UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA

ALIS DEMA
MĂRIOARA CORNIANU
CODRUȚA LĂZUREANU
ADRIAN VĂDUVA
AURA JURESCU
BIANCA NATARÂȘ
ADELINA VIDAC
SORINA TĂBAN
ANCA MUREȘAN
REMUS CORNEA
OCTAVIA VIȚA
ROBERT BARNA
IOANA HURMUZ

MORFOPATOLOGIE GENERALĂ

Ediția a doua, revizuită și adăugită

MANUALE

Editura „Victor Babeș"
Timișoara, 2026

Editura „Victor Babeş”
Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara
Tel./Fax 0256 495 210
e-mail: evb@umft.ro
https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: MANUALE
Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruța Șoica
Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Referent științific: Prof. univ. dr. Cătălin Marian

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026
Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-672-8

CUPRINS

INTRODUCERE ÎN PATOLOGIE 9
DEFINIȚIE 9
SCURT ISTORIC AL PATOLOGIEI 9
RAMURI ALE PATOLOGIEI 10
METODE DE STUDIU ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ 11
BIOPSIA (diagnosticul histopatologic) 11
CITOLOGIA 14
AUTOPSIA 15
ROLUL HISTOPATOLOGIEI ÎN MEDICINA MODERNĂ 17

I. ALTERĂRI CELULARE ȘI TISULARE 18
ALTERĂRILE CELULARE REVERSIBILE 19
MODIFICĂRILE CELULARE DE ADAPTARE 19
ATROFIA 20
HIPERTROFIA 21
HIPERPLAZIA 22
METAPLAZIA 24
DISPLAZIA 25
ALTERĂRILE PRIN STOCARE ANORMALĂ DE SUBSTANȚE 26
ALTERĂRI PRODUSE PRIN TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI LIPIDELOR 26
ALTERAREA HIALINĂ 30
ALTERAREA MUCINOASĂ ȘI MUCOIDĂ 31
ALTERAREA FIBRINOIDĂ 32
ALTERAREA AMILOIDĂ (AMILOIDOZA) 32
ALTERĂRI PRIN DEPUNEREA CRISTALELOR DE URAT 36
ALTERĂRI PRIN VARIAȚIA DEPUNERILOR DE CALCIU 37
PIGMENȚII 39
Pigmenții exogeni 39
Pigmenții endogeni 39
ALTERĂRILE CELULARE IREVERSIBILE (NECROZA ȘI APOPTOZA) 45
APOPTOZA 45
NECROZA 46
NECROZA DE COAGULARE 46
NECROZA DE LICHEFACȚIE 46
NECROZA GRASĂ (CITOSTEATONECROZA) 47
NECROZA CAZEOASĂ 47
GANGRENA 48

II. INFLAMAȚIA 49
PRINCIPALELE REACȚII DIN CURSUL PROCESULUI INFLAMATOR 50
INFLAMAȚIA ACUTĂ 54
INFLAMAȚIA CRONICĂ (INFLAMAȚIA PROLIFERATIVĂ) 58

CARACTERELE MORFOLOGICE ALE INFLAMAȚIEI CRONICE 59
CLASIFICAREA INFLAMAȚIILOR CRONICE (PROLIFERATIVE) 61
INFLAMAȚIA TUBERCULOASĂ 62
INFLAMAȚIA SIFILITICĂ 68
ACTINOMICOZA 72
INFLAMAȚIILE PARAZITARE 72
PARTICULARITĂȚILE INFLAMAȚIILOR VIRALE 73
PROCESELE DE REGENERARE, REPARARE ȘI FIBROZĂ 73

III. TUMORILE (NEOPLASMELE, NEOPLAZIILE) 77
CARACTERELE BIOMORFOLOGICE GENERALE ALE TUMORILOR BENIGNE 78
CARACTERELE BIOMORFOLOGICE GENERALE ALE TUMORILOR MALIGNE 79
MARKERII TUMORALI 81
INVAZIA ȘI METASTAZAREA TUMORALĂ 84
EFECTELE CLINICO-BIOLOGICE ALE TUMORILOR 89
DIAGNOSTICUL MORFOLOGIC AL TUMORILOR 90
DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL TUMORILOR 91
CRITERIILE DE APRECIERE A PROGNOSTICULUI, DE GRADARE ȘI DE STADIALIZARE ÎN CANCER 91
STĂRILE PRECANCEROASE DOBÂNDITE 94
CARCINOMUL INTRAEPITELIAL 95
PRINCIPALELE TIPURI DE TUMORI BENIGNE ȘI MALIGNE 95
TUMORILE ȚESUTULUI EPITELIAL 97
TUMORILE ȚESUTURILOR MOI (TUMORI MEZENCHIMALE) 102
TUMORILE ȘI LEZIUNILE PSEUDOTUMORALE DEZVOLTATE DIN ȚESUTUL CONJUNCTIV COMUN 103
TUMORILE ȚESUTULUI ADIPOS 104
TUMORILE ȚESUTULUI CARTILAGINOS 105
TUMORILE ȚESUTULUI OSOS 106
TUMORILE ȚESUTULUI MUSCULAR 108
TUMORILE VASELOR SANGUINE 109
TUMORILE VASELOR LIMFATICE 111
TUMORILE ȚESUTULUI PIGMENTAR MELANIC 112
TUMORILE TROFOBLASTULUI FETAL 114
TUMORI EMBRIONARE (DISEMBRIOPLAZICE) 114
TUMORILE ȚESUTULUI LIMFORETICULAR 115
TUMORILE MĂDUVEI OSOASE HEMATOPOIETICE 123
PLASMOCITOAMELE 123
LEUCEMIILE 125
LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ (LLA) 126
LEUCEMIA MIELOIDĂ / MIELOBLASTICĂ ACUTĂ (LMA) 128
LEUCEMIA MIELOIDĂ / CRONICĂ (LMC) 129
LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ (LLC) 131

ETIOPATOGENEZA TUMORILOR 133
IV. TULBURĂRILE CIRCULATORII 141
HIPEREMIA 141
HEMORAGIA 146
TROMBOZA 148
EMBOLIA 154
ISCHEMIA 157
INFARCTUL 159
TULBURĂRILE CIRCULAȚIEI LIMFATICE 163
EDEMUL 164
ȘOCUL 165
V. NOȚIUNI DE IMUNOPATOLOGIE 167
ALTERĂRI TISULARE MEDIATE IMUNOLOGIC 167
REACȚIILE IMUNE FAȚĂ DE ȚESUTURILE ȘI ORGANELE TRANSPLANTATE 170
BOLI IMUNODEFICITARE 172
SINDROMUL IMUNODEFICIENȚEI DOBÂNDITE (SIDA) 173
BIBLIOGRAFIE 175

PREFAȚĂ

Anatomia patologică (*patologia*, denumită în trecutul academic al universității noastre, *morfopatologie*) reprezintă una dintre disciplinele medicale de bază / fundamentale pe care se clădește educația profesională a viitorilor medici.

În al treilea-lea an de pregătire în studierea medicinei se face trecerea de la însușirea modului în care se structurează și funcționează corpul uman sănătos la înțelegerea a ceea ce se întâmplă atunci când țesuturile organizate în aparate și sisteme se deteriorează, se adaptează sau se repară singure. Anatomia patologică este puntea care leagă științele fundamentale medicale de practica clinică, având corespondent în spitalele clinice din întreaga rețea spitalicească din România și din lume.

Materialul de curs a fost revizuit și actualizat de actualul colectiv al Catedrei de Anatomie Patologică, oferind un ghid clar, structurat și modern al cauzelor, mecanismelor și modificărilor structurale care apar în cursul bolilor.

Scopul acestui material, dedicat părții generale a anatomiei patologice, este de a pune la dispoziția studentului medicinist un cadru conceptual solid, care să faciliteze înțelegerea proceselor patologice complexe și să îl pregătească atât pentru stagiile clinice, cât și pentru cercetarea medicală.

Deși acest material este conceput în principal ca un ghid pentru studenții din anul al treilea la Medicină, el constituie, de asemenea, o sursă de referință utilă pentru medicii rezidenți în Anatomie Patologică, pentru personalul de laborator și pentru toți cei care doresc să își actualizeze cunoștințele privind principiile fundamentale ale patologiei umane.

Exprimăm sincera noastră recunoștință foștilor membri ai Disciplinei de Morfopatologie/Catedrei de Anatomie patologică. Dedicarea și contribuția lor la elaborarea edițiilor anterioare au pus bazele acestei ediții actualizate.

Ne dorim ca acest curs să le ofere studenților, odată cu trecerea la etapa clinică a pregătirii medicale, un suport solid pentru înțelegerea și aplicarea practică a cunoștințelor dobândite.

Timișoara, septembrie 2026

Prof. Univ. Dr. Alis Dema

Șef al Catedrei universitare Anatomie patologică,
Director al Departament II: Morfologie microscopică

LISTA DE ABREVIERI

AA – Albastru Alcian

ACTH – hormone adrenocorticotrop AFP – α-fetoproteină

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ARNm – acid ribonucleic mesager

AT – Albastru de Toluidină

ATP – adenozin trifosfat

CagA – gena A asociată citotoxinei

CEA – antigenul carcinoembrionic

CIN – cervical intraepithelial neoplasia – neoplazie intraepitelială cervicală

CK – citokeratine

EBV – virusul Epstein-Barr

EGFR – receptorul factorului epidermal de creștere

FISH – hibridizare fluorescentă in situ

FSH – hormon foliculostimulant

GFAP – proteina acidă fibrilară glială

hCG – gonadotropina corionică umană

HE – hematoxilină-eozină

HHV-8 – herpesvirusul uman 8

HIV – virusul imunodeficienței umane

HLA – human leukocyte antigen

HPV – virusul papilomatos uman

H-SIL – high grade squamous intraepithelial lesion – leziune epitelială scuamoasă de grad înalt

HTLV-1 – virusul limfotrop uman al celulelor T-1

IDR – intradermoreacția

IHC – imunohistichimic

IMC – indicele de masă corporală

INSM1 – insulinoma-associated protein 1

LCA – antigenul comun leucocitar LDH – lactat dehidrogenaza

LLA – leucemia limfoblastică acută

LLC – leucemia limfocitică cronică

LMA – leucemia mieloidă acută

LMC – leucemia mieloidă cronică

L-SIL – low grade squamous intraepithelial lesion – leziune epitelială scuamoasă de grad jos

MALT – Mucosal Associated Lymphoid Tissue – țesut limfoid asociat mucoaselor

ME – microscopie electronică

MGG – May Grünwald Giemsa

MPO – mieloperoxidaza

NK – natural killer

NOS – not otherwise specified – fără altă specificație

NSE – enolaza neuronal specifică

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PAP-testul – testul Babeș-Papanicolau

PAS – Periodic Acid Schiff

PCNA – antigenul nuclear de proliferare celulară

PCR – polimerizare în lanț

PLAP – fosfataza alcalină placentară

PMNn – polimorfonucleare neutrofile

PNET – tumora neuroectodermală primitivă

PSA – antigen specific prostatic

PSAP – fosfataza acidă prostatică specifică

raport N/C – raport nucleo-citoplasmatic

SIDA – sindromul imunodeficienței dobândite

SNC – system nervos central

STH – hormon somatotrop

TdT – transferaza deoxinucleotidil terminală

TNM – tumor, node, metastasis – tumoră, limfonodul, metastază

TSH – hormon tireotrop

UICC – International Union Against Cancer

vHL – Boala von Hippel-Lindau

INTRODUCERE ÎN PATOLOGIE

Motto:

″Your practice of medicine will be as good as your understanding of pathology″.

Sir William Osler

DEFINIȚIE

Morfopatologia/Anatomia patologică/Patologia (*pathos* – boală, suferință *și logos* – știință) este o ramură importantă a științelor medicale care studiază modificările structurale produse în organism în cursul diverselor boli. Aceste modificări variază de la alterări la nivel molecular până la modificări sesizabile cu ochiul liber. Anatomia patologică (patologia, morfopatologia) reprezintă o disciplină de bază a medicinei care face legătura între disciplinele preclinice și cele clinice, reprezentând o verigă importantă în stabilirea diagnosticului care trebuie să fie unul complex:

- etiologic (cauza bolii);
- patogenic (mecanismele de producere a bolilor);
- morfologic (alterările structurale);
- funcțional (semnificația clinică).

Stabilirea diagnosticului morfopatologic se realizează prin examinarea modificărilor sesizabile cu ochiul liber (macroscopic) sau cu ajutorul unui microscop (microscopic).

Patologul stabilește diagnosticul unor boli sau procese patologice și poate furniza informații valoroase referitoare la ***evoluție***, ***tratament, prognostic și prevenție.***

SCURT ISTORIC AL PATOLOGIEI

Patologia, ca parte integrantă a științelor medicale, a evoluat de-a lungul secolelor, în strânsă interdependență cu alte ramuri medicale. Dezvoltarea sa a cunoscut diverse etape până la stadiul actual al patologiei moderne. Se cunosc patru etape majore în evoluția patologiei, dar practic patologia a început să se dezvolte ca știință începând cu perioada Renașterii, odată cu introducerea autopsiei ca metodă de studiu în medicină. Disecția corpului uman a fost începută de către *Vesalius* (1514-1564), de numele căruia se leagă autopsierea criminalilor executați. Prin examenul autopsic s-a încercat înțelegerea semnelor și

simptomelor observate de medici în timpul vieții pacienților și corelarea acestora cu modificările observate post-mortem.

În ciuda progreselor izolate, dar semnificative, realizate după epoca Renașterii, medicina a rămas tributară credințelor perimate și sistemelor sociale puțin propice progresului științelor medicale. Chiar dacă unii dintre ei au fost celebri, „chirurgii-bărbieri" care realizau autopsiile au fost interzișsi la sfârșitul secolului al XVII-lea. Astfel, a fost necesară dezvoltarea unor metode noi de observație și de diagnostic.

În secolele XVII și XVIII, *Malpighi*, „părintele histologiei", cel care a introdus microscopul în studiul patologiei și *Morgagni,* cel care a introdus pentru prima dată conceptul de corelații clinico-patologice, au avut un rol important în dezvoltarea cunoștințelor de patologie.

Începutul secolului al XIX-lea reprezintă un punct de referință în evoluția patologiei. În 1799, *Bichat* a publicat *"Traité des membranes"*. Acest tratat, care a constituit o lucrare fundamentală de anatomie patologică, a inițiat o nouă viziune asupra anatomiei, autorul lui fiind primul care a descris organele ca fiind formate din mai multe tipuri de țesuturi. Tot el a fost cel care a divizat patologia în patologie generală și patologie sistemică.

În 1819, *Laennec* a publicat un tratat în care a pus bazele auscultației, dezvoltând primul instrument de tipul stetoscopului. Această nouă metodă, alături de percuție, a adus contribuții valoroase la investigarea unor organe interne ale căror modificări s-au dovedit strâns corelate cu modificările observate în urma autopsiei.

Studiul patologiei a cunoscut o dezvoltare remarcabilă la mijlocul secolului al XIX-lea, prin contribuția importantă adusă de patologul german Rudolf Virchow, considerat părintele patologiei celulare, cel care a introdus termenul de „patologie celulară" și histopatologia ca metodă de investigație și diagnostic. Elevul său, Julius Cohnheim, a fost cel care a introdus pentru prima dată conceptul de examen extemporaneu (metodă de examinare și diagnostic prezumtiv rapid, care se desfășoară în timp ce pacientul se află pe masa de operație).

Începând cu mijlocul secolului XX, patologia cunoaște o dezvoltare remarcabilă, odată cu introducerea unor noi subspecialități, bazate pe tehnici de studiu noi și moderne, dintre care biologia moleculară deține un rol important.

RAMURI ALE PATOLOGIEI

Patologia umană este în mod convențional clasificată în **Morfopatologie** (**Patologie) generală**, care se ocupă cu studiul substratului morfologic al bolilor și **Morfopatologie (Patologie) specială,** care include studiul amănunțit al bolilor, în funcție de sistemele și organele afectate.

În funcție de modalitatea de practică intraspitalicească, patologia se clasifică în:

- **anatomie patologică**, care include *histopatologia* (studiul alterărilor histologice ale țesuturilor) și *citopatologia* (ramură în care diagnosticul se obține prin studiul celulelor individuale) și
- **patologie clinică**, care include microbiologia, hematologia, imunopatologia și biochimia clinică.

METODE DE STUDIU ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

Anatomia patologică este o disciplină esențial vizuală. Examenele macroscopic și microscopic reprezintă metodele de bază ale patologului. Acesta evaluează și interpretează, de obicei cu ajutorul microscopului, modificările tisulare/celulare, obținând informații utile pentru precizarea unui diagnostic și, eventual, pentru precizarea cauzelor bolii și a evoluției clinico-biologice a acesteia.

Există trei metode de studiu de bază folosite în anatomia patologică:

1. biopsia (diagnosticul histopatologic);
2. citologia;
3. autopsia.

BIOPSIA (diagnosticul histopatologic)

Biopsia reprezintă prelevarea unei probe de țesut din corpul uman pentru a fi supusă examinării. Această probă (țesutul respectiv) va fi examinată cu ajutorul microscopului pentru un diagnostic de acuratețe.

Tipuri de biopsie:

- biopsie incizională: sunt prelevate fragmente mici de țesut din leziune pentru diagnostic;
- biopsie excizională: se prelevează și se îndepărtează toată leziunea identificată, cu valoare diagnostică, dar și terapeutică;
- endobiopsia: se recoltează fragmente tisulare mici, cu ajutorul endoscopului;
- puncția-biopsie cu acul: se extrag cilindri de țesut;
- biopsia extemporanee: este prelevat un fragment din leziune, în timpul intervenției chirurgicale, pentru un diagnostic rapid al leziunii.

Procesarea țesuturilor

Fragmentele de țesut prelevate pentru diagnostic histopatologic trebuie procesate în laboratorul de anatomie patologică pentru a obține blocurile de parafină și, în final, lamele care vor fi analizate folosind microscopul optic. Pentru a atinge acest obiectiv sunt parcurse următoarele etape:

Etapa prelaborator:

– țesutul prelevat trebuie transportat cât mai repede în laboratorul de anatomie patologică; de aceea, laboratorul trebuie să fie amplasat în apropierea unităților de chirurgie, endoscopie etc.;

– pentru transport se utilizează recipiente de plastic în care se introduce piesa și o cantitate suficientă de soluție fixatoare;

– scopul fixării pieselor este acela de a păstra permanent țesutul și celulele într-o stare cât mai apropiată de cea din timpul vieții și de a preveni autoliza, prin inactivarea oricărei activități enzimatice, de aceea orice țesut trebuie „fixat" cât mai repede după prelevarea din corpul uman;

– orice piesă nefixată trebuie trimisă **imediat** în laboratorul de anatomie patologică;

– soluția fixatoare utilizată pe scară largă este formaldehida (formol neutru tamponat 10%).

Examenul macroscopic

– în laboratorul de anatomie patologică, piesa (fragmentul de țesut - biopsia) trimisă este examinată de către patolog, medicul rezident sau de către asistent;

– examenul macroscopic constă în *descrierea* specimenului (formă, aspect, culoare, dimensiuni, consistență), *orientarea* (plasarea în poziție naturală - dacă se cunoaște) și *secționarea* în fragmente mai mici (maxim 2/1 cm și 0,4 cm grosime) pentru a fi așezate în casete de plastic care au rolul de a „ține" piesa în timpul includerii în parafină. Aceste casete sunt ținute inițial în fixator.

Includerea în parafină

– țesutul fixat trebuie procesat și plasat într-un mediu de suport pentru a putea fi tăiat în secțiuni mici, de ordinul micronilor (3-10 μ, de obicei 4 μ);

– în acest sens, se folosește de rutină „includerea în parafină" (țesutul este infiltrat cu parafină), deoarece parafina are o densitate asemănătoare cu țesutul uman;

– țesutul fixat conține apă, de aceea nu poate fi infiltrat direct cu parafină; îndepărtarea apei din țesuturi (*deshidratarea*) se realizează prin imersionarea piesei în băi de alcool cu concentrație crescătoare (de la 70% la 100%); următorul pas (*clarefierea*) este necesar pentru îndepărtarea alcoolului din țesut, cu ajutorul unei substanțe miscibile cu mediul de includere (parafina); de obicei se folosește xilen sau toluen;

– procesul de includere în parafină se realizează automat în laboratoarele cu număr mare de biopsii.

Secționarea, colorarea și montarea

– din blocul de parafină obținut se realizează secțiuni subțiri care vor fi întinse pe lame și apoi colorate; secționarea se face cu ajutorul microtomului, un

aparat care ține fixat blocul de parafină și care are un cuțit (lamă) extrem de fin și ascuțit;

– secțiunile tăiate și întinse pe lamă vor fi „deparafinate", pentru îndepărtarea parafinei din țesuturi și pentru a permite coloranților, care sunt solubili în apă, să penetreze țesuturile; acest proces se realizează prin imersionarea lamelor cu secțiuni în băi de alcool cu concentrație descrescătoare, iar în final în apă;

– colorația uzuală pentru diagnosticul histopatologic este Hematoxilină – eozină (HE); alte colorații poartă de obicei numele de colorații „speciale" și sunt folosite în situații specifice, în funcție de diagnostic;

– în final, secțiunea colorată este acoperită cu o lamelă, în scop de protecție (lamele se păstrează ani de zile) și pentru îmbunătățirea imaginii microscopice.

Examenul extemporaneu prezintă următoarele caracteristici:

– se efectuează în timpul intervențiilor chirurgicale;

– se realizează prin înghețarea rapidă a fragmentului tisular proaspăt, nefixat în prealabil, într-un mediu de includere, cu ajutorul criostatului, aparat frigorific prevăzut cu microtom și menținut de regulă la aproximativ −20 până la −30 °C ; țesutul înghețat este apoi secționat, colorat și examinat microscopic.

– urmărește un diagnostic simplu: benign/malign, prezența/absența unei leziuni sau statusul marginilor de rezecție;

– timp necesar: aproximativ 20 minute;

– necesită experiență, cunoștințe și o decizie rapidă;

– se completează de obicei cu „diagnosticul la parafină".

Colorații utilizate în anatomia patologică

– colorația morfologică uzuală (HE);

– colorații histochimice (exemple: PAS - Periodic Acid Schiff, AA - Albastru Alcian, AT - Albastru de Toluidină, Scharlach, Roșu de Congo);

– colorații imunohistochimice;

– colorații citologice (exemple: Papanicolaou, APT - Drăgan, MGG - May Grünwald Giemsa).

Microscopia electronică

Aplicațiile microscopiei electronice în patologie au început în anii 1960, odată cu îmbunătățirea rezoluției, comparativ cu microscopia optică. Scopul acestei tehnici este identificarea histogenezei și diferențierii celulare. Are un rol limitat în diagnosticul tumorilor, de aceea este utilizată în prezent în cercetare și în patologia renală (de exemplu, în bolile glomerulare).

Imunohistochimia

Imunohistochimia a fost introdusă ca metodă de lucru în patologie începând cu anii 1980 și a cunoscut o dezvoltare remarcabilă odată cu descoperirea anticorpilor monoclonali. Tehnica se bazează pe proprietatea anticorpilor de a se lega specific de antigenele celulare. Legarea ulterioară a unui astfel de anticorp de un marcator fluorescent, radioactiv sau enzimatic permite identificarea unor substraturi specifice în secțiunile tisulare sau citologice. Această metodă și-a dovedit utilitatea mai ales în diagnosticul și clasificarea tumorilor (în special a tumorilor slab diferențiate sau cu origine necunoscută), în evaluarea ratei de proliferare celulară a tumorilor, precum și în evidențierea și cuantificarea unor markeri cu valoare terapeutică și predictiv-prognostică (de exemplu, determinarea receptorilor hormonali în carcinoamele mamare).

Patologia moleculară

Patologia moleculară a cunoscut o dezvoltare remarcabilă în ultimii ani și tinde să intre în rutina diagnosticului histopatologic, fiind utilizată pe scară largă în cercetare. Unele metode urmăresc identificarea expresiei unor gene specifice (în locul identificării proteinelor corespunzătoare) prin extragerea ARNm din celule sau prin localizarea lor „in situ", prin tehnici de hibridizare. Astfel, se poate detecta expresia anormală a unor gene responsabile de proliferarea tumorală.

Raportul patologic (buletinul histopatologic)

Raportul patologic reprezintă un act medical important care conține diagnosticul și stadializarea patologică a leziunii, acolo unde aceasta este necesară, fiind extrem de util clinicienilor care-și orientează conduita terapeutică în funcție de datele din acest raport/buletin. Trebuie să fie un document concis, care să prezinte aspectele macro- și microscopice relevante pentru caz, focusându-se pe diagnostic și stadializare (când aceasta se impune).

CITOLOGIA

Citologia studiază structura celulelor, compoziția lor și interacțiunea acestora cu alte celule în mediul în care există. Citopatologia analizează celulele pentru a oferi un diagnostic prezumtiv de boală. Spre deosebire de histologie, care oferă, alături de informații privind aspectul celulelor, și date referitoare la arhitectură, în citologie se analizează caracterele individuale ale celulelor.

Pe scurt, principalele *trăsături și avantaje ale citologiei* sunt:

- examinează, cu ajutorul microscopului, celule provenite din țesuturi sau fluide, pentru a stabili natura lor;
- analizează structura celulară în vederea stabilirii unui diagnostic;
- scopul principal este de a stabili dacă leziunea este benignă sau malignă, dar poate face distincția:

– normal vs. inflamație vs. neoplazie;
– inflamație specifică vs. nespecifică;
– oferă un diagnostic prezumtiv, NU înlocuiește diagnosticul histopatologic;
– este o metodă simplă, ieftină, repetabilă, iar materialul citologic este ușor de prelevat;
– nu utilizează descriere macroscopică;
– nu poate realiza stadializarea leziunilor;
– nu oferă, cu unele excepții, date despre prognostic sau terapie;
– un rezultat citologic negativ pentru tumoră (fără celule cu caractere de malignitate) NU exclude existența tumorii;
– pentru o interpretare corectă sunt necesare date clinice: sex, vârstă, localizarea leziunii, tipul prelevatului, modalitatea de recoltare etc;
– PAP-testul (testul Babeș-Papanicolau) este una din cele mai importante metode citologice;
– se pot folosi metode speciale de colorare.

Dezavantajele citologiei. Examenul citologic nu permite întotdeauna:
– localizarea leziunii neoplazice;
– diferențierea leziunilor invazive de cele preinvazive;
– diferențierea modificărilor reactive de cele displazice sau neoplazice;
– determinarea tipului tumoral.

Tipuri de citologie:
– exfoliativă (vaginală, urinară, din spută, a seroaselor);
– puncția aspirativă cu ac fin, utilizată în:
  - diagnosticul tumorilor palpabile sau evidente imagistic;
  - tumori mamare, prostatice, tiroidiene, de glande salivare, pulmonare;
  - tumori localizate profund (puncția este realizată sub ghidaj ecografic sau computer-tomografic);
– citologia sângelui și a lichidului cefalo-rahidian.

AUTOPSIA

Autopsia (denumită și necropsie) reprezintă o continuare și completare, după moarte, a studiului bolii. Este o procedură chirurgicală specială, efectuată asupra unui cadavru, de către un personal calificat. Scopul autopsiei este de a stabili cauza și mecanismul morții, precum și modificările patologice existente în timpul vieții. Această metodă constă în cercetarea pe cadavru a leziunilor din cadrul diferitelor procese patologice, cu stabilirea morfopatogenezei și tanatogenezei, pe baza leziunilor găsite în organe și țesuturi, coroborate cu datele clinico-radiologice și de laborator.

Necropsia este un act medical semnificativ, cu triplă importanță:

- diagnostică;
- didactică;
- științifică.

Etapele desfășurării necropsiei

După constatarea decesului, cadavrul este transportat la morga spitalului (după 2 ore de la deces), însoțit de foaia de observație clinică (completată cu diagnosticul clinic și epicriza) și de actul de comunicare a decesului. Necropsia se efectuează după minim 6 ore de la momentul decesului.

Timpii premergători fiecărei necropsii sunt:

- măsuri de protecție individuală;
- identificarea cadavrului;
- pregătirea instrumentarului și a materialului necesar necropsiei;
- studierea foii de observație clinică.

Timpii necropsiei propriu-zise:

- fiecare necropsie începe cu identificarea **semnelor morții reale** (constatarea modificărilor cadaverice):
    - *modificări cadaverice precoce:*
        - răcirea cadavrului;
        - deshidratarea sau pergamentarea cadavrului;
        - rigiditatea cadaverică;
        - relaxarea musculaturii și articulațiilor;
        - lividităţile (petele) cadaverice;
    - *modificări cadaverice tardive:*
        - distructive (petele cadaverice de putrefacție);
        - conservatoare (mumificarea, lignificarea, saponificarea).
- examenul extern al cadavrului:
    - stabilirea tipului constituțional;
    - examenul extern general se realizează prin observarea aspectului exterior al cadavrului și identificarea tuturor leziunilor prezente (de exemplu răni, echimoze, hemoragii, intervenții chirurgicale anterioare sau recente, icter etc.);
    - examenul extern pe regiuni.
- examenul după deschiderea cadavrului:
- se deschide cadavrul și se realizează inspecția in situ a cavităților, țesuturilor și a organelor;
- necropsia organelor diferitelor regiuni anatomice: organele vor fi examinate atât pe suprafața externă, cât și pe suprafața de secțiune, fiind notate orice modificări patologice;

– pentru examenul histopatologic se prelevează fragmente tisulare din organele majore, precum și din cele care prezintă modificări;
– coaserea cadavrului.

După terminarea necropsiei, se inventariază toate leziunile, se realizează ierarhizarea acestora și se stabilește cauza morții. Se completează protocolul de necropsie și certificatul de deces, ambele reprezentând documente cu valoare medico-legală.

ROLUL HISTOPATOLOGIEI ÎN MEDICINA MODERNĂ

Cu toate că în prezent asistăm la o dezvoltare remarcabilă a tehnicilor imagistice și de laborator, acestea fiind metode complementare în stabilirea diagnosticului, examenul histopatologic rămâne de bază în stabilirea originii unui proces patologic și a unui diagnostic cert. Acest rol este în mod special important în cazul pacienților care prezintă o masă tumorală cu natură și/sau origine incertă, dar și în stadializarea și managementul terapeutic al pacienților cu tumori maligne. Practic, orice țesut sau fragment tisular prelevat de la pacienți trebuie examinat histopatologic. Cunoașterea și înțelegerea patologiei este extrem de importantă, atât pentru studenți cât și pentru medicii specialiști, întrucât facilitează înțelegerea „limbajului" utilizat pentru redactarea buletinelor histopatologice. Mai mult, odată cu dezvoltarea noilor tehnici de investigare și cu înțelegerea mecanismelor moleculare ale bolilor, patologia rămâne o verigă esențială în abordarea complexă, multidisciplinară a fiecărui pacient, în vederea instituirii unei terapii adecvate, personalizate.

I. ALTERĂRI CELULARE ŞI TISULARE

Celulele organismului uman sunt programate genetic să funcţioneze într-un spectru relativ îngust de modificări metabolice, de specializare şi de diferenţiere. Toate celulele dispun de mecanisme eficiente care le permit răspunsul adecvat şi integrarea activă la solicitările permanente ale mediului lor de viaţă, fiind astfel capabile să îşi menţină o stare stabilă, numită **homeostazie**. Anumiţi stimuli patologici pot determina **modificări celulare adaptative**, prin care celula atinge o nouă stare stabilă, menţinându-şi viabilitatea, dar modificându-şi morfologia şi funcţia. Atunci când capacitatea de adaptare a celulei este depăşită, apar **alterări celulare**. Dacă stresul este îndepărtat la timp sau celula rezistă agresiunii, alterările sunt *reversibile*, iar celula îşi restabileşte complet integritatea structurală şi funcţională. În condiţiile unui stres sever, alterările devin *ireversibile* şi pot conduce, în cele din urmă, la moartea celulei (Fig. I.1).

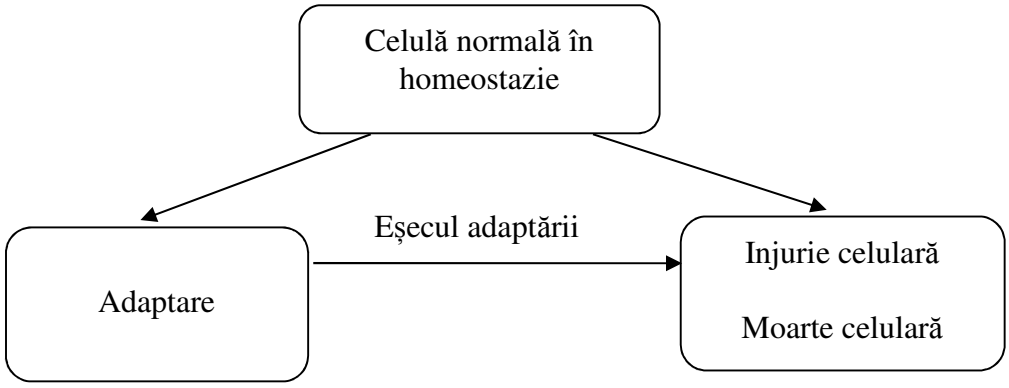


Fig. I.1 Răspunsul celulei la injurii

Modificările celulare adaptative, alterările celulare reversibile sau ireversibile şi moartea celulară pot fi privite ca etape ale procesului progresiv de pierdere a funcţiei şi a structurii normale a celulei. Moartea celulară reprezintă punctul final al injuriilor celulare şi poate fi provocată de ischemie, infecţii, toxine sau reacţii imune. Moartea celulară cuprinde două modalităţi distincte de producere: necroza şi apoptoza. Necroza este moartea patologică a celulei, secundară unor leziuni de cauze diferite (ischemică, toxică, infecţioasă). Apoptoza reprezintă moartea programată a celulei, cu rol în eliminarea celulelor nedorite în timpul dezvoltării embriologice sau a celulelor îmbătrânite.

Alte injurii asupra celulelor pot produce modificări celulare distincte faţă de cele deja menţionate. Celulele expuse la stimuli cronici subletali pot dezvolta o serie de **alterări subcelulare.** În cursul dezechilibrelor metabolice, pot fi acumulate intracelular sau extracelular substanţe de natură proteică, lipidică sau carbohidraţi. Îmbătrânirea celulară este, de asemenea, asociată cu modificări funcţionale şi morfologice specifice.

ALTERĂRILE CELULARE REVERSIBILE

Alterările celulare acute sunt produse prin perturbarea mediului ionic celular, prin creşterea concentraţiei de Na^+ şi retenţia consecutivă a apei, concomitent cu eliminarea în exces a K^+. Aceste alterări au, de obicei, un caracter reversibil şi sunt caracterizate prin creşterea volumului celular. Modificările apar ca urmare a deteriorării mecanismelor care reglează volumul celular prin controlul ionilor din citoplasmă (permeabilitatea membranei celulare pentru Na^+, funcţionarea pompei de Na+ şi sinteza ATP-ului, care furnizează energia necesară pentru pompa de Na^+). Acumularea intracelulară a Na+ determină pătrunderea pasivă a apei în celulă, iar aceasta se tumefiază. Din cauza modificărilor care stau la baza lor, aceste alterări celulare acute mai sunt denumite şi *distrofii hidro-protidice.*

Etiologia lor este variată: substanţe toxice chimice şi biologice, infecţii virale sau microbiene, ischemie, căldură sau frig în exces. Sunt afectate cu predilecţie organele cu metabolism activ (ficatul, rinichii, miocardul şi, mai rar, sistemul nervos central). Din punct de vedere morfologic, aceste organe devin mărite în volum şi greutate, destinse şi sub tensiune, dar cu consistenţă scăzută şi friabile. Pe suprafaţa de secţiune au un aspect umed, palid, translucid, comparat uneori cu carnea fiartă sau opărită.

Pe baza aspectului microscopic al procesului lezional, observat în microscopia optică, se pot identifica următoarele modificări:

- **Tumefierea/alterarea hidropică**, în care celule sunt mărite în volum, cu citoplasma clară, palidă, membrana celulară bine conturată; nucleul îşi păstrează aspectul şi topografia normală. Excesul de apă se acumulează preferenţial în cisternele reticulului endoplasmatic (RE), care apar mult lărgite. Tumefierea hidropică se identifică frecvent la nivelul ficatului.
- **Alterarea vacuolară** se întâlneşte în ischemia acută, după perfuzii cu soluţii hipertone de glucoză, în hipopotasemii şi se caracterizează în special prin tumefierea mitocondriilor. Citoplasma are un aspect vacuolar, cu vacuole inegale, slab delimitate. Colorațiile pentru glicogen, lipide şi mucus sunt negative. Nucleii, bine coloraţi şi structuraţi, sunt un indiciu al reversibilităţii leziunii.

MODIFICĂRILE CELULARE DE ADAPTARE

Sub acţiunea persistentă a diferiţilor agenţi din mediul înconjurător, celulele prezintă tendinţa de adaptare, manifestată printr-o serie de modificări, în mare parte reversibile odată cu încetarea solicitării respective. Printre răspunsurile adaptative majore se numără atrofia, hipertrofia, hiperplazia, metaplazia şi displazia.

ATROFIA

Atrofia reprezintă un proces adaptativ în urma căruia are loc reducerea volumului și a funcției unei celule (sau a unui organ), ca răspuns la reducerea ofertei energetice sau a solicitării funcționale, proces care poate culmina cu moartea celulară. Odată cu restabilirea condițiilor normale de funcționare, celula atrofiată este capabilă să-și reia activitatea, iar dimensiunile sale revin la normal, cu restabilirea funcțiilor specializate.

În celula atrofiată, masa citoplasmatică este redusă și organitele simplificate, rărite. Unele resturi celulare din vacuolele de autofagie persistă sub forma corpilor reziduali (de exemplu, lipofuscina sau pigmentul de uzură).

Atrofia viscerelor este determinată de reducerea volumului și/sau a numărului de celule specializate care alcătuiesc țesutul/organul respectiv. Paradoxal, un organ atrofiat își poate păstra uneori volumul normal prin substituirea celulelor atrofiate cu țesut conjunctiv sau adipos.

Atrofia poate fi clasificată ca fiziologică sau patologică și poate fi localizată sau generalizată.

Exemplele de atrofii **fiziologice** includ atrofia ductelor mülleriene și wolffiene, precum și atrofia ductului tireoglos în perioada fetală, atrofia și dispariția vaselor ombilicale și a canalului arterial după naștere, atrofia timusului după pubertate, atrofia uterului și a glandelor mamare după menopauză, atrofia de senescență etc. Atrofia de senescență reprezintă un exemplu de atrofie fiziologică generalizată care afectează întregul organism. Aceasta este mai pronunțată la nivelul creierului, ficatului, cordului, pielii și al oaselor, unde structurile își reduc volumul, dar își păstrează, în general, forma.

Viscerele atrofiate prezintă o colorație brună datorită acumulării de lipofuscină, așa cum se observă, de exempu, în atrofia brună a miocardului.

Atrofiile **patologice** pot fi clasificate ca generalizate, afectând întregul organism, sau localizate.

Atrofiile *generalizate* apar în contextul stărilor de inaniție, tulburărilor cronice de digestie și absorbție, infecțiilor cronice, afecțiunilor neoplazice, expunerii prelungite la substanțe toxice etc. sau în anumite boli endocrine, cum ar fi cașexia hipofizară și cea tiroidiană.

Atrofiile *localizate* pot avea multiple cauze:

– Atrofia prin inactivitate reprezintă cea mai frecventă formă de atrofie localizată. Aceasta apare, de exemplu, după imobilizarea prelungită a unui membru într-un aparat gipsat sau în condiții de repaus prelungit la pat. În aceste situații, celulele musculare se atrofiază, iar masa musculară se reduce, dar, după reluarea activității motorii, mușchii își recapătă funcția și dimensiunile normale. Un alt exemplu de atrofie prin inactivitate este atrofia alveolei dentare după extracția sau pierderea dintelui, precum și atrofia unor glande, cum ar fi glanda salivară sau pancreasul, ca urmare a obstrucției ductelor excretoare.

– Atrofia prin ischemie, determinată de reducerea aportului de oxigen și substanțe nutritive, este relativ frecvent întâlnită. Un exemplu tipic este atrofia miocardului care apare în condițiile îngustării lumenului arterelor coronare.
– Atrofia prin compresiune, considerată o variantă a atrofiei ischemice, este determinată de comprimarea organelor sau țesuturilor, ceea ce afectează vasele sanguine aferente. Exemple relevante includ atrofia parenchimului renal în hidronefroză, atrofia țesuturilor normale din jurul chisturilor sau tumorilor, atrofia sternului și a corpurilor vertebrale în cazul anevrismului aortei toracale etc.
– Atrofia cauzată de suprimarea semnalelor trofice se explică prin dependența funcțională a multor celule de aceste semnale. Prin urmare, ablația glandelor endocrine sau denervarea pot sta la originea unor procese atrofice:
    - Rezectia chirurgicală a hipofizei anterioare, care determină suprimarea secreției hormonilor tropi hipofizari (TSH, ACTH, FSH), conduce la atrofia tiroidei, a corticosuprarenalelor și a ovarelor. Atrofia secundară insuficienței endocrine poate apărea și în condiții fiziologice, cum ar fi atrofia endometrului în menopauză, ca urmare a scăderii nivelului estrogenilor. De asemenea, celulele canceroase pot prezenta involuție atrofică prin privare hormonală, exemplificată de regresia post-castrare (chirurgicală sau medicamentoasă) a unui cancer prostatic androgeno-dependent.
    - Suprimarea inervației motorii a unor mușchi, care determină pierderea transmiterii neuromusculare, necesară menținerii tonusului muscular, este urmată de atrofia mușchilor respectivi, așa cum se observă în poliomielită, în paraplegie traumatică etc.
– Atrofia indusă prin iradiere (raze X, radioizotopi) afectează gonadele, sistemul hematopoietic și alte țesuturi, prin liza celulară și inhibarea procesului de regenerare.
– Stările febrile prelungite sunt asociate cu atrofia musculară, ca urmare a creșterii catabolismului proteinelor și, posibil, din cauza acțiunii unor toxine microbiene și/sau a unor substanțe toxice endogene.
– Alterările celulare persistente, care apar în inflamațiile cronice asociate cu infecții microbiene sau virale, în inflamațiile cronice granulomatoase sau în anumite boli imunologice, conduc frecvent la atrofie.

HIPERTROFIA

Hipertrofia și hiperplazia sunt procese adaptative distincte care duc la creșterea volumului organului sau al țesutului afectat. **Hipertrofia** se definește ca creșterea volumului unei celule sau a unui organ, asociată cu creșterea capacității funcționale. **Hiperplazia** constă în creșterea numărului de celule dintr-un țesut sau dintr-un organ. Aceste două procese apar frecvent simultan, ca

răspuns la stimuli trofici sau hormonali, ori la creşterea solicitărilor funcţionale (Fig. I.2).

Spre deosebire de alterările celulare prin hiperhidratare, celula hipertrofiată nu conţine apă sau electroliţi în exces, ci îşi măreşte volumul prin sinteza de componente structurale suplimentare. Hipertrofia poate fi atât fiziologică, cât şi patologică.

Hipertrofia **hormonală** *fiziologică* apare în timpul maturării organismului sub influenţa diferiţilor hormoni. De exemplu, la pubertate, hormonii sexuali determină hipertrofia organelor genitale şi a organelor asociate, precum glandele mamare, contribuind la dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. Hipertrofia uterului în sarcină este indusă de estrogeni, care, prin intermediul receptorilor estrogenici ai fibrei musculare netede, interacţionează cu ADN-ul nuclear şi stimulează sinteza intracelulară de proteine. Secreţia lactată, sub influenţa prolactinei şi a estrogenilor, implică hipertrofia glandei mamare. Excesul de hormoni poate determina, de asemenea, hipertrofii *patologice.* De exemplu, steroizii anabolizanţi exogeni sunt utilizaţi de sportivi datorită capacităţii lor de a induce hipertrofia musculară. Hiperproducţia endogenă de tireotrop hipofizar (TSH) determină hipertrofia tiroidei (guşă), care se dezvoltă în condiţiile unui aport exogen deficitar de iod. Hipersecreţia somatotropului hipofizar (STH) poate provoca gigantism sau acromegalie.

Hipertrofia prin **suprasolicitare funcţională** este evidenţiată de dezvoltarea masei muşchilor scheletici la sportivi şi la muncitori manuali (hipertrofie *fiziologică*). Exemple de hipertrofie *patologică* prin suprasolicitare includ hipertrofia inimii în hipertensiunea arterială şi în valvulopatiile cronice, hipertrofia stomacului în stenoza pilorică etc.

Creşterea stimulării funcţiei determină şi aşa-numitele hipertrofii compensatorii, care apar la organe pereche după extirpări unilaterale sau segmentare, cum ar fi hipertrofia rinichiului restant după nefrectomie unilaterală, hipertrofia plămânului după lobectomie sau hipertrofia corticosuprarenalei după suprarenalectomie unilaterală.

HIPERPLAZIA

Hiperplazia este un proces adaptativ caracterizat prin creşterea numărului de celule dintr-un ţesut sau un organ. Mecanismele celulare şi moleculare implicate în răspunsul hiperplazic sunt strâns legate de controlul proliferării celulare.

Hiperplaziile **fiziologice** pot fi induse hormonal sau pot avea un rol compensator, determinând creşterea capacităţii funcţionale şi a volumului organului afectat. De exemplu, creşterea secreţiei de estrogeni la pubertate şi în primele faze ale ciclului menstrual determină o creştere fiziologică a numărului de celule epiteliale şi stromale ale endometrului. Hiperplazia celulelor epiteliale

ale glandei mamare la pubertate și în timpul sarcinii reprezintă un alt exemplu de hiperplazie hormonală fiziologică. Policitemia secundară observată la alpiniști, cauzată de scăderea presiunii oxigenului la altitudini mari, determină hiperplazia fiziologică compensatorie a precursorilor eritrocitari din măduva osoasă și creșterea numărului de eritrocite circulante. Ficatul prezintă o capacitate semnificativă de regenerare; de exemplu, după lobectomie, hiperplazia compensatorie determină creșterea numărului de hepatocite, cu restabilirea completă a capacității funcționale.

Hiperplaziile **patologice** apar ca urmare a stimulării hormonale excesive sau a acțiunii persistente a unor stimuli nocivi. Hiperplazia endometrială, o cauză frecventă de metroragie, este determinată de o stimulare estrogenică prelungită și intensă. Hiperplazia nodulară a prostatei este cauzată de excesul de androgeni. Estrogenii pot induce modificări hiperplazice și la bărbați. De exemplu, ginecomastia (hipertrofia și hiperplazia glandei mamare la bărbat) se poate dezvolta la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, în care nivelul estrogenilor circulanți este crescut din cauza reducerii inactivării acestora în ficat, la pacienți cu insuficiență renală cronică sau după administrarea de estrogeni. Hormonii produși de anumite tumori pot determina, de asemenea, hiperplazii. De exemplu, secreția de eritropoietină de către celulele tumorale din cancerul renal determină creșterea numărului de precursori eritrocitari din măduva osoasă.

Celulele pot răspunde la acțiunea persistentă a factorilor nocivi prin hiperplazie. De exemplu, hiperplazia uroteliului se dezvoltă în contextul unei inflamații cronice a vezicii urinare (cistita cronică). Un alt exemplu este hiperplazia epiteliului tegumentar observată în psoriazis etc.

Hiperplaziile pot fi complet reversibile după eliminarea stimulării hormonale anormale sau a factorilor nocivi care le cauzează. Totuși, hiperplazia reprezintă un proces care poate crește riscul de apariție a tumorilor maligne. Un exemplu relevant este hiperplazia endometrială, care, în anumite forme, constituie un factor de risc semnificativ pentru adenocarcinomul endometrial.

Spre deosebire de hiperplazie, neoplazia se caracterizează prin proliferare celulară autonomă și necontrolată.

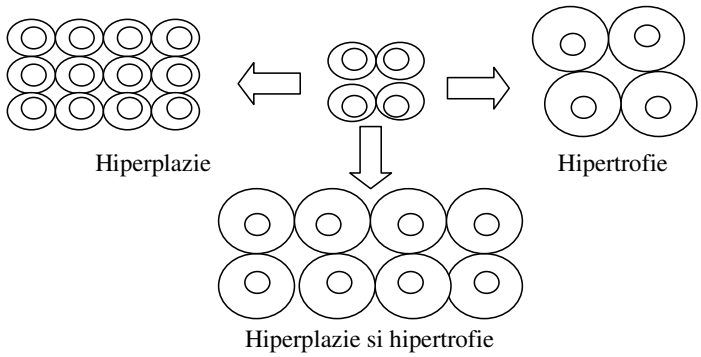


Fig. I.2 Hiperplazia și hipertrofia

METAPLAZIA

Metaplazia este un proces adaptativ caracterizat prin transformarea unei celule diferențiate într-un alt tip de celulă diferențiată. Acest proces este ilustrat în Fig. I.3.

Spre deosebire de alte procese adaptative care pot apărea și în condiții fiziologice, metaplazia este, de obicei, un fenomen patologic. Aceasta apare ca răspuns la stimuli anormali, inclusiv la factori fizici, chimici, infecțioși sau hormonali, care influențează genele de supresie celulară și procesul de diferențiere celulară. Metaplazia rezultă din proliferarea celulelor stem și din diferențierea acestora către o altă linie celulară.

Acest fenomen nu trebuie considerat doar un proces inofensiv de adaptare, ci trebuie interpretat ca un „pas în direcția greșită", deoarece poate duce frecvent la transformarea neoplazică a epiteliului metaplazic.

Prin urmare, cancerul bronhopulmonar, de col uterin, de stomac, de esofag și de vezică urinară poate avea originea în astfel de zone de metaplazie. Este posibil ca aceiași stimuli nocivi care induc metaplazia să exercite și un efect carcinogen asupra celulelor metaplazice. În anumite cazuri, metaplazia este reversibilă, iar epiteliul metaplaziat poate reveni la starea normală.

Cea mai frecventă formă de metaplazie implică înlocuirea epiteliului columnar sau pseudostratificat cu epiteliu scuamos, ca răspuns la expunerea prelungită la agenți nocivi. Celulele cilindrice sau cubice secretante de mucus se transformă în epiteliu scuamos, care oferă o protecție superioară împotriva acestor factori, așa cum se observă în metaplazia scuamoasă a epiteliului endocervical, consecutivă cervicitelor cronice sau a unor disfuncții hormonale. Un alt exemplu îl reprezintă metaplazia scuamoasă a epiteliului cilindric ciliat din bronhii, care apare ca urmare a iritației cronice provocate de fumat sau de bronșită cronică. Prezența calculilor la nivelul colecistului, ductelor excretorii ale glandelor salivare, ductelor biliare sau pancreatice determină înlocuirea epiteliului columnar cu insule de epiteliu stratificat scuamos nefuncțional. În mod similar, epiteliul tranzițional al tractului urinar poate fi înlocuit cu epiteliu stratificat scuamos, care prezintă o rezistență crescută la acțiunea mecanică iritantă a calculilor urinari.

Metaplazia nu se limitează însă la diferențierea scuamoasă: la pacienții cu reflux gastroesofagian cronic, epiteliul scuamos al esofagului poate fi înlocuit cu epiteliu columnar metaplazic, cu diferențiere de tip intestinal, caracteristic esofagului Barrett, ca răspuns adaptativ care protejează esofagul de efectul nociv al sucului gastric, pentru care mucoasa este adaptată.

Metaplazia se poate produce și în sensul înlocuirii unui epiteliu glandular printr-un alt epiteliu glandular, de exemplu, substituirea epiteliului glandelor gastrice cu epiteliu de tip intestinal în gastritele cronice atrofice (metaplazia intestinală).

Mult mai rar este întâlnită metaplazia țesutului conjunctiv cu formare de cartilaj, țesut osos sau țesut adipos în țesuturi care, în mod normal, nu conțin aceste elemente – metaplazia condroidă, osoasă și adipoasă.

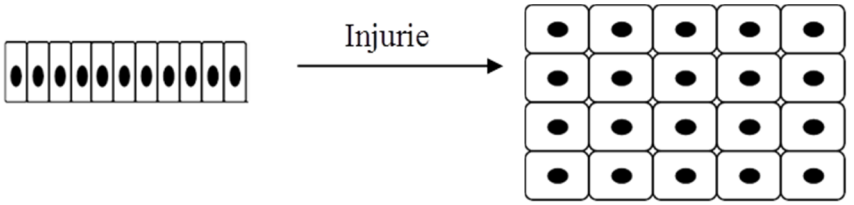


Fig. I.3 Metaplazia

DISPLAZIA

Displazia este o modificare celulară adaptativă patologică, definită prin alterarea volumului, formei și organizării componentelor celulare ale unui țesut (Fig. I.4). În epiteliul glandular normal, celulele prezintă formă, volum și nuclei uniformi. Epiteliul scuamos normal se caracterizează printr-o stratificare regulată a celulelor de la stratul bazal la stratul superficial. Displazia determină următoarele modificări:

- variații ale dimensiunii și formei celulelor;
- creșterea volumului nucleilor, care devin neregulați și hipercromi;
- perturbarea stratificării, disproporție între straturi, dediferențieri și depolarizări celulare, precum și un aranjament dezordonat al celulelor în grosimea epiteliului.

Displazia poate fi clasificată, în funcție de severitatea modificărilor, în displazie ușoară (simplă), moderată sau severă (agravată). Tendința actuală este de a utiliza un sistem de clasificare cu două grade: displazie de grad scăzut și displazie de grad înalt.

De exemplu, pentru clasificarea leziunilor de la nivelul colului uterin se utilizează termenul de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN - *Cervical Intraepithelial Neoplasia*), care include trei grade: CIN 1 (displazie ușoară), CIN 2 (displazie moderată) și CIN 3 (displazie severă/carcinom *in situ* sau intraepitelial). În sistemul cu două grade, clasificarea este următoarea:

- LSIL (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* – leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut) care corespunde CIN1
- HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) – leziune scuamoasă intraepitelială de grad înalt, care corespunde CIN 2 și CIN 3.

Displazia este observată mai frecvent în epiteliul scuamos hiperplazic și în zonele de metaplazie scuamoasă, ca de exemplu cele de la nivelul bronhiilor sau al colului uterin etc. Colita ulcerativă, o boală inflamatorie a intestinului gros, se asociază frecvent cu modificări displazice ale epiteliului glandular mucosecretor.

Similar metaplaziei, modificările displazice reprezintă un răspuns la iritații cronice sau la inflamații și unele pot fi reversibile după încetarea acțiunii agentului cauzal.

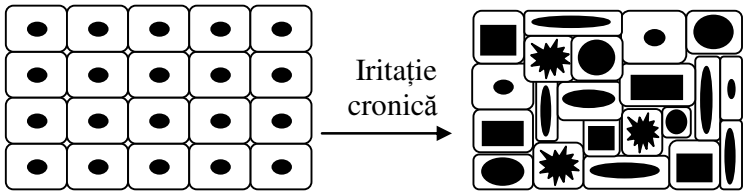


Fig. I.4 Displazia

ALTERĂRILE PRIN STOCARE ANORMALĂ DE SUBSTANȚE

Stocarea intracelulară a substanțelor nutritive, precum grăsimile, glicogenul, vitaminele și mineralele, reprezintă o funcție fiziologică a țesuturilor organismului. În celule pot fi depozitate și produse rezultate din degradarea membranelor endogene, cum ar fi fosfolipidele, precum și substanțe care nu pot fi eliminate prin digestie, inclusiv particule de carbon inhalate, pigmenți etc.

Alterările celulare cauzate de stocarea anormală a substanțelor pot rezulta fie din acumularea excesivă a unei substanțe în mod normal prezente în celule, fie din acumularea unei substanțe anormale de origine exogenă sau endogenă.

ALTERĂRI PRODUSE PRIN TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI LIPIDELOR

Încărcarea grasă (steatoza)

Steatoza este o leziune frecventă, definită prin acumularea anormală de trigliceride în celule care, în mod normal, conțin doar urme de lipide nedetectabile la microscopia optică. Această leziune este observată cel mai frecvent la nivelul ficatului, organul principal al metabolismului lipidic, dar poate apărea și la nivelul miocardului, rinichilor sau al mușchilor scheletici.

Etiologia steatozei este diversă și include stări hipoxice, boli cronice consumptive precum tuberculoza, cancerul sau diabetul zaharat, intoxicații cu substanțe chimice (alcool, fosfor, cloroform, benzen, tetraclorură de carbon), stări toxi-infecțioase etc.

Steatoza hepatică (ficatul gras) apare frecvent datorită rolului central al ficatului în metabolismul lipidelor. Manifestările variază de la modificări minore și reversibile până la alterări degenerative.

Din punct de vedere *macroscopic*, ficatul gras prezintă o creştere în volum şi greutate, margini rotunjite, culoare galbenă sau galben-pal, consistenţă moale şi aspect păstos, unsuros.

La examenul *microscopic*, grăsimile stocate sunt evidenţiate prin coloraţii speciale precum Scharlach R, Sudan IV, Sudan III, albastru de Nil sau acid osmic. Acestea apar sub formă de picături mici şi multiple în citoplasma hepatocitelor (*steatoza microvacuolară*) sau sub formă de picături mari, unice, care deplasează citoplasma şi nucleul spre periferia celulei (*steatoza macrovacuolară*). În anumite cazuri, hepatocitele încărcate excesiv cu lipide se pot rupe şi conflua, formând pseudochisturi grăsoase, ceea ce indică natura degenerativă a leziunilor.

Pe preparatele histologice uzuale, pentru efectuarea cărora sunt utilizaţi şi solvenţi ai grăsimilor, locul picăturilor de grăsime este marcat prin vacuole optic goale. Electronoptic, depozitele intracelulare de grăsimi apar sub formă de incluziuni rotunjite, dense, fără membrană limitantă proprie şi fără structură internă.

Distribuţia acestor depozite în lobulii hepatici depinde, într-o anumită măsură, de cauza determinantă. Topografia este predominant centrolobulară în intoxicaţiile cu benzen, cloroform, tetraclorură de carbon, ciuperci etc.; mediolobulară în hipoxie (ficatul cardiac); exolobulară (periportală) în obezitate şi carenţe proteice. În etilismul cronic, depunerea de grăsime este de obicei panlobulară, afectând întregul lobul.

Steatoza miocardică. Încărcarea grasă a miocardului este asociată cel mai frecvent cu hipoxia/anoxia în situaţii precum anemia, ischemia miocardică din ateromatoza coronariană, intoxicaţiile cu monoxid de carbon sau stările toxi-infecţioase. Aceasta poate apărea sub două forme:

– Forma focală (simplă) afectează muşchii papilari şi grupuri de fibre musculare subendocardice ale ventriculului stâng, determinând un aspect "în dungi" sau pete gălbui neregulate. Aceste modificări conferă suprafeţei interne a ventriculului o imagine caracteristică (*miocard tigrat*).

– Forma difuză (severă) afectează întregul miocard, care capătă un aspect palid-gălbui şi flasc. Grăsimea se depune în sarcoplasmă, între miofibrile, sub formă de picături fine, mai abundente în jurul polilor nucleului.

Steatoza miocardului se asociază frecvent cu alterări hidroprotidice şi trebuie diferenţiată de lipomatoza inimii, o adipozitate localizată în care grăsimea se acumulează în ţesutul conjunctiv interstiţial, creând impresia falsă de hipertrofie cardiacă.

Steatoza renală, frecvent asociată cu steatoza hepatică, dar caracterizată prin depuneri semnificativ mai reduse de grăsimi, se observă în staza cronică renală, în anemii severe şi în stări toxi-infecţioase. *Macroscopic*, rinichiul prezintă o uşoară creştere a volumului şi a greutăţii, o coloraţie palid-gălbuie,

consistență scăzută și friabilitate crescută. Pe suprafața de secțiune, corticala apare brun-gălbuie, în contrast cu medulara. *Microscopic*, picăturile de grăsime sunt evidențiate în epiteliul tubilor contorți și colectori, în special la polul bazal și uneori în celulele epiteliale ale capsulei Bowman.

Adipozitățile

Adipozitățile apar prin acumularea excesivă a grăsimilor în țesuturile în care acestea se depozitează în mod normal. Ele pot fi locale, regionale sau generalizate (de exemplu, obezitatea).

Adipozitatea locală (lipomatoza) constă în acumularea unei cantități mari de grăsime în adipocitele din interstițiul unor organe în care, în mod normal, țesutul adipos este redus cantitativ, precum pancreasul, cordul, suprarenalele, paratiroidele, rinichii etc.

Adipozitățile regionale se caracterizează prin depozite excesive de grăsime la nivelul cefei și feței (sindromul Cushing), feselor (steatopigie), precum și la nivelul abdomenului, feselor și coapselor (sindromul adipozo-genital, obezitatea de menopauză) etc.

Obezitatea se definește printr-un indice de masă corporală (IMC) de cel puțin 30, calculat ca raportul dintre greutatea corporală și pătratul înălțimii – greutate (kg) / înălțime^2 (m^2). Aceasta rezultă din creșterea excesivă a țesutului adipos la nivelul întregului organism, cu acumulări predominante la nivel subcutanat, în epiploon, mezenter, retroperitoneu, perirenal, epicard, în interstițiul miocardului, pancreasului etc.

Obezitatea apare, în principal, din cauza unui aport caloric excesiv cronic (alimentație bogată în glucide și lipide) asociat cu un consum energetic redus (sedentarism). Factorii socio-economici și culturali contribuie atât prin influențarea alimentației, cât și prin atitudinea socială de acceptare a obezității. De asemenea, factorii genetici pot avea un rol, în special în anumite grupuri etnice sau rasiale. De exemplu, în SUA, obezitatea este mai frecventă la populația afro-americană, în special la femei, comparativ cu populația caucaziană.

Studiile recente arată că obezitatea este o disfuncție neuro-endocrină primară și o boală metabolică complexă, nu doar o acumulare pasivă de grăsime cauzată de dezechilibrul caloric. Creierul nu mai răspunde adecvat la semnalele de sațietate din cauza rezistenței centrale la leptină și insulină, ceea ce determină percepția unei senzații false de inaniție, în ciuda rezervelor lipidice crescute. Astfel, tulburările hormonale și metabolice nu sunt doar o consecință a excesului ponderal, ci contribuie la un cerc vicios care inițiază și menține stocarea excesivă de lipide.

Deși nu există o distincție clară, se descriu două tipuri de obezitate: cea care debutează în copilărie și persistă pe tot parcursul vieții și cea care apare la vârsta adultă. În primul caz, creșterea depozitelor de grăsime se datorează multiplicării adipocitelor (*obezitate hiperplazică*, cu posibilă cauză genetică), iar în al doilea caz, creșterii volumului adipocitelor existente (*obezitate*

hipertrofică). Ambele tipuri sunt cauzate de un aport caloric excesiv, dar diferă prin localizarea grăsimii. La adulți, în obezitatea hipertrofică, grăsimea se depune mai ales pe trunchi: pe șolduri și fese la femei, iar la bărbați pe abdomen. În obezitatea cu debut în copilărie, grăsimea se distribuie mai ales periferic, în jurul musculaturii gambei sau în regiunile subscapulare.

Scăderea frecvenței obezității odată cu înaintarea în vârstă pare să fie în legătură cu creșterea mortalității asociate acestei boli. Printre cele mai importante consecințe ale obezității se numără diabetul zaharat, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemiile, ateroscleroza, infarctul miocardic, hipertensiunea arterială, litiaza biliară, osteoartritele etc. La pacienții obezi crește și riscul de neoplazii, precum carcinoamele mamare, endometriale sau colo-rectale. De asemenea, intervențiile chirurgicale la acești pacienți sunt frecvent asociate cu complicații postoperatorii.

Lipoidozele (tezaurismozele, bolile de stocaj lizozomal și acumulările lipidice complexe)

Lipoidozele sunt boli caracterizate prin acumularea de lipoizi în lizozomii anumitor celule, cauzate de deficiența ereditară a unor hidrolaze acide specifice. Acestea se diferențiază în funcție de tipul materialului depozitat.

În ***boala Gaucher***, glucozilceramidele (glucocerebrozidele) se acumulează în lizozomii macrofagelor din cauza deficitului de β-glucocerebrozidază (β-glucozidază acidă) lizozomală.

Prezența celulelor Gaucher în splină, ficat, limfonoduli, plămâni și măduva osoasă reprezintă trăsătura caracteristică a bolii. Aceste celule sunt mari (20-100 μm), au nucleu excentric și citoplasmă clară, cu aspect fibrilar specific, asemănător cu cel al hârtiei de țigaretă șifonate. Ele sunt macrofage încărcate cu glucozilceramide rezultate în principal din catabolismul leucocitelor senescente.

Splenomegalia este constant prezentă, în special la adulți, unde splina poate depăși 1 kg. Splina este dură, palidă și adesea prezintă infarcte bine delimitate. La examinarea microscopică, pulpa roșie conține infiltrate nodulare și difuze de celule Gaucher, asociate cu fibroză moderată. Ficatul este de obicei mărit, cu celule Gaucher prezente în capilarele sinusoide. În cazurile severe, leziunile pot progresa către fibroză hepatică și ulterior către ciroză.

Boala Niemann-Pick cuprinde un grup heterogen de lipoidoze caracterizate prin acumularea lizozomală de sfingomielină, colesterol și alte glicolipide în macrofagele din splină, limfonoduli, măduva osoasă, ficat, plămâni, tractul gastro-intestinal și creier. Alterările sunt determinate de absența activității sfingomielinazei care hidrolizează sfingomielina. Macrofagele încărcate cu sfingomielină și colesterol sunt mult mărite, cu citoplasmă fin vacuolată, cu aspect spumos. Creierul este cel mai afectat organ în boala Niemann-Pick tip I, frecventă la copii. Pierderea progresivă a funcțiilor motorii și intelectuale reprezintă cauza principală a decesului.

Leziuni produse prin stocare de colesterol

Acumularea intracelulară a colesterolului și a esterilor săi poate determina apariția unor leziuni variate:

– plăcile de aterom, în pereții arterelor, în ateromatoză/ateroscleroză.

– veziculă "fragă" sau colesteroloza, realizată prin stocarea colesterolului în histiomacrofagele din corionul mucoasei veziculei biliare;

– xantelasma/xantoamele – plăci cutanate gălbui, constituite din histiomacrofage încărcate cu colesterol la nivelul dermului etc.

ALTERAREA HIALINĂ

Termenul „hialin" (din grecescul „hyalos", care înseamnă „sticlă") se referă la un material omogen, eozinofil, cu aspect sticlos la coloraţia hematoxilină-eozină. Acesta este frecvent menționat în descrierea unor leziuni variate, fără legătură între ele. Există mai multe tipuri de hialin, care pot conține fibrinogen, fibrină, imunoglobuline, complement, glicoproteine, complexe antigen-anticorp etc.

Hialinul poate fi întâlnit atât intracelular, cât și extracelular.

Hialinul intracelular apare în urma unor leziuni celulare variate și poate avea aspecte diferite, precum:

– picăturile hialine din epiteliul tubilor renali, care par să fie proteine reabsorbite din urina primară (unde se află în exces în urma creșterii permeabilității glomerulare);

– corpii Mallory – blocuri mici de hialin prezente în unele hepatocite din ficatul gras alcoolic, care reprezintă agregate fibrilare provenite din alterarea citoscheletului protoplasmatic;

– corpii Councilman – hepatocite ratatinate, cu citoplasmă condensată, intens acidofilă, întâlnite în hepatitele virale;

– picăturile acidofile hialine intrahepatocitare din ciroza hepatică și cancerul hepatic;

– modificările hialine Crooke – mase hialine prezente în celulele bazofile hipofizare în sindromul Cushing;

– corpii Russell – globi hialini rotunjiți, constituiți din imunoglobuline și incluși în citoplasma unor plasmocite;

– degenerarea Zenker apare în febra tifoidă și afectează fibrele musculare ale mușchilor drepți abdominali și ale diafragmului. Aceste fibre devin tumefiate, omogenizate, își pierd striațiile și formează mase eozinofile, hialine, care pot evolua spre necroză.

Hialinul extracelular se clasifică în hialin conjunctiv și hialin vascular.

– *Hialinul conjunctiv* rezultă din alterarea, fuzionarea și omogenizarea fibrelor colagene, cu formarea unor zone monomorfe care păstrează

colorabilitatea colagenului. Acest proces de hialinizare sau degenerare hialină a colagenului se observă în cicatrici (în special cheloide), în inflamații cronice (cum ar fi hialinizarea pleurei, a capsulei splinei, a glomerulilor renali etc.) și în stroma unor tumori (leiomiom uterin, fibroadenom mamar) etc.

– *Hialinul vascular* se întâlnește în pereții arteriolelor (arterioloscleroză hialină) la pacienți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat sau la vârstnici. Acesta se depune sub forma unui manșon omogen, eozinofil, între intima și media vasului, determinând atrofia mediei. Peretele vascular se îngroașă, iar lumenul se reduce. Originea hialinului vascular rămâne incertă.

Material cu aspect hialin poate apărea și în condiții fiziologice, de exemplu, sub forma corpilor albicans din ovar. Modificările hialine pot fi observate și la nivelul cilindrilor proteici din tubii renali, al coloidului tiroidian, al maselor vechi de fibrină, al trombilor din vasele mici sau al produșilor de secreție deshidratați și reținuți în lumenul ductelor glandulare.

ALTERAREA MUCINOASĂ ȘI MUCOIDĂ

Mucina este o substanță vâscoasă compusă din proteine, carbohidrați și mucopolizaharide, secretată de anumite celule epiteliale glandulare. Se evidențiază cu coloranți bazici, este pozitivă la reacțiile PAS sau Albastru-Alcian, precipită cu acid acetic și prezintă reacție metacromatică cu albastru de toluidină, colorându-se în roșu-purpuriu.

Secreția excesivă de mucină epitelială este întâlnită în inflamația catarală a mucoasei respiratorii și intestinale, în fibroza chistică (mucoviscidoză), precum și în anumite tumori epiteliale, cum ar fi chistadenoamele mucinoase, chistadenocarcinoamele mucinoase, carcinoamele mucinoase/coloide și cele cu celule "în inel cu pecete".

Fibroza chistică (mucoviscidoza) este cea mai frecventă boală letală autozomal recesivă, cu o incidență de 1 la 2.500 de nou-născuți. Boala este cauzată de mutația unei gene de pe brațul lung al cromozomului 7 și se caracterizează prin secreția unui mucus foarte vâscos. Leziunile apar din cauza obstrucției produse de acest mucus la nivelul căilor respiratorii (bronșiolită, bronșită cronică, bronșiectazie), ductelor pancreatice (pancreatită cronică), căilor biliare intrahepatice (ciroză biliară secundară), intestinului subțire la nou-născut (ileus meconial) și al căilor genitale masculine (epididim, ducte deferente, vezicule seminale).

Un material asemănător mucinei, numit **mucoid**, dar cu o compoziție chimică diferită (conține acid hialuronic, condroitină și condroitinsulfați), se găsește în țesutul conjunctiv. Acesta este un constituent important al substanței fundamentale și este secretat de fibroblaste, condroblaste și osteoblaste.

Acumulări masive de material mucoid pot fi observate în derm în mixedem, în leziuni degenerative ale vaselor sanguine (degenerescența mixoidă a mediei aortei) și ale valvelor cardiace (degenerescența mixoidă sau

mixomatoasă a valvei mitrale, care poate determina insuficiență valvulară), precum și în anumite tumori, cum ar fi tumora mixtă a glandelor salivare și mixoamele etc.

ALTERAREA FIBRINOIDĂ

Alterarea fibrinoidă (degenerarea sau necroza fibrinoidă) apare în țesutul conjunctiv în anumite condiții și determină formarea **fibrinoidului**, un material omogen sau fin granular, acelular, afibrilar, eozinofil și PAS-pozitiv, asemănător fibrinei. Procesul implică tumefierea substanței fundamentale și a fibrelor colagene, urmată de fragmentarea și dezintegrarea acestora, ceea ce duce la formarea fibrinoidului.

Compoziția chimică a fibrinoidului variază în funcție de condițiile de apariție și include proteine, mucopolizaharide, fibrină și gamaglobuline. O parte dintre acești constituenți provine din plasmă (fibrinogen, gamaglobuline), iar ceilalți, probabil majoritari, rezultă din transformarea chimică a componentelor țesutului conjunctiv local.

Alterarea fibrinoidă este o leziune semnificativă, dar nespecifică, întâlnită într-un grup de boli reunite de Klemperer în 1942 sub denumirea de „boli de colagen", „colagenoze" sau „boli ale țesutului conjunctiv". Aceste boli au etiologie incertă și manifestări clinice variate, având în comun modificări ale țesutului conjunctiv, inclusiv alterarea fibrinoidă: dermatomiozita, sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, reumatismul articular acut etc. În aceste afecțiuni, alterarea fibrinoidă afectează arterele mici, arteriolele, colagenul interstițial, seroasa pleurală și membrana sinovială etc. Uneori, în jurul focarelor de alterare fibrinoidă apar reacții inflamatorii celulare, fie nodulare, cum este nodulul Aschoff în reumatismul acut, fie difuze, care se vindecă prin cicatrici fibroase. Modificări de tip fibrinoid pot apărea și în hipertensiunea arterială malignă, la nivelul pereților arterelor mici și arteriolelor, în necroza hemoragică acută a pancreasului, în afecțiuni ale placentei și în ulcerul peptic.

ALTERAREA AMILOIDĂ (AMILOIDOZA)

Termenul „amiloid" se referă la un grup de depozite extracelulare de substanțe proteice diverse, caracterizate prin proprietăți morfologice comune, afinitate pentru coloranți specifici și un aspect distinct în lumina polarizată.

Depozitul proteic, denumit amiloid, prezintă următoarele caracteristici:

- conferă organelor afectate o consistență cauciucată și un aspect translucid, ceros;
- se localizează extracelular, cel mai frecvent la nivelul membranelor bazale;
- prezintă ultrastructură fibrilară;

– prezintă afinitate pentru coloranți specifici, precum roșu de Congo sau roșu Sirius, și manifestă birefringență în lumina polarizată pe lamele colorate cu roșu de Congo;
– este rezistent la eliminarea din organism prin procese fiziologice.

La *microscopia optică*, depunerile de amiloid, localizate exclusiv extracelular, prezintă, în colorația uzuală HE, un aspect omogen, amorf, asemănător hialinului. Toate tipurile de amiloid se colorează cu *roșu de Congo* în roșu-cafeniu, contrastând cu structurile adiacente care apar roz-gălbui. Colorația cu roșu de Congo reprezintă metoda de referință pentru identificarea histologică a depozitelor de amiloid. În lumina polarizată, amiloidul colorat cu roșu de Congo prezintă birefringență verde-măr.

La *examenul macroscopic*, depozitele de amiloid pot fi evidențiate prin aplicarea soluției Lugol pe suprafața de secțiune, colorându-se în roșu-cafeniu și devenind astfel vizibile.

Progresul metodelor de izolare și identificare a proteinelor fibrilare din depozitele amiloide a permis, încă din 1970, clasificarea amiloidozelor în funcție de originea proteinei specifice din compoziția amiloidului. Ulterior, au fost dezvoltate diverse sisteme de clasificare a amiloidului, bazate pe compoziția chimică, distribuția tisulară și etiologia acestuia. Clasificarea amiloidului pe baza reactivității imunohistochimice (IHC) pentru diferitele componente chimice este utilizată pentru stabilirea diagnosticului la pacienții cu diferite afecțiuni (vezi tabelul I.1).

Tabelul I.1 Relația dintre afecțiune și compoziția amiloidului

Boli cu depozite de amiloid	**Substanța proteică de tip amiloid identificată**
Amiloid în mielomul multiplu	AL (lanțuri sau fragmente ușoare de imunoglobuline)
Amiloidoza secundară reactivă (asociată cu inflamații cronice, TBC, osteomielită, artrită reumatoidă)	AA (amiloid provenit din transformarea proteinei A serice)
Boala Alzheimer	Aß
Amiloid la pacienții hemodializați	Aß2M (ß2-microglobulina)
Amiloidoze familiale: - polineuropatii - febră mediteraneană	ATTR (transtiretină) AA
Carcinoame medulare tiroidiene	ACal (calcitonina sau precursori)

Cea mai utilizată clasificare a amiloidozelor este cea clinică, care diferențiază formele de **amiloidoză sistemică** (primară, secundară și familială) de **amiloidoză localizată sau izolată**. În amiloidoza sistemică, pacienții prezintă frecvent afectare renală și cardiacă, aceasta din urmă putând evolua spre insuficiență cardiacă. Ficatul, splina, tubul digestiv, amigdalele și țesutul subcutanat reprezintă, de asemenea, sedii frecvente ale depunerilor de amiloid. Amiloidozele izolate sunt, prin definiție, limitate la un singur organ.

Amiloidoza este adesea suspectată atunci când examinarea clinică relevă creșterea în dimensiuni a unor organe, cum este cazul hepatosplenomegaliei, sau afectarea funcției renale. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin evidențierea histologică a amiloidului în materialul biopsic. Biopsiile pot fi efectuate la nivel renal, hepatic, gingival, rectal sau subcutanat (grăsimea abdominală), ultima fiind preferată datorită accesibilității procedurii.

Amiloidozele primare se dezvoltă în absența unei cauze evidente sau a unei boli preexistente. Aproximativ o treime dintre cazuri preced apariția unui mielom multiplu sau a unui limfom cu celule B. În amiloidoza asociată mielomului multiplu, depunerile de amiloid apar predominant la nivelul inimii, ficatului, rinichilor și splinei.

Amiloidozele secundare apar ca o complicație a unor boli inflamatorii cronice, de natură imunologică sau neimunologică, precum artrita reumatoidă, bronșiectazia, spondilita anchilozantă, lupusul eritematos sistemic, supurațiile pulmonare cronice, tuberculoza, osteomielita, limfomul Hodgkin, carcinomul renal, boala Crohn și colita ulcerativă etc. În aceste forme, depunerile de amiloid apar cel mai frecvent la nivelul splinei și al rinichilor.

Amiloidozele familiale:

– Febra mediteraneană familială este o boală genetică autozomal-recesivă, întâlnită mai ales la populațiile originare din regiunea mediteraneană. Se caracterizează prin episoade recurente de febră, asociate cu inflamație neutrofilică și serozită, care poate afecta peritoneul, pleura și membrana sinovială.

– Polineuropatia familială amiloidică este o boală ereditară autozomal-dominantă, descrisă la suedezi, portughezi și japonezi. Aceasta afectează în principal nervii periferici.

În *amiloidozele localizate* este afectat un singur organ, cum ar fi inima (mai ales la bărbați peste 70 de ani), plămânii, pancreasul endocrin sau creierul (în boala Alzheimer).

Amiloidoza a fost recent identificată la pacienți cu insuficiență renală cronică aflați în program de hemodializă. Manifestările clinice includ artropatii și sindromul de tunel carpian.

Amiloidoza senilă apare la pacienții vârstnici, sub forma unor depozite de amiloid derivat din transtiretină (denumită anterior prealbumină), localizate predominant la nivelul cordului și al pereților vasculari.

Boala Alzheimer, descrisă pentru prima dată de medicul german Alois Alzheimer în 1906, este cea mai frecventă cauză de demență. Histopatologic, leziunile caracteristice sunt plăcile senile (neuritice), care conțin peptide β-amiloide (Aβ), și ghemurile neurofibrilare intracelulare, alcătuite din proteina tau hiperfosforilată. La pacienții cu boala Alzheimer, Aβ se poate depune și în pereții vaselor cerebrale, determinând angiopatia amiloidă cerebrală.

Organele cu depuneri de amiloid devin mărite în volum și greutate, dure, netede și translucide. Amiloidul se depune în spațiile intercelulare, în pereții vaselor mici (arteriole, capilare, venule) și în membranele bazale ale epiteliilor. Acumularea treptată de amiloid determină atrofia prin compresiune a structurilor vecine și alterarea semnificativă a transferului hidroelectrolitic prin pereții vaselor afectate.

În **amiloidoza hepatică**, ficatul este mărit în volum și greutate, are aspect palid-gălbui și consistență dură, cauciucată. Amiloidul se depune inițial în pereții sinusoidelor din zona mediolobulară. Depozitele se extind progresiv, determinând atrofia hepatocitelor prin compresiune. Alterarea funcțiilor hepatice apare doar în stadiile avansate ale bolii.

Amiloidoza splenică se poate manifesta sub două forme: nodulară și difuză.

În <u>forma nodulară,</u> amiloidul se depune în pereții arteriolelor penicilate și de-a lungul fibrelor de reticulină din corpusculii Malpighi, înlocuind progresiv elementele limfoide. Foliculii limfoizi încărcați cu amiloid apar ca formațiuni globuloase, albicioase și translucide, conferind aspectul de *splină sagou*, denumire atribuită similitudinii dintre depozitele nodulare de amiloid și granulele de amidon *(sagou)* extras din trunchiul unor palmieri tropicali (palmierul de sago/sagoutier). Splenomegalia este moderată.

În <u>forma difuză</u>, amiloidul se depune în pulpa roșie, în pereții sinusoidelor venoase și de-a lungul fibrelor de reticulină. Splenomegalia este de obicei marcată, iar splina prezintă un aspect roșiatic-palid, lucios și ceros, cunoscut sub denumirea de *splină șuncă* sau *splină lardacee*.

În **amiloidoza renală**, rinichiul este mărit în volum și greutate, are aspect palid, gălbui-albicios, consistență dură și corticala îngroșată. Amiloidul se depune în glomeruli, inițial sub endoteliul capilarelor și în mezangiu, de unde depozitele se extind progresiv, comprimând și înlocuind capilarele glomerulare. Depuneri apar și în tubii contorți, între membrana bazală și epiteliul tubular, precum și în pereții vaselor interstițiale, sub formă de manșoane subendoteliale de amiloid. Uneori, acestea apar și în interstițiu, de-a lungul fibrelor de reticulină și colagen.

Depuneri de amiloid pot fi identificate și în miocard, unde pot determina cardiomiopatie restrictivă, în pereții vaselor și în submucoasa tractului gastro-intestinal, asociate cu constipație, diaree sau, ocazional, malnutriție. Alte localizări includ tiroida, suprarenalele, pancreasul, laringele (sub formă pseudotumorală), limfonodulii etc.

Formele de amiloidoză sistemică reprezintă, în general, procese ireversibile și, în cele din urmă, fatale. Totuși, tratamentul eficient al afecțiunilor patologice primare, precum mielomul multiplu sau procesele inflamatorii, poate opri depunerea de amiloid.

ALTERĂRI PRIN DEPUNEREA CRISTALELOR DE URAT

Guta este principala afecțiune determinată de depunerea cristalelor de urat în țesuturi. Aceasta include un grup de boli caracterizate prin creșterea nivelului seric al acidului uric și prin depunerea cristalelor de urat în articulații și rinichi.

Acidul uric, produs final al catabolismului purinelor, provine din alimentație sau este sintetizat endogen și se elimină prin urină. Guta apare în contextul hiperuricemiei, care poate rezulta din creșterea sintezei de purine, intensificarea catabolismului acizilor nucleici, reducerea reutilizării purinelor sau scăderea excreției urinare a acidului uric. Consumul crescut de alimente bogate în purine, în special de carne, nu determină hiperuricemie sau gută la persoanele sănătoase.

Guta, caracterizată prin artrită acută sau cronică, se clasifică în două forme, primară și secundară, în funcție de cauza hiperuricemiei.

În *guta primară* (idiopatică), hiperuricemia apare în absența unei afecțiuni subiacente care să o determine, fie prin creșterea producției de acid uric, fie prin reducerea excreției renale inexplicabile a acidului uric (în 75-90% din cazuri). Studiile familiale arată că hiperuricemia primară poate fi moștenită ca trăsătură autozomal-dominantă cu penetranță variabilă. Guta primară este mai frecventă la bărbați, în special după vârsta de 40 de ani. Pe lângă predispoziția genetică, factorii de mediu, precum dieta bogată în proteine, consumul de alcool, statusul ponderal și statutul socioeconomic joacă un rol semnificativ.

Hiperuricemia din *guta secundară* rezultă de obicei din intensificarea catabolismului acizilor nucleici, ca în leucemii și limfoame sau după chimioterapie, ori din degradarea accelerată a ATP-ului, întâlnită în glicogenoze, hipoxie și consumul cronic de alcool. O altă cauză este reducerea excreției renale a acidului uric prin scăderea filtrării glomerulare, creșterea reabsorbției sau reducerea secreției tubulare, întâlnite în boli renale cronice, deshidratare sau după administrarea diuretice.

Excesul de urat de sodiu din fluidele organismului precipită sub formă de cristale care absorb fibronectină, complement și alte proteine. Neutrofilele fagocitează aceste cristale acoperite cu proteine și eliberează enzime lizozomale, leucotriene, kinine, colagenază, kalicreină, prostaglandine și interleukină-1, factori care declanșează răspunsul inflamator local.

Atacul acut de gută se manifestă prin dureri articulare intense și inflamație care apar de obicei noaptea. Este declanșat de consumul excesiv de

carne sau alcool, de traumatisme, de intervenţii chirurgicale, precum şi de administrarea diureticelor sau a purgativelor. Iniţial, sunt afectate articulaţiile metatarso-falangiene, degetele, coatele şi gleznele. Cristalele de urat pot fi observate în leucocitele din lichidul sinovial. Chiar şi fără tratament, atacul acut de gută se remite în câteva zile sau săptămâni.

Guta cronică (tofacee) se caracterizează prin depunerea extracelulară a cristalelor de urat monosodic, cu formarea tofilor gutoşi. Aceştia sunt noduli duri, cu aspect cretos, albicios-gălbui pe secţiune, formaţi din grămezi de cristale aciculare înconjurate de celule gigante multinucleate, celule mononucleare şi ţesut de granulaţie. Granuloamele se dezvoltă în cartilajele articulare, membranele sinoviale, tendoane şi ţesuturile moi periarticulare, ducând în timp la dezorganizări structurale severe.

În gută, depozitele de uraţi pot apărea şi la nivel renal, în special în interstiţiul medular şi în tubii colectori unde se observă macroscopic ca striuri radiare subţiri, galben-aurii.

ALTERĂRI PRIN VARIAŢIA DEPUNERILOR DE CALCIU

Astfel de alterări, cu etiologii diverse, pot avea la bază fie *scăderea cantităţii de calciu din anumite ţesuturi* (rahitism, osteomalacie, osteoporoză), fie *depunerea excesivă a acestuia* (calcificări patologice: distrofice şi metastatice).

Rahitismul apare, de obicei, la copiii cu vârste între 6 luni şi 2 ani şi este determinat cel mai frecvent de hipovitaminoza D, cauzată de expunere insuficientă la radiaţiile solare (care afectează transformarea provitaminei în vitamina D la nivelul pielii), dietă inadecvată sau tulburări de absorbţie intestinală a vitaminei D. De asemenea, pot contribui tulburările ereditare sau dobândite ale metabolismului vitaminei D. Cauze mai rare includ hipofosfatemia (reabsorbţia insuficientă a fosfaţilor la nivelul tubilor renali proximali) şi defectele intrinseci ale procesului de mineralizare a matricei osoase.

Clinic, boala se manifestă prin modificări ale scheletului, hipotonie musculară şi, uneori, anemie.

Modificările scheletului sunt determinate de tulburări ale calcificării straturilor profunde ale cartilajelor de creştere (zona de calcificare temporară) şi ale matricii osteoide, precum şi de încetinirea osificării endocondrale. Cartilajele epifizare devin îngroşate, lărgite şi bogat vascularizate; straturile lor profunde nu se calcifică; condrocitele se hipertrofiază şi persistă o perioadă îndelungată. La periferia epifizelor se depune o matrice osteoidă excesivă, care nu se calcifică.

Mineralizarea insuficientă a osului reduce duritatea acestuia şi favorizează apariţia deformărilor caracteristice rahitismului.

Copilul cu rahitism poate prezenta următoarele deformări scheletale: încurbarea anormală a membrelor inferioare (*genu varum* sau *valgum*), stern proeminent („piept de porumbel”) sau înfundat (*pectus excavatum*), articulaţii

condrocostale proeminente („mătănii costale"), „brățări rahitice" la nivelul mâinilor și gleznelor, deformări ale coloanei vertebrale (scolioză sau cifoză) sau ale pelvisului (copilul se ridică și merge mai târziu), craniotabes rahitic (înmuierea și subțierea oaselor craniului, mai evidente la nivelul osului occipital și parietal care, la aplicarea unei presiuni, se deformează similar unei mingi de ping-pong).

De asemenea, pot apărea întârziere în menținerea capului în poziție ridicată, închiderea tardivă a fontanelor, proeminența boselor frontale (frunte olimpiană), maxilar superior proeminent, boltă palatină ogivală, mandibulă pătrată, anomalii de poziție și structură a dinților, defecte ale smalțului dentar și carii multiple, tonus muscular scăzut sau chiar oprirea creșterii.

Osteomalacia (rahitismul adultului, cu aceleași cauze ca rahitismul copilului) este un proces de mineralizare deficitară a oaselor, care evoluează asimptomatic pe termen lung. De obicei, este descoperită prin fracturi de compresiune vertebrală sau fracturi inexplicabile ale coastelor sau ale colului femural. Simptomele principale sunt sensibilitatea sau durerea osoasă și slăbiciunea musculară. Nivelul de calciu poate fi scăzut, iar fosfataza alcalină poate fi crescută, aspecte care nu apar în osteoporoză. Histologic, mineralizarea deficitară se manifestă prin depunerea unei pături groase de substanță osteoidă necalcificată pe suprafața lamelelor osoase.

Osteoporoza, o boală metabolică a oaselor, cuprinde un grup de afecțiuni cu etiologii variate, având în comun reducerea masei de țesut osos per unitate de volum. Această afecțiune crește riscul de fracturi, cele mai frecvente fiind la nivelul colului sau regiunii intertrohanteriene a femurului, al vertebrelor (prin compresiune), al porțiunii distale a radiusului etc.

Osteoporoza poate fi *primară* (postmenopauză, senilă), de etiologie incertă (factori genetici, scăderea nivelurilor de estrogeni, vârsta înaintată, aport insuficient de calciu, sedentarism, tabagism) sau *secundară* (administrare de corticosteroizi, hipertiroidism, hipogonadism, tumori maligne osoase, malnutriție, etilism cronic).

Histologic, osteoporoza se caracterizează prin subțierea corticalei osoase și reducerea numărului și dimensiunii trabeculelor, care apar subțiate, întrerupte și fragmentate, cu un raport mineral/matrice osteoidă normal. Spre deosebire de osteomalacie, matricea osteoidă rămâne mineralizată.

Calcificarea distrofică reprezintă depunerea sărurilor de calciu în țesuturi lezate sau necrotice, în absența hipercalcemiei. Aceste calcificări rezultă din precipitarea sărurilor de calciu insolubile și pot fi identificate în pereții arterelor (arterioscleroza Mönckeberg), valvele mitrale și aortice (stenoza mitrală sau aortică), trombii organizați (flebolіți, arterioliți), unele leziuni parazitare (trichineloză, chist hidatic), țesutul tiroidian sau placentar alterat, masele persistente de necroză (infarcte vechi, necroză cazeoasă, plăci de aterom, degenerare grasă, făt mort și reținut), precum și în puroiul vechi deshidratat.

Sărurile de Ca se pot depune și în conglomerate de materiale organice din ductele excretoare (căi biliare, căi urinare, ducte salivare etc.), formând calculi (boala litiazică). Anumite tumori, inclusiv meningioamele, carcinoamele papilare tiroidiene și ovariene, pot prezenta focare de calcificare sub formă de lamele concentrice bazofile, denumite corpi psamomatoși (din grecescul *psámmos*, „nisip").

Calcificările distrofice pot determina consecințe funcționale semnificative, în funcție de localizare, precum cele din valvulopatiile cronice sau din leziunile ateromatoase coronariene, cerebrale etc. De asemenea, anumite calcificări distrofice prezintă importanță în diagnosticul radiologic. La mamografie, identificarea microcalcificărilor cu caractere suspecte poate contribui la diagnosticul cancerului mamar

Calcificările metastatice, spre deosebire de cele distrofice, reflectă o tulburare a metabolismului calciului și apar ca urmare a hipercalcemiei (hipervitaminoză D, hiperparatiroidism, insuficiență renală cronică, tumori maligne). În aceste situații, sărurile de Ca se depun predominant în septurile alveolare pulmonare, în tubii renali, în glandele gastrice și în pereții vaselor sanguine. La pacienții cu tumori maligne, hipercalcemia este determinată fie de secreția excesivă de substanțe asemănătoare hormonului paratiroidian, fie de liza osoasă extensivă asociată metastazelor scheletice.

PIGMENȚII

Pigmenții exogeni

Un exemplu de pigment exogen este praful de cărbune care poate produce boala denumită antracoză, în care praful de cărbune se depune în plămâni și în limfonodulii regionali. Aceste particule se acumulează în macrofagele alveolare și sunt transportate totodată în limfonodulii hilari și mediastinali în care, fiind nedigerabile, sunt stocate indefinit în macrofage. O serie de pigmenți exogeni insolubili, metalici sau vegetali, pot fi introduși adeseori în piele prin tatuaje. Ei sunt înglobați în macrofagele dermului, în care persistă tot restul vieții.

Pigmenții endogeni

Pigmenții endogeni, precum melanina, pigmenții derivați din hemoglobină, lipofuscina, se acumulează uneori în cantitate excesivă în organism, ca rezultat al unor procese patologice variate și uneori complexe.

Melanina

Melanina este un pigment insolubil, galben-brun, prezent în melanozomii intracitoplasmatici ai melanocitelor care rezultă din polimerizarea anumitor produși de oxidare ai tirozinei. Se găsește în piele (cu mari variații cantitative rasiale), în globul ocular (retină, corp ciliar, iris, coroidă), în anumite structuri nervoase (*locus niger, locus coeruleus*). Granulele de melanină, sintetizate de către melanocite (celule cu prelungiri dendritice situate în stratul epidermal bazal și derivate embriologic din creasta neurală) sunt depozitate în celulele epidermale adiacente și în melanofagele din dermul subiacent. În metabolismul melaninei sunt implicați și hormonul melanocitostimulator secretat de hipofiza anterioară, estrogenii (care stimulează melanogeneza), androgenii și progesteronul.

Tulburările pigmentării melanice pot fi produse prin exces de melanină (hiperpigmentări) sau prin reducerea/absența acesteia (hipopigmentări).

Hiperpigmentările sunt, la rândul lor, generalizate sau localizate.

Hiperpigmentări generalizate se întâlnesc în: boala Addison (hiperpigmentarea este consecința leziunilor distructive ale suprarenalelor cu hiperproducție necontrolată a hormonului melanocitostimulator), hemocromatoză, neurofibromatoză, displazia fibroasă a oaselor, tireotoxicoză, pelagră, cașexie, polipoza gastrică și intestinală, intoxicațiile cu arsen, unele boli ovariene, uneori după utilizarea anticoncepționalelor orale (pe bază de estrogeni), sarcină (hiperpigmentarea melanică a feței – cloasma gravidelor, a areolelor mamare, a organelor genitale externe) etc.

Hiperpigmentări localizate se întâlnesc sub formă de efelide (pistrui), în tumori ale țesutului pigmentar melanic (nevi pigmentari și melanoame maligne) și în unele boli de piele, sub acțiunea radiațiilor ultraviolete, calorice sau ionizante.

Hipopigmentările melanice pot fi de asemenea *generalizate*, de exemplu albinismul (incapacitate ereditară de a produce melanină) și *localizate*: vitiligo (leucodermie congenitală), cicatrici, leziuni din lepră, sifilis.

Pigmenții hemoglobinici

Hematiile îmbătrânite sau alterate sunt reținute și distruse de către macrofagele din splină, ficat, măduva oaselor. Hemoglobina este descompusă prin deschiderea sistemului porfirinic al hemului, astfel încât nucleul tetrapirolic și globina formează un lanț molecular lung (coleglobina). În etapa ulterioară, globina și fierul (Fe) sunt îndepărtate, iar biliverdina, un pigment cu structură tetrapirolică lipsită de fier, este redusă la bilirubină. Această bilirubină trece în plasmă, unde este legată de o alfa-globulină de transport (bilirubina indirectă sau neconjugată). Bilirubina indirectă este apoi captată de către hepatocite, unde are loc disocierea de molecula proteică și conjugarea ei cu acidul glucuronic (sub

acțiunea enzimei uridin-difosfat-glucuronil-transferază), rezultând bilirubina directă (conjugată), care este excretată în bilă.

Fierul desprins din hem este stocat în organism sub formă de feritină solubilă (Fe și o proteină de înveliș – apoferitina) și hemosiderină, insolubilă (rezultând probabil din feritină, prin degradarea proteinei).

Hemosiderina este un pigment hemoglobinic care conține Fe. În condiții normale, cantități mici de hemosiderină pot fi observate în fagocitele mononucleare din organele implicate în distrugerea eritrocitelor (splină, ficat, măduvă osoasă) sub forma unor granule neregulate, brun-ruginii, relativ stabile. Datorită conținutului în Fe, granulele de hemosiderină se colorează cu albastru de Prusia (reacția Perls) în albastru-verzui.

Depunerile excesive de hemosiderină duc la *hemosideroze,* care pot fi localizate sau generalizate.

– ***Hemosiderozele localizate*** se întâlnesc în focarele vechi de hemoragie, în focarele de fractură, în infarctele hemoragice, în organele de stază, în tumorile vasculare, granulele de hemosiderină supraîncărcând macrofagele locale.

– ***Hemosiderozele generalizate*** se împart, în funcție de etiologie, în:

– *hemocromatoza ereditară*, determinată de alterări genetice ale mecanismului de control al absorbției intestinale a Fe;

– *siderozele secundare*:

– pot complica anumite boli hematologice (stările hemolitice);

– pot fi consecința transfuziilor sanguine excesive;

– pot fi produse printr-un regim alimentar care conține o cantitate foarte mare de Fe.

Hemocromatoza ereditară este o tulburare moștenită a metabolismului fierului, caracterizată prin absorbția intestinală excesivă a acestuia și acumularea sa în celulele parenchimatoase, cu efect toxic. Cantitatea de Fe acumulată în organism ajunge la 20-50 g (de 10 ori mai mare față de normal). În stadiul avansat al bolii, principalele trăsături clinice sunt ciroza, diabetul zaharat, hiperpigmentarea melanică a pielii și insuficiența cardiacă. Cel mai adesea, manifestările clinice apar între 40 și 50 de ani, bărbații fiind de 2-3 ori mai frecvent afectați decât femeile (acestea pierzând o cantitate de Fe prin menstruație).

Boala se transmite autozomal-recesiv, gena implicată (HFE) fiind localizată pe brațul scurt al cromosomului 6.

În ficat, hemosiderina se acumulează în cantitate mare în hepatocite, în epiteliul ductelor biliare și apoi, pe măsura fagocitării hepatocitelor necrozate, în celulele Kupffer. Treptat, se constituie tabloul unei ciroze micronodulare uniforme.

În majoritatea cazurilor, tegumentele sunt hiperpigmentate prin creșterea cantității de melanină din melanocitele bazale epidermice; granule de hemosiderină pot fi observate în glandele sudoripare.

O complicație obișnuită a hemocromatozei este diabetul zaharat. Sunt afectate atât celulele exocrine, cât și cele endocrine ale pancreasului, cu degenerarea acinilor și reducerea numărului de insule Langerhans. Asocierea hiperpigmentării tegumentare cu intoleranța la glucoză a sugerat denumirea de ***diabet bronzat*** dată hemocromatozei.

Insuficiența cardiacă congestivă este o cauză comună a decesului în hemocromatoză. Fibrele miocardice, în special cele ventriculare, conțin cantități mari de hemosiderină. Necroza miocitelor cardiace, însoțită de fibroză interstițială, este obișnuită.

Acumularea intracelulară a hemosiderinei este urmată de leziuni ale altor glande endocrine: hipofiză (cu atrofie testiculară și impotență la bărbat și amenoree la femeie), suprarenale, tiroidă, paratiroide.

Leziunile din *siderozele secundare* sunt, în general, mult mai puțin exprimate față de cele din hemocromatoză.

Stocarea excesivă a Fe în unele organe crește riscul dezvoltării cancerului, precum cancerul hepatic în hemocromatoză și cancerul pulmonar în sideroza pulmonară.

Bilirubina, produs final pigmentat al catabolismului hemului, nu are o funcție fiziologică recunoscută, deși s-a sugerat rolul său antioxidant. Un procent de 70-90% din cantitatea de bilirubină derivă din hematiile senescente care sunt degradate de către fagocitele mononucleare din splină, măduva oaselor și ficat. Restul bilirubinei derivă din descompunerea mioglobinei și a citocromilor (o cantitate redusă, care nu participă de obicei la producerea icterului).

În organism, bilirubina se găsește sub cele două forme: bilirubina neconjugată, care este captată din sânge de către hepatocite, și bilirubina conjugată care este secretată prin bilă în intestinul subțire. În porțiunea distală a intestinului subțire și în colon, bilirubina conjugată va fi hidrolizată de către flora microbiană în bilirubină liberă. La rândul său, bilirubina liberă este redusă la urobilinogen. Cea mai mare parte a urobilinogenului se elimină prin fecale (imprimând acestora culoarea caracteristică), iar o mică parte este absorbită în ileonul terminal și în colon, reîntoarsă la ficat și reexcretată prin bilă (circuitul entero-hepatic al bilirubinei). O cantitate redusă de urobilinogen scapă de captarea hepatocitară, ajunge în circulația sistemică și este excretată prin urină.

Depunerea în țesuturi a bilirubinei sau a complexelor bilirubinice produce ***sindromul icteric*** (icterul) caracterizat, printre altele, prin colorația galben-verzuie a tegumentelor, sclerelor, mucoaselor și organelor interne (cu precizarea că sistemul nervos central se colorează numai în icterul neonatal). Icterul devine aparent când concentrația bilirubinei serice depășește 2-3 mg/dl (valoarea normală este sub 1 mg/dl).

Bilirubina neconjugată este insolubilă în apă şi fiind legată strâns de albumină, nu traversează pereţii capilarelor glomerulare (icter acoluric). Aceasta este solubilă în grăsimi şi colorează sistemul nervos central în icterul neonatal.

Bilirubina conjugată este solubilă în apă, trece în urină (icter coluric) şi nu colorează sistemul nervos central.

Dată fiind multitudinea mecanismelor care stau la baza hiperbilirubinemiei, icterele pot fi cauzate de:

- hiperproducţie de bilirubină;
- scăderea captării bilirubinei neconjugate de către hepatocite;
- scăderea procesului de conjugare a bilirubinei indirecte;
- diminuarea transportului intracelular al bilirubinei conjugate;
- amplificarea icterului fiziologic neonatal;
- tulburarea transportului bilei în căile biliare intra- sau extra-hepatice.

Hiperproducţia de bilirubină rezultă din distrugerea exagerată a hematiilor, în anemiile hemolitice sau dishemopoietice (anemii megaloblastice, sideroblastice). Concentraţia serică a bilirubinei neconjugate poate depăşi 4 mg/dl. Prin bilă se elimină o cantitate mare de bilirubină conjugată (predispunând la formarea calculilor biliari), iar materiile fecale apar intens colorate (pleiocolie). Icterul este acoluric. În timp ce la adulţi hiperbilirubinemia neconjugată are o importanţă clinică mai redusă, la nou-născuţi ea poate fi fatală, prin alterările severe ale sistemului nervos central.

Scăderea captării bilirubinei neconjugate de către hepatocite, are loc în condiţiile alterării generalizate a hepatoepiteliilor din hepatitele virale, pneumonie, septicemii, din intoxicaţiile cu fosfor, trinitrotoluen, ciuperci etc.

Scăderea procesului de conjugare a bilirubinei indirecte se întâlneşte în sindromul Gilbert, care este o hiperbilirubinemie neconjugată cronică moştenită, produsă prin alterarea conjugării bilirubinei în ficat în absenţa oricărei leziuni hepatice funcţionale sau structurale detectabile (unele observaţii semnalează scăderea activităţii uridin-difosfat-glucuronil-transferazei). Sindromul Gilbert afectează 3-7% din populaţie şi este mai frecvent la bărbaţi (ceea ce sugerează influenţa hormonilor în modularea metabolismului hepatic al bilirubinei). Deşi este în general asimptomatic, pacienţii pot acuza o oarecare slăbiciune şi apatie.

Diminuarea transportului intracelular al bilirubinei conjugate se întâlneşte, printre altele, în sindromul Dubin-Johnson, o boală familială autozomal-recesivă, caracterizată prin hiperbilirubinemie (conjugată) cu icter cronic sau intermitent, asociat unui ficat "negru" şi este cauzată de tulburarea transportului bilirubinei conjugate din hepatocite în canaliculele biliare. *Microscopic*, aspectul ficatului este normal, exceptând acumularea granulelor brun-întunecate de bilirubină în hepatocite şi în celulele Kupffer, iniţial în zonele centrolobulare.

Icterul neonatal se întâlneşte sub forma icterului "fiziologic" la marea majoritate a nou-născuţilor, aceştia prezentând o hiperbilirubinemie

(neconjugată) tranzitorie, fiziologică, cauzată de dezvoltarea incompletă a capacității ficatului de conjugare și excreție a bilirubinei, pe de o parte și de amplificarea procesului de distrucție a hematiilor în această perioadă, pe de altă parte. Icterul fiziologic este mai pronunțat la prematuri. După două săptămâni de la naștere, ca urmare a creșterii capacității de conjugare a ficatului, nivelul bilirubinei serice scade rapid, stabilizându-se în limitele valorilor de la adult.

În cazurile de eritroblastoză fetală (de exemplu, prin incompatibilitate Rh), în care apare o supraproducție de bilirubină (neconjugată) prin hemoliză masivă mediată imun, icterul devine sever după naștere, deoarece imaturitatea ficatului nou-născutului nu mai este compensată prin metabolizarea maternă a bilirubinei.

Tulburarea transportului bilei în căile biliare intra- sau extrahepatice duce la *colestază* (acumularea bilei în ficat). Aceasta poate fi produsă prin:

– afecțiuni hepatice intrinseci care blochează căile de excreție a bilei (hepatite virale sau alcoolice, droguri, atrezia căilor biliare intrahepatice, colangite și colangiolite, ciroză biliară primară, colangiocarcinoame etc.) – *colestază intrahepatică*;

– obstrucția ductelor biliare mari extrahepatice (litiază biliară, ligaturi chirurgicale, compresiuni prin leziuni de vecinătate, cancer al capului pancreasului etc.) – *colestază extrahepatică*.

Morfologic, colestaza este sugerată inițial de prezența pigmentului biliar în canaliculele dilatate și în hepatocite. În colestaza persistentă se constituie trombi biliari intracanaliculari, unele hepatocite încărcate cu bilirubină se dezintegrează, iar celulele Kupffer conțin resturi celulare și pigment biliar. Colestaza de lungă durată (de obicei prin obstrucția căilor biliare extrahepatice) duce la formarea infarctelor biliare prin dezintegrarea unor grupuri de hepatocite tumefiate, asociată cu acumularea de bilă extravazată (lacuri biliare).

Diagnosticul clinic de colestază se bazează pe acumularea în sânge a substanțelor eliminate în mod normal prin bilă: bilirubină, colesterol, acizi biliari și pe creșterea nivelului fosfatazei alcaline sanguine.

Lipofuscina

Lipofuscina, cunoscută clasic sub denumirea de "*pigment de uzură*", apare sub formă de granule fine galben-maronii, prezente mai ales în citoplasma neuronilor, miocitelor cardiace, hepatocitelor etc. Acest material bogat în lipide, derivat din degradarea constituenților membranari celulari, este un component normal al multor celule, iar cantitatea sa crește cu vârsta, fără a influența funcția celulară. O cantitate mare de lipofuscină se remarcă adesea în organele atrofiate, de exemplu, în atrofia brună a miocardului.

ALTERĂRILE CELULARE IREVERSIBILE (NECROZA ŞI APOPTOZA)

APOPTOZA

Apoptoza (Fig. I.5) este un proces de moarte celulară programată, controlat de mecanisme enzimatice intracelulare. În timpul apoptozei, acizii nucleici şi structurile proteice nucleare şi citoplasmatice sunt degradate, însă membrana celulară rămâne intactă. Celulele apoptotice devin ţinte pentru fagocite şi sunt eliminate rapid, fără a genera un răspuns inflamator din partea organismului. Apoptoza apare atât în contexte fiziologice, cât şi în cele patologice.

Apoptoza fiziologică are loc în timpul dezvoltării embriologice, având rolul de a elimina celulele devenite inutile. De asemenea, eliminarea celulelor îmbătrânite din populaţiile celulare cu capacitate proliferativă, pentru controlul numărului acestora (de exemplu, celulele foveolelor şi ale glandelor gastrice, celulele epiteliului criptelor şi vilozităţilor intestinale, hepatocitele), se realizează prin apoptoză fiziologică.

Apoptoza patologică poate apărea ca răspuns la diferite tipuri de agresiuni. De exemplu, agenţii citotoxici sau radioterapia utilizată în tratamentul cancerului pot induce apoptoza celulară. Un alt exemplu este apoptoza observată în infecţiile virale, în care celulele infectate sunt distruse (în hepatitele virale, corpii Councilman reprezintă hepatocite hialinizate care au suferit apoptoză). De asemenea, moartea celulară din tumorile care prezintă regresie spontană sau după suprimarea semnalelor trofice are loc prin apoptoză patologică.

Modificările morfologice specifice apoptozei sunt cel mai bine evidenţiate prin microscopia electronică. Celula afectată îşi reduce volumul, iar cromatina se condensează în fragmente neregulate, situate adiacent membranei nucleare. Celula este ulterior fagocitată de macrofage, fiind înlocuită de celule sănătoase. În secţiunile histologice colorate cu hematoxilină-eozină, celulele apoptotice apar rotunde sau ovale, intens eozinofile şi prezintă fragmente cromatinice nucleare dense.

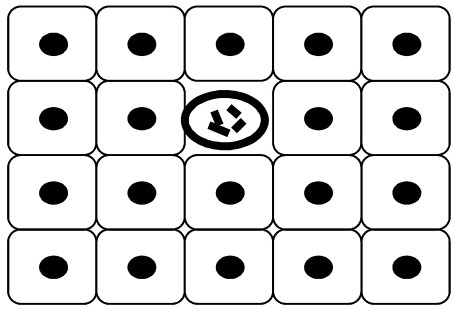


Fig. I.5 Apoptoza

NECROZA

Necroza reprezintă moartea celulelor dintr-un organism viu. Aceasta poate apărea spontan sau poate fi precedată de etape potențial reversibile, denumite necrobioză. Necroza are întotdeauna un caracter patologic.

Printre cele mai frecvente cauze ale morții celulare se numără infecțiile virale, ischemia, toxinele microbiene, reacțiile imunologice, agenții fizici (radiația ionizantă, temperaturile extreme), substanțele chimice toxice (acizii, bazele, cianurile) etc. Moartea celulei este întotdeauna asociată cu modificări morfologice observabile la microscopia optică, modificări care apar secundar eliberării enzimelor lizozomale litice.

În funcție de natura agentului cauzal, de structurile afectate și de rapiditatea acțiunii agentului letal, se pot diferenția mai multe tipuri morfologice de necroză.

NECROZA DE COAGULARE

În necroza de coagulare, zona afectată prezintă tumefiere ușoară, o culoare gălbuie palidă și o suprafață mată. Modificările implică citoplasma și nucleul celular. La coloraţia HE, citoplasma devine intens eozinofilă, omogenă sau fin granulară. Nucleul poate apărea retractat ca un bloc dens, punctiform, intens bazofil de cromatină (picnoză), fragmentat în mai multe blocuri de cromatină dispersate în citoplasmă (cariorexis) sau își poate pierde conturul și afinitatea tinctorială din cauza hidrolizei cromatinei (carioliză). Procesul implică denaturarea proteinelor structurale și enzimatice, ceea ce întârzie proteoliza și permite păstrarea temporară a contururilor celulare („celule fantomă”). Astfel, siluetele celulare pot fi identificate în masa de necroză pentru o perioadă de timp (*necroză structurată*).

Necroza de coagulare apare cel mai frecvent în rinichi, splină și miocard, fiind determinată în principal de ischemie severă și prelungită, dar și de arsuri termice sau electrice și de acțiunea unor toxine bacteriene. Zona de necroză devine adesea sediul unor reacții inflamatorii, cu un aflux crescut de polimorfonucleare neutrofile (PMNn), urmate de macrofage, ceea ce duce la înlocuirea țesutului necrozat cu țesut neoformat prin regenerare și reparare. În cazul unor arii extinse de necroză, îndepărtarea materialului necrotic poate fi lentă, în special în zonele slab accesibile celulelor inflamatorii. Materialul necrotic persistent se poate deshidrata și compacta, putând suferi ulterior calcificare distrofică.

NECROZA DE LICHEFACȚIE

Lichefacția este un proces de autoliză, caracterizat prin digestia țesutului necrozat și formarea unui focar necrotic moale, îmbibat cu apă, în care structurile locale nu mai pot fi identificate microscopic (*necroză astructurată*).

Această modificare apare în două contexte distincte.

Primul context implică necroza de coagulare care se complică rapid cu o infecție bacteriană, determinând reacții inflamatorii acute cu infiltrat neutrofilic masiv și un exces de hidrolaze ce digeră complet celulele moarte, ceea ce conduce frecvent la formarea unui abces (necroză supurativă).

În al doilea context, necroza de coagulare a unor regiuni cerebrale, apărută în urma ocluziei unei artere cerebrale, este frecvent urmată de lichefierea țesutului necrozat printr-un mecanism care nu poate fi atribuit unui răspuns inflamator acut. Cauza pentru care necroza de coagulare cerebrală, spre deosebire de cea din alte organe, evoluează spre lichefiere rămâne neclară. Totuși, acest fenomen poate fi asociat cu prezența unei cantități crescute de enzime lizozomale sau hidrolaze specifice în celulele sistemului nervos.

Necroza de lichefacție extinsă la nivel cerebral poate determina formarea unor cavități chistice, delimitate de un perete conjunctivo-glial care persistă pe tot parcursul vieții.

NECROZA GRASĂ (CITOSTEATONECROZA)

Necroza grasă este specifică țesutului adipos și apare frecvent în pancreatita acută sau după traumatisme. Procesul începe prin eliberarea enzimelor digestive pancreatice în spațiile extracelulare, ca urmare a afectării acinilor și ductelor pancreatice. În mod normal, aceste enzime sunt prezente doar în ductele pancreasului și în intestinul subțire. Odată activate extracelular, enzimele digeră atât țesutul pancreatic, cât și țesuturile învecinate, inclusiv celulele adipoase. Fosfolipazele și proteazele distrug membrana plasmatică a adipocitelor, eliberând trigliceridele stocate. Lipaza pancreatică hidrolizează trigliceridele, generând acizi grași liberi. Aceștia formează săpunuri de calciu, care se depun la periferia zonelor de necroză adipocitară sub formă de depozite amorfe bazofile.

Macroscopic, focarele de citosteatonecroză apar ca pete neregulate, albicioase-gălbui, lucioase, asemănătoare picăturilor de ceară. În necroza grasă traumatică, se consideră că trigliceridele și lipazele sunt eliberate din adipocitele lezate.

NECROZA CAZEOASĂ

Necroza cazeoasă este o leziune alterativă specifică inflamației tuberculoase, caracterizată prin pierderea conturului structurilor celulare, ceea ce indică o *necroză astructurată*, spre deosebire de necroza de coagulare (necroză structurată). *Macroscopic*, materialul necrotic, denumit cazeum, prezintă un aspect alb-gălbui, este moale, friabil sau, uneori, mai dur, asemănător brânzei. Termenul derivă din limba latină (caseum = brânză), ceea ce justifică denumirea de „necroză cazeoasă”. La examinarea microscopică, necroza cazeoasă apare ca

o masă amorfă, granulară, eozinofilă, care conține și fragmente mici de cromatină.

Apariția acestei forme particulare de necroză este determinată în principal de complexul peptidoglicolipidic din peretele micobacteriei tuberculoase, împreună cu acțiunea limfokinelor și cu ischemia locală.

GANGRENA

Gangrena este un proces de necroză asociat cu o infecție microbiană. Aceasta poate fi primară sau secundară.

Gangrena primară este descrisă în capitolul "***Inflamația***".

Gangrena secundară apare când țesutul necrozat este invadat de o floră microbiană mixtă, inclusiv bacterii de putrefacție, și poate avea două forme:

Gangrena *uscată* apare frecvent la nivelul extremităților inferioare, afectând inițial degetele sau laba piciorului, de obicei în contextul unei obstrucții arteriale progresive (arteriopatie diabetică, trombangeită obliterantă). Inițial, țesuturile sunt reci, pulsul este dispărut, circulația colaterală este absentă. Din cauza aportului scăzut de sânge, flora saprofită se dezvoltă greu, iar procesul de putrefacție evoluează lent.

Țesuturile necrozate sunt uscate, dure, cu consistență cartonată și culoare brun-negricioasă.

Gangrena se extinde progresiv până la zona cu circulație sanguină adecvată. La acest nivel se formează o linie de demarcație între țesutul viu și cel necrozat, datorită proliferării țesutului de granulație. Acest țesut nou poate eroda zona necrozată și, în unele cazuri, poate duce la autoamputație.

În gangrena *umedă,* țesuturile sunt la început moi, ca urmare a edemului sau congestiei venoase (obstrucție arterială asociată cu reducerea drenajului venos). Acest tip de gangrenă poate fi observat în urma strangulării unui viscer (intestin subțire, gros) sau după obstrucția arterelor membrelor inferioare la diabeticii obezi. Țesuturile necrozate rețin o cantitate mare de lichid, sunt umede, edemațiate și favorizează multiplicarea rapidă a florei de putrefacție. Ele au o culoare brun-negricioasă, cu tentă verzuie. Procesul de putrefacție se extinde rapid, fără o linie de demarcație față de sănătos.

Escara ***(necroza*** **de decubit**) este o formă particulară de gangrenă cauzată de ischemia țesuturilor moi, produsă prin compresiunea prelungită a acestora între o proeminență osoasă (regiunea sacrată, trohanteriană, scapulară, calcaneană) și o suprafață externă, cu apariția necrozei tisulare, la pacienții debilitați (accidente vasculare cerebrale, cașexie), imobilizați la pat pentru perioade îndelungate.

Țesutul gangrenat este dur, uscat și negricios. Se delimitează frecvent de structurile învecinate sub forma unui sechestru și poate fi îndepărtat, lăsând ulcerații extinse, predispuse la suprainfecții și supurație.

II. INFLAMAȚIA

Inflamația poate fi definită ca un ansamblu de reacții vasculare, umorale și celulare, declanșate sub acțiunea unor factori diverși:

- agenți infecțioși (bacterii, virusuri, paraziți);
- reacții imune (numite reacții de hipersensibilitate);
- agenți fizici (traumatisme, căldură, frig, radiații ionizante);
- agenți chimici (acizi, baze, substanțe toxice diverse, veninuri de șerpi, scorpioni și insecte, toxine bacteriene sau substanțe toxice de origine tisulară);
- corpi străini exogeni (resturi vegetale, pulberi de talc, pulberi minerale) sau endogeni (urați, acizi grași, cristale de colesterol, necroze celulare sau tisulare, de exemplu de natură ischemică etc.).

Cel mai adesea, inflamația se constituie ca o reacție de apărare, ca o tendință a organismului de a localiza și elimina celulele alterate metabolic, particulele străine, microorganismele, antigenii.

Schematic, în derularea procesului inflamator putem distinge în general patru etape:

1. faza inițială este dominată de modificări vasculo-exsudative, care de altfel stau la originea semnelor cardinale ale inflamației - rubor (roșeață), calor (căldură), tumor (tumefacție), dolor (durere) și functio laesa (alterarea funcției) - semne celsiene;
2. etapa următoare se caracterizează prin predominanța reacțiilor celulare cu constituirea infiltratului inflamator;
3. urmează faza de curățire a terenului de produșii rezultați din reacțiile inflamatorii;
4. în final are loc organizarea fibroasă, cicatrizarea leziunii.

Trebuie reținut însă ca esențial faptul că aceste faze sunt strâns intricate în timp și că pot prezenta uneori variații în funcție de terenul pe care se dezvoltă sau de agentul cauzal. Variațiile respective se pot reflecta fie în tabloul morfologic în care poate predomina un fenomen sau altul, fie în privința alurii evolutive a procesului inflamator.

În funcție de natura răspunsului inflamator, de simptomatologia clinică a acestuia și de extinderea sa în timp, se deosebesc două forme principale de inflamație, **inflamația acută** și **inflamația cronică**. Între principalele trăsături ale inflamației acute amintim acumularea de lichide și alte componente plasmatice în țesutul afectat (formarea exsudatului inflamator), activarea intravasculară a trombocitelor și prezența în număr mare a polimorfonuclearelor (granulocitelor) neutrofile în focarul inflamator, în timp ce componentele celulare caracteristice inflamației cronice sunt limfocitele, plasmocitele și macrofagele.

Răspunsul inflamator poate avea următoarele consecințe:

– rezoluția - ștergerea reacțiilor inflamatorii și restabilirea structurii și funcției normale a țesutului afectat;

– supurația - formarea unui abces prin necroza țesutului inflamat asociată cu infiltrat granulocitar neutrofil masiv;

– cicatrizarea - înlocuirea țesuturilor ireversibil alterate prin țesut conjunctiv fibros;

– persistența inflamației - în situațiile în care celulele inflamatorii nu pot elimina (neutraliza) agentul patogen, reacțiile inflamatorii se mențin și se pot asocia cu un răspuns imun mediat celular. Aria inflamației cronicizate se extinde adeseori, ducând la fibroză și cicatrizare.

PRINCIPALELE REACȚII DIN CURSUL PROCESULUI INFLAMATOR

1. Reacțiile vasculo-exsudative

Modificările inițiale din cadrul răspunsului inflamator se produc la nivelul microcirculației concretizându-se prin:

a) congestia activă și formarea exsudatului inflamator;

b) migrarea leucocitelor și fagocitoza.

a) Congestia activă și formarea exsudatului inflamator

După o vasoconstricție arteriolară inițială de scurtă durată, se produce dilatarea arteriolelor precapilare și deschiderea întregului pat capilar, cu amplificarea aportului de sânge în zona afectată, modificări care se exprimă clinic prin roșeață și căldură locală **- hiperemie activă**.

Microscopic, arteriolele, capilarele și venulele sunt dilatate, cu endoteliul turgescent și cu lumenul plin cu hematii.

Modificările vasculare (vasoconstricția, vasodilatația) sunt mediate prin mecanisme nervoase (reflexe de axon) și prin mediatori vasoactivi de origine plasmatică și celulară. Acești mediatori determină și creșterea permeabilității barierei celulare endoteliale. Mediatorii vasoactivi acționează asupra receptorilor specifici ai celulelor endoteliale, producând contracția acestor celule și formarea de breșe prin lărgirea joncțiunilor intercelulare. Retracția celulelor endoteliale și formarea de breșe este un proces reversibil. Aceste breșe în bariera endotelială permit extravazarea unei mari cantități de lichid plasmatic și mai ales de proteine cu greutate moleculară mare (fibrinogen, albumine, imunoglobuline).

Lichidul plasmatic extravazat bogat în proteine (exsudatul inflamator) infiltrează țesutul conjunctiv sau se acumulează în cavități naturale ale organismului (alveole pulmonare, cavități seroase) instalându-se astfel edemul inflamator. Lichidul de edem inflamator este deci un **exsudat**, adică un lichid

bogat în proteine. El conține, de asemenea, săruri minerale și un număr variabil de celule diverse: granulocite, limfocite, plasmocite, monocite, macrofage, hematii. Primele structuri la nivelul cărora mediatorii vasoactivi induc modificări endoteliale sunt venulele postcapilare.

Pierderea de lichid plasmatic din compartimentul vascular crește concentrația celulară (vâscozitatea) a sângelui, favorizând staza locală și blocarea vaselor mici dilatate (capilare venoase, venule postcapilare) cu "dopuri" de hematii (hematii alipite ca monedele într-un fișic), ceea ce favorizează creșterea presiunii hidrostatice în patul capilar.

În formarea exsudatului/edemului inflamator intervin deci doi factori principali:

- creșterea presiunii hidrostatice;
- creșterea permeabilității vasculare (în capilare și venule postcapilare).

Edemul se exprimă clinic/*macroscopic* prin tumefacția țesutului inflamat.

Microscopic, substanța fundamentală conjunctivă apare mai abundentă și mai slab colorată, uneori clară.

Formarea exsudatului inflamator are, în general, efecte favorabile:

- diluează produșii toxici;
- asigură aportul local de imunoglobuline, de substanțe care favorizează fagocitoza;
- aduce o oarecare cantitate de substanțe nutritive susținând vitalitatea țesutului afectat.

Exsudatul inflamator poate avea însă și efecte nefaste, mai ales prin abundența sa sau prin brutalitatea apariției (de exemplu edemul pulmonar acut infecțios).

Exsudatul inflamator este trăsătura definitorie a tabloului lezional din inflamația acută și, așa cum vom vedea, în funcție de componentele acestuia se vor diferenția principalele forme anatomo-clinice ale acestui tip de inflamație.

Vasele limfatice participă la reacțiile inflamatorii acute prin creșterea drenajului limfei care conține o cantitate mare de proteine, eritrocite, leucocite.

b) Migrarea leucocitelor și fagocitoza

Traversarea pereților vasculari de către elementele figurate ale sângelui este o trăsătură esențială a inflamației. Trecerea eritrocitelor se face pasiv, prin spațiile dintre celulele endoteliale ale venulelor și capilarelor, sub efectul presiunii hidrostatice crescute a sângelui; numărul eritrocitelor extravazate este direct proporțional cu severitatea leziunilor endoteliale.

Spre deosebire de eritrocite, leucocitele (polimorfonuclearele și monocitele) străbat peretele vascular printr-un proces activ (diapedeză), de importanță biologică deosebită și cu semnificație particulară în apărarea organismului împotriva bacteriilor. După 24 ore (uneori chiar după câteva ore) de la acțiunea agentului inflamator (nociv) asistăm la acumularea unui mare

număr de polimorfonucleare în țesutul afectat. Evenimentele care duc la atragerea leucocitelor în focarul inflamator sunt inițiate și dirijate de producerea locală a unei cantități mari de mediatori chimici solubili (factori chemotactici).

Răspunsul leucocitelor circulante față de factorii chemotactici constă în:

– dispunerea leucocitelor de-a lungul peretelui vascular – pavimentarea sau marginația leucocitelor;

– aderarea leucocitelor de suprafața endoteliului sau a membranei bazale vasculare;

– străbaterea peretelui vascular;

– chemotaxia, adică migrarea unidirecțională a leucocitelor spre zonele cu concentrație maximă a agenților chemotactici.

Polimorfonuclearele neutrofile (PMNn) migrează primele și în număr mare în focarul inflamator. În prima etapă, în condițiile încetinirii circulației sângelui, PMNn, care în mod normal circulă în axul central vascular (ca și celelalte elemente figurate ale sângelui), se dispun la periferia lumenului vascular (normal acelulară, ocupată numai de plasmă), fenomen cunoscut sub denumirea de marginație sau pavimentare-leucocitară. PMNn marginate aderă apoi la suprafața endoteliului sau a membranei bazale vasculare. Această adeziune este mediată de scăderea forței de respingere dintre leucocite și membrana bazală vasculară (ambele încărcate negativ), de fibronectină, laminină și de către o serie de molecule de adeziune celulară, eliberate de celulele endoteliale, leucocite și trombocite.

În etapa următoare, PMNn emit pseudopode citoplasmatice și când una dintre acestea întâlnește joncțiunea dintre cele două celule endoteliale, o despică și întreaga celulă se strecoară în afară, după care joncțiunea se reface rapid. Urmează apoi străpungerea membranei bazale printr-un proces de depolimerizare tranzitorie provocat de enzime lizozomale leucocitare eliberate local. Odată ajunse în afara lumenului vascular, PMNn se grupează mai întâi în manșon perivascular și apoi migrează spre zonele cu concentrație maximă a agenților chemotactici unde fagocitează microbi, filamente de fibrină, resturi celulare și tisulare etc.

Intensitatea migrării PMNn în focarul inflamator depinde de natura și severitatea injuriilor tisulare. Acestea migrează în număr mai redus în inflamațiile produse de agenți fizici, în jurul focarelor de necroză ischemică (în infarcte), dar se vor găsi în număr foarte mare în inflamațiile bacteriene, în special în cele produse de streptococul piogen, de stafilococul auriu (numiți și germeni piogeni).

Migrarea monocitelor urmează aceleași etape, dar are loc mai târziu. În inflamațiile prelungite determinate de infecții cu bacterii piogene, neutrofilele continuă să migreze până când sunt distruși cei mai mulți microbi și numai după aceea monocitele migrează în număr mare. În inflamațiile produse de anumite bacterii, ca de exemplu bacilul tuberculos, bacilul tific etc., migrarea PMNn este trecătoare sau absentă, migrând în schimb monocitele și limfocitele.

Multe celule inflamatorii (polimorfonuclearele, monocitele, macrofagele tisulare) au ca funcție comună ***fagocitoza***, care constă în recunoașterea, încorporarea și digestia materialelor străine (microbi, virusuri, paraziți, particule inerte etc.) și a resturilor celulare.

Pe lângă bacterii și alte materiale străine, fagocitele digeră material biologic variat: eritrocite, fibrină, colagen, substanță fundamentală, celule moarte, componente celulare etc. În timpul activității fagocitare, granulocitele și monocitele sintetizează și eliberează în fluidul din jur enzime lizozomale, contribuind la digestia și îndepărtarea resturilor inflamatorii; produșii de digestie includ mediatori chimici (peptide, nucleotide) care prin creșterea permeabilității vasculare și prin chemotactismul față de leucocite pot amplifica reacțiile inflamatorii. Prin înglobarea și digestia resturilor reacțiilor inflamatorii, activitatea fagocitară este și un proces de curățire locală.

PMNn și macrofagele dețin un rol protector vital în infecțiile microbiene. Deși migrează mai tardiv în focarul inflamator, macrofagele au funcții mult mai complexe, au un câmp mai larg de activitate și sunt fagocite mult mai active decât PMNn. În majoritatea cazurilor bacteriile sunt eliminate rapid prin fagocitoză și prin alte mecanisme de apărare. Există situații în care microorganismele supraviețuiesc și chiar se multiplică în interiorul fagocitelor.

2. Reacțiile celulare

Faza a doua a procesului inflamator este dominată de reacții celulare care duc la formarea infiltratelor inflamatorii alcătuite din celule de origine sanguină: granulocite neutrofile și eozinofile, monocite, limfocite și din celule provenite din țesutul conjunctiv: histiocite, mastocite, fibroblaste. Din metamorfoza acestor celule se pot forma alte tipuri celulare; astfel, monocitele și histiocitele se pot transforma în celule gigante (mase citoplasmatice multinucleate) și în celule epitelioide, iar limfocitele în imunoblaste și plasmocite.

În timp ce unele celule mor, ele sunt înlocuite prin celule sanguine de origine medulară (granulocite, monocite) sau prin înmulțirea celulelor locale (limfocite, fibroblaste). Apariția fibroblastelor sugerează evoluția procesului spre faza ultimă, de cicatrizare.

3. Îndepărtarea resturilor inflamatorii

Resturile tisulare, produșii de necroză, celulele moarte, microbii și eventualii corpi străini, lichidul de edem inflamator etc. sunt îndepărtați din focarul inflamator prin fagocitoză (mai ales de către macrofage) și prin drenaj limfatic și hematogen. Substanțele nedigerabile sunt înglobate în macrofage și transportate prin limfă la distanță (uneori acestea se depozitează în limfonoduli).

În cazul acumulării abundente a acestor produși în focarul inflamator, ei pot fi eliminați la exterior fie prin deschiderea directă a colecției respective pe suprafața tegumentelor sau într-un canal natural, fie prin formarea de fistule. În asemenea cazuri au loc, de obicei, pierderi mari de țesut.

Îndepărtarea completă a resturilor inflamatorii stimulează vindecarea. Persistența unor resturi întreține procesul inflamator favorizând cronicizarea acestuia.

4. Cicatrizarea

Cicatrizarea, ca ultimă etapă a unor procese inflamatorii, constă în înlocuirea țesuturilor distruse printr-un țesut nou format, un țesut conjunctiv tânăr denumit țesut de granulație (de la aspectul său de muguri cărnoși vizibili pe fundul unor plăgi în curs de vindecare) și care cu timpul se maturează în țesut fibros cicatricial.

Țesutul de granulație este constituit din fibroblaste, capilare delicate (capilare de neoformație) formate prin angiogeneză și elemente celulare inflamatorii dispuse într-o matrice extracelulară edematoasă.

Fibroblastele, care migrează din țesutul conjunctiv din jur în focarul inflamator, vor sintetiza fibre colagene. Capilarele de neoformație apar inițial ca muguri endoteliali plini cu punct de plecare capilarele țesutului sănătos din vecinătate. Mugurii endoteliali capătă apoi lumen și se transformă în tubi endoteliali care se îndreaptă dinspre țesutul sănătos spre mijlocul leziunii sau spre suprafața ei dacă lipsa de substanță interesează pielea sau mucoasele.

Cu timpul, țesutul de granulație se maturează în țesut conjunctiv fibros, cicatricial, prin reducerea numărului de elemente celulare inflamatorii și a vaselor concomitent cu îmbogățirea în fibre colagene. Unele capilare de neoformație se maturează în arteriole și venule. Țesutul conjunctiv nou format se retractă și se remodelează. De exemplu, în cicatricile cutanate, fascicolele de fibre colagene dispuse la început perpendicular față de suprafața epidermului, se orientează treptat paralel cu această suprafață (ca în dermul normal).

INFLAMAȚIA ACUTĂ

Inflamația acută se instalează de cele mai multe ori brutal și se însoțește de manifestări clinice zgomotoase. Evoluția sa depinde în mare parte de importanța distrucțiilor tisulare: când acestea sunt minime sau lipsesc, există posibilitatea vindecării cu **restitutio ad integrum**, adică a revenirii țesutului la starea existentă înaintea agresiunii; când distrugerile tisulare sunt apreciabile, de obicei procesul inflamator se cronicizează și vindecarea se face prin cicatrizare.

În inflamația acută sunt predominante reacțiile vasculo-exsudative cu formarea exsudatului inflamator. În funcție de componența acestuia deosebim principalele forme anatomo-clinice de inflamație acută:

- inflamația catarală;
- inflamația seroasă;
- inflamația fibrinoasă;

- inflamația pseudomembranoasă;
- inflamația purulentă (supurativă);
- inflamația hemoragică;
- inflamația gangrenoasă.

Inflamația catarală este o inflamație acută a mucoaselor însoțită de hipersecreția glandelor/celulelor de la acest nivel. Inițial, exsudatul inflamator, provenit din vasele corionului superficial, se scurge pe suprafața mucoasei ca un lichid apos care conține celule epiteliale alterate descuamate, izolate sau în placarde. Ca urmare a secreției abundente de mucus, exsudatul devine curând vâscos, filant, aderent. Odată cu încetarea procesului inflamator, epiteliul se reface prin proliferarea celulelor care supraviețuiesc, deși uneori inflamațiile catarale prelungite sau recurente pot duce la proliferarea țesutului de granulație și fibroză, cu alterări ale epiteliului (metaplazie scuamoasă). Un exemplu tipic de inflamație catarală este rinita catarală (coriza) de etiologie virală. Aceasta se poate agrava, prin suprainfecția microbiană survenită rapid, ceea ce face ca în exsudatul inflamator să migreze un număr mare de PMNn. Exsudatul devine tulbure și consistența sa crește, fiind un amestec de mucus și puroi. Inflamația, inițial catarală, a devenit mucopurulentă. Alte exemple: bronșita catarală (produsă de virusuri, gaze sau vapori iritanți), dizenteria bacilară.

Inflamația seroasă se caracterizează printr-un exsudat apos abundent, bogat în proteine (> 3 g%), cu puține celule (PMNn, macrofage, eritrocite, celule de înveliș ale seroasei). Țesuturile afectate sunt intens edemațiate. Exsudatul seros se acumulează adeseori în cantitate mare în cavități seroase ale organismului (pleurală, pericardică), în primele faze ale majorității infecțiilor bacteriene.

În ***inflamația fibrinoasă,*** exsudatul este bogat în fibrinogen care prin activare dă naștere precipitatelor de fibrină. Un asemenea exsudat întâlnim mai ales în pneumonie (în faza de hepatizație roșie) și în inflamațiile de cauze variate ale seroaselor. Un exemplu tipic îl constituie pericardita fibrinoasă în care foițele pericardului sunt acoperite cu depozite gri-gălbui de fibrină, care imprimă un aspect în "limbă de pisică", "tartină cu unt dezlipită", "dune de nisip" sau "dinți de pieptene".

Microscopic, depozitele de fibrină apar ca mase amorfe sau filamentoase, eozinofile, dispuse direct pe țesutul conjunctiv, celulele mezoteliale fiind dispărute. Adeseori depozitele de fibrină se asociază cu prezența unei lame de exsudat seros (inflamația sero-fibrinoasă).

În cazul în care liza și resorbția fibrinei nu are loc, se produce proliferarea fibroblastelor și a vaselor sanguine, cu apariția țesutului de granulație care duce, prin maturare, la apariția sechelelor (îngroșări/simfize pericardice, pleurale etc.).

Inflamația pseudomembranoasă este o inflamație fibrinoasă care interesează mucoasele și este cauzată, de obicei, de infecții cu microbi care se

înmulțesc pe suprafața mucoaselor respective (de exemplu bacilul difteric, dizenteric) și care prin exotoxinele lor produc inflamația mucoasei și necroză superficială. Exsudatul format pe suprafața mucoasei necrozate conține, pe lângă materialul necrotic, o cantitate mare de fibrinogen transformat în fibrină, formându-se astfel false membrane (pseudomembrane). În constituția acestor pseudomembrane se găsesc, de asemenea, microbi, polimorfonucleare, eritrocite. Sub acțiunea enzimelor proteolitice leucocitare asupra filamentelor de fibrină, la limita dintre țesutul viu și materialul necrotic, se produce detașarea pseudomembranelor care se refac însă cu ușurință. În infecția cu bacilul difteric, inflamația pseudomembranoasă a mucoasei laringiene poate produce stenoza inflamatorie a laringelui (***crupul difteric***) care poate duce la asfixie prin obstrucția căilor respiratorii. Un alt exemplu de inflamație pseudomembranoasă este enterocolita secundară antibioterapiei. Antibioticele distrug flora intestinală normală a organismului favorizând multiplicarea excesivă a unor microorganisme de tipul *Clostridium difficile* care eliberează exotoxine ce duc la distrucția epiteliului și formarea de pseudomembrane.

Inflamația purulentă (supurativă) are ca trăsătură esențială formarea exsudatului purulent (a puroiului), consecință mai ales a afluxului de PMNn. Principalii constituenți ai puroiului sunt PMNn, PMNn cu nucleul alterat (picnoză, kariorexis) și încărcate cu vacuole lipidice sau globule de puroi (piocite), macrofage care au fagocitat piocite (piofage), resturi tisulare, fibrină, eritrocite, microbi, corpi străini etc.

Cauza cea mai frecventă a inflamațiilor supurative o constituie microbii piogeni: stafilococul (puroi galben cremos), streptococul (puroi seros murdar), pneumococul (puroi gelatinos verzui). Inflamațiile purulente produc, de obicei, distrucții tisulare mai mult sau mai puțin importante. La nivelul structurilor de înveliș (piele, mucoase) se formează ulcerații. În alte țesuturi, focarele supurative pot îmbrăca aspecte diferite: *abces*, *flegmon*, *empiem*.

Abcesul este o inflamație purulentă localizată, circumscrisă, sub forma unei cavități pline cu puroi. Infecția locală cu germeni piogeni determină inițial un focar inflamator acut în care, sub acțiunea toxinelor microbiene, are loc rapid necroza țesuturilor din centrul leziunii (în producerea necrozei un oarecare rol îl are și ischemia locală prin edemul inflamator compresiv, încetinirea circulației sanguine, tromboze vasculare consecutive alterării endoteliului). Germenii piogeni exercită un puternic efect chemotactic asupra PMNn care invadează masiv țesutul necrozat. Sub acțiunea enzimelor proteolitice leucocitare are loc digestia celulelor moarte și a scheletului tisular, formându-se astfel treptat cavitatea abcesului care conține exsudat lichid bogat în piocite, piofage, PMNn normale, fragmente de țesut necrozat, uneori cheaguri de fibrină, eritrocite, bacterii etc., adică exsudat purulent.

Necroza tisulară și formarea puroiului favorizează înmulțirea microbilor. Migrarea intensă a PMNn în cavitatea abcesului crește conținutul acestuia, conținut aflat astfel sub tensiune (de unde și posibilitatea evacuării spontane a

colecției). Puroiul stagnant în cavitatea abcesului reprezintă un mediu favorabil de cultură pentru germenii piogeni. Aceştia se înmulțesc rapid și produc toxine care prin devitalizarea țesuturilor normale din jur duc la extinderea necrozei și la lărgirea abcesului, însoțită clinic de creșterea gradului de toxemie, de febră și leucocitoză.

Evoluția abcesului acut poate fi diferită, în funcție de localizare, de gravitatea inflamației, de intervenția terapeutică:

– în cazul în care înmulțirea microbilor este stopată prin mecanismele naturale de apărare sau sub acțiunea medicației bacteriostatice, extinderea abcesului încetează și colecția purulentă este treptat încapsulată printr-o *membrană „piogenă",* formată din țesutul de granulație care proliferează dinspre țesuturile viabile din jur. În exsudatul purulent microbii persistă de obicei o perioadă lungă de timp. Zona periferică a țesutului de granulație de încapsulare se maturează în țesut conjunctiv fibros, în timp ce la nivelul straturilor sale interne continuă migrarea PMNn (și mai apoi chiar a plasmocitelor, limfocitelor și macrofagelor) spre cavitatea abcesului îmbogățind colecția de puroi (de aici denumirea de membrană piogenă, adică producătoare de puroi);

– eliminarea spontană a puroiului prin fistule;

– drenajul chirurgical - este o intervenție terapeutică eficientă; el previne extinderea leziunii și este urmat de umplerea cavității abcesului cu țesut de granulație și cicatrizare;

– abcesele neevacuate spontan sau chirurgical pot persista luni sau ani de zile, ele înconjurându-se de obicei de țesut cicatricial dens:

- după lichidarea infecției, în cazul abceselor mici puroiul se resoarbe și cavitatea restantă se umple cu țesut de granulație, rezultând, de asemenea, o cicatrice fibroasă;

- în cazul abceselor mari puroiul se poate transforma cu timpul într-un lichid clar, sero-citrin, care conține resturi celulare; după îndepărtarea acestui lichid, mai ales pe calea macrofagelor, rămâne o cavitate chistică cu pereți rigizi, fibroși, cicatriciali, care nu colabează;

- ocazional puroiul se deshidratează și se densifică transformându-se într-o masă solidă bogată în lipide, care cu timpul se poate calcifica și chiar osifica.

***Flegmonul*,** spre deosebire de abces, este o inflamație supurativă difuză, fără tendință la delimitare clară. Exsudatul purulent difuzează în țesutul conjunctiv, adipos și muscular, se infiltrează de-a lungul aponevrozelor, a axelor vasculo-nervoase, printre planurile tisulare, fără limite bine circumscrise.

Inflamații flegmonoase se pot întâlni la nivelul apendicelui, colecistului, planșeului bucal, în meningele moi etc.

În ***empiem,*** procesul supurativ se dezvoltă în cavități preexistente în care se acumulează exsudatul purulent: pleură, veziculă biliară, apendice.

Inflamația hemoragică poate fi observată în infecții cu alterări severe ale pereților vasculari, ca de exemplu în infecția cărbunoasă, variolă, gripă etc., în

care exsudatul inflamator conține un număr mare de hematii. Exsudat hemoragic mai poate fi întâlnit în inflamația tuberculoasă a seroaselor (pleurezii, pericardite, peritonite etc.).

Inflamația gangrenoasă este caracterizată printr-o necroză extensivă cauzată de bacterii anaerobe și/sau tromboze în focarul inflamator (cauză de necroză ischemică), cele două mecanisme fiind uneori strâns intricate. În teritoriile inflamate se acumulează cantități mari de gaz care fac ca la palpare țesuturile afectate să crepite, iar culoarea lor este cenușiu-verzuie. Inflamații gangrenoase se pot întâlni la nivelul plăgilor (în special a celor cu alterări musculare extinse) infectate cu germeni anaerobi (mai frecvent *Clostridium perfringens*), la nivelul colecistului, apendicelui, plămânului, intestinului.

INFLAMAȚIA CRONICĂ (INFLAMAȚIA PROLIFERATIVĂ)

Inflamația cronică se poate dezvolta prin cronicizarea unei inflamații acute sau poate evolua de la început ca o inflamație cronică primară. În condițiile în care răspunsul inflamator nu este capabil să elimine (să neutralizeze) agentul nociv sau să refacă țesuturile alterate, inflamația acută se poate croniciza. De exemplu, inflamația bacteriană a plămânului poate debuta ca un focar de inflamație acută (pneumonie), însă eșecul acesteia de a neutraliza infecția poate determina distrucții tisulare extensive și formarea de cavități în care inflamația persistă, ducând la formarea unui abces pulmonar cronic.

Prezența celulelor caracteristice inflamației cronice nu este întotdeauna un indiciu al existenței unei reacții inflamatorii de lungă durată, persistente. Infiltrat inflamator de tip cronic se observă, de obicei, și ca răspuns primar în infecțiile virale, în infecțiile parazitare, în anumite boli autoimune și în tumorile maligne.

Cauzele inflamației cronice:

- Infecțiile persistente determinate de anumite microorganisme, cum ar fi bacilul tuberculos, *Treponema pallidum*, precum și unele virusuri, fungi și paraziți.
- Expunerea prelungită la substanțe toxice exogene și endogene, de exemplu particulele de siliciu (Si), inhalate perioade lungi de timp, determină o afecțiune pulmonară numita silicoză; ateroscleroza este considerată de unii autori un proces inflamator cronic al peretelui arterial, determinat, cel puțin în parte, de componentele endogene toxice ale lipidelor plasmatice.
- În anumite condiții, reacțiile imune dezvoltate împotriva propriilor țesuturi (prin mecanisme autoimune), determină apariția reacțiilor inflamatorii cronice. Reacțiile imune joacă un rol important în câteva afecțiuni inflamatorii cronice, cum sunt artrita reumatoidă, lupusul eritematos etc.

CARACTERELE MORFOLOGICE ALE INFLAMAȚIEI CRONICE

- reacțiile vasculo-exsudative sunt mai atenuate comparativ cu inflamația acută;
- în majoritatea cazurilor, în tabloul morfologic al inflamației cronice, trăsătura caracteristică o constituie proliferarea țesutului de granulație încă din primele etape ale reacției inflamatorii, de unde și denumirea de ***inflamație proliferativă,*** proliferarea coexistând adesea cu fenomene exsudative și alterative. Țesutul de granulație tânăr duce, prin maturare, la fibroză (scleroză) cicatricială, ceea ce face ca inflamația cronică să lase aproape întotdeauna sechele;
- celulele componente ale răspunsului inflamator cronic sunt în esență macrofagele, plasmocitele, limfocitele și, în anumite circumstanțe, eozinofilele;
- prezența, adeseori, a necrozei.

Când procesul cronic se instalează pe fondul unei leziuni inflamatorii acute, de exemplu în cazul persistenței infecției cu germeni piogeni, PMNn pot continua să migreze din vasele sanguine, formând chiar focare de supurație, dar limfocitele și plasmocitele se acumulează în aceeași măsură în focarul inflamator, proporția acestora depinzând de natura agentului cauzal.

Macrofagele, ca sursă a mediatorilor inflamatori și imunologici, sunt celule pivot în reglarea reacțiilor din inflamația cronică. Ele provin mai ales din migrarea și diferențierea în țesuturi a monocitelor sanguine circulante sub acțiunea stimulilor chemotactici și în măsură mai mică din proliferarea macrofagelor tisulare locale. Atunci când monocitul ajunge în spațiul extravascular, el suferă transformarea într-o celulă fagocitară mai mare - macrofagul. Macrofagele pot fi activate de o serie de stimuli, incluzând citokine, endotoxine bacteriene și alți mediatori chimici. Activarea are drept rezultat mărirea celulei, creșterea nivelelor enzimelor lizozomale, un metabolism mult mai activ și o mai mare abilitate de a fagocita și distruge microbii ingerați. Macrofagele activate secretă o mare varietate de produși biologic activi care, necontrolați, determină leziuni tisulare și fibroză - caracteristice inflamației cronice.

Pe lângă producerea de mediatori inflamatori, macrofagele reglează răspunsul limfocitelor la antigeni și secretă mediatori care modulează proliferarea și funcția fibroblastelor și a celulelor endoteliale.

Plasmocitele, de asemenea componente ale răspunsului inflamator cronic, sunt sursa primară a anticorpilor. Producerea de anticorpi față de antigeni specifici chiar în focarul inflamator are importanță deosebită în neutralizarea și eliminarea antigenilor, a particulelor străine și în citotoxicitatea celulară anticorp-dependentă.

Prezența limfocitelor reprezintă o trăsătură importantă a reacțiilor inflamatorii cronice, ele îndeplinind funcții vitale în răspunsul imun umoral și mediat celular. Funcția limfocitelor T nu se limitează numai la reglarea activității macrofagelor și la atragerea acestora prin secreția de mediatori specifici (limfokine), ci ele modulează totodată producerea de anticorpi, citotoxicitatea celulară și imunosupresia.

Eozinofilele reprezintă, ocazional, o componentă remarcabilă a răspunsului inflamator cronic, mai ales în reacțiile de tip alergic și în infecțiile parazitare.

Mastocitele sunt larg răspândite în țesuturile conjunctive și participă atât la reacțiile inflamatorii acute cât și la cele cronice. În reacțiile inflamatorii cronice pot produce citokine care contribuie la apariția fibrozei.

Unele inflamații proliferative sunt caracterizate prin participarea unui număr mare de macrofage care au tendință de a se aglomera în mici noduli, constituind grupul ***inflamațiilor granulomatoase***. Fenomenul are loc mai ales atunci când granulocitele eșuează în încercarea lor repetată de a fagocita și digera agentul nociv inflamator. Macrofagele au o viață mult mai lungă decât neutrofilele, astfel că, dacă nu sunt distruse de agentul nociv inflamator, îl pot stoca în citoplasma lor pentru o perioadă indefinită de timp, curmând astfel reacția inflamatorie acută. Macrofagele sunt celule mobile care migrează continuu în țesutul conjunctiv extravascular. Mobilizarea în număr mare și activarea lor în focarul inflamator se face sub acțiunea agenților chemotactici produși local și a limfokinelor secretate de către limfocitele T activate (interferon, interleukina 4). Dacă materialul fagocitat și stocat nu poate fi digerat, macrofagele își pierd mobilitatea și se acumulează în zona respectivă. Structura lor poate suferi modificări caracteristice transformându-se în *celule epitelioide*, care au citoplasma mult mai palidă decât monocitele și macrofagele tisulare, denumite astfel datorită asemănării lor cu celulele epiteliale. Spre deosebire de monocitele circulante, celulele epitelioide conțin vacuole și numeroase granule lizozomale. O aglomerare bine delimitată de celule epitelioide, înconjurată adesea de o coroană de limfocite, formează un *granulom epitelioid*.

În unele cazuri, granuloamele sunt populate cu celule gigante multinucleate care se formează prin fuzionarea macrofagelor sau a celulelor epitelioide. Asemenea celule pot conține peste 50 nuclei separați. Când nucleii sunt dispuși în coroană/potcoavă la periferia celulei sau sub forma literei H, celula este denumită celulă gigantă Langhans. În citoplasma unor celule gigante multinucleate pot fi identificate uneori materiale străine nedigerabile sau greu digerabile (pulberi minerale, materiale de sutură, uleiuri etc.), celulele respective fiind denumite celule gigante multinucleate de corp străin care formează, alături de alte celule inflamatorii, granuloamele de corp străin (*granuloame histiocitare)*. Toate celelalte tipuri de celule caracteristice inflamației cronice - limfocite, eozinofile, fibroblaste pot fi, de asemenea, asociate cu granuloamele. Dacă la acestea mai adăugăm prezența, în unele cazuri, a ariilor mai mult sau mai puțin

extinse de necroză, înțelegem că tabloul morfologic al inflamațiilor granulomatoase este foarte complex.

Morfologia, modul de agregare a macrofagelor, zonele de necroză de un tip particular, imprimă tabloului histopatologic anumite caractere de specificitate care permit stabilirea diagnosticului etiologic (este grupul inflamațiilor granulomatoase specifice).

CLASIFICAREA INFLAMAȚIILOR CRONICE (PROLIFERATIVE)

Inflamațiile proliferative (inflamațiile cronice) pot fi sistematizate în scop didactic în:

- inflamații cronice (proliferative) nespecifice;
- inflamații granulomatoase nespecifice sau cu specificitate discutabilă;
- inflamații granulomatoase de corp străin (granuloamele de corp străin);
- inflamații granulomatoase specifice.

Inflamațiile proliferative nespecifice au etiologie variată, iar ca trăsătură caracteristică, proliferarea țesutului de granulație care coexistă cu reacții alterative și exsudative în general limitate. Ele evoluează de obicei spre scleroză cicatricială (exemple: nefrite interstițiale, miocardite interstițiale, hepatite cronice etc.).

Inflamațiile granulomatoase nespecifice sau cu specificitate discutabilă sunt particularizate prin apariția în focarul inflamator a unui număr mare de macrofage care, prin morfologia și modul lor de agregare, pot sugera uneori etiologia procesului inflamator, fără a oferi însă certitudinea diagnosticului. Exemplele sunt numeroase:

- granuloamele din unele boli infecțioase de etiologie microbiană (febra tifoidă, tifosul exantematic, bruceloza, tularemia etc.) sau virală (poliomielita);
- granuloamele din boli de colagen (nodulul reumatismal Aschoff, leziunile din lupusul eritematos sistematizat, dermatomiozita etc.);
- granuloamele de cauză necunoscută (sarcoidoza - boala Besnier-Böeck-Schaumann).

Inflamațiile granulomatoase de corp străin. Granulomul de corp străin este un proces inflamator de cele mai multe ori nodular, în care predomină fenomenele celulare, cu prezența a numeroase macrofage voluminoase și a celulelor gigante multinucleate dispuse în jurul corpului străin. Acestea din urmă au dimensiuni apreciabile (50-150 microni) și conțin un număr mare de nuclei împrăștiați neregulat în citoplasmă. Leziunea evoluează constant spre fibroză.

Corpii străini în măsură să antreneze astfel de leziuni pot fi:

– de origine exogenă: fire de sutură, pulberi de talc, substanțe uleioase injectabile, pulberi de siliciu, azbest, beriliu (care inhalate produc pneumoconioze) etc.;

– de origine endogenă: grăsimi eliberate prin necroza adipocitelor (granulomul lipofagic), colesterol, cristale de urați (toful gutos), coloid tiroidian, keratină (reacțiile granulomatoase din chisturile epidermale) etc.

Inflamațiile granulomatoase specifice dezvoltă aspecte morfologice particulare care, recunoscute în preparatele histopatologice, permit precizarea etiologiei lor, de exemplu tuberculoza, sifilisul, lepra, rinoscleromul, actinomicoza.

Tratatele de anatomie patologică includ, de obicei, în acest grup de inflamații următoarele:

– inflamațiile produse de paraziții vegetali (micozele): candidomicoza, blastomicoza, sporotricoza, histoplasmoza, aspergiloza etc.;

– inflamațiile produse de paraziții animali (leishmanioza, toxoplasmoza, cisticercoza, trichineloza, echinococoza).

Trebuie reținut însă faptul că ceea ce dă specificitate leziunii inflamatorii parazitare (care de altfel este o inflamație granulomatoasă fără elemente caracteristice agresiunii parazitare) este evidențierea agentului etiologic pe secțiunile histopatologice.

În ceea ce privește inflamațiile de origine virală, unele dintre acestea au caractere morfologice particulare (incluziile nucleare din boala cu incluzii citomegalice sau infecția herpetică, incluziile Babeș-Negri din encefalita rabică etc.) care permit relativ ușor diagnosticul de infecție virală în unele situații.

INFLAMAȚIA TUBERCULOASĂ

Tuberculoza umană este produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch), mai frecvent de tip uman și rareori de tip bovin.

De cele mai multe ori infecția se contractează prin inhalare de bacili tuberculoși proveniți de la bolnavi cu spută baciliferă, situație în care leziunile inițiale (afectul primar sau șancrul de inoculare) se dezvoltă în plămâni. O altă cale posibilă de infecție este cea digestivă, prin ingestie de lapte infectat provenit de la vaci cu mastită tuberculoasă, leziunile de primoinfecție localizându-se de această dată în faringe sau în intestin. Mai neobișnuită este calea cutanată, prin soluții de continuitate sau calea transplacentară.

Condițiile precare de viață, alimentația insuficientă, igiena deficitară favorizează contractarea bolii, copiii și tinerii prezentând cel mai mare risc de infecție.

Primul contact cu infecția tuberculoasă - primoinfecția tuberculoasă - determină dezvoltarea în organism a unui ansamblu lezional cunoscut sub denumirea de ***complex primar tuberculos*** și stimulează în același timp instalarea imunității mediate celular față de o fracțiune proteică (tuberculoproteină) a bacilului tuberculos. Această imunitate, dezvoltată după 18-21 zile de la infecție, este mediată prin limfocitele T care reacționează primele cu tuberculoproteina producând limfokine. Sub efectul limfokinelor are loc activarea macrofagelor care dobândesc capacitatea de a digera bacilii tuberculoși fagocitați, proces deosebit de important în reducerea sau chiar în eliminarea infecției tuberculoase. Pe lângă rolul lor protector, limfokinele au însă și efecte nocive, fiind implicate, cel puțin parțial, în producerea modificărilor alterative locale, a necrozei de cazeificare din inflamația tuberculoasă.

Starea de imunitate mediată celular, de hipersensibilitate întârziată a organismului, indusă de primul contact cu bacilul tuberculos, prin infecție naturală sau prin vaccinare antituberculoasă, persistă toată viața și, datorită rolului său protector, infecțiile tuberculoase ulterioare sunt urmate de dezvoltarea unor leziuni cu altă configurație morfologică, în general mai limitate, etichetate cu termenul de tuberculoză secundară (postprimară, de reactivare sau de reinfecție).

Prezența stării de hipersensibilitate întarziată poate fi pusă în evidență prin testul cutanat la tuberculoproteină (testul IDR la tuberculină).

Reacțiile tisulare din inflamația tuberculoasă

În prezența bacililor Koch se produc modificări tisulare locale **exsudative**, **alterative** și **proliferative** specifice.

Reacțiile **exsudative,** asemănătoare la început celor din inflamațiile nespecifice, sunt în general de amploare redusă și duc la formarea unei cantități mici de exsudat seros sau sero-fibrinos, populat cu un număr variabil de PMNn. Acestea sunt însă distruse rapid de către bacilii Koch și înlocuite cu macrofage care migrează în număr tot mai mare în aria respectivă, fagocitând bacilii, fără a putea însă să-i digere.

Macrofagele vor putea distruge bacilii tuberculoși înglobați numai după activarea lor de către limfokinele produse de către limfocitele T, odată cu instalarea imunității mediată celular.

Un exemplu tipic de reacție exsudativă tuberculoasă îl constituie ***alveolita macrofagică*** din tuberculoza pulmonară.

Leziunile exsudative tuberculoase evoluează rareori spre resorbție și cel mai adesea spre necroză de cazeificare. În unele cazuri ele sunt organizate prin țesut de granulație nespecific sau suferă o remaniere proliferativă cu constituirea de foliculi tuberculoși.

Reacțiile **proliferative** se exprimă prin formarea ***foliculului tuberculos*** (foliculul Köster sau granulomul tuberculos). Acesta este de fapt un granulom

macrofagic care apare vizibil cu ochiul liber, sub forma unui nodul minuscul, cam la 21 zile de la infecția tuberculoasă.

Foliculul tuberculos este de cele mai multe ori centrat de o celulă de tip Langhans, o celulă mare, cu diametrul între 40-150 microni, cu citoplasma eozinofilă, omogenă sau foarte fin granulară și cu numeroși nuclei dispuși în coroană/potcoavă la periferia citoplasmei sau sub forma literei H stilizată.

Celula Langhans este înconjurată de un brâu de celule epitelioide dispuse radial - celule mari, rotunjite sau fuziforme, cu nucleul alungit sau oval și cu citoplasma palid-eozinofilă, omogenă sau discret vacuolară. Aceste două tipuri de celule sunt macrofage metamorfozate (modificate). La periferia foliculului tuberculos se remarcă un număr mare de limfocite dispuse în coroană.

În dezvoltarea lor, foliculii se lărgesc și au tendința de a conflua, celulele gigante și epitelioide din centrul leziunii suferă un proces de ***necroză de cazeificare***. Acestea își pierd conturul și colorabilitatea nucleilor și fuzionează într-o masă omogenă sau fin granulară, eozinofilă, în care nu se mai recunosc siluetele celulare (necroză astructurată). Pe măsură ce procesul de necroză se extinde, la periferia sa apar noi foliculi tuberculoși, leziunea tuberculoasă în ansamblu mărindu-și treptat dimensiunile.

Necroza de cazeificare reprezintă **leziunea alterativă** din inflamația tuberculoasă și, alături de leziunile proliferative, conferă specificitate tabloului morfologic al acestei inflamații. Materialul necrotic este cremos, albicios, amintind prin aspect și consistență, brânza, de unde și denumirea de cazeum sau material cazeos.

Evoluția ulterioară a infecției depinde de diferiți factori, principalii fiind doza și virulența bacililor tuberculoși și starea de imunitate a gazdei. Dacă înmulțirea bacililor este oprită, leziunile de început sunt organizate prin țesut fibros. În condițiile în care multiplicarea acestora continuă, leziunile se extind, luând aspecte macroscopice variate.

Leziunile macroscopice din inflamația tuberculoasă

Leziunile elementare macroscopice din inflamația tuberculoasă pot fi:

a) Leziuni circumscrise:
- tuberculul miliar
- nodulul simplu
- nodulul acinos
- tuberculomul

b) Leziuni ulcerative:
- ulcerații
- caverne

c) Leziuni difuze:
- pneumonia tuberculoasă
- bronhopneumonia tuberculoasă

- pleurezia tuberculoasă
- peritonita tuberculoasă
- pericardita tuberculoasă
- meningita tuberculoasă

a) ***Leziunile circumscrise*** (nodulare) îmbracă aspecte variate ca formă și mărime.

Tuberculul miliar (granulația miliară) este o leziune rotunjită, de mărimea unui bob de mei sau a unei gămălii de ac (1-2 mm diametru), cenușie (leziune recentă) sau cenușiu-gălbuie (cu necroză cazeoasă). Substratul microscopic îl constituie un conglomerat de foliculi tuberculoși, adeseori cu cazeificare centrală, sau un grup de alveole cu leziuni de alveolită macrofagică, cele din mijloc fiind de asemenea necrozate cazeos.

Nodulul simplu se deosebește de tuberculul miliar doar prin dimensiunile sale ceva mai mari (0,5-3 cm).

Nodulul acinos (leziunea acinonodoasă) se întâlnește în plămâni și reproduce forma și mărimea unui acin pulmonar (aspect în frunză de trifoi); substratul microscopic este similar celui din leziunile descrise anterior.

Tuberculomul este o leziune nodulară mare (5-10 cm), cu aspect pseudotumoral. Este alcătuit dintr-o zonă centrală de necroză cazeoasă, înconjurată de țesut de granulație specific (cu foliculi tuberculoși) și încapsulată fibros. Se pare că ar reprezenta o formă de evoluție favorabilă a unui focar lezional tuberculos, în condițiile tratamentului adecvat, specific.

b) ***Leziunile ulcerative*** rezultă în urma eliminării materialului cazeos ramolit dintr-un focar lezional tuberculos, fie pe căi naturale (căi respiratorii, digestive, urinare etc.), fie prin formarea de fistule.

Ulcerația tuberculoasă se întâlnește pe tegumente sau pe mucoase și apare ca o lipsă de substanță de formă neregulată, cu margini anfractuoase și cu fundul granular, acoperit, adeseori, de depozite cazeoase. *Microscopic*, pereții ulcerației sunt formați din țesut de granulație specific, cu zone de necroză cazeoasă.

Caverna tuberculoasă se poate dezvolta în plămâni sau în alte organe (rinichi, prostată, oase, limfonoduli etc.).

Cavernele pulmonare pot fi unice sau multiple, au dimensiuni și forme variate, sunt adesea neregulate și localizate mai frecvent în lobii superiori. Cavernele recente au pereți neregulați, anfractuoși, tapetați de cazeum proaspăt, albicios. Pereții cavernelor mai vechi sunt formați din țesut de granulație specific și cazeum cenușiu-albicios, sfărâmicios, mai uscat. Acești pereți sunt străbătuți adeseori de vase sanguine cu dilatări anevrismale (anevrismele Rasmussen), formate prin scăderea progresivă a rezistenței peretelui vascular cauzată de procesul inflamator tuberculos. Ruperea acestor anevrisme este cauza hemoptiziei, uneori simptom revelator al tuberculozei pulmonare. Evacuarea materialului cazeos se face de obicei printr-o bronhie situată la polul inferior al cavernei (bronhia de drenaj). Cu timpul, pereții cavernei se fibrozează, devin

netezi și se pot chiar epiteliza prin alunecarea epiteliului bronhiolelor terminale din vecinătate.

În rinichi, cavernele se dezvoltă în medulară, cu eliminarea cazeumului în pelvisul renal (pionefroza tuberculoasă).

Scurgerea, în spațiile tisulare vecine, a cazeumului ramolit dintr-o leziune tuberculoasă osoasă duce, pe de o parte, la apariția ***cavernei osoase*** și pe de alta la formarea ***abcesului rece***. Caverna osoasă este mărginită inițial de țesut de granulație specific. Cu timpul, acest țesut de granulație își pierde caracterul de specificitate (dispar foliculii tuberculoși) și organizează fibros caverna (o umple). Prin metaplazia osoasă a țesutului fibros, caverna se umple cu țesut osos neoformat, procesul vindecându-se. Termenul de abces rece etichetează colecția de cazeum lichefiat din țesuturile moi, invadat de neutrofile. Se numește abces rece deoarece nu se însoțește de reacțiile inflamatorii acute ale abcesului piogen.

c) ***Leziunile difuze*** sunt caracteristice mai ales plămânilor și seroaselor. În plămâni, infiltratul tuberculos, cu extindere variabilă, apare omogen, cenușiu-albicios sau gălbui-mat (necroză cazeoasă). Adeseori, prin ramolirea și eliminarea cazeumului se formează caverne. Substratul histopatologic al acestor leziuni îl constituie alveolita macrofagică (leziune exsudativă) care se necrozează cazeos.

Serozitele tuberculoase (pleurezia, peritonita etc.) sunt tot inflamații exsudative, seroase sau sero-fibrinoase, care pot evolua spre rezoluție sau spre transformare cazeoasă sau cazeo-purulentă. Ele au mare tendință la organizare fibroasă, cu formarea de aderențe extinse.

Evoluția tuberculozei ca boală

Tuberculoza primară. Primo-infecția tuberculoasă, care se produce de obicei în copilărie, duce la dezvoltarea leziunilor de tuberculoză primară, localizate în marea majoritate a cazurilor în plămâni (infecție prin inhalare de bacili Koch).

Ansamblul leziunilor de primo-infecție, cunoscut sub denumirea de **complex primar tuberculos Ranke** este constituit din ***afectul primar (focar Ghon), limfangita de legătură și adenopatia hilară.***

Afectul primar apare ca un nodul cenușiu-gălbui, cu diametrul până la 1-2 cm, situat cel mai adesea în porțiunea mijlocie a plămânului drept, subpleural. *Microscopic* este constituit din leziuni exsudative (alveolită macrofagică) cu evoluție rapidă spre cazeificare, cărora ulterior li se asociază leziuni proliferative specifice (foliculi tuberculoși). Afectul primar evoluează, de obicei, spre încapsulare fibroasă, cu calcificarea cazeumului (focare cretacee) în care mai pot persista bacili viabili. În condițiile rezistenței scăzute a gazdei, afectul primar se poate extinde. Prin ramolirea și eliminarea cazeumului se poate forma caverna primară. Evacuarea, pe cale bronșică, a cazeumului ramolit, deschide larg

posibilitatea diseminării intrapulmonare a infecției tuberculoase. Diseminarea infecției din focarul Ghon la nivelul pleurei determină pleurezie sero-fibrinoasă tuberculoasă sau empiem pleural tuberculos.

Limfangita de legătură se dezvoltă de-a lungul limfaticelor prin care limfa, care conține macrofage ce au înglobat bacili tuberculoși, este drenată spre limfonodulii regionali hilari.

Adenopatia hilară are ca substrat lezional remanierea proliferativă specifică a limfonodulilor respectivi (dezvoltarea de foliculi tuberculoși), cu necroze cazeoase extinse, urmate de fibroză și calcificare. Limfadenopatia hilară poate determina obstrucții bronșice prin compresiune, cu apariția unui colaps pulmonar, retenția secrețiilor și suprainfecție microbiană. Focarele de cazeificare se pot extinde, cu apariția de fistule între limfonoduli și bronhiile adiacente (fistule adeno-bronșice). Consecutiv acestor fistule, infecția tuberculoasă se propagă de-a lungul limfaticelor submucoasei bronșice producând traheite/laringite tuberculoase sau produce însămânțări peribronșice (pneumonii tuberculoase, bronhopneumonii tuberculoase).

Complexul primar tuberculos se poate însoți de diseminarea limfatică și hematogenă a infecției. Prin diseminare limfatică se pot dezvolta adenopatii cu localizări diverse. Diseminarea hematogenă este cel mai adesea urmarea erodării unei vene pulmonare din vecinătatea unui limfonodul hilar cazeificat, cu deversarea cazeumului în sânge. O diseminare masivă duce la tuberculoză miliară generalizată (granulie), cu tuberculi miliari în plămâni, ficat, splină, rinichi, leziuni de meningită tuberculoasă etc. Când numărul bacililor Koch pătrunși în sânge este redus, se produc în diverse organe câteva leziuni mici, care rămân de obicei latente, evoluând spre fibroză și calcificare. Aceste leziuni, ca de altfel și afectul primar, conțin bacili viabili și pot reprezenta sursa unei reactivări tuberculoase endogene cu dezvoltarea tuberculozei metastatice de organ (de exemplu osteită, artrită, epididimită, salpingită tuberculoasă, tuberculoză renală etc.).

În cazuri mai rare, când contractarea infecției se face prin ingestie de bacili tuberculoși, afectul primar se localizează în amigdale sau în formațiunile limfoide intestinale și se însoțește de adenopatie satelită cervicală și respectiv mezenterică.

Tuberculoza secundară (postprimară) apare, de obicei, în viața adultă și este rezultatul reactivării leziunilor din cursul tuberculozei primare sau, mult mai rar, al unei reinfecții exogene.

Tuberculoza secundară pulmonară debutează de obicei la vârful plămânilor sau în porțiunea superioară a lobilor inferiori sub forma unei leziuni nodulare denumită focar de reinfecție sau focarul Simon-Abrikosov. Acest focar este constituit din foliculi tuberculoși care confluează și din cauza imunității mediate celular se produce curând necroza lor cazeoasă. Întreg focarul lezional tinde să fie delimitat prin țesut de granulație care se maturează progresiv în țesut fibros ce limitează extinderea leziunii tuberculoase.

Datorită stării de imunitate mediate celular, extinderea infecției tuberculoase este limitată la nivelul limfaticelor din jur, fără afectarea limfonodulilor hilari. În acest stadiu se poate produce:

– fibroza și calcificarea focarului lezional, cu posibilitatea persistenței unui număr redus de bacili tuberculoși;

– extinderea lentă a leziunilor, cu formare de noi foliculi tuberculoși și necroză cazeoasă. În cazul extinderii leziunilor, acestea se deschid într-o bronșie sau bronșiolă. Lumenul acesteia poate fi uneori blocat prin material cazeos, existând chiar și in acest stadiu posibilitatea încapsulării fibroase și vindecării. De obicei, materialul cazeos cu bacili tuberculoși este dispersat pe cale bronșică în alte zone pulmonare generând noi focare lezionale care se pot excava, cu formare de caverne.

În tuberculoza secundară, benzile de fibroză se dezvoltă nu numai în jurul cavernelor, ci afectează difuz întregul plămân. Pleura este îngroșată, cu aderențe fibroase, iar dezvoltarea bronșiectaziei (dilatarea anormală, permanentă a unei bronhii) este frecventă.

Modificările structurale din tuberculoza post-primară sunt polimorfe și se caracterizează prin leziuni nodulare, cazeoase, cavitare și fibroase descriindu-se diverse forme anatomo-clinice de tuberculoză pulmonară secundară: tuberculoza infiltrativ-cazeoasă, ulcero-cazeoasă, fibro-cavitară, fibro-nodulară, tuberculomul etc.

Complicațiile tuberculozei pulmonare secundare sunt reprezentate de:

– tuberculoza miliară;

– hemoragia și hemoptizia, ce apar prin ruperea vaselor sanguine din focarele lezionale tuberculoase;

– fistula bronho-pleurală, prin deschiderea unei caverne în cavitatea pleurală, cu producerea de empiem tuberculos și pneumotorax;

– laringita tuberculoasă, legată de expectorarea de spută infectată cu bacili tuberculoși;

– tuberculoza intestinală, consecutivă înghițirii de material cazeos;

– aspergiloza, prin suprainfecția unei caverne tuberculoase cu *Aspergillus*;

– amiloidoza renală.

Tuberculoza postprimară poate avea însă și alte localizări: tuberculoza osteo-articulară, uro-genitală, limfonodală, cutanată, a sistemului nervos etc.

INFLAMAȚIA SIFILITICĂ

Luesul (sifilisul) este o importantă boală venerică produsă de *Treponema pallidum* (Spirocheta pallida), un microorganism spiralat, foarte mobil, care se răspândește rapid în organism. Agentul cauzal este evidențiabil în microscopia în câmp întunecat, în imunofluorescență, prin tehnici de impregnare argentică (Whartin-Starry) sau IHC. Alte căi posibile de infecție sunt: cutanată, transplacentară (sifilisul congenital) și sanguină (transfuzii de sânge infectat).

Se diferențiază:

- Sifilisul dobândit:
  - stadiul primar - șancrul sifilitic și adenopatia satelită;
  - stadiul secundar - sifilide și micropoliadenopatie;
  - stadiul terțiar cu:
    - leziuni nodulare: gomele sifilitice;
    - leziuni difuze: vasculare (mezaortita sifilitică) sau nervoase (meningită, paralizie generală progresivă, tabes).
- Sifilisul congenital:
  - precoce;
  - tardiv.

În ***sifilisul dobândit***, infecția se contractează de obicei prin contact direct. Prezența de mici escoriații sau fisuri tegumentare sau ale mucoaselor facilitează pătrunderea agentului patogen, dar acesta poate străbate și prin pielea sau mucoasa normală, ajungând în câteva ore în sânge unde realizează o spirochetemie care durează peste 4 ani.

Stadiul primar are ca leziune definitorie ***șancrul sifilitic*** (sifilomul primar, șancrul dur) care apare de obicei pe suprafața organelor genitale externe (excepțional pe buze, limbă, mamelă, degete) după o perioadă de incubație de 1 săptămână până la 3 luni (în medie 3 săptămâni) de la contactul sexual infectant. Inițial are aspectul unei papule indurate, de dimensiuni reduse, nedureroasă, brun-roșietică palidă, cu creștere lentă. Centrul său se ulcerează rapid, rezultând o lipsă de substanță rotund-ovală, cu diametrul de câțiva mm până la 1,5 cm, cu margini regulate și proeminente, cu baza dură, de culoare roșie-caracteristică, acoperită de obicei de o crustă fibrinoasă. Ulcerațiile dezvoltate pe mucoase ascunse, cu igienă locală deficitară, pot fi extensive și acoperite cu secreție purulentă (prin suprainfecție microbiană), păstrând însă caracterul de duritate la palpare, un semn clinic de importanță diagnostică majoră.

Ulcerația persistă câteva săptămâni, timp în care limfonodulii inghinali cresc în volum și devin fermi, elastici, dar mobili, nedureroși - ***adenopatia satelită.***

Microscopic, în dermul periulceros se remarcă un bogat infiltrat limfo-plasmocitar dispus predominant perivascular. Vasele prezintă leziuni specifice de endotelită proliferativă. Limfonodulii sunt sediul unui proces de hiperplazie limfoidă difuză, fără elemente specifice.

După 3-6 săptămâni de evoluție, șancrul sifilitic se vindecă spontan, fără cicatrice sau cu o cicatrice mică superficială. Bolnavul intră în prima perioadă de vindecare clinică aparentă.

Leziunile **sifilisului secundar**, denumite ***sifilide*****,** se localizează pe tegumente și mucoase și se însoțesc de ***micropoliadenopatie generalizată***. Ele își fac debutul după 6-8 săptămâni de la apariția sifilomului primar. Sifilidele sunt leziuni multiple, simetrice, cu caracter eruptiv, exploziv, care afectează cu predilecție palmele, plantele, flancurile.

Sifilidele cutanate pot fi:

– sifilide eritematoase (rozeole) - pete izolate mici (macule), roz-palide jambonate, cu contur imprecis; microscopic se observă hiperemie, edem discret și câteva limfocite și plasmocite dispuse perivascular;

– sifilide papuloase - mici proeminențe dure, pigmentate, cauzate de infiltratul limfo-plasmocitar din dermul papilar;

– sifilide papulo-hipertrofice (sau *condiloma lata*) au dimensiuni de 1-2 cm, contur neregulat, culoare roșietică, cu localizare la nivelul vulvei, perineului, regiunii interfesiere; sunt excrescențe papilomatoase ale epidermului care trebuie deosebite de vegetațiile veneriene de natură virală (condiloamele acuminate);

– sifilide crustoase - cu hiperkeratoza marcată a epidermului îngroșat papilomatos.

Sifilidele mucoaselor se mai numesc și ***plăci mucoase*** și sunt sifilide papulo-erozive, adică leziuni papuloase proeminente, cu suprafața exulcerată, roșietică, dispuse la nivelul mucoasei vulvare, vaginale, rectale, bucale, faringiene. Sunt foarte contagioase.

Și aceste leziuni se vindecă spontan după câteva săptămâni sau luni, survenind a doua perioadă de vindecare clinică aparentă.

Sifilisul terțiar se manifestă prin leziuni care pot apărea după o perioadă de latență variind între 10 și 30 de ani. Aceste leziuni, care se dezvoltă numai la aproximativ 1/3 dintre bolnavii de lues sunt limitate numeric, au caracter proliferativ și alterativ, pot fi nodulare sau difuze și lasă urmări permanente.

Leziunile nodulare sunt reprezentate de ***gomele sifilitice*** (10-15% din totalitatea leziunilor terțiare), localizate mai ales în ficat, testicule, oase, piele. În evoluția unei gome pot fi identificate patru stadii:

– stadiul de cruditate - goma apare ca o formațiune pseudotumorală rotunjită, de consistență elastică, având pe suprafața de secțiune aspectul miezului de castană crudă;

– stadiul de necroză - în care porțiunea centrală a leziunii se lichefiază, devenind omogenă, gălbuie-albicioasă, asemănătoare gumei arabice;

– stadiul de ulcerație - prin evacuarea materialului necrotic rămân ulcerații extinse, mutilante;

– stadiul de cicatrizare, cu deformări tisulare severe.

Tabloul *microscopic* este dominat de proliferarea unui țesut de granulație ce conține vase cu leziuni de panvascularită, infiltrat limfo-plasmocitar perivascular, uneori celule de tip epitelioid și celule gigante multinucleate (mai mici decât celulele Langhans și cu nuclei dispuși neregulat).

Gomele au efecte distructive extensive, determinând, de exemplu, în funcție de localizare, perforarea palatului dur, aspectul de "nas în șa", ulcerarea laringelui, a pielii etc.

Leziunile cardio-vasculare sunt cele mai frecvente leziuni difuze, fiind reprezentate, în principal, de ***mezaortita sifilitică,*** în cadrul căreia este afectată

aorta ascendentă şi valva aortică. În grosimea mediei se dezvoltă microfocare de necroză gomoasă urmată de cicatrizări fibroase, cu fragmentarea şi dispariţia structurilor mioelastice. Leziunile cicatriciale de la nivelul intimei dau feţei interne a aortei un aspect în "scoarţă de copac". În adventice, vasa vasorum prezintă leziuni de panvascularită cu infiltrat limfo-plasmocitar în jur. Scăderea rezistenţei peretelui aortei favorizează formarea anevrismului luetic. Se produc totodată îngustări ale orificiilor coronarelor (cu manifestări de ischemie miocardică), precum şi îngroşarea şi retracţia cicatricială a valvulelor sigmoide aortice (cu insuficienţă aortică).

Leziunile sistemului nervos central (neurosifilisul), întâlnite într-o proporţie mai mică din cazuri, pot fi leziuni meningo-vasculare şi leziuni nervoase propriu-zise.

Sifilisul meningo-vascular este reprezentat de o meningită cerebrospinală cronică cu afectarea vaselor subarahnoidiene. Afectarea meningeală se realizează direct sau secundar, în cursul neurosifilisului parenchimatos. Meningele moi sunt îngroşate, cu discret exsudat fibrinos care evoluează spre fibroză. Obliterarea ramurilor arteriale, prin endotelită proliferativă, poate fi cauza unor ramolismente cerebrale.

Leziunile nervoase propriu-zise se manifestă sub forma paraliziei generale progresive şi a tabesului.

Paralizia generală progresivă este o meningo-encefalită luetică care determină atrofia, pe arii extinse, a cortexului cerebral (predominant în lobii frontali), îngroşarea şi opacifierea leptomeningelui, dilatarea ventriculilor laterali.

Microscopic se remarcă reducerea numărului de neuroni şi proliferarea celulelor gliale. Bolnavii prezintă tulburări motorii, senzitive şi psihice.

Tabesul are ca substrat lezional degenerarea, precedată de demielinizare, a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării şi a rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali. Astfel apare o tulburare caracteristică - ataxia locomotorie, ce semnifică tulburarea coordonării mersului şi a mişcării, cauzată de afectarea căilor senzitive profunde sau a sistemului nervos central implicat în controlul motor. Sunt afectate: segmentul toracic al măduvei, nervul trigemen şi nervul acustic.

Sifilisul congenital se transmite transplacentar, de la mama bolnavă la făt, după luna a 4-a de sarcină (după dispariţia citotrofoblastului vilozitar care constituie o barieră în calea spirochetelor). Transmiterea materno-fetală are loc în cursul sifilisului matern primar sau secundar, atunci când concentraţia de spirochete este mai mare.

Sifilisul congenital se manifestă sub forma sifilisului congenital precoce (infantil) şi sifilisului congenital tardiv. Naşterea de copii morţi sau decesul neonatal sunt frecvente la mamele cu sifilis recent, probabil cauzată de infecţia masivă a fătului. Fătul prezintă leziuni buloase pe tegumente, hepato-splenomegalie, fibroză difuză în plămâni (pneumonia albă).

Sifilisul congenital precoce se manifestă în primii doi ani de viață ai copilului, modificările fiind similare celor din sifilisul secundar al adultului și includ: hepatosplenomegalie, limfadenopatie generalizată, leziuni cutaneo-mucoase, osteocondrită, periostită, rinită.

Sifilisul congenital tardiv se exprimă prin leziuni care se dezvoltă după vârsta de doi ani și mai ales în adolescență. Aceste leziuni sunt reprezentate de triada Hutchinson care asociază surditatea neurosenzorială (prin atrofia nervului acustic), keratita interstițială (vascularizarea și opacifierea corneei prin cicatrizare) și dintele Hutchinson (incizura semilunară a marginii incizale a incisivilor centrali superiori – patognomonic pentru sifilisul congenital); osteoperiostite cu tibie "în iatagan"; gome osoase, cu comunicare oro-nazală și nas "în șa" etc.

ACTINOMICOZA

Inflamație produsă de o bacterie anaerobă filamentoasă ramificată, gram pozitivă - *Actinomyces israeli* (saprofit normal în cavitatea bucală, intestin, vagin), actinomicoza se localizează mai frecvent în regiunea cervico-facială și mai rar în apendice, plămâni, ficat, tractul genital feminin (în cel din urmă caz în legătură cu dispozitivele contraceptive intrauterine).

În cazul localizării cervico-faciale, tegumentele și mucoasa bucală apar indurate, lemnoase, de culoare roșie-violacee, presărate cu orificii fistuloase prin care se elimină puroi cu granulații galbene, așa numitele „granule de sulf" (coloniile bacteriene). Substratul morfologic îl reprezintă o inflamație cronică granulomatoasă cu constituirea de microabcese.

Leziunea caracteristică este granulomul actinomicotic, centrat de coloniile de *Actinomyces* înconjurate de granulocite neutrofile în mare parte alterate (transformate în globule de puroi). În zona mijlocie a granulomului se găsesc celule xantomatoase (histiomacrofage încărcate cu lipide, cu citoplasma spumoasă), macrofage de tip epitelioid și rare celule gigante multinucleate, iar zona sa periferică este alcătuită din țesut de granulație nespecific.

INFLAMAȚIILE PARAZITARE

Produse de paraziți vegetali (micoze) sau animali, inflamațiile parazitare sunt reacții granulomatoase în care specificitatea o indică numai evidențierea agentului cauzal în leziune.

Trichineloza este dată de larvele de *Trichinella spiralis,* vierme nematod care își desăvârșește ciclul evolutiv în același organism. Larvele închistate în carnea contaminată ingerată (mai frecvent carne de porc) se dezvoltă la nivelul

intestinului în forme adulte. Femelele fertilizate eliberează larvele care invadează peretele intestinal, intră în circulație și se localizează îndeosebi în mușchii scheletici (diafragm, deltoid, pectorali) unde se închistează și rămân viabile ani întregi.

Leziunile pot fi uneori identificate cu ochiul liber pe suprafața de secțiune a mușchiului, mimând firișoarele de nisip. *Microscopic*, sunt granuloame cu numeroase eozinofile și uneori cu celule gigante multinucleate, având în mijloc larva torsionată, închistată într-o capsulă fibroasă. Pereții chistului se pot calcifica după 6 luni - 2 ani.

PARTICULARITĂȚILE INFLAMAȚIILOR VIRALE

Inflamațiile de etiologie virală prezintă unele caracteristici care pot conduce la identificarea lor, însă fără a avea trăsături specifice.

Sunt prezente întotdeauna leziuni care merg de la intumescența tulbure sau distrofia vacuolară, cromatoliză, degenerescență grasă până la necroză completă, toate acestea din cauză că virusul trăiește și se multiplică strict intracelular.

Leziunile degenerative celulare se exprimă uneori prin așa-zisele incluziuni virale: corpi nucleari sau citoplasmatici. Deși natura lor nu este încă pe deplin clarificată, unele par să fie agregate de virusuri și produși de dezintegrare celulară. Exemple: incluziile nucleare din infecția cu virus citomegalic, incluziile Babeș-Negri din encefalita rabică.

În inflamațiile virale predomină infiltratul inflamator alcătuit din limfocite și histiocite. Uneori, din cauza alterărilor severe ale pereților vasculari, în exsudatul inflamator se găsesc și numeroase eritrocite. Suprainfecția microbiană atrage în focarul inflamator neutrofile, realizând uneori o inflamație de tip supurativ supraadăugată. În unele infecții virale se produc chiar inflamații granulomatoase.

PROCESELE DE REGENERARE, REPARARE ȘI FIBROZĂ

Organismul uman este expus în permanență acțiunii diverșilor agenți nocivi, exogeni sau endogeni, care pot avea ca efect final moartea celulelor și distrucții tisulare cu extindere variabilă. La aceste injurii organismul răspunde prin procese de vindecare - vindecarea prin regenerare sau prin reparare - ca o încercare de menținere în limite normale a structurilor și funcțiilor sale. Procesul vindecării este o prezență constantă în fazele finale ale inflamației.

Vindecarea prin regenerare presupune înlocuirea celulelor distruse prin elemente de același tip, rezultate din înmulțirea celulelor restante. Capacitatea de regenerare diferă de la un țesut la altul, în funcție de potențialul de diviziune al celulelor componente. Din acest punct de vedere, în organismul uman deosebim:

- celule labile: celule care în condiții fiziologice se înmulțesc continuu și care, în cazul distrugerii lor, se pot regenera; de exemplu celulele constituind epidermul, mucoasa gastro-intestinală, respiratorie, urinară, tractul genital, măduva oaselor, organele limfoide;
- celule stabile: celule care și-au pierdut capacitatea de diviziune odată cu încetarea creșterii individului, dar și-o pot redobândi în viața adultă, când necesitățile o cer. Organele constituite din asemenea celule se pot regenera: ficatul, epiteliul tubilor renali, tiroida;
- celule permanente: celule înalt diferențiate, cu pierderea ireversibilă a potențialului de diviziune: neuronii, miocitele cardiace.

Factorii care controlează procesul de regenerare sunt foarte complecși.

În situațiile în care procesul distructiv afectează celule incapabile de regenerare, distrugerile de țesuturi sunt prea extinse sau agenții nocivi împiedică regenerarea prin întreruperea circulației sanguine, ***vindecarea se face prin reparare***, adică prin proliferarea țesutului de granulație care înlocuiește structurile dispărute, cu formarea de cicatrici fibroase. Un exemplu tipic de vindecare prin reparare îl constituie vindecarea plăgilor tegumentare.

Se obișnuiește a se diferenția vindecarea plăgilor cu lipsă minimă de substanță (plăgi chirurgicale suturate) - vindecarea de primă intenție, de vindecarea plăgilor cu lipsă mare de substanță - vindecarea de secundă intenție. În ambele cazuri, mecanismul de bază este același, proliferarea țesutului de granulație, rezultând o cicatrice minimă în prima eventualitate și exprimată în cea de-a doua. Cu alte cuvinte, diferențele dintre vindecarea de primă și secundă intenție sunt numai cantitative și nu calitative.

Vindecarea de primă intenție se întâlnește în cazul plăgilor chirurgicale suturate (fără spații libere semnificative între buzele plăgii) și neinfectate și se caracterizează prin formarea minimă de țesut de granulație.

În prima zi după intervenția chirurgicală, de-a lungul liniei de incizie și sutură, se observă o dungă negricioasă constituită din sânge coagulat și celule moarte (crustă).

Imediat după sutură, între buzele plăgii se constituie un mic cheag de sânge, care în următoarele 24 ore devine sediul unor reacții inflamatorii acute, cu exsudat plasmatic și migrare de PMNn, reacții care se extind și în pereții plăgii. Cheagul sanguin este apoi digerat de enzimele proteolitice granulocitare. După 3-4 zile, PMNn sunt înlocuite de către limfocite și mai ales de către macrofage, care digeră resturile de fibrină, hematii, resturi celulare.

Din ziua a 2-a, celulele epiteliale de la marginea plăgii încep să prolifereze și se insinuează sub forma unor lamele subțiri între cheagul de sânge și dermul incizat. Concomitent, vasele sanguine secționate din derm și hipoderm încep să înmugurească formându-se la început muguri plini care înaintează dinspre cele două margini spre axul plăgii cu aproximativ 2 mm/zi. După câteva zile ei se pun în contact, se tubulează și restabilesc circulația sângelui între buzele plăgii. Concomitent cu aceste capilare de neoformație, proliferează în plagă miofibroblaste (migrate din dermul și hipodermul secționat) și crește numărul de fibre colagene, formându-se astfel o cantitate minimă de țesut de granulație.

În jurul zilei a 4-a - a 5-a, lamelele epiteliale ajung în contact și refac continuitatea epiteliului de-a lungul liniei de incizie și sutură. Contactul dintre cele două lamele epiteliale este un semnal care stopează migrarea celulelor epiteliale (inhibiția de contact).

Din săptămâna a 2-a încep să apară fibre de reticulină, iar cele colagene se maturează, dispunându-se paralel cu suprafața plăgii. Miofibroblastele și neocapilarele scad numeric. Unele capilare de neoformație se diferențiază în arteriole și venule. Fibrele elastice apar mai tardiv. Vascularizația și celularitatea redusă a țesutului conjunctiv neoformat marchează locul plăgii. Epiteliul refăcut poate fi mai subțire sau mai gros decât normal. Fibrele nervoase senzitive încep să apară după aproximativ 3 săptămâni, dar corpusculii senzitivi nu se refac.

După 1-3 luni, țesutul de granulație este devascularizat, iar dimensiunile sale se reduc, rezultând o cicatrice liniară, albicioasă-sidefie, permanentă. Vindecarea de primă intenție este de dorit după toate inciziile chirurgicale.

Vindecarea de secundă intenție are loc în cazul plăgilor deschise, cu lipsă mare de substanță și al plăgilor infectate. Se realizează prin proliferare masivă de țesut de granulație, care crescând dinspre marginile plăgii umple treptat golul tisular existent. Inițial, lipsa de substanță este ocupată de cheaguri sanguine și exsudat fibrinos. Și în aceste cazuri se remarcă, în zona plăgii, migrarea masivă de PMNn și apoi de macrofage. Prin digestie și fagocitoză sunt îndepărtate filamentele de fibrină și resturile tisulare. Ca și în cazul vindecării de primă intenție, celulele epiteliale de la marginea plăgii proliferează și migrează pe pereții acesteia, ca o foaie subțire, înaintând dedesubtul cheagului și a exsudatului care acoperă plaga.

Proliferarea țesutului de granulație spre suprafața plăgii și migrarea foițelor epiteliale sunt concomitente. Țesutul de granulație saltă lamelele epiteliale care avansează deasupra sa și după o perioadă variabilă de timp, în funcție de dimensiunile plăgii, aceste lamele ajung în contact refăcând continuitatea epiteliului. Pe măsură ce țesutul de granulație proliferează, el se maturează, se îmbogățește în fibre de colagen și se retractă, acționând ca un adevărat organ contractil care restrânge treptat buzele plăgii favorizând vindecarea (vindecare prin granulație). Cheagul rămas deasupra epiteliului regenerat formează o crustă care se desprinde spontan. La nivelul acestui epiteliu,

anexele pielii nu se refac. Vindecarea de secundă intenție lasă de obicei în urma sa cicatrici extinse.

Vindecarea plăgilor infectate se face într-un mod asemănător, tot prin proliferare bogată de țesut de granulație, dar cu reacții inflamatorii mult mai pronunțate. În aceste condiții, toaleta chirurgicală, care urmărește îndepărtarea țesuturilor devitalizate care favorizează înmulțirea microbilor, este esențială în conduita terapeutică. Infecția inhibă regenerarea epiteliului și proliferarea fibroblastelor, întârziind vindecarea. Țesutul de granulație însuși, prin bogăția sa în vase sanguine mici, realizează un răspuns inflamator eficient, constituind o bună armă de apărare împotriva microbilor. Acest factor de apărare locală poate fi ajutat prin terapia antibacteriană care poate permite într-un timp mai scurt sutura plăgii sau grefa de piele.

Anomaliile unuia dintre cele trei procese de bază ale vindecării – regenerarea, repararea și contracția - duc la complicații ale vindecării plăgilor. Astfel, prin depunere excesivă de matrice extracelulară se formează o cicatrice hipertrofică (cicatrice proeminentă, care își oprește creșterea după încheierea procesului de cicatrizare) sau o cicatrice cheloidă (cicatrice exuberantă, care tinde să progreseze și să recidiveze după excizie). Microscopic, în aceste situații se remarcă prezența, la nivelul dermului, a unor benzi colageno-hialine groase, neregulate și a capilarelor și fibroblastelor în număr mai mare decât într-o cicatrice normală de aceeași vârstă. Sinteza colagenului este crescută, cu prevalența colagenului de tip III (prima formă de colagen apărut în cursul vindecării plăgilor și abundent în țesuturile embrionare) față de colagenul de tip I (predominant în cicatricile mature), ceea ce indică oprirea maturației sau blocarea procesului vindecării.

Exagerarea procesului de contracție, de restrângere a dimensiunilor plăgii, poate avea ca rezultat deformări importante ale acesteia și ale țesuturilor din jur. Așa se explică, între altele, mutilările uneori severe care însoțesc cicatricile din arsuri.

III. TUMORILE (NEOPLASMELE, NEOPLAZIILE)

Tumora reprezintă o creștere anormală a unui țesut, care formează, cu mici excepții (de exemplu în leucemie), o masă tisulară. Tumora mai poate fi definită ca o masă de țesut anormal a cărei creștere este excesivă și anarhică față de țesuturile normale și care continuă să se dezvolte și după încetarea acțiunii stimulului cauzal. Această definiție nu este însă corectă în toate cazurile, fiind cunoscute exemple de tumori (tumorile benigne ale țesutului pigmentar melanic – nevii, tumorile benigne ale țesutului muscular neted – leiomioamele) care nu sunt caracterizate prin creștere continuă.

În general, celulele tumorale păstrează o asemănare cu celulele de origine făcând posibilă o aproximare a originii și a manifestărilor potențiale ale neoplaziei.

Deși cauzele apariției celor mai multe tumori nu au fost identificate, iar mecanismele carcinogenezei rămân puțin cunoscute, s-a acumulat un volum considerabil de date privind caracteristicile biologice ale neoplaziilor. Numeroase date clinice și experimentale sugerează că procesul neoplazic presupune nu numai proliferarea celulelor, ci și modificarea tipului de celulă implicat. Într-un fel, cancerul poate fi privit ca o parodie a dezvoltării normale.

Cancerul nu este o boală nouă. Semnele unor tumori osoase au fost observate pe oseminte rămase din preistoric, iar boala este menționată în vechile scrieri din India, Egipt, Babilon și Grecia. Hipocrate a diferențiat tumorile benigne de cele maligne și a descris în special cancerul glandei mamare. El a introdus de altfel termenul de "karkinos" (crab) de la care a derivat cel de cancer folosit în prezent.

Incidența bolii neoplazice crește cu vârsta, așa încât longevitatea mai mare din epoca contemporană amplifică riscul pentru această boală. Generațiile anterioare nu au avut o viață suficient de lungă pentru a dezvolta majoritatea cancerelor proprii vârstei medii și înaintate, cum sunt cancerul prostatei, colorectal, pancreatic și renal.

Tumorile se pot dezvolta din toate celulele care-și păstrează în mod normal capacitatea proliferativă. Neuronii maturi și miocitele cardiace nu generează tumori.

Stimulii responsabili pentru proliferarea necontrolată a celulelor nu pot fi întotdeauna identificați, de aceea, pentru cele mai multe neoplasme umane, aceștia rămân necunoscuți.

În practica medicală și mai ales în cea oncologică, cea mai utilizată clasificare a tumorilor este cea anatomo-clinică, în care **neoplaziile** (tumorile) pot fi ***benigne*** și ***maligne*** sau ***cancere***. La rândul lor cancerele pot fi ***carcinoame*** (tumori maligne de origine epitelială), ***sarcoame*** (tumori maligne de origine conjunctivă), ***melanoame*** (tumori maligne ale țesutului pigmentar melanic), ***limfoame*** (tumori maligne ale țesutului limfo-reticular) etc. În terminologia diferitelor tipuri de tumori se remarcă, în cele mai multe cazuri, adăugarea

sufixului "om" (de la oma = umflătură) la denumirea țesutului afectat: epiteliom, fibrom, condrom etc.

În general tumorile exprimă grade variate de diferențiere, de la tumori alcătuite din structuri relativ mature care mimează țesutul normal de origine, la aglomerări de celule așa de primitive și de nediferențiate încât originea lor nu poate fi identificată.

CARACTERELE BIOMORFOLOGICE GENERALE ALE TUMORILOR BENIGNE

Tumorile benigne au o dezvoltare lentă, progresivă, întreruptă uneori de perioade de stagnare sau chiar de involuție spontană parțială (de exemplu, involuția parțială a leiomioamelor uterine la menopauză). Ele cresc încet, rămân localizate și nu infiltrează țesuturile din jur, asupra cărora exercită efecte compresive.

În evoluția lor, aceste tumori nu duc la însămânțări la distanță (metastaze), nu recidivează postoperator (cu excepția mixoamelor, a condroamelor etc.) și în general nu duc la caşexie și la moartea bolnavului. Unele tumori benigne prezintă un comportament malign prin localizare, ca de exemplu tumorile benigne dezvoltate în cutia craniană inextensibilă sau tumorile intracardiace.

În organele parenchimatoase, tumorile benigne au aspectul unor formațiuni nodulare, rotunjite sau ovale, bine delimitate, circumscrise și, de cele mai multe ori, încapsulate printr-o capsulă conjunctivă proprie sau rezultată prin compresiunea structurilor din jur. Ele rămân mobile față de structurile vecine, au, în general, consistență crescută și culoarea asemănătoare cu a țesutului de origine. Unele modificări secundare supraadăugate, care survin în general mai rar decât în cazul tumorilor maligne, ca de exemplu hemoragiile, infecțiile, degenerările, infarctizarea etc. pot produce creșterea rapidă a volumului tumorii, modificându-i în același timp consistența și aspectul pe suprafața de secțiune.

Pe suprafața tegumentelor și a mucoaselor, tumorile benigne cresc vegetant, polipos, conopidiform sau nodular, cu o bază mai largă (creștere sesilă) sau mai îngustă de implantare (creștere pediculată).

Tumorilor benigne pot determina, în funcție de localizare, fenomene locale compresive severe și, uneori, efecte funcționale prin secreția excesivă a unor hormoni.

Microscopic sunt constituite din țesuturi adulte, diferențiate, mature, asemănătoare celor de origine. Celulele tumorale amintesc ca aspect de celulele normale, dar sunt mult sporite numeric și au, în general, o dispoziție arhitecturală perturbată, lipsită de orientarea funcțională normală. Nucleii sunt uniformi ca dimensiune, formă și configurație, iar mitozele lipsesc sau sunt puține și normale (ecuatoriale, bipolare).

CARACTERELE BIOMORFOLOGICE GENERALE ALE TUMORILOR MALIGNE

Tumorile maligne cresc rapid și nestăvilit, invadează, infiltrează țesuturile din jur, asupra cărora au efect distructiv și dau frecvent metastaze (însămânțări la distanță, tumori secundare). Din cauza creșterii rapide, aceste tumori ajung, uneori, în decurs de câteva săptămâni sau luni de zile, la un volum considerabil. Infiltrarea țesuturilor vecine face ca extirparea chirurgicală a întregii tumori să fie rareori realizabilă, de unde și frecvența recidivelor locale postoperatorii. De altfel, demonstrarea aspectelor de invazie în preparatele histopatologice, în special invazia vaselor sanguine și limfatice, reprezintă un criteriu de malignitate pentru procesul tumoral respectiv. Cu rare excepții, tumorile maligne duc, prin efectele lor, la decesul bolnavului.

În organele parenchimatoase, tumorile maligne cresc sub forma unor mase tisulare nodulare unice sau multiple, neregulate, neîncapsulate, slab circumscrise sau fără nici o demarcație, infiltrând țesuturile adiacente. Uneori, tumorile cu creștere foarte rapidă pot apărea, paradoxal, bine demarcate printr-o pseudocapsulă rezultată din compresiunea structurilor din jur.

La nivelul pielii și mucoaselor, tumorile maligne iau uneori aspect vegetant, arborescent, fungos, alteori cresc difuz în suprafață și/sau infiltrativ în profunzime.

Alterările secundare (necroza, inflamația, hemoragia) survin frecvent, modifică aspectul tumorii, aceasta apărând exulcerată, ulcerată sau cu zone necrotico-purulente. Țesutul tumoral este de cele mai multe ori moale, friabil (excepție fac tumorile cu desmoplazie marcată, de exemplu carcinoamele schirogene), albicios-cenușiu în cazul carcinoamelor și roșietic-hemoragic în sarcoame (în legătură cu vascularizația bogată a acestora).

Microscopic, tumorile maligne prezintă un aranjament/arhitectură complet modificată față de normal: de exemplu în carcinoame sunt perturbate raporturile cu membrana bazală (polaritatea), ca și ordinea de maturare și stratificarea celulară. O trăsătură microscopică importantă o reprezintă totodată invazia stromei de către celulele canceroase.

Tumorile maligne sunt constituite din celule atipice, uneori anaplazice, acești termeni referindu-se la pierderea trăsăturilor de diferențiere a celulelor canceroase. Citologic, atipia și anaplazia sunt sugerate de variația volumului și formei celulelor tumorale și a nucleilor lor (pleomorfism), de nucleii mari, hipercromi, cu cromatina dispusă în blocuri grosolane, inegale și cu nucleoli proeminenți, de prezența mitozelor atipice și a celulelor bizare, unele gigante, cu nuclei multipli, de formă neobișnuită. În general gradul anaplaziei se corelează cu agresivitatea tumorii.

Celulele canceroase sunt, în general, celule mărite în volum, cu contur neregulat, inegale ca formă și mărime, care seamănă mai mult sau mai puțin cu

celulele normale ale țesutului de origine. Cele mai exprimate ***modificări*** sunt cele ***nucleare***: nuclei mari (cu inversarea raportului nucleo- citoplasmatic în favoarea nucleului), inegali, neregulați, lobați sau lobulați prin invaginări adânci ale membranei nucleare; cromatina este crescută cantitativ și acumulată în blocuri inegale, imprimând nucleului o bazofilie marcată; membrana nucleară apare îngroșată, iar nucleolii hiperplaziați și proeminenți, cu material nucleolar dens.

Mitozele sunt frecvente și de obicei atipice (bipolare inegale sau multipolare) explicând creșterea rapidă a masei tumorale. Abundența mitozelor este caracteristică multor tumori maligne, dar ea nu reprezintă un criteriu obligatoriu sau necesar al malignității. Aberațiile cromozomiale sunt foarte variate. Ele pot fi aberații **numerice**, de tipul poliploidiei (peste 50 cromozomi), al hiperdiploidiei (trisomie în 2 perechi ale diferitelor grupe cromozomice), al mozaicismului (clone celulare cu cariotip diferit) sau al hipoploidiilor (pierderea unor cromozomi din unele perechi) și aberații **structurale**, caracteristică fiind prezența de cromozomi markeri proveniți de obicei din fragmente a doi sau a trei cromozomi, deleții (monosomii parțiale), inversii, translocații simple sau reciproce, trisomii parțiale, cromozomi acentrici, dicentrici, inelari, cromozomi lipicioși, fragmentari și alte remanieri structurale.

Modificările citoplasmei sunt mai puțin exprimate și mai puțin semnificative. Ea apare frecvent redusă cantitativ, vacuolară, spumoasă, cu organite celulare rărite și fragmentate. Tenta bazofilă a citoplasmei este legată de conținutul crescut în ARN și exprimă slaba diferențiere a celulei neoplazice.

Studiile de **microscopie electronică (ME)** au confirmat faptul că odată cu creșterea anaplaziei, organizarea citoplasmei devine mai simplă. Ele au relevat totodată lipsa unor modificări specifice malignizării și imposibilitatea detectării electronoptice a neoplaziilor.

Pe de altă parte însă, este uneori dificil a decide dacă o tumoră slab diferențiată este un carcinom, un sarcom sau limfom. Microscopia electronică aduce un aport semnificativ în diagnosticul acestor tumori. Electronoptic, în carcinoame sunt vizibili desmozomi și complexe joncționale specializate, structuri care lipsesc în celulele tumorale mezenchimale și în limfoame. Totodată, prezența mănunchiurilor de tonofibrile este sugestivă pentru tumorile epiteliale, în timp ce microfilamentele subțiri sunt mult mai comune tumorilor mezenchimale.

Natura unei metastaze poate fi de asemenea corect stabilită prin identificarea în ME a unor granule intracitoplasmatice caracteristice: melanosomi în cazul melanoamelor, granule cu miez dens și delimitate de membrană în neoplaziile endocrine etc.

MARKERII TUMORALI

Markerii tumorali, produşi ai unor celule tumorale, sunt reprezentaţi de substanţe diverse (imunoglobuline, proteine fetale, enzime, hormoni şi proteine ale citoscheletului sau ale structurilor de joncţiune celulară), care pot fi detectate la nivelul celulelor tumorale (markeri tumorali celulari), folosind anticorpi monoclonali sau policlonali marcaţi, sau în fluidele organismului (markeri tumorali serici).

Markerii tumorali celulari îşi găsesc utilitatea în identificarea liniei celulare de origine a tumorilor nediferenţiate sau slab diferenţiate, un deziderat de mare interes în decizia terapeutică, cunoscut fiind faptul că, de exemplu, tratamentul carcinoamelor este de regulă chirurgical, în timp ce limfoamele beneficiază de terapia prin iradiere şi de chimioterapie. În **carcinoame** se pot evidenţia de regulă citokeratinele (CK), proteine ale filamentelor intermediare de keratină prezente în citoscheletul tuturor epiteliilor adevărate.

O serie de alţi markeri sunt folosiţi adeseori pentru stabilirea originii carcinoamelor slab diferenţiate. Astfel, carcinoamele prostatei conţin o glicoproteină numită antigen specific prostatic (PSA) şi sunt, de asemenea, pozitive pentru fosfataza acidă prostatică specifică (PSAP). Multe dintre cancerele colonului prezintă antigenul carcinoembrionic (CEA) şi CK20. În unele carcinoame tiroidiene se evidenţiază tiroglobulina, iar în cancerele mamare receptori pentru estrogeni şi progesteron. Antigenul Lewis (CA19.9) este prezent în cancerele pancreatice şi gastrointestinale, iar CA125 în cancerele ovariene.

Tumorile neuroendocrine sunt pozitive pentru citokeratine ca şi carcinoamele, dar pot fi individualizate prin conţinutul lor în cromogranine (o familie de proteine prezente în granulele neurosecretorii). Alţi markeri pentru celulele neuroendocrine sunt sinaptofizina şi INSM1 (Insulinoma-associated protein 1); anticorpi specifici există, de asemenea, pentru un număr de hormoni protidici ca: gastrina, bombesina, ACTH, insulina, glucagonul, somatostatina şi serotonina.

Melanoamele pot fi uneori nepigmentate, îmbrăcând un aspect similar carcinoamelor slab diferenţiate sau sarcoamelor. În aceste cazuri, reacţiile IHC, care sunt pozitive pentru HMB45 (anti-melanosom uman), Melan A şi proteina S100 şi negative pentru citokeratine, sunt utile pentru diagnosticul diferenţial.

Sarcoamele ţesuturilor moi exprimă vimentină (filamente intermediare) ca marker general. Întrucât acest marker este prezent şi în numeroase tumori nonmezenchimale, expresia sa trebuie coroborată cu expresia altor markeri şi cu o serie de criterii morfologice. Desmina, un alt tip de filament intermediar, este prezentă în toate neoplasmele benigne/maligne ale ţesutului muscular neted şi striat. Actina specific musculară reprezintă un marker important al ţesutului muscular. Proteinele neurofilamentare sunt markeri excelenţi pentru tumorile neuronale incluzând neuroblastoamele şi ganglioneuroamele. Enolaza neuronal

specifică (NSE) este asociată țesutului nervos și se găsește în aproape toate neuroblastoamele. Proteina acidă fibrilară glială (GFAP) este puternic exprimată în astrocite și în tumorile acestora (glioame).

Limfoamele sunt în general pozitive pentru antigenul comun leucocitar (LCA/CD45). Markerii pentru limfoame și leucemii, în număr de aproximativ 200 (antigene CD) servesc la identificarea limfocitelor T, B, a monocitelor, granulocitelor și a variantelor mature și imature ale acestora.

Tumorile vasculare, derivate din celulele endoteliale, pot fi identificate prin anticorpi anti-CD31 sau anti-factor VIII.

Cei mai utilizați **markeri de proliferare celulară**, care cuantifică rata de creștere tumorală, sunt Ki-67 și antigenul nuclear de proliferare celulară (PCNA).

Unele **antigene tumorale** evidențiate imunohistochimic reprezintă în prezent ținte terapeutice, fiind importante în orientarea tratamentului, ca de exemplu receptorii de estrogen/progesteron și HER-2/neu în cancerul glandei mamare, receptorul factorului epidermal de creștere (EGFR) în cancerul pulmonar, c-kit (CD117) în tumorile stromale gastro-intestinale și CD20 în limfoamele cu celule B.

Tabel III.1 Markerii tumorali frecvent utilizați în identificarea liniei de proliferare celulară

Marker	Celula țintă
Celule epiteliale	
Citokeratine	Carcinoame, mezotelioame
CK7	Adenocarcinom gastric, adenocarcinoame extragastro-intestinale
CK20	Carcinoame gastro-intestinale și ovariene, carcinoame uroteliale
Antigen epitelial membranar (EMA)	Carcinoame, mezotelioame, unele limfoame cu celule mari
Antigen carcino-embrionic (CEA)	Adenocarcinoame colonice, pancreatice
Celule mezoteliale	
CK5/6	Mezotelioame
Vimentina	Mezotelioame
HBME-1	Mezotelioame, tumori tiroidiene
Calretinin	Mezotelioame
Melanocite	
HMB45	Melanom
Proteina S100	Melanom
Melan A	Melanom

Celule neuroendocrine și neurale	
Chromogranin A	Tumori neuroendocrine
Sinaptofizină	Tumori neuroendocrine
Celule gliale	
Proteina acidă glială fibrilară (GFAP)	Tumori gliale
Celule mezenchimale	
Vimentina	Majoritatea sarcoamelor
Desmina	Toate tipurile de tumori musculare
Actina specific musculară	Tumori musculare, tumori miofibroblastice
CD99	Sarcom Ewing, tumori neuroectodermale primitive (PNET), leucemii acute limfoide și mieloide

Markeri specifici unui organ	
Antigen specific prostatic (PSA)	Carcinom prostatic
Fosfataza alcalină specific prostatică	Carcinom prostatic
Tiroglobulină	Carcinom tiroidian
α-fetoproteină (AFP)	Carcinom hepatocelular, tumoră de sac Yolk
HepPar1	Carcinom hepatocelular
WT1	Tumora Wilms, unele mezotelioame
Fosfataza alcalină placentară (PLAP)	Seminom, carcinom embrionar
Gonadotropina corionică umană (hCG)	Tumori trofoblastice
CA19.9	Carcinoame pancreatice și gastro-intestinale
CA125	Carcinoame ovariene, endometriale
Calcitonina	Carcinom medular tiroidian
Markeri CD	
CD3	Celule T, limfoame cu celule T
CD15	Celule Sternberg-Reed din limfomul Hodgkin, unele celule T, unele leucemii mieloide
CD20	Celule B, limfoame cu celule B
CD30	Limfom Hodgkin, limfom anaplazic cu celule mari

CD34	Leucemii acute mieloide şi limfoblastice, unele tumori cu celule fuziforme, tumori vasculare
CD117	Leucemie mieloidă cronică, tumori stromale gastro-intestinale, seminoame
Markeri endoteliali	
Factor von Wilebrand	Celule endoteliale, tumori vasculare
CD31	Celule endoteliale, tumori vasculare
CD34	Celule endoteliale, tumori vasculare, celule stem din măduva osoasă

Markerii tumorali serici nu sunt specifici bolii, dar permit orientarea diagnosticului şi monitorizarea recidivelor tumorale după exereza chirurgicală. Nivelul seric crescut al antigenului carcinoembrionic se asociază carcinoamelor gastro-intestinale, după cum creşterea alfa- fetoproteinei serice sugerează un cancer hepatic. Gonadotropinele corionice umane sunt utile la monitorizarea recurenţei tumorilor maligne ale trofoblastului fetal. Un titru seric crescut al CA19.9 se întâlneşte la bolnavii cu cancere ale pancreasului şi ale tractului gastro-intestinal, iar creşterea nivelului CA125 însoţeşte cancerele ovarului. În cancerul prostatei este crescut în plasmă antigenul prostatic specific (PSA), iar în seminoame, fosfataza alcalină placentară umană.

INVAZIA ŞI METASTAZAREA TUMORALĂ

Celulele canceroase au două proprietăţi specifice:

- abilitatea de a invada ţesuturile din jur;
- capacitatea de diseminare, de metastazare la distanţă.

Acestea cauzează de altfel şi decesul bolnavului în marea majoritate a cazurilor (tumora primară putând fi, în general, îndepărtată chirurgical).

Invazia locală se realizează prin penetrarea membranelor bazale epiteliale (pentru carcinoamele intraepiteliale) şi prin infiltrarea directă a ţesuturilor vecine (în cazul creşterilor tumorale nedelimitate prin membrane bazale: sarcoame, limfoame, hepatocarcinoame etc.) de către celule canceroase izolate, grupuri de celule sau, mai frecvent, de coloane celulare care se extind din aproape în aproape.

Invazia se realizează uşor de-a lungul planurilor de clivaj dintre diverse ţesuturi, dar poate fi oprită temporar la nivelul unor structuri dense ca aponevrozele, fasciile, pereţii arterelor mari, cartilajele, oasele compacte. Organele glandulare şi muşchii, odată penetrate, sunt distruse rapid, prin compresiune şi prin scăderea irigaţiei sanguine.

Limitele infiltrației locale sunt de cele mai multe ori nesesizabile macroscopic în cursul intervenției chirurgicale, ceea ce face dificilă și, adesea, improbabilă, exereza radicală a tumorii, explicând recidivele postoperatorii.
Invazia locală este un proces activ care implică:

- pierderea adezivității celulelor tumorale;
- degradarea matricei extracelulare;
- atașarea celulelor tumorale de noi componente ale matricei extracelulare;
- migrarea celulelor tumorale.

Adezivitatea redusă dintre celulele canceroase este consecința alterării funcției E-cadherinei, o glicoproteină transmembranară legată de citoschelet prin intermediul cateninelor. Pierderea funcției E-cadherinei a fost observată în aproape toate tumorile maligne epiteliale.

A doua etapă în cadrul invaziei locale este **degradarea membranei bazale** și a **țesutului conjunctiv interstițial**. Celulele tumorale au capacitatea de a secreta sau de a induce la nivelul celulelor stromale (fibroblaste, celule inflamatorii) secreția de enzime proteolitice de tipul metaloproteinazelor matriceale, a catepsinei D, a activatorului de plasminogen de tip urokinază. Metaloproteinazele reglează procesul de invazie tumorală prin remodelarea componentelor insolubile ale membranelor bazale și matricei extracelulare și prin eliberarea factorilor de creștere. Produșii de clivaj rezultați din colagen și proteoglicani au efect chemotactic, angiogenic și de stimulare a creșterii celulare. De exemplu, metaloproteinaza MMP-9 este o colagenază ce clivează colagenul de tip IV din membrana bazală epitelială și vasculară, stimulând în același timp eliberarea factorului de creștere vascular din matricea extracelulară. Tumorile benigne ale glandei mamare, colonului și stomacului prezintă o activitate redusă a colagenazei de tip IV, spre deosebire de tumorile maligne din aceste organe care supraexprimă această enzimă.

În etapa următoare are loc **atașarea celulelor tumorale de proteinele matricei extracelulare** (laminină, colagen) prin intermediul unor receptori de tipul integrinelor. În plus, modificările matricei stimulează invazia și metastazarea. De exemplu, colagenul IV și laminina, expuse prin clivarea membranelor bazale de către metaloproteinazele MMP-2 și MMP-9, generează noi situsuri de legare a receptorilor celulelor canceroase.

Locomoția sau **migrarea celulelor maligne** prin membranele bazale degradate și matricea extracelulară lizată este etapa finală a invaziei, implicând mai multe familii de receptori și proteine de semnalizare. Această motilitate pare să fie potențată și dirijată de citokinele produse de celulele tumorale, cum sunt factorii autocrini de motilitate. În plus, produsele rezultate din liza componentelor matriceale (colagen, laminină) și unii factori de creștere, au activitate chemotactică pentru celulele tumorale.

Matricea extracelulară și celulele stromale nu constituie o barieră pentru celulele tumorale, ci reprezintă un habitat variabil în care schimbul reciproc de

semnale între celulele tumorale și cele stromale pot să favorizeze sau să prevină tumorigeneza și/sau progresia tumorală.

Printr-un proces similar de legare a lamininei, fibronectinei și de topire a matricei extracelulare, celulele canceroase produc și disrupția pereților vasculari, urmată de invadarea vaselor sanguine și limfatice.

Metastazarea urmează invaziei țesuturilor din jur și se produce în principal pe cale limfatică și sanguină.

Diseminarea limfatică: odată pătrunse în vasele limfatice, grupurile de celule canceroase sunt antrenate liber în limfă sub formă de emboli sau mai rar, realizează prin creștere continuă, umplerea vasului limfatic printr-o coloană solidă de elemente maligne (așa-zisa permeație limfatică).

Embolii tumorali ajunși în primii limfonoduli de pe traiectul vasului respectiv se vor localiza inițial și vor prolifera în sinusurile subcapsulare, realizând prima metastază limfonodulară. Treptat este invadat întregul limfonodul, capsula acestuia putând rămâne însă intactă o lungă perioadă de timp. Prin intermediul vaselor limfatice eferente, alți emboli tumorali părăsesc această primă stație limfonodală și populează grupele următoare de limfonoduli; celulele canceroase pot ajunge astfel într-un colector limfatic mai mare, de exemplu în ductul toracic, și de aici, în circulația sanguină, deschizându-se posibilitatea diseminării limfo-hematogene.

Limfonodulul santinelă este definit ca primul limfonodul care drenează limfa din teritoriul tumorii maligne primare. Acest limfonodul poate fi identificat prin injectarea unor substanțe colorate sau radioactive. Biopsia limfonodulului santinelă permite aprecierea extinderii bolii și orientarea intervenției chirurgicale și este deosebit de utilă în managementul cancerului de glandă mamară și al melanomului.

Ocluzia prin permeație a vaselor limfatice aferente și eferente poate avea ca rezultat inversarea fluxului limfei și dezvoltarea de metastaze limfonodulare prin circulația retrogradă a embolilor tumorali. Așa se explică, de exemplu, metastazarea unui cancer gastric în limfonodulii supraclaviculari stângi (semnul Troisier).

Diseminarea limfatică este obișnuită în cazul carcinoamelor:

- carcinomul mamar dă precoce metastaze în limfonodulii axilari și ai arterei mamare interne;
- carcinomul uterin populează treptat limfonodulii iliaci și paraaortici,
- carcinoamele organelor abdominale dau, pe cale limfatică, metastaze în limfonodulii mezenterici și după invazia cisternei chyli, pătrund prin intermediul canalului toracic în circulația sanguină etc.

Diseminarea hematogenă a carcinoamelor se produce de obicei ceva mai târziu față de cea limfatică, dar are efecte mult mai severe. Ea se întâlnește însă frecvent și precoce în cazul sarcoamelor, tumori bogat vascularizate.

La nivelul tumorii primare, celulele canceroase invadează, de obicei, circulația sanguină prin disrupția pereților venelor sau venulelor. Marea

majoritate a acestor celule nu supraviețuiesc în torentul sanguin și numai aproximativ 0,1% din ele vor fi implicate în dezvoltarea unor noi colonii tumorale (a unor metastaze/tumori secundare). În unele cazuri, celulele canceroase invadează peretele unei venule și pătrund în lumenul acestuia, inițiind formarea unui tromb.

Celulele maligne circulante se pot opri în capilare și venule atașându-se endoteliului vascular, proces care determină retracția endoteliului și dezgolirea membranei bazale, de care se vor lega apoi aceste celule. Grupuri de celule canceroase se pot opri, de asemenea, în arteriole, înmulțindu-se în lumenul acestora. În ambele situații, celulele tumorale se pot extravaza prin mecanisme similare celor responsabile de invazia locală.

Într-un mediu favorabil, celulele canceroase extravazate vor continua să se înmulțească stimulate de factori autocrini și probabil de factori de creștere locali, produși de țesutul gazdă. Oricum, pentru ca noua colonie tumorală să poată ajunge la un diametru de peste 0,5 mm, ea are nevoie de un aport vascular propriu, suplimentar. S-a demonstrat de altfel că multe tumori secretă polipeptide (factori de creștere) care stimulează proliferarea de neovase din țesutul gazdă (angiogeneză).

Nu întotdeauna o colonie metastatică odată formată continuă să se dezvolte. Este binecunoscut faptul că recidivele tumorale locale sau metastazele își pot manifesta prezența doar după mulți ani de la cura chirurgicală a tumorii primare. Astfel, un cancer mamar sau un melanom (ca de altfel și alte tumori maligne) pot fi aparent vindecate pentru o perioadă de mai mulți ani, pentru ca dintr-o dată să se manifeste recidiva locală sau metastazele. Biologia acestor tumori dormande nu este bine înțeleasă: ar putea fi vorba de intervenția unor mecanisme imunologice supresoare, de absența factorilor locali de creștere, de o vascularizație locală inadecvată.

Incidența metastazelor în diverse organe (ficat 36%, plămâni 29%, oase 14%, suprarenale 9%, sistem nervos central 6%, splină 3%, mușchi 1%, piele 1%) s-ar explica pe de o parte prin terenul favorabil implantării celulelor maligne oferit de unele structuri (condiționat de proprietățile suprafeței celulare, de integrine, de factori genetici), iar pe de altă parte prin abundența și dimensiunile patului vascular sanguin local.

Este astfel binecunoscută frecvența metastazelor osoase în cancerul glandei mamare, prostatei și tiroidei, frecvență pusă pe seama tropismului particular al celulelor maligne respective pentru țesutul osos și totodată incidența crescută a metastazelor hepatice în cazul tumorilor tractului gastro-intestinal și a celor cerebrale, în cancerul bronhopulmonar, incidență legată de bogăția patului capilar al acestor organe în care ajung, într-o primă etapă, celulele maligne trecute în fluxul sanguin. În ciuda vascularizației abundente însă, atât splina, cât și mușchii scheletici sunt numai rareori sediul unor metastaze (probabil din cauza factorilor tisulari locali nefavorabili).

Ca și în cazul diseminării limfatice, este posibilă și diseminarea venoasă retrogradă, prin inversarea circulației sanguine în plexurile venoase prevertebrale, în urma creșterii presiunii intraabdominale (subdiafragmatică) sau intratoracale (supradiafragmatică); inversarea fluxului sanguin în aceste canale venoase explică producerea de metastaze ale cancerului prostatic în vertebrele sacrale și ale cancerului nasofaringian în vertebrele cervicale.

Diseminarea celulelor canceroase se mai poate produce și pe alte căi:

– ***de-a lungul spațiilor perineurale*** - celulele tumorale proliferează în aceste spații, producând prin compresiunea nervului dureri și degenerarea fibrelor nervoase, cu pierderea funcției;

– ***pe suprafața cavităților seroase*** - această cale este accesibilă tumorilor dezvoltate în vecinătatea seroaselor respective pe care le infiltrează. Celulele canceroase se pot desprinde, implantându-se la distanță unde generează noi focare tumorale. De-a lungul seroasei peritoneale metastazează frecvent cancerele gastrice și ovariene. O metastază particulară de acest tip o reprezintă tumora Krukenberg (metastaza ovariană a unui cancer gastric). Pleura și pericardul sunt frecvent invadate de cancere bronhopulmonare sau ale glandei mamare;

– ***prin lichidul cefalo-rahidian*** - o asemenea diseminare este posibilă numai pentru tumorile sistemului nervos central ale căror celule pot migra de-a lungul spațiului subarahnoidian;

– ***prin contact*** – reprezintă o modalitate prin care un cancer al buzei inferioare (situația cea mai frecventă) se poate implanta pe buza superioară sau are loc implantarea și dezvoltarea celulelor tumorale în cicatricile postoperatorii (după extirparea unor tumori maligne);

– ***de-a lungul organelor tubulare*** - bronhii, uretere. Astfel, un cancer bazinetal poate determina metastaze în vezica urinară, prin implantarea de celule neoplazice în mucoasa vezicală.

Macroscopic, metastazele formează tumori rotunjite, bine delimitate și aparent încapsulate, având culoare și consistență asemănătoare cu cele ale tumorii primare.

Microscopic, în metastază este reprodusă adesea structura tumorii primare.

Uneori, metastaza se poate manifesta clinic și/sau este descoperită înaintea tumorii primare. Metastazele pot avea un volum mai mare comparativ cu cel al tumorii primare. Tumorile nodulare multiple într-un organ (ficat, plămân) sunt de cele mai multe ori metastaze (și nu tumori primare). Prezența metastazelor are o importanță deosebită pentru terapie și pentru aprecierea prognosticului.

EFECTELE CLINICO-BIOLOGICE ALE TUMORILOR

Tumorile au asupra organismului gazdă efecte multiple, complexe, care pot fi sintetizate în:

- **efecte locale**:

– atât tumorile benigne cât şi cele maligne exercită efecte compresive asupra structurilor din vecinătate (vase sanguine, în special vene, vase limfatice, nervi, organe parenchimatoase etc.), cu consecinţele corespunzătoare: congestie, ischemie, edeme, atrofie etc;

– din cauza creşterii lor infiltrativ-distructive, tumorile maligne sunt implicate adeseori în producerea stenozei pilorice, intestinale, bronşice etc.; prin infiltrarea oaselor predispun la fracturi patologice.

- **efecte generale** sunt mai ales proprii tumorilor maligne şi se manifestă în principal prin:

– febră şi debilitate (slăbiciune generală) cauzate de absorbţia toxinelor bacteriene (în cazul tumorilor infectate) şi a produşilor de necroză tumorală;

– anemie, rezultată în urma hemoragiilor cronice, a stărilor infecţioase concomitente, a substituirii măduvei hematopoietice prin infiltrate tumorale, a deprimării funcţiei hematopoietice ca efect secundar (citotoxic) al medicaţiei anticanceroase şi radioterapiei;

– stări infecţioase diverse (cel mai adesea bronhopneumonii), favorizate de deprimarea mecanismelor imune şi a altor mecanisme de apărare, în cadrul bolii canceroase însăşi sau ca efect secundar al chimioterapiei şi radioterapiei;

– caşexia, explicată prin dificultăţile în alimentarea bolnavului, dar mai ales prin modificările enzimatice şi metabolice induse de prezenţa în organism a unei tumori maligne; aceste modificări au, se pare, ca finalitate principală oxidarea necontrolată a aminoacizilor esenţiali (leucină, valină, izoleucină) în ţesutul muscular, cu creşterea cantităţii de alanină eliberată în sânge, ajungându-se astfel la o reducere treptată, severă a masei musculare şi la o balanţă negativă de azot;

– efecte ocazionale, reprezentate de neuropatii, miopatii, tromboze venoase (mai ales în cancerele hepatice şi pancreatice), tulburări renale rezultate din fixarea pe pereţii capilarelor glomerulare a unor complexe antigene tumorale-anticorpi, deficienţe hormonale sau producerea excesivă de hormoni etc.

Secreţia excesivă de hormoni sau de peptide hormon-like (cu efectele corespunzătoare), poate fi observată în unele tumori endocrine, precum şi, surprinzător, în tumori maligne ale unor structuri fără funcţie endocrină, ca de exemplu: ACTH în carcinoamele bronhopulmonare, hormon antidiuretic în carcinomul bronşic cu celule în "boabe de ovăz", parathormon în cancerul bronhopulmonar, mamar, renal, insulină în fibrosarcoame, mezotelioame, eritropoietină în cancerul renal etc.

Legat de aceste efecte locale şi generale, tumorile se pot exprima prin tablouri clinice deosebit de polimorfe de la un bolnav la altul.

DIAGNOSTICUL MORFOLOGIC AL TUMORILOR

În scop diagnostic sunt utilizate două metode morfologice principale: examenul citologic, menit să ofere un diagnostic de probabilitate şi examenul histopatologic, singurul în măsură să permită diagnosticul de certitudine.

Examenul citologic se bazează pe faptul că, datorită atipiei lor, celulele maligne pot fi recunoscute şi în stare izolată, pe frotiuri efectuate din material de secreţie şi descuamare celulară de pe suprafaţa mucoaselor, din scurgeri mamelonare, spută, sedimente de lichid pleural, lichid de ascită, lichid extras din tumori chistice, material prelevat prin puncţia aspirativă cu ac fin a unor tumori solide (tumori mamare, adenopatii, tumori tiroidiene, ale glandelor salivare, tumori osoase) etc.

După o prelucrare adecvată (fixare şi colorare după tehnici variate - Giemsa, Babeş-Papanicolaou, albastru-policrom-tanin etc.), frotiurile sunt examinate la microscopul optic, inventariindu-se şi interpretându-se abaterile celulare cantitative şi calitative.

Citologia exfoliativă şi-a găsit cea mai largă şi eficientă aplicare în depistarea leziunilor precursoare şi a cancerului de col uterin; metoda permite identificarea celulelor epiteliale normale, displazice şi maligne, a celulelor de asociere (celule inflamatorii, hematii), identificarea florei microbiene, micotice şi parazitare vaginale şi încadrarea fiecărui caz în parte într-o anumită grupă, după clasificarea Papanicolaou sau, mai recent, după sistemul Bethesda, încadrare care dirijează conduita de urmat.

Examenul histopatologic sau ***biopsia*** (de la bios = viaţă şi opsis = a privi) se practică sub formă de:

- biopsie extemporanee, în timpul intervenţiei chirurgicale, care constă în efectuarea de preparate histologice din tumora respectivă, prin secţiuni la microtomul de gheaţă (criomicrotom) - prelucrarea, interpretarea şi formularea diagnosticului trebuie să dureze cel mult 10- 15 minute şi este menită să orienteze conduita operatorie;
- biopsia postoperatorie, care presupune efectuarea de preparate histologice din fragmente tisulare fixate în formol 10%, incluse la parafină şi colorate cu hematoxilină-eozină, la care se adaugă, după caz, coloraţii histochimice. Prelucrarea postoperatorie a materialului biopsic durează 1-10 zile, în funcţie de laborator.

Alte metode de diagnostic morfologic includ **imunohistochimia** (identificarea markerilor tumorali celulari prin anticorpi mono- şi policlonali) şi **citometria în flux** (***flow-cytometry***), utilizată în special pentru încadrarea leucemiilor şi limfoamelor.

DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL TUMORILOR

Tehnicile moleculare utilizate în prezent urmăresc:

- precizarea diagnosticului de tumoră malignă și de subtip tumoral: tehnica de polimerizare în lanț (PCR) face distincția între proliferările monoclonale (neoplazice) și policlonale (reactive) ale limfocitelor T sau B;
- identificarea unor translocații particulare neoplaziilor hematopoietice sau unor tumori solide prin PCR și hibridizare fluorescentă in situ (FISH), de exemplu translocațiile specifice sarcomului Ewing, ale unor leucemii și limfoame;
- aprecierea prognosticului, evoluției și stabilirea terapiei: unele alterări genetice sunt asociate prognosticului sever și pot reprezenta și ținte terapeutice, ca de exemplu identificarea amplificării oncogenei HER2/neu prin FISH în cancerul glandei mamare;
- detecția bolii reziduale minime după tratament: de exemplu, identificarea transcripției BCR-ABL prin tehnica PCR la pacienții tratați pentru leucemie mieloidă cronică;
- diagnosticul unor condiții predispozante pentru cancer: de exemplu, identificarea mutației genei BRCA1 implică un risc înalt de apariție a cancerului de glandă mamară și ovarian, conducând la un protocol de screening agresiv și chiar oferind indicația de intervenție chirurgicală profilactică.

CRITERIILE DE APRECIERE A PROGNOSTICULUI, DE GRADARE ȘI DE STADIALIZARE ÎN CANCER

Clasificarea tumorilor în funcție de organul de origine și tipul histologic oferă informații importante pentru evaluarea prognosticului. Parametrii care permit însă aprecierea comportamentului clinic al unei tumori maligne și stabilirea conduitei terapeutice sunt:

- **gradul de diferențiere tumorală** (gradul citologic/histologic);
- **stadiul tumorii** (extinderea tumorii).

Gradul de diferențiere tumorală apreciază, pe baza criteriilor arhitecturale, celulare și/sau activității mitotice, asemănarea tumorii cu țesutul de origine. Gradul histologic este interpretat după forma și uniformitatea celulelor, după prezența indiciilor clare de diferențiere celulară, ca de exemplu formarea de structuri de tip glandular în adenocarcinoame sau perle epiteliale în carcinoamele scuamoase. Astfel, tumorile bine diferențiate sunt constituite din celule ce amintesc de celulele normale din care ia naștere tumora, iar tumorile nediferențiate/anaplazice sunt alcătuite din celule nespecializate, nediferențiate.

În general, cancerele vor fi încadrate în grade de diferențiere tumorală de la 1 la 3 sau 4, în funcție de gradul diferențierii celulelor tumorale:
G_x = gradul de diferențiere nu poate fi stabilit;
G_1 = grad înalt de diferențiere (cu prognosticul cel mai favorabil); G_2 = grad mediu de diferențiere;
G_3 = grad slab de diferențiere;
G_4 = tumoră nediferențiată/anaplazică.

Criteriile utilizate pentru determinarea gradului de diferențiere al unei tumori variază însă în funcție de tipul tumoral. Exemple: scorul Scarff- Bloom-Richardson (scorul Nottingham) din adenocarcinoamele mamare ia în considerare trei variabile: diferențierea glandulară, atipia nucleară și numărul de mitoze; scorul Gleason din adenocarcinoamele prostatice ia în considerare doar criterii arhitecturale (nu și criteriile citologice), gradul OMS utilizat pentru gradarea carcinoamelor renale se bazează pe aspectul și mărimea nucleilor.

Stabilirea gradului de diferențiere al unei tumori presupune implicit un grad de subiectivism, făcând apel la date de analiză semicantitativă. Deși gradul de diferențiere tumorală este util, corelația dintre gradul histologic și comportamentul biologic al unei neoplazii rămâne relativă. Potențialul unei proliferări rapide și anormale este indicat de numărul mare al mitozelor, de prezența mitozelor atipice, de pleomorfismul nuclear și de prezența celulelor gigante. Se cunosc, însă, exemple de tumori cu grad scăzut de malignitate celulară, bine diferențiate, dar cu evoluție severă.

Alegerea conduitei terapeutice sau a modalității de abordare chirurgicală a tumorii este influențată în primul rând de ***stadiul tumorii***, care se referă la extinderea proliferării neoplazice și nu la gradul de diferențiere. În plus, cele mai multe date statistice arată că supraviețuirea în boala canceroasă depinde mai mult de stadiul clinic decât de gradul de diferențiere al tumorii. Stadiul clinic este independent de gradul de diferențiere tumorală.

Principalele criterii utilizate pentru stadializare variază în funcție de diferite organe, dar includ în esență referiri la:

- dimensiunea tumorii;
- modalitatea creșterii locale, în interiorul sau în afara organului;
- prezența metastazelor limfonodale;
- prezența metastazelor la distanță.

Aceste criterii au fost codificate în sistemul internațional TNM de stadializare a cancerului, propus de American Joint Committee on Cancer (AJCC) și de International Union Against Cancer (UICC) în care:

- T se referă la dimensiunea și/sau extinderea tumorii primare;
- N se referă la absența sau prezența și extinderea metastazelor limfonodale regionale;
- M se referă la absența sau prezența metastazelor la distanță.

Fiecărei litere i se atribuie o cifra ce variază de la 0 (absența) la 3 sau 4. Imposibilitatea evaluării extinderii locale, a prezenței metastazelor limfonodale

sau la distanță este consemnată prin litera "x". Tis reprezintă carcinomul in situ (intraepitelial).

Tumora primară (T):

T_X - tumora nu poate fi evaluată;

T0 - fară evidența unei tumori primare; Tis - carcinom in situ;

T1, T2, T3, T4 - în funcție de dimensiune și/sau extinderea locală a tumorii primare.

Limfonodulii regionali (N):

N_X - limfonodulii regionali nu pot fi evaluați; N0 - fără metastaze în limfonodulii regionali;

N1, N2, N3 - număr crescând de limfonoduli regionali cu metastaze.

Metastazele la distanță (M):

Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate;

M0 - fără metastaze la distanță;

M1 - metastaze la distanță prezente.

Dacă aprecierea extinderii tumorii se realizează de către clinician, pe baza datelor clinice și paraclinice, vorbim de stadializarea clinică cTNM. Dacă evaluarea celor 3 parametri este realizată de către medicul anatomopatolog după intervenția chirurgicală, vorbim de stadiul patologic pTNM. Stadializarea pTNM cuprinde și date referitoare la statusul marginilor de rezecție chirurgicală, codificat prin litera R urmată de cifra 0 în cazul exerezei complete, de cifra 1 în cazul tumorii reziduale microscopice și cifra 2 în cazul tumorii reziduale macroscopice.

Pentru identificarea cazurilor speciale de clasificare TNM se utilizează:

- sufixul „m” care indică prezenta tumorilor multiple într-o singură localizare și se notează între paranteze: pT(m)NM;
- prefixul „y” care indică stadializarea în timpul sau după tratamentul radioterapic sau chimioterapic: ypTNM;
- prefixul „r” care indică stadiul unei recidive tumorale după un interval liber: rTNM;
- prefixul „a” care desemnează stadiul determinat la autopsie: aTNM.

Alte descrieri adiționale sunt reprezentate de invazia tumorală a spațiilor limfovasculare (notată LV: 0 - absentă, 1 - prezentă) sau perineurale (notată Pn: 0 - absentă, 1 - prezentă).

În funcție de localizarea tumorilor maligne, există o serie de parametri particulari care influențează stadializarea TNM. De exemplu, markerii tumorali serici lactat dehidrogenaza (LDH) și gonadotropina corionică umană (hCG) se utilizează în stadializarea tumorilor testiculare.

Dimensiunea și extinderea locală a tumorii influențează prognosticul și modalitatea de abordare terapeutică. De exemplu, un cancer mamar cu diametrul până la 2 cm poate fi tratat numai prin excizie locală și radioterapie, în timp ce masele tumorale mai extinse necesită mastectomie. Extensia locală poate fi de

asemenea un element de prognostic; astfel, în clasificarea pTNM a cancerului colo-rectal, infiltrarea de către celulele tumorale a musculare şi seroasei intestinale sunt indicii ale unui prognostic mai rezervat comparativ cu cel al tumorilor extinse mai mult în suprafaţă. Prezenţa metastazelor limfonodale necesită o abordare terapeutică mult mai agresivă faţă de cazurile în care aceste metastaze lipsesc, în timp ce prezenţa metastazelor la distanţă constituie, în general, o contraindicaţie pentru alte intervenţii chirurgicale în afara celor paleative.

STĂRILE PRECANCEROASE DOBÂNDITE

Stările precanceroase (premaligne) sunt leziuni fără tendinţă la regresie spontană şi care, netratate sau tratate incorect, se transformă, după o perioadă variabilă de timp, în cancer. Depistarea şi tratarea lor eficientă constituie în prezent una dintre căile de profilaxie a cancerului.

Conceptul de modificare precanceroasă a fost emis de Victor Babeş (1886) şi formulat ulterior (în 1896) de către Dubreuil sub terminologia de "keratoze precanceroase", folosită pentru unele leziuni ale tegumentelor şi mucoaselor.

Exemple de leziuni preneoplazice:

- replicarea/regenerarea celulară persistentă (dezvoltarea unui carcinom scuamos la periferia fistulei cutanate cronice sau asociat ulcerului cronic tegumentar; carcinomul hepatocelular care complică evoluţia cirozei hepatice);
- hiperplazia şi displazia (carcinomul endometrial dezvoltat pe fondul hiperplaziei endometriale atipice, carcinomul bronho-pulmonar apărut pe fondul unei mucoase bronşice cu leziuni displazice);
- gastrita cronică atrofică (cancerul gastric dezvoltat pe fondul anemiei pernicioase sau al infecţiei de lungă durată cu Helicobacter pylori);
- colita ulcerativă cronică (risc înalt de carcinom colo-rectal în afectarea de lungă durată);
- leucoplazia cavităţii bucale, a vulvei, penisului (risc înalt de carcinom scuamos);
- unele tumori benigne (adenomul vilos colonic se însoţeşte de risc înalt de transformare malignă, însă potenţialul de transformare malignă al tumorilor benigne este foarte variabil, de la absent până la foarte crescut).

CARCINOMUL INTRAEPITELIAL

Carcinomul intraepitelial (preinvaziv, *in situ*, stadiul 0) este un cancer limitat strict la grosimea epiteliului, fără depășirea membranei bazale, deci fără invazia stromei conjunctive subepiteliale. În majoritatea cazurilor el devine invaziv după o perioadă de timp.

Carcinomul *in situ* poate fi întâlnit la nivelul colului uterin, vaginului, mamelonului, la nivelul mucoasei gastrice, uterine, bucale etc. și este considerat o formă de cancer radical curabilă în zilele noastre.

Absența modificărilor locale macroscopice (uneori poate fi sesizată o discretă îngroșare a mucoasei/epidermului și ușor eritem), face practic imposibil diagnosticul clinic. Leziunea este descoperită prin examenul citologic care furnizează diagnosticul prezumtiv și este confirmată (obligatoriu) prin examen biopsic.

Diagnosticul (biopsic) de certitudine se face pe baza:

- anomaliilor arhitecturale: pierderea diferențierii și stratificării epiteliale normale, depolarizări celulare, disproporție între straturi;
- anomaliilor celulare: pleomorfism celular cu bazofilia citoplasmei, creșterea raportului nucleu/citoplasmă, nuclei pleomorfi și hipercromi, mitoze tipice și atipice în toată grosimea epiteliului;
- integrității membranei bazale.

PRINCIPALELE TIPURI DE TUMORI BENIGNE ȘI MALIGNE

Tabel III.2 Principalele tipuri de tumori benigne și maligne în funcție de țesutul de origine

După țesutul de origine		**Tumori benigne**	**Tumori maligne**
A. Tumori epiteliale	1. Epiteliul scuamos pluristratificat	Papilom	Carcinom scuamos (epidermoid) Carcinom bazocelular
	2. Epiteliul glandular	Adenom	Adenocarcinom
	3. Uroteliul	Papilom urotelial	Carcinom urotelial
B. Tumori conjunctive (mezenchimale)	1. Țesutul conjunctiv comun	Dermatofibrom	Fibrosarcom Histiocitom fibros malign
	2. Țesutul adipos	Lipom	Liposarcom
	3. Țesutul cartilaginos	Condrom	Condrosarcom
	4. Țesutul osos	Osteom Osteoclastom*	Osteosarcom

	5. Țesutul muscular neted	Leiomiom	Leiomiosarcom
	6. Țesutul muscular striat	Rabdomiom	Rabdomiosarcom
C. Tumori vasculare	1. Vasele sanguine	Hemangiom	Angiosarcom
	2. Vasele limfatice	Limfangiom	
D. Tumorile țesutului pigmentar melanic		Nev	Melanom
E. Tumorile țesutului hematopoietic și limforeticular			Leucemie Limfom
F.Tumorile trofoblastului fetal		Mola hidatiformă	Coriocarcinom
G. Tumori embrionare		Teratom matur*	Teratom imatur Teratom malignizat

**** comportament malign în unele situații***

TUMORILE ȚESUTULUI EPITELIAL

Tumori benigne:

- papilomul
- forme particulare de papilom:
  - papilomul urotelial
  - papilomul ductelor galactofore
  - condilomul acuminat
- adenomul
- forme particulare de adenom:
  - adenomul vilos
  - chistadenomul/adenomul chistic
  - adenomul papilar/papilifer
  - chistadenomul papilar/papilifer seros și mucinos
  - fibroadenomul
  - fibroleiomioadenomul
  - adenomul pleomorf al glandelor salivare

Papilomul este tumora benignă a epiteliului scuamos multistratificat și a uroteliului, care se dezvoltă pe tegumente (veruca vulgară) sau pe mucoase: bucală, laringiană, esofagiană, exocol uterin, vagin, vulvă, anus, vezică urinară.

Macroscopic, indiferent de localizare, papilomul îmbracă aspectul unei excrescențe sesile sau pediculate, cu suprafața netedă sau, mai adesea, rugoasă, neregulată.

Microscopic, papilomul scuamos este constituit din axe conjunctivo-vasculare care reprezintă stroma tumorii, acoperite de epiteliu scuamos proliferat tumoral, mult îngroșat, cu stratificare regulată, fără anomalii celulare evidente, în general fără activitate mitotică sau cu mitoze tipice și rare. Se remarcă îngroșarea stratului spinos Malpighi (acantoză), a stratului granular (hipergranuloză) și a stratului cornos (hiperkeratoză). Celulele stratului bazal sunt dispuse pe 3-4 rânduri, iar membrana bazală este intactă.

Existența unor papiloame multiple este etichetată ca papilomatoză. Unele papiloame se pot maligniza.

La nivelul căilor urinare (mai frecvent în vezica urinară), papiloamele apar ca mase vegetante alcătuite din axe conjunctivo-vasculare lungi, tapetate de uroteliu normal ca grosime - ***papiloamele uroteliale***.

Papilomul ductelor galactofore al glandei mamare, în ciuda denumirii, nu este o tumoră a epiteliului scuamos multistratificat ci a epiteliului bistratificat al ductelor galactofore. Reprezintă uneori o cauză a sângerărilor mamelonare ("mamela sângerândă") și este format din axe conjunctivo-vasculare acoperite de două straturi celulare: celule cubice sau cilindrice spre lumen și celule mioepiteliale adiacente stromei conjunctive. Papilomul intraductal solitar nu este o leziune premalignă și nu indică un risc crescut pentru cancerul mamar.

Papiloamele de etiologie virală (din infecția cu virusul papilomatos uman – HPV), dezvoltate în regiunea ano-genitală, sunt denumite ***condiloame acuminate.***

Adenomul este tumora benignă a epiteliului glandular și cilindro- cubic și poate fi întâlnit în glanda mamară, prostată, ficat, rinichi, glande endocrine, glande salivare și sebacee, în stomac, intestin etc.

Macroscopic, în organele parenchimatoase, adenoamele apar ca mase nodulare unice sau multiple, rotunjite, bine delimitate, încapsulate, de dimensiuni variabile, iar pe suprafața mucoaselor se dezvoltă ca formațiuni polipoase, rotunjite sau ovale, unice sau multiple, pediculate (cu bază îngustă de implantare) sau sesile (cu bază largă de implantare) - ***polipi adenomatoși***.

Microscopic, adenoamele sunt constituite din celule epiteliale asemănătoare celor de origine, dispuse sub formă de acini (adenomul acinar sau alveolar), trabecule (adenomul trabecular hepatic), tubi (în glanda mamară) sau foliculi (adenomul tiroidian). Este de remarcat că formațiunile glandulare și tubulare din adenoame, separate între ele printr-o stromă conjunctivo-vasculară redusă și mărginite de celule epiteliale dispuse pe unul sau două straturi, nu comunică cu canalele excretoare, așa încât produsul de secreție, de cele mai multe ori mucus, se acumulează în lumenul acestor formațiuni.

În unele cazuri, retenția produșilor de secreție în lumenul formațiunilor glandulare sau tubulare, duce la dilatarea chistică a acestora - ***chistadenomul (adenomul chistic), seros sau mucinos***.

În adenomul cu proliferări celulare importante se pot forma structuri papilare cu axe conjunctivo-vasculare tapetate de celule tumorale - ***adenoamele papilare/papilifere***. Când structurile glandulare respective sunt dilatate chistic, vorbim de ***chistadenoame papilare/papilifere***, care de cele mai multe ori sunt **seroase** (asemenea tumori se întâlnesc mai frecvent în ovare și se malignizează uneori).

În colon și mai ales în rect, se poate întâlni ***adenomul vilos*** (polipul adenomatos vilos), o tumoră vegetantă moale, alcătuită din numeroase arborizații subțiri, delicate, care sunt axe conjunctivo-vasculare tapetate de epiteliu înalt, de obicei mucosecretant. Tumora amintește aspectul frunzei de ferigă și malignizarea sa survine relativ frecvent.

Proliferarea epitelială asociată proliferării concomitente a stromei conjunctive a glandei interesate duce la formarea ***fibroadenomului*** (adenofibromului). Fibroadenoamele sunt tumori benigne frecvente ale glandei mamare, prezentându-se sub forma unor noduli fermi, albicioși- sidefii, bine delimitați, încapsulați, mobili față de țesuturile din jur. *Microscopic*, țesutul conjunctiv proliferat se dispune uneori în jurul structurilor glandulare care își păstrează forma rotunjită (fibroadenomul pericanalicular), iar alteori, când acesta prolifează mai intens, comprimă și deformează tubii glandulari imprimându-le un aspect "în coarne de cerb" (fibroadenomul intracanalicular).

În cazul prostatei, proliferarea glandelor se însoțește și de proliferarea elementelor conjunctive și musculare netede stromale, formându-se ***fibroleiomioadenomul***.

Adenomul pleomorf (tumora mixtă a glandelor salivare) este alcătuit dintr-o componentă epitelială, reprezentată de insule și trabecule de celule poligonale sau rotunjite, structuri glandulare și o componentă mezenchimală (țesut conjunctiv cu zone de transformare hialină, mixoidă, condroidă, osteoidă), strâns intricate.

Tumori maligne:

- carcinomul (epiteliomul):
  - carcinomul bazocelular
  - carcinomul scuamos (epidermoid):
    - cheratinizat
    - necheratinizat
  - carcinomul mixt (spino-bazocelular)
  - carcinomul urotelial (tranzițional)
- adenocarcinomul:
  - chistadenocarcinomul
  - adenocarcinomul papilar/papilifer
  - carcinomul (adenocarcinomul) mucinos
  - carcinomul schirogen
  - carcinomul medular
  - carcinomul cu celule clare
  - carcinomul trabecular
  - coriocarcinomul (corioepiteliomul).

Carcinoamele (epitelioamele)

Carcinoamele sunt tumori maligne epiteliale.

Carcinoamele cu punct de plecare epiteliul scuamos multistratificat se dezvoltă prin proliferarea neoplazică a acestui epiteliu sau a unor focare de metaplazie scuamoasă. Cel mai adesea se localizează pe piele, buze, limbă, laringe, col uterin, bronșii, dar și în organe parenchimatoase (glandă mamară, prostată etc.).

Pe tegumente și mucoase, aceste tumori se prezintă ca mase vegetante, conopidiforme sau cu creștere difuză în suprafață și/sau infiltrativă în profunzime, care se pot ulcera secundar. În organele parenchimatoase apar ca mase nodulare cu contur neregulat, cu prelungiri digitiforme periferice (karkinos = crab). Necrozele și hemoragiile sunt frecvente în masa tumorii.

Microscopic, după diferențierea și arhitectura celulară pot fi identificate mai multe varietăți de carcinoame ale epiteliului scuamos multistratificat, cu prognostic și terapii diferite.

Carcinomul bazocelular, tumoră malignă a epiteliului scuamos multistratificat, se întâlneşte cu predilecţie la nivelul feţei, apărând iniţial sub forma unui mic nodul care cu timpul se ulcerează şi se acoperă cu cruste (*ulcus rodens*).

Tumora este alcătuită din lobuli, plaje, insule sau cordoane de celule cu nuclei ovali, bogaţi în cromatină, inegali şi cu citoplasmă puţină, bazofilă, celule asemănătoare cu cele din stratul bazal al epiteliului scuamos multistratificat. Mitozele sunt relativ frecvente. La periferia lobulilor tumorali celulele sunt dispuse palisadat, perpendicular pe o neobazală. În jurul lobulilor tumorali sunt prezente retracţii artefactuale ale stromei. În ţesutul stromal care separă insulele tumorale este adeseori prezent un infiltrat limfocitar şi plasmocitar.

Carcinomul bazocelular este o tumoră cu malignitate redusă, care rămâne mult timp localizată, se propagă din aproape în aproape, este curabilă prin excizie chirurgicală adecvată, este radiosensibilă şi nu dă decât excepţional metastaze. Pacientul trebuie avertizat asupra riscului recidivei locale.

Carcinomul scuamos (epidermoid) se localizează în mod obişnuit pe tegumente, mai ales în zonele expuse la soare, dar şi la nivelul mucoaselor tapetate de epiteliu scuamos multistratificat (buze, limbă, faringe, esofag, col uterin, vagin, anus). Deseori îşi are punctul de plecare în mucoase tapetate de epiteliu pseudostratificat sau glandular care s-a metaplaziat scuamos, de exemplu bronhii, veziculă biliară, endocol uterin, tract urinar etc.

- *Carcinomul scuamos cheratinizat* reprezintă cea mai frecventă varietate de carcinom scuamos. Este constituit din plaje, lobuli sau cordoane de celule tumorale care amintesc aspectul celulelor din stratul spinos al epiteliului scuamos normal. Lobulii tumorali sunt formaţi din celule poliedrice cu citoplasma eozinofilă şi nuclei pleomorfi, cu mitoze atipice. La periferia lobulilor tumorali poate fi observat un strat de celule tinere, mici, cubice sau cilindrice, asemănătoare celulelor stratului bazal al epiteliului scuamos multistratificat, dar cu caractere de malignitate. Spre centrul unor lobuli tumorali celulele se alungesc şi se cheratinizează treptat, realizând, prin suprapunerea lor "în foi de ceapă", structuri globulare numite ***perle epiteliale*** sau globi cornoşi. Perlele epiteliale pot fi constituite din celule complet cheratinizate, lipsite de nuclei (perle ortocheratozice), iar alteori din celule încărcate cu cheratină, dar în care mai persistă nuclei picnotici (perle paracheratozice). În stroma conjunctivo-vasculară a carcinoamelor scuamoase cheratinizate se remarcă adeseori un infiltrat inflamator limfo-plasmocitar.

La nivelul pielii pot fi întâlnite uneori carcinoame scuamoase cheratinizate cu perle epiteliale voluminoase şi foarte numeroase. Ele sunt denumite *cancroide* şi au un grad de malignitate mai redus.

Carcinoamele scuamoase cheratinizate sunt tumori mai radiorezistente, care dau relativ precoce metastaze limfo-hematogene.

- *Carcinomul scuamos necheratinizat* este alcătuit din lobuli de celule maligne poligonale sau rotunjite, fără tendinţă la cheratinizare sau la formare de

perle epiteliale, de regulă cu pleomorfism nuclear marcat şi mitoze atipice frecvente. Are un grad de malignitate mai crescut şi un prognostic mai sever.

Carcinomul mixt (spino-bazocelular) asociază aspecte de carcinom scuamos cheratinizat şi de carcinom bazocelular.

Carcinomul urotelial se dezvoltă din uroteliul care tapetează tractul urinar (epiteliul vezicii urinare, bazinetului, ureterelor sau uretrei) şi are, de cele mai multe ori, aspectul unei proliferări papilare formată din axe conjunctivo-vasculare, adesea foarte ramificate, tapetate de mai multe rânduri de celule cu pleomorfism nuclear şi activitate mitotică.

Adenocarcinoamele sunt tumorile maligne ale ţesutului epitelial glandular (cu punct de plecare epiteliile glandulare şi cilindro-cubice). Sunt întâlnite mai frecvent la nivelul intestinului gros, stomacului, glandei mamare, endometrului, pancreasului, căilor biliare, plămânului etc.

Macroscopic, pe suprafaţa mucoaselor, adenocarcinoamele cresc vegetant-polipoid, difuz în suprafaţă (aspect „în placă") sau infiltrativ în profunzime. Adesea tumora se ulcerează, cu formare de cratere neregulate. În organele parenchimatoase, aceste tumori se prezintă sub forma unor mase nodulare neregulate, cu prelungiri care infiltrează structurile din jur. Unele pot avea aspect chistic, adeseori cu excrescenţe, cu vegetaţii papilifere pe suprafaţa internă sau externă.

Microscopic, în adenocarcinomul uzual, celulele maligne se dispun sub formă de pseudoglande sau tubi, de forme şi mărimi variate, spre deosebire de structurile glandulare normale. Lumenele pseudoglandulare sunt mărginite de celule canceroase dispuse pe unul sau mai multe rânduri, cu pleomorfism nuclear şi mitoze tipice şi atipice. Glandele tumorale sunt separate printr-o stromă variabilă cantitativ, alcătuită predominant din ţesut conjunctiv sau muscular, în funcţie de organul în care se dezvoltă tumora sau pe care aceasta îl infiltrează.

Adenocarcinoamele au o mare varietate microscopică, în funcţie de histogeneză, de gradul de diferenţiere, de condiţiile locale de formare şi dezvoltare a tumorii etc.

Chistadenocarcinomul, întâlnit mai frecvent în ovar, este alcătuit predominant din pseudoglande dilatate chistic, mărginite de celule neoplazice cilindrice, cubice sau uneori aplatizate din cauza acumulării materialului de secreţie în chisturi.

Adenocarcinomul papilar *sau* ***papilifer*** se dezvoltă adesea în tiroidă, ovar, intestin gros, endometru şi este caracterizat prin formare de papile cu ax conjunctivo-vascular tapetat de celule maligne, care uneori proemină în lumenele glandelor tumorale.

Carcinomul (adenocarcinomul) mucosecretant este o neoplazie în care celulele tumorale au capacitatea de a secreta mucus. Mucusul poate fi identificat intracelular, în lumenul glandelor neoformate sau în stromă. Acumularea intracitoplasmatică a unei cantităţi mari de mucus împinge nucleul la periferia celulei, imprimându-i acesteia un aspect "în inel cu pecete" - ***carcinoame cu***

celule "în inel cu pecete". ***Carcinomul coloid*** se caracterizează prin grupuri de celule neoplazice care plutesc în mucusul extravazat la nivelul stromei. Carcinoamele mucinoase au macroscopic un aspect gelatinos.

Carcinomul schirogen se individualizează printr-o stromă conjunctivo-hialină abundentă în care sunt dispersate grupuri/siruri mici de celule neoplazice. Tumora are consistența fermă, lemnoasă și antrenează retracții locale importante. Un asemenea carcinom se întâlnește frecvent în glanda mamară și, mai rar, în stomac, pancreas etc. Carcinomul schirogen crește mai încet față de alte forme de carcinoame, dar metastazarea nu este întârziată prin reacția conjunctivă stromală masivă.

Carcinomul medular este o tumoră moale, cu creștere relativ rapidă și cu tendință la necroză și ulcerație. În structura sa se observă plaje largi de celule maligne separate prin stromă conjunctivo-vasculară redusă, infiltrată uneori cu limfocite. Carcinomul medular se dezvoltă mai ales în glanda mamară.

Carcinomul cu celule clare este o varietate de adenocarcinom întâlnit de regulă în rinichi și constituit din celule poliedrice sau rotunjite, cu citoplasma clară sau fin granulară, bogată în lipide și glicogen.

În ***carcinomul trabecular***, dezvoltat în ficat, celulele neoplazice se dispun sub formă de trabecule care mimează arhitectura trabeculară hepatocitară.

Coriocarcinomul (corioepiteliomul), tumora malignă a placentei, se caracterizează prin pleomorfism nuclear exprimat, activitate mitotică bogată și zone extinse de necroză și hemoragie.

TUMORILE ȚESUTURILOR MOI (TUMORI MEZENCHIMALE)

Tumorile țesuturilor moi sunt neoplazii dezvoltate din țesuturile mezodermale extrascheletale, incluzând mușchii netezi, țesutul adipos, țesutul fibros, vasele sanguine și limfatice etc. Tumorile nervilor periferici pot fi incluse în această categorie, în ciuda originii neuroectodermale. Tumorile maligne ale țesuturilor moi (sarcoamele) sunt rar întâlnite, reprezentând mai puțin de 1% din toate proliferările tumorale maligne. În schimb, tumorile benigne ale țesutului conjunctiv sunt de 100 de ori mai frecvente decât variantele maligne.

Tumorile țesuturilor moi se dezvoltă din celulele stem multipotente mezenchimale și se clasifică în funcție de fenotipul lor (de exemplu fibroblastic, vascular, mioid). Tumorile maligne (sarcoamele) metastazează de regulă pe cale hematogenă, frecvent în plămân. Pacienții decedează, de regulă, prin boala metastatică și nu din cauza invaziei locale.

TUMORILE ȘI LEZIUNILE PSEUDOTUMORALE DEZVOLTATE DIN ȚESUTUL CONJUNCTIV COMUN

Tumori benigne și leziuni pseudotumorale:

- dermatofibromul (histiocitomul fibros benign);
- fibromatoza.

Tumori maligne:

- fibrosarcomul;
- sarcomul pleomorf nediferențiat (histiocitomul fibros malign).

Dermatofibromul (histiocitomul fibros benign) este tumora benignă a fibroblastelor, întâlnită frecvent la nivelul extremităților.

Macroscopic, apare ca o formațiune tumorală nodulară proeminentă pe suprafața tegumentului, de consistență crescută, cu margini slab conturate și dimensiuni variate, adesea sub 0,5 cm diametru.

Microscopic, dermul papilar și reticular este înlocuit printr-o proliferare fibro-histiocitară dispusă în vârtejuri, slab demarcată față de țesuturile din jur. Epidermul suprajacent este hiperplaziat și hiperpigmentat melanic.

Fibromatoza (tumora desmoidă) este o proliferare celulară fibroblastică particularizată prin creștere lentă și invazia țesuturilor din jur. Nu metastazează, dar rezecția chirurgicală este urmată, de regulă, de recidive locale.

Macroscopic apare ca o masă tumorală de dimensiuni mari, fermă, albicioasă, slab delimitată, cu suprafața de secțiune fasciculată.

Microscopic se remarcă fascicole de celule fuziforme (fibroblaste) cu activitate mitotică discretă, care infiltrează țesuturile din jur. Această invazie explică recidivele locale semnalate în circa 50% din cazuri.

Forme particulare de fibromatoză:

- fibromatoza palmară (contractura Dupuytren);
- fibromatoza plantară;
- fibromatoza peniană (boala Peyronie).

Fibrosarcomul este tumora malignă a fibroblastelor care se dezvoltă în țesuturile moi, mai frecvent de la nivelul coapsei, în special în vecinătatea genunchiului. Se întâlnește mai ales la adulți, dar sunt descrise cazuri la toate grupele de vârstă, existând chiar și forme congenitale. Fibrosarcomul ia naștere din țesuturile conjunctive profunde: fascii, periost, tendoane, cicatrici.

Macroscopic, tumora apare slab delimitată, cu zone de necroză și hemoragie.

Microscopic este alcătuit din fascicole de celule fuziforme intersectate "în os de pește", dens celulare, constituite din fibroblaste cu trăsături maligne.

Prognosticul pacienților este rezervat, supraviețuirea la 5 ani fiind de doar 40%.

Sarcomul pleomorf nediferențiat (histiocitomul fibros malign) este cea mai comună tumoră malignă a țesutului conjunctiv. Se întâlnește mai ales la pacienți cu vârsta peste 40 de ani. În 50% din cazuri se dezvoltă la nivelul

fasciilor profunde sau mușchilor scheletici ai membrelor inferioare, în legătură cu cicatrici postoperatorii, corpi străini sau radioterapie în antecedente.

Macroscopic, histiocitomul fibros malign apare ca o tumoră neîncapsulată, gri-albicioasă sau gălbuie, cu zone de necroză și hemoragie.

Microscopic este constituit din fascicole neregulate de celule fuziforme care asociază arii cu celule pleomorfe, bizare. Ocazional pot fi întânite celule asemănătoare histiocitelor. În cuprinsul tumorii se remarcă activitate mitotică exprimată și zone de necroză tumorală.

Prognosticul pacienților depinde de gradul atipiei celulare, de numărul mitozelor atipice și de prezența zonelor de necroză. Mai mult de 50% dintre pacienți vor dezvolta recidive tumorale, unii decedând prin boală metastatică. Metastazele pulmonare sunt cel mai frecvent descrise. Supraviețuirea la 5 ani este de 50% - 60%.

TUMORILE ȚESUTULUI ADIPOS

Tumori benigne: - lipomul
- hibernomul

Tumori maligne: - liposarcomul

Lipomul, tumora benignă a țesutului adipos, are aspect rotunjit, nodular sau multilobat, este unic sau multiplu, bine delimitat și de culoare galbenă. Se localizează în mod obișnuit subcutanat (pe spate, umeri, gât, coapse), retroperitoneal, în mușchii scheletici ai extremităților și ai orbitei etc. Uneori se pot întâlni lipoame multiple, simetrice, mai ales în regiunea cervicală, axilară, pe torace, pe brațe, pe fese.

Deși, în general, sunt tumori bine delimitate și încapsulate, lipoamele pot prezenta uneori prelungiri care se insinuează în țesuturile din jur, făcând extirparea chirurgicală dificilă sau incompletă cu posibilitatea apariției recidivelor locale.

Microscopic, lipomul este constituit din lobuli de celule adipoase cu nuclei mici, periferici, separați prin septuri conjunctive subțiri, sărac vascularizate. Uneori se pot întâlni forme combinate de lipoame: fibrolipom, mixolipom, angiolipom etc.

Hibernomul (lipomul brun sau lipomul embrionar) este alcătuit dintr-un amestec de lobuli de țesut adipos brun, cu adipocite mari, rotunjite sau poligonale, cu nucleu central, rotund și cu citoplasmă spumoasă și lobuli de țesut adipos obișnuit. Tumora este în general bine vascularizată și are o culoare brun-gălbuie.

Liposarcomul, tumora malignă a țesutului adipos, se întâlnește aproape exclusiv la adulți și la vârstnici, localizându-se cu predilecție la nivelul extremităților și retroperitoneal. Reprezintă circa 25% din toate tumorile maligne ale țesuturilor moi.

Tumora, în general unică, este nodulară sau lobulată, aparent bine delimitată, dar în realitate înfiltrează întotdeauna țesuturile din jur. Ea poate atinge dimensiuni gigante (mai ales în cazul localizărilor retroperitoneale). Pe secțiune are aspect pestriț, cu zone albicioase-gălbui, arii gelatinoase, focare de necroză și hemoragie.

Structura microscopică variază în funcție de gradul de diferențiere al celulelor tumorale lipoblasto-lipocitare. Astfel, în formele *bine diferențiate,* cu malignitate mai redusă, țesutul tumoral păstrează adeseori o mare asemănare cu țesutul adipos, fiind constituit predominant din celule cu conținut lipidic bogat, asemănătoare adipocitelor, printre care se găsesc însă și rare celule atipice mici, rotunde sau fuziforme, fără conținut lipidic sau cu o cantitate redusă de lipide și cu nuclei neregulați, hipercromi, pe alocuri în mitoză.

Liposarcoamele de grad înalt (liposarcomul pleomorf, liposarcomul mixoid) sunt formate mai ales din celule de tipul lipoblastelor, cu citoplasma slab vacuolizată sau spumoasă. Pleomorfismul și atipia celulară și nucleară sunt foarte exprimate, se observă frecvente celule multinucleate și cu nuclei de forme bizare, iar mitozele atipice sunt frecvente. Colorația pentru grăsimi este adeseori utilă pentru un diagnostic de certitudine.

Liposarcoamele bine diferențiate metastazează numai rareori și tardiv, dar recidivează local, în timp ce liposarcoamele de grad înalt dau precoce și frecvent metastaze hematogene.

TUMORILE ȚESUTULUI CARTILAGINOS

Tumori benigne: - condromul
Tumori maligne: - condrosarcomul

Condromul, tumora benignă a țesutului cartilaginos, se întîlnește mai frecvent la nivelul extremităților (falange, metacarpiene, metatarsiene, metafizele oaselor lungi), coastelor, vertebrelor etc. și foarte rar în organele interne (plămâni). Tumora, unică sau multiplă (condromatoză), se poate dezvolta pe suprafața osului (eccondrom, condromul juxtacortical sau subperiostal) sau intraosos (encondrom).

Condromul solitar este mai frecvent întâlnit la bărbați, pacienții având vârste cuprinse între 10 și 50 ani. *Macroscopic*, tumora este bine delimitată, rotunjită sau lobulată, dură, albicioasă-albăstruie, translucidă.

Microscopic, condromul este constituit din lobuli de cartilaj hialin (mai rar cartilaj fibros), separați incomplet prin septuri fibro-conjunctive bogat vascularizate. Spre deosebire de cartilajul normal, lacunele au distribuție neregulată în substanța fundamentală, sunt mari, inegale și conțin de obicei mai multe condrocite decât în mod normal.

Condromul solitar nu se malignizează, dar în anumite circumstanțe poate recidiva după excizie. Adeseori se asociază și cu alte proliferări tisulare: fibrocondrom, condromixom, osteocondrom.

Osteocondromul sau exostoza reprezintă circa 35-45% din tumorile benigne ale osului. Se localizează în metafizele oaselor lungi, la pacienți tineri (sub 20 ani). Creșterea tumorală încetează odată cu stoparea dezvoltării scheletului. *Macroscopic* apare ca o proeminență osoasă rotunjită, netedă sau lobulată, cu dimensiuni cuprinse între 1 și 20 cm diametru. *Microscopic*, osteocondromul este alcătuit din țesut osos spongios care spre periferie se transformă în os compact, acoperit de cartilaj hialin și țesut fibros.

Condrosarcomul reprezintă, ca frecvență, a doua tumoră malignă osoasă (14-22% din cancerele osoase primare). Deosebim condrosarcomul primar și secundar (mult mai rar, dezvoltat pe fondul condroblastomului, osteocondromatozei multiple, osteocondromului solitar, bolii Paget osoasă, displaziei fibroase). Se dezvoltă de două ori mai frecvent la bărbați, de obicei între 30 ani și 60 ani.

Condrosarcomul se localizează în oasele porțiunii centrale a scheletului (oasele bazinului, coaste, coloană vertebrală, stern) sau la nivelul oaselor lungi ale membrelor (femur, humerus, tibie, peroneu).

Macroscopic, tumora se dezvoltă central (intramedular) sau periferic (juxtacortical). Are de obicei dimensiuni mari, aspect lobulat și neregulat, cu zone cartilaginoase, mixoide și osoase.

Structura histologică a condrosarcomului este asemănătoare condromului, dar celularitatea este mai bogată, iar matricea condroidă este redusă cantitativ. Celulele au nuclei voluminoși, hipercromi, cu figuri mitotice.

Spre deosebire de osteosarcom, condrosarcomul crește lent, având un comportament clinic mai puțin agresiv. Pe cale hematogenă se produc metastaze pulmonare, hepatice, renale, cerebrale.

TUMORILE ȚESUTULUI OSOS

Tumori benigne: - osteomul
- osteoclastomul

Tumori maligne: - osteosarcomul.

Osteomul este o tumoră rar întâlnită. De altfel, în majoritatea lor, osteoamele nu sunt considerate tumori adevărate, ci hiperproducții posttraumatice sau postinflamatorii de țesut osos sau leziuni osoase displazice.

Localizările obișnuite sunt oasele cutiei craniene, sinusurile frontale, orbitele și mai rar vertebrele, oasele centurii pelviene și oasele lungi. Osteoamele sunt, în general, formațiuni de dimensiuni reduse, unice sau multiple, rotunde sau ovale, cu suprafața netedă și consistența dură, cu creștere exofitică pe suprafața osului (exostoză) sau intraosoasă (enostoză).

După structură, se pot deosebi osteoame compacte şi spongioase. Osteomul ***compact*** este constituit din lamele osoase de tip haversian, dispuse concentric, cu puţine canale Havers. În alcătuirea osteomului ***spongios*** se remarcă travee osoase neregulate, delimitând spaţii largi care conţin ţesut conjunctiv mai mult sau mai puţin vascularizat.

Osteomul osteoid şi ***osteoblastomul*** prezintă aspecte histologice identice, dar diferă prin localizare, simptomatologie şi dimensiunea tumorii. Osteomul osteoid se dezvoltă la nivelul femurului sau tibiei. În ciuda dimensiunilor reduse (sub 2 cm), se însoţeşte de dureri marcate nocturne, care cedează după administrarea de aspirină. Osteoblastomul, care are dimensiuni mai mari, se localizează la nivelul vertebrelor, poate fi nedureros sau dureros, însă durerea locală nu cedează la salicilaţi. Aspectul microscopic este similar în ambele leziuni: tumori bine delimitate, cu o porţiune centrală (nidus) formată din trabecule osteoide neregulate, inegal calcificate, conţinând celule de tip osteoblastic şi osteoclastic şi o porţiune periferică de os sclerotic reactiv.

Osteoclastomul (tumora cu celule gigante a osului) este o tumoră benignă, uneori agresivă local, dezvoltată din celulele mezenchimale ale stromei conjunctive medulare, diferenţiate spre elemente asemănătoare fibroblastelor şi osteoclastelor. Apare mai frecvent la femei între 30-40 ani şi se localizează în special la joncţiunea dintre epifiza şi metafiza oaselor lungi, peste 50% din cazuri fiind situate în jurul articulaţiei genunchiului (femur distal, tibie proximală). *Macroscopic*, tumora este bine delimitată, moale, cărnoasă, brun-roşietică, cu zone de necroză şi chisturi hemoragice pe secţiune.

Microscopic, tumora este constituită din numeroase celule conjunctive mici, fibroblasto-fibrocitare, printre care sunt dispersate celule gigante multinucleate de tip osteoclastic. În masa tumorii se găsesc, de asemenea, numeroase vase sanguine, revărsate hemoragice, macrofage încărcate cu hemosiderină şi depuneri libere de granule de hemosiderină.

Deşi încadrată ca neoplazie benignă, tumora cu celule gigante a osului poate recidiva (15-50% din cazurile tratate prin chiuretarea tumorii) şi creşte infiltrativ, dezvoltând metastaze pulmonare în aproximativ 2% din cazuri.

Osteosarcomul (sarcomul osteogenic) este tumora malignă a ţesutului osos, dezvoltată din celulele mezenchimale primitive osteogene şi caracterizată prin formare de matrice osoasă de către celulele maligne. Reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă osoasă primară (20% din cancerele osoase primare). Se întâlneşte cu frecvenţă maximă la pacienţi cu vârste cuprinse între 10 şi 20 ani, de 2 ori mai frecvent la sexul masculin şi afectează cu predilecţie metafizele oaselor lungi (femurul distal, tibia proximală, humerusul proximal) şi mai rar peroneul, vertebrele, oasele capului, ale bazinului etc. Ţesutul neoplazic are aspect mozaicat, cu zone albicioase osoase, zone moi, cărnoase, roşietice, focare de hemoragie şi zone gri-brune de necroză. Tumora creşte în canalul medular (tumoră intramedulară), infiltrează şi înlocuieşte măduva, apoi perforează corticala osoasă. De obicei nu invadează articulaţia (foarte rar penetrează placa

epifizară și pătrunde în articulație). *Microscopic* se identifică celule maligne cu diferențiere osteoblastică, care produc os neoplazic, uneori celule maligne cu trăsături condroide sau celule gigante pleomorfe. Frecvent se întânesc zone de necroză tumorală și aspecte de invazie vasculară.

Osteosarcomul bine diferențiat, dezvoltat pe suprafața osului se numește osteosarcomul parosteal sau juxtacortical.

Osteosarcomul are prognostic sever, evoluând rapid, cu metastaze hematogene pulmonare și în alte organe.

TUMORILE ȚESUTULUI MUSCULAR

Tumori benigne: - leiomiomul
- rabdomiomul

Tumori maligne: - leiomiosarcomul
- rabdomiosarcomul

Leiomiomul este tumora benignă a țesutului muscular neted și se dezvoltă mai frecvent în uter, tubul digestiv, prostată, derm și mai rar în ovare, vezica urinară etc. Dimensiunile sale sunt foarte variabile, are consistența fermă, este bine delimitat, albicios-sidefiu și pe secțiune are un aspect fasciculat caracteristic, în vârtejuri sau "în pânză de Damasc".

Microscopic este constituit din fascicole de fibre musculare netede cu nuclei ovali cu capetele ușor rotunjite, orientate în diverse sensuri și pe care secțiunea le surprinde sub diverse incidențe: longitudinal, oblic, transversal.

Printre fibrele musculare proliferate tumoral și printre fascicolele de fibre musculare, se găsește o cantitate variabilă de țesut conjunctiv stromal alcătuit din fibrocite și fibre colagene. Bogăția acestei strome conjunctive, semnalată adeseori, a sugerat și denumirea, de altfel incorectă, a tumorii, de fibrom sau tumoră fibroidă. Stroma tumorii suferă adesea modificări secundare hialine, mixoide, condroide. În situația în care în masa tumorii sunt prezente numeroase vase sanguine, tumora se numește angiomiom. Transformarea sarcomatoasă este posibilă, dar rareori întâlnită.

Rabdomiomul, tumoră mai puțin obișnuită, rezultă din proliferarea fibrelor musculare striate și se poate localiza în mușchii scheletici, miocard, limbă. Excepțional a fost semnalată în vezica urinară (pe fondul unor resturi embrionare).

Microscopic, rabdomiomul este alcătuit din fibre musculare striate, de cele mai multe ori incomplet diferențiate, care pot fi identificate însă prin evidențierea cu metode specifice de colorare (hematoxilină alcoolică Heidenhain) a striațiilor transversale caracteristice sau prin reacția pozitivă pentru desmină (IHC).

Leiomiosarcomul, tumora malignă a țesutului muscular neted, se întâlnește foarte rar comparativ cu leiomiomul. Se poate dezvolta prin malignizarea unui leiomiom preexistent, dar de cele mai multe ori apare de la început ca o tumoră malignă, localizările obișnuite fiind cele digestive, uterine și retroperitoneale.

Microscopic, caracterul de malignitate este sugerat de prezența atipiilor nucleare și a mitozelor atipice într-o tumoră cu aspect general de leiomiom. Metastazele pe cale hematogenă pot să apară chiar și după 10-15 ani de la excizia tumorii primare.

Rabdomiosarcomul este tumora malignă a țesutului muscular striat. Neobișnuit la adulți, rabdomiosarcomul reprezintă cel mai frecvent sarcom descris la copii și tineri. Cele mai importante localizări sunt mușchii striați scheletici, retroperitoneul, tractul genito-urinar.

Macroscopic, tumora crește infiltrativ și distructiv, are consistență redusă și conține zone de necroză și hemoragie.

Microscopic, se descriu trei tipuri de rabdomiosarcom: embrionar, (mai frecvent la copii cu vârste între 3 și 12 ani), alveolar și pleomorf. Rabdomiosarcomul pleomorf, mai frecvent la adult, este caracterizat prin pleomorfism cito-nuclear important și frecvente mitoze atipice.

Rabdomiosarcomul este o tumoră cu un grad înalt de malignitate, care produce metastaze limfo-hematogene precoce.

TUMORILE VASELOR SANGUINE

Principalele tumori ale vaselor sanguine sunt:

- hemangiomul: - capilar
  - cavernos
- glomangiomul/tumora glomică
- hemangioendoteliomul
- angiosarcomul
- sarcomul Kaposi

Hemangiomul este o leziune benignă, constituită dintr-un conglomerat de vase sanguine cu aranjament neobișnuit și/sau dimensiuni variate. Majoritatea hemangioamelor sunt considerate mai degrabă hamartoame și nu tumori adevărate, adică leziuni situate la granița dintre malformațiile congenitale și tumori, leziuni prezente de la naștere (chiar dacă nu sunt întotdeauna vizibile), care se dezvoltă treptat, pe măsura creșterii organismului și care își încetează dezvoltarea odată cu încetarea creșterii organismului.

Hemangiomul capilar se dezvoltă, de regulă, pe tegumente (uneori pe mucoase sau în organe interne) sub forma unor pete vasculare fără o delimitare precisă, cu dimensiuni în general reduse, culoare roșie-violacee și suprafața plană

sau reliefată. Tumora este constituită dintr-un ghem de vase de dimensiunea capilarelor, cu endoteliul mai proeminent, separate între ele printr-o stromă conjunctivă săracă. Formațiunea nu este încapsulată, de unde și falsa impresie de invazie periferică.

Hemangiomul cavernos se localizează în țesuturile profunde și este format din spații vasculare largi, intercomunicante, pline cu hematii și separate prin septuri conjunctive. În ficat (unde se întâlnește mai frecvent) formează o masă tumorală bine definită, rotunjită sau poligonală, care crește expansiv, dar nu proemină pe suprafața organului.

Adeseori hemangioamele sunt multiple și pot constitui o componentă semnificativă în tabloul unor boli ereditare, ca de exemplu telangiectazia hemoragică ereditară (hemangioame mici, multiple, cu tendință hemoragică, localizate pe piele și mucoase). Boala von Hippel- Lindau (vHL) (hemangioame cerebeloase și retiniene, chisturi hepatice și pancreatice, feocromocitom, carcinom renal etc), sindromul Sturge-Weber (hemangioame ale feței și leptomeningelui) etc.

Glomangiomul/tumora glomică este o tumoră benignă rară, dezvoltată din corpusculii glomici situați intradermic, acele anastomoze arterio-venoase cu arteriole încolăcite și inervație bogată implicate în termoreglare. Este semnalat la nivelul degetelor sau feței, sub forma unui nodul mic, albăstrui, cu suprafața netedă.

Microscopic, tumora este constituită dintr-o arteriolă aferentă, o venulă eferentă și vase anastomozate, înconjurate de manșoane de celule rotunjite sau cuboidale, care sunt celule musculare netede modificate. Printre vasele descrise se găsesc numeroase filete nervoase.

Hemangioendoteliomul este tumora vasculară cu trăsături intermediare între hemangiom (tumoră benignă) și angiosarcom (tumoră franc malignă). Se dezvoltă mai frecvent în dermul sau țesutul celular subcutanat al extremităților distale, ficat, plămân etc. *Microscopic* este alcătuit din lumene vasculare delimitate de celule endoteliale cu citoplasmă eozinofilă, vacuolară și nuclei ușor atipici, cu rare figuri mitotice.

Evoluția clinică este marcată de recidive locale după excizie, semnalându-se rareori determinări secundare (metastaze).

Angiosarcomul este tumora malignă a celulelor endoteliale, rar întânită (survenită uneori pe fondul unor tumori vasculare benigne preexistente). Tumora a fost descrisă la ambele sexe, la toate vârstele. *Macroscopic*, angiosarcomul este o formațiune nodulară roșietică, slab delimitată, nedureroasă, localizată mai frecvent la nivelul pielii, țesuturilor moi, glandei mamare, osului, ficatului și splinei. Angiosarcomul hepatic a fost descris în asociere cu expunerea la anumite substanțe carcinogene precum arsenicul (component al unor pesticide) și clorura de vinil, utilizată în industria maselor plastice.

Microscopic, prezintă grade variate de diferențiere, de la tumori alcătuite din elemente vasculare distincte, până la variante slab diferențiate, cu puține

spații vasculare identificabile, delimitate de celule maligne cu pleomorfism nuclear și mitoze atipice numeroase.

Prognosticul pacienților este sever, aproximativ 50% dintre bolnavi decedând prin boală metastatică.

Sarcomul Kaposi este o tumoră vasculară malignă, derivată din celule endoteliale, întâlnită mai frecvent la bărbați vârstnici sau la pacienți cu imunodeficiențe, în special cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), în legătură cu infecția cu HHV-8 (herpesvirusul uman 8).

Sarcomul Kaposi debutează sub forma unor noduli cutanați de 0,1-1 cm diametru, roșietici sau maronii, dureroși, la nivelul membrelor superioare sau inferioare. *Microscopic*, tumorile cutanate sunt constituite inițial din elemente vasculare și celulare amintind structura țesutului de granulație. Ulterior, spațiile vasculare se înmulțesc progresiv, apar numeroase celule fuziforme, iar mitozele sunt frecvente.

Deși evoluția este marcată de diseminări în întregul organism, sarcomul Kaposi reprezintă rareori o cauză de deces.

TUMORILE VASELOR LIMFATICE

Limfangiomul, tumora benignă a vaselor limfatice, se poate localiza în țesutul celular subcutanat, limbă, intestin, mezenter, orbită, mai rar în regiunea cervicală sau retroperitoneal.

Tumora este compusă din numeroase vase limfatice de tip *capilar,* dar mai frecvent are aspect *cavernos* (cavități mari, intercomunicante) sau *chistic* - chisturi multiloculare ramificate (de exemplu limfangiomul cervical și cel retroperitoneal). Cavitățile conțin limfă clară, care microscopic se prezintă ca un material eozinofil, și ocazional limfocite. Prezența hematiilor în interiorul vaselor poate face dificil diagnosticul diferențial cu un hemangiom. Limfangiomul poate determina mărirea în volum a unor porțiuni de organe sau organe întregi (de exemplu macroglosia).

TUMORILE ȚESUTULUI PIGMENTAR MELANIC

Principalele tumori ale țesutului melanoformator sunt:

- nevii pigmentari;
- melanoamele.

Nevii pigmentari sunt tumori benigne, privite mai degrabă ca hamartoame și rezultate din proliferarea melanocitelor, celule care se găsesc în mod normal în stratul bazal al epidermului.

Nevii pot fi *congenitali* (în aproximativ 3% din cazuri) sau *dobândiți* (apăruți în timpul vieții). În majoritatea cazurilor se localizează pe tegumente și numai rareori extracutanat (pe mucoase). Se întâlnesc nevi *pigmentați*, ai căror celule conțin melanozomi și melanină, respectiv nevi nepigmentați sau *acromi,* când celulele tumorale conțin numai premelanozomi. După aspect și structură, se pot diferenția mai multe varietăți de nevi pigmentari.

Nevul joncțional se prezintă ca o maculă sau papulă turtită, netedă, fără peri, cu diametrul de câțiva milimetri și de obicei de culoare brună. *Microscopic* este constituit din cuiburi de celule nevice proliferate la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Nevii localizați pe palme, plante și pe mucoase sunt mai frecvent nevi joncționali.

Nevul intradermic reprezintă subtipul cel mai frecvent întâlnit și este localizat mai ales pe cap, gât și trunchi. De cele mai multe ori are forma unei proeminențe papuloase, sesilă sau pediculată, moale, cu suprafața netedă sau rugoasă și culoare brună sau brun- negricioasă (se pot întâlni și nevi acromi). În general are diametrul de câțiva milimetri. Formele voluminoase conțin adesea și fire de păr. *Microscopic* este alcătuit din cuiburi de melanocite proliferate tumoral în grosimea dermului, în timp ce epidermul are configurație normală.

Nevul compus (nevul mixt) asociază prezența cuiburilor de melanocite în grosimea dermului cu proliferarea acestora la nivelul joncțiunii dermo-epidermice.

Nevul juvenil (nevul Spitz) se întâlnește mult mai rar și aproape numai la copii și adolescenți. Are aspectul unui nodul de culoare roșie- brună, cu suprafața netedă sau rugoasă, localizat mai ales pe față și pe gambe. *Microscopic* este, de obicei, un nev compus în care se pot găsi celule gigante multinucleate.

Nevul albastru, prezent la copii și adolescenți, apare ca o pată albăstruie cu suprafața netedă, fără peri. *Microscopic* este constituit din melanocite alungite, fuziforme, cu prelungiri dendritice, localizate în grosimea dermului.

Nevii pigmentari joncționali și nevii compuși au potențial de malignizare, mai ales atunci când sunt localizați pe palme, plante, în regiunea organelor genitale externe, pe mucoase. Microtraumatismele repetate, factorii locali de iritație cronică par să constituie condiții favorizante esențiale.

Melanoamele se pot dezvolta fie prin proliferarea malignă a melanocitelor din structuri aparent normale (piele, glob ocular etc.), fie prin malignizarea unui nev pigmentar.

Cel mai adesea melanoamele se localizează pe tegumente, urmând apoi, ca frecvență, localizările din globul ocular și mai rar de pe mucoasa bucală, genitală, bronșică, gastro-intestinală, meninge.

Macroscopic sunt leziuni tumorale plane sau ușor proeminente, chiar polipoide, de culoare brună și cu mare tendință la ulcerare.

Microscopic sunt alcătuite din celule rotunde, ovalare sau fuziforme, cu nuclei mari, pleomorfi sau multinucleate, cu mitoze tipice și atipice, uneori frecvente și cu conținut variabil în melanină (pigmentul melanic poate lipsi uneori, îngreunând diagnosticul histopatologic). În unele cazuri, celulele tumorale au aspect fuziform realizând imagini sarcomatoide.

În evoluția melanomului sunt recunoscute două etape:

- faza de creștere radială, în care celulele tumorale se extind orizontal în epiderm (melanom in situ), etapă în care tumora nu are potențial de metastazare, sau în straturile superficiale ale dermului;
- faza de creștere verticală, în care celulele tumorale cresc în straturile profunde ale dermului, ca o masă expansivă.

Melanoamele sunt tumori cu prognostic sever. Netratate, neexcizate în primele stadii evolutive, dau metastaze explozive pe cale limfatică și hematogenă. Prognosticul depinde de grosimea tumorii, exprimată în milimetri și măsurată cu ajutorul unui micrometru ocular (indicele Breslow), de invazia în profunzime a tumorii în momentul diagnosticului (apreciată după sistemul Clark), de rata mitotică, de prezența ulcerației în suprafața tumori si de abundența infiltratului inflamator limfocitar intratumoral.

Sistemul Clark:

I. invazia epidermului, fără penetrarea membranei bazale (melanomul in situ);
II. invazia dermului papilar fără expansionarea acestuia;
III. invazia dermului papilar cu extinderea tumorii până la interfața dintre dermul papilar și dermul reticular;
IV. invazia dermului reticular;
V. invazia hipodermului (a țesutului subcutanat).

TUMORILE TROFOBLASTULUI FETAL

Tumorile trofoblastului fetal sunt reprezentate de mola hidatiformă și de coriocarcinom.

Mola hidatiformă (totală, parțială sau invazivă) este tumora benignă a placentei, rezultată prin degenerarea hidropică, edematoasă a vilozităților coriale, însoțită de proliferarea în diverse grade a epiteliului trofoblastic. Procesul se instalează din primele zile după concepție, dar devine vizibil în primul trimestru de sarcină, sarcina sfârșind de obicei prin avort molar, în luna a II-a - a III-a.

Prin edematierea vilozităților coriale, al căror diametru depășește 1 mm, placenta ia aspectul unui ciorchine de strugure. Vilozitățile coriale au aspect veziculos, cu porțiunea centrală fluidă, acelulară și avasculară. Trofoblastul este hiperplaziat, alcătuit din sincițiotrofoblast, citotrofoblast și trofoblast intermediar, cu grade variate de atipie celulară.

Coriocarcinomul, o tumoră mai puțin obișnuită, cu malignitate înaltă, rezultă din proliferarea neoplazică a epiteliului trofoblastic și păstrează proprietățile acestuia de invadare a vaselor sanguine, cu riscul metastazării precoce.

Coriocarcinomul se poate dezvolta ocazional din trofoblastul diferențiat al tumorilor embrionare testiculare, mediastinale etc., dar sediul său obișnuit este uterul, neoplazia fiind de cele mai multe ori rezultatul malignizării unei mole hidatiforme (este de fapt o alografă tumorală în organismul matern gazdă, situație unică printre cancerele umane). Tumora crește rapid, invaziv, prezintă zone extinse de necroză și hemoragie și metastazează precoce.

Microscopic, coriocarcinomul este constituit dintr-o populație celulară dublă: celule cito- și sincițiotrofoblastice, cu atipii nucleare și mitoze atipice, dispuse în jurul unor spații vasculare care amintesc spațiile intervilozitare ale placentei normale. Prin definiție, tumorile constituite predominant din cito- și sincițiotrofoblast, dar care conțin structuri vilozitare sunt considerate mole hidatiforme și nu coriocarcinoame, chiar dacă se însoțesc de metastaze.

TUMORI EMBRIONARE (DISEMBRIOPLAZICE)

Tumorile embrionare sunt tumori solide sau chistice, dezvoltate din celule germinale sau resturi embrionare. Între acestea, mai frecvente sunt: teratoamele, cordomul, adamantinomul și chisturile branhiale.

Teratoamele își au originea în celulele germinale care manifestă diferențieri spre structuri somatice. Ele sunt constituite din țesuturi reprezentând una, două, dar de obicei toate cele trei foițe embrionare (ecto-, endo-, mezoderm) și pot fi teratoame mature, teratoame imature și teratoame cu arii maligne de tip somatic.

Teratoamele mature sunt tumori embrionare, compuse din țesuturi mature, diferențiate. Din grupul teratoamelor mature fac parte:

- **chistul dermoid** este o tumoră benignă, întâlnită frecvent (dar nu exclusiv) la nivelul ovarului, de regulă la femei tinere. Se prezintă ca un chist cu perete intern neted, conține fire de păr și un material semisolid (sebum), fiind alcătuit din piele, glande sebacee și foliculi piloși. Uneori, în peretele chistului este prezent un nodul solid (nodulul Rokitansky), constituit din elemente tisulare provenite din cele trei foițe embrionare: ectoderm (piele, celule gliale), mezoderm (mușchi neted, cartilaj) și endoderm (epiteliu respirator). Într-un procent redus de cazuri (aproximativ 1%), de obicei la vârste înaintate, chistul dermoid se poate transforma malign;
- **struma ovarii** (gușa ovariană) este un teratom matur monodermal ovarian, constituit din țesut tiroidian matur.

Teratomul imatur, constituit din țesuturi imature sau embrionare, este de obicei o tumoră solidă, lobulată, cu numeroase chisturi mici. *Microscopic* este alcătuit din țesuturi imature: țesut nervos, glande și alte structuri prezente și în teratomul matur.

Teratomul cu arii maligne de tip somatic este o variantă de teratom care prezintă asociat o componentă secundară malignă de tip somatic. Cele mai întâlnite componente somatice sunt sarcoamele: rabdomiosarcom, leiomiosarcom, angiomiosarcom și tumora neuroectodermală primitivă (PNET).

Cordomul se dezvoltă din resturile coardei dorsale (notocord) și se localizează în regiunea sacro-coccigiană sau sfeno-occipitală. Tumora are potențial malign, crește lent, infiltrează țesuturile vecine, oasele și dă tardiv metastaze. *Microscopic*, tumora este formată din celule poliedrice, cu citoplasmă clară, asemănătoare celulelor vegetale (celule fisaliforme).

Adamantinomul este o tumoră chistică a maxilarelor, dezvoltată din resturile foliculului dentar.

TUMORILE ȚESUTULUI LIMFORETICULAR

Proliferarea neoplazică a celulelor țesutului limforeticular dă naștere unui grup de tumori foarte variabile ca morfologie și evoluție, cunoscute sub numele de limfoame. Majoritatea acestor tumori își au originea în celulele seriei limfoide și uneori în celulele liniei histio-macrofagelor. Sunt tumori cu grade diferite de malignitate, care duc la decesul bolnavului după o perioadă variabilă de timp, de la câteva săptămâni la câteva zeci de ani.

Limfoamele sunt tumori ale limfonodulilor și ale țesutului limfoid din diverse organe: amigdale, splină, timus, măduva oaselor, tub digestiv. În general, ele se prezintă sub forma unor mase tumorale solide, distincte, dar tot în acest grup sunt incluse și limfoamele leucemice, în care infiltrarea neoplazică a

limfonodulilor, a măduvei hematogene şi a altor organe se asociază cu prezenţa celulelor tumorale în sângele circulant.

Limfoamele se clasifică în limfoame Hodgkin şi limfoame non-Hodgkin, iar acestea din urmă pot fi cu celule B şi cu celule T/NK.

Tabel III.3 Clasificarea OMS a neoplaziilor limfoide mature, ediţia IV

Limfoame cu celule mature B	**Limfoame cu celule mature T/NK**
Leucemie limfocitică cronică	Leucemie cu celule T prolimfocitică
Limfocitoză cu celule B monoclonale	Leucemie limfocitică, cu celule mari granulare
Leucemie cu celule B, prolimfocitică	Boli limfoproliferative cronice ale celulelor NK
Limfom splenic, de zonă marginală	Leucemie cu celule NK, agresivă
Leucemie cu celule păroase	Boli limfoproliferitive cu celule T ale copilăriei, EBV+
Leucemie/limfom cu celule B, splenic, neclasificabil	Limfom/leucemie cu celule T a adultului
Limfom limfoplasmocitic	Limfom extranodal cu celule NK/celule T, tipul nazal
Gammapatie monoclonală, cu semnificaţie nespecificată IgM	Limfom intestinal cu celule T
Boli produse prin lanţuri grele de imunoglobuline	Limfom hepatosplenic cu celule T
Neoplasme plasmocitare	Limfom subcutanat cu celule T, paniculită *-like*
Boli cu depozite de imunoglobuline monoclonale	Mycosis fungoides
Limfom MALT	Sindrom Sezary
Limfom nodal de zona marginală	Limfom cu celule T cutanat, primar, CD30+
Limfom folicular	Limfom cu celule T cutanat, primar, periferic, subtipuri rare
Limfom folicular (tip pediatric)	Limfom cu celule T periferic, NOS
Limfom cu celule mari B cu rearanjament IRF4	Limfom angioimunoblastic cu celule T şi alte limfoame nodale cu origine în celulele T helper foliculare
Limfom cutanat primar de centru folicular	Limfom nodal periferic, cu celule T, cu fenotip T- helper folicular
Limfom cu celule de manta	Limfom anaplazic cu celule mari, ALK+
Limfom difuz cu celule mari B, NOS	Limfom anaplazic cu celule mari, ALK-
Limfom cu celule mari B, cu predominanţă limfocitelor T/histiocitelor	
Limfom difuz cu celule B mari al sistemului nervos central	**Limfoame Hodgkin**
Limfom difuz cu celule B mari, primar cutanat	Limfom Hodgkin cu predominanţă limfocitară, nodular
Limfom difuz cu celule B mari, EBV+, NOS	Limfom Hodgkin clasic
Limfom difuz cu celule B mari, asociat cu inflamaţie cronică, EBV+	- cu scleroză nodulară

Granulomatoză limfomatoidă	- bogat în limfocite
Limfom cu celule B mari, primar, mediastinal (timic)	- cu celularitate mixtă
Limfom cu celule B mari, intravascular	- cu depleție limfocitară
Limfom cu celule B mari, ALK+	
Limfom plasmablastic	
Limfom cu efuziune primară	
Limfom cu celule B mari, HHV8+	
Limfom Burkitt	
Limfom Burkitt-like cu aberații 11q	
Limfom cu celule B de grad înalt	
Limfom cu celule B, neclasificabil, cu trăsături intermediare	

Limfoamele Hodgkin (boala Hodgkin)

Limfoamele Hodgkin sunt definite prin prezența unui tip particular de celule neoplazice, celulele Sternberg-Reed, intricate cu celule reactive atrase de factorii chimici eliberați local de către proliferarea tumorală.

Limfoamele Hodgkin sunt cele mai frecvente limfoame, cu două vârfuri de incidență, unul la adulții tineri (15-35 de ani) și celălalt la adulții mai în vârstă. Boala se întâlnește ceva mai frecvent la sexul masculin. Se remarcă o oarecare predispoziție familială. Pacienții cu SIDA prezintă un risc de până la 10 ori mai mare de a dezvolta un limfom Hodgkin, comparativ cu cei seronegativi. Riscul de apariție a bolii este de patru ori mai mare la pacienții care au avut mononucleoză infecțioasă. De altfel, virusul Epstein-Barr, care este agentul etiologic al mononucleozei infecțioase, este incriminat și în etiologia limfomului Hodgkin. Studiile de hibridizare *in situ* au evidențiat prezența acestuia la peste 60% din pacienții cu boală Hodgkin.

Clinic, limfomul Hodgkin debutează, de obicei, cu adenopatie nedureroasă laterocervicală, mai rar axilară, inghinală etc., interesând un singur limfonodul. Ulterior, procesul neoplazic se extinde la limfonodulii adiacenți și la alte grupe limfonodale (cu prioritate la limfonodulii situați în regiunea axială a corpului), la splină, ficat, măduva oaselor (oasele bazinului, epifiza proximală a femurului), tub digestiv. Bolnavii prezintă febră intermitentă, oboseală, scădere în greutate, transpirații nocturne și prurit.

Stadiul bolii, adică aprecierea ariei de extindere a leziunilor (redată în tabelul de mai jos), are o importanță deosebită pentru prognostic și pentru stabilirea terapiei de atac.

Tabel III.4 Clasificarea stadială Ann Arbor pentru limfomul Hodgkin

Stadiul I	Doar un singur grup limfonodal este interesată.
Stadiul II	Sunt interesate două sau mai multe grupuri limfonodale, de aceeaşi parte a diafragmului (de obicei, supradiafragmatic).
Stadiul III	Sunt interesate două sau mai grupuri limfonodale, de ambele părți ale diafragmului.
Stadiul IV	Afectare difuză a unui organ non-limfatic (ficat, măduvă osoasă, plămân, altele).

Macroscopic, limfonodulii afectați au volum variabil, consistență fermă, cauciucată și, pe secțiune, aspect cenușiu-albicios, umed, de "carne de pește", uneori cu zone moi, mate, de necroză. Cu timpul, limfonodulii adiacenți afectați aderă între ei și de țesuturile vecine.

Microscopic, tabloul lezional este foarte variat, elementul morfologic cu valoare diagnostică constituindu-l celula clasică binucleată Sternberg-Reed. Această celulă, cu origine, cel mai probabil, în limfocitele B, este o celulă mare, cu diametrul între 20 și 60 de microni, de formă rotundă sau ovală, cu citoplasmă bogată, amfofilă, este binucleată sau cu nucleu bilobat ("în oglindă") având cromatina condensată de-a lungul membranei nucleare și un nucleol mare, eozinofil.

În afara formei clasice sunt cunoscute și câteva variante ale celulei Sternberg-Reed, care sunt caracteristice diferitelor subtipuri histologice de limfom Hodgkin, fără a avea însă valoarea diagnostică a celulei Sternberg-Reed:

- varianta mononucleară (celula Hodgkin) - are toate trăsăturile citologice ale celulei Sternberg-Reed, dar un singur nucleu;
- varianta lacunară are nucleu unic rotund sau multilobat și citoplasma retractată în jurul nucleului, dând celulei aspect lacunar;
- varianta mumificată – este reprezentată de celule degenerate, apoptotice, cu citoplasma intens eozinofilă, nucleu dens, picnotic;
- varianta anaplazică – celule mari, pleomorfe, cu nuclei bizari, hipercromi, cu cromatina grunjoasă și nucleoli proeminenți.

În limfomul Hodgkin, structura caracteristică a limfonodulului este ștearsă parțial sau total și înlocuită printr-un infiltrat celular în care se găsesc celule Sternberg-Reed (indispensabile pentru diagnosticul histopatologic), diferite variante ale acestora, limfocite, plasmocite, macrofage, eozinofile, neutrofile, fibroblaste, fibre de reticulină, numeroase vase sanguine și uneori microfocare de necroză.

Diferitele tipuri histologice de limfom Hodgkin se deosebesc între ele prin natura celulelor neoplazice Sternberg-Reed și prin amploarea răspunsului imun de însoțire. Proporția dintre limfocitele mici normale și celulele neoplazice stă la baza diferențierii următoarelor 3 subtipuri de limfoame Hodgkin clasice: bogat

în limfocite, cu celularitate mixtă și cu depleție limfocitară. Scăderea numărului limfocitelor normale este strâns corelată cu diminuarea răspunsului imun al gazdei față de celulele Sternberg-Reed și constituie un indiciu de prognostic nefavorabil. De mai mică importanță prognostică este infiltrarea variabilă cu celule inflamatorii reactive: eozinofile, neutrofile, plasmocite și macrofage. Procesul de proliferare a elementelor conjunctive, în general de intensitate variabilă, apare deosebit de exprimat și este caracteristic limfomului Hodgkin cu scleroze nodulare.

Limfomul Hodgkin cu predominanță limfocitară, forma nodulară (aproximativ 5% din cazuri) reprezintă o variantă rară de limfom Hodgkin. Majoritatea pacienților (mai frecvent bărbați, cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani) se prezintă cu limfadenopatie periferică localizată (stadiul I sau II). *Microscopic,* arhitectura limfonodulului este total sau parțial ștearsă și înlocuită printr-o proliferare cu dispoziție nodulară sau nodulară și difuză, compusă din limfocite mici intricate cu macrofage și celule tumorale cu nuclei multilobați sau rotunjiți, denumite celule LP (lymphocyte predominant) sau celule "popcorn", al căror imunofenotip este diferit de al celulelor Sternberg-Reed și Hodgkin. Plasmocitele și eozinofilele sunt rare sau absente. Această variantă de limfom Hodgkin prezintă un prognostic excelent, însă are tendința de a dezvolta recurențe mai frecvent decât variantele clasice.

Limfomul Hodgkin clasic cuprinde următoarele subtipuri histologice:

- ***limfomul Hodgkin clasic bogat în limfocite*** (5% din cazuri) este un subtip de limfom caracterizat prin prezența celulelor Sternberg-Reed și Hodgkin dispersate într-o masă monomorfă de limfocite mici, în absența neutrofilelor și eozinofilelor. Uneori pune probleme de diagnostic diferențial cu forma limfocitară a limfomului non-Hodgkin. Are prognostic foarte bun, spre excelent.
- ***limfomul Hodgkin clasic cu scleroză nodulară*** (65-70% din cazuri) se întâlnește în proporții similare la bărbați și femei, fiind mai frecvent diagnosticat la grupa de vârstă 15-35 de ani. Are prognostic optimist. Este o formă net distinctă de limfom Hodgkin, caracterizată prin prezența de benzi dense de colagen care pornesc de la nivelul capsulei îngroșate și fragmentează limfonodulul în mase nodulare circumscrise de țesut limfoid rezidual, în care se găsesc rare celule Sternberg-Reed, frecvente celule lacunare, limfocite mici în număr variabil, numeroase eozinofile;
- ***limfomul Hodgkin clasic cu celularitate mixtă*** (20-25% din cazuri) reprezintă forma clasică a bolii, cu numeroase celule Sternberg- Reed tipice, binucleate și variante mononucleare ale acestora, cu un număr mediu de limfocite și o componentă bogată de celule inflamatorii, mai ales eozinofile și neutrofile. Pot fi prezente și focare de necroză, zone de fibroză și chiar focare de reacție inflamatorie granulomatoasă. Prognosticul este bun, mai ales în cazurile în care leziunile au caracter limitat, focal, în regiunile paracorticale și interfoliculare ale limfonodulului (limfom Hodgkin interfolicular);

- ***limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară*** (<5% din cazuri) este forma cea mai agresivă de limfom Hodgkin, în care tabloul histologic trădează o insuficiență imunologică severă, prin reducerea marcată a limfocitelor și celulelor inflamatorii. *Microscopic* este bogat în celule tipice Sternberg-Reed și varianta anaplazică a acestora și sărac în limfocite non-neoplazice. Sunt prezente focare de necroză și uneori fibroză difuză.

Tabel III.5 Diferențele dintre limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin (după Vinay Kumar et al, Robbins Basic Pathology, 10e, 2017)

Limfoame Hodgkin	**Limfoame non-Hodgkin**
De obicei, cu localizare la nivelul unui singur grup limfonodal axial (cervical, mediastinal, para-aortic).	Mai frecvent implică multiple grupuri de limfonoduli periferici.
Diseminare prin contiguitate.	Diseminare imprevizibilă, nu respectă contiguitatea.
Limfonodulii mezenterici sau țesutul limfoid de la nivelul inelului Waldeyer rareori implicați.	Limfonodulii mezenterici sau țesutul limfoid de la nivelul inelului Waldeyer adeseori implicați.
Invazie extranodală rară.	Afectare extranodală des întâlnită.

Limfoamele non-Hodgkin

Neoplasme cu celule B mature (periferice)

Leucemia limfocitară cronică (LLC)/limfomul cu limfocite mici reprezintă, în clasificarea OMS, manifestări diferite ale aceleiași boli. Termenul de LLC este utilizat în cazul pacienților care se prezintă cu limfocitoză primară, în timp ce termenul de limfom cu celule mici se folosește pentru cazurile în care limfocitele proliferate afectează limfonodulii, fără interesare leucemică. Din punct de vedere epidemiologic, leucemia limfocitară cronică/limfomul cu limfocite mici este frecvent întâlnită în țările vestice și mai rar în Asia, fiind afectate persoane cu vârsta medie de 60 de ani, cu un raport bărbați/femei de 2:1.

Tabloul clinic la prezentare este de cele mai multe ori nespecific și asociază oboseală, anorexie și scădere ponderală. Limfadenopatia generalizată, precum și splenomegalia se identifică la aproximativ 50-60% din pacienți. Numărul limfocitelor periferice este variabil: pacienții cu limfom cu limfocite mici și afectarea măduvei osoase pot prezenta leucopenie, iar pacienții cu limfom cu limfocite mici și transformare leucemică pot avea peste 200.000/mm^3.

Limfonodulii afectați prezintă o ștergere a arhitecturii normale, cu prezența unui infiltrat format din limfocite de talie mică, cu nuclei rotunzi sau ușor neregulați și citoplasmă discretă, intricate cu limfocite activate, cu mitoze, ce au tendința de a se organiza în centri de proliferare. Măduva osoasă prezintă

în marea majoritate a cazurilor infiltrate interstițiale sau agregate nodulare de celule tumorale. Infiltratele tumorale sunt identificate și la nivelul pulpei albe splenice și spațiilor porte hepatice.

Prognosticul este variabil, în funcție de stadiul bolii în momentul diagnosticului, cu o supraviețuire medie de 4-6 ani. Supraviețuirea scade la mai puțin de 1 an în cazul transformării spre un limfom difuz cu celulă mare B (sindrom Richter), evidențiată clinic prin creșterea rapidă în dimensiuni a unui limfonodul sau a splinei.

Limfomul cu celule ale centrului folicular

Limfomul cu celule ale centrului folicular reprezintă cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin, indolent, afectând predominant adulții. Originea cea mai probabilă a acestei neoplazii se află în limfocitele B din centrii germinativi și prezintă o asociere puternică cu translocații cromozomiale ce afectează gena BCL-2.

Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă limfadenopatie generalizată silențioasă, iar afectarea extranodală (tract gastrointestinal, sistem nervos central sau testicul) este neobișnuită.

Microscopic, limfonodulii afectați prezintă infiltrare tumorală cu pattern de creștere nodular și/sau difuz. Se identifică două populații celulare distincte: celule mici clivate (centrocite) și celule mari (centroblaste). În majoritatea cazurilor predomină centrocitele. Până la 10% din pacienți pot prezenta limfocitoză periferică (sub 20.000/mm^3). În jur de 85% din pacienți prezintă afectarea măduvei osoase sub forma unor agregate limfoide paratrabeculare. De asemenea, se identifică frecvent infiltrate limfoide în pulpa albă splenică și în spațiile porte hepatice.

Supraviețuirea medie este de 7-9 ani din momentul diagnosticului, fiind o boală incurabilă la ora actuală. Transformarea spre un limfom difuz cu celulă mare B apare la aproximativ 30-50% din pacienții cu limfom cu celule ale centrului folicular, reducând supraviețuirea la mai puțin de 1 an. Utilizarea terapiei țintite cu anticorpi monoclonali anti-CD20 a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea acestor pacienți.

Limfomul difuz cu celule mari B

Reprezintă cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin, afectând în special adulții de peste 60 de ani, cu o ușoară predominanță la bărbați.

Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă o creștere rapidă în volum a unui/unor limfonodul/i sau tumoră/i la nivelul unui organ non- limfoid (piele, os, creier, tract gastrointestinal). Afectează frecvent țesutul limfoid din inelul Waldeyer. Afectarea, primară sau secundară, a ficatului și splinei duce la apariția de mase tumorale mari. Implicarea măduvei osoase este neobișnuită și tardivă.

Microscopic, celulele tumorale sunt de dimensiuni mari (de obicei cu diametrul de 4-5 ori mai mare decât al unui limfocit normal) și prezintă un pattern

de creștere difuz. Nucleii sunt rotund sau ovali, veziculoși, în rare cazuri având un aspect clivat sau multilobat. Frecvent pot fi observați 2-3 nucleoli situați adiacent membranei nucleare sau doar unul singur, situat central. Citoplasma are un aspect palid bazofil. În variantele anaplazice, celulele tumorale pot prezenta caractere similare celulelor Sternberg-Reed (multinucleate, cu nucleoli proeminenți).

Deși sunt limfoame agresive, datorită schemelor actuale de tratament, până la 80% din pacienți pot intra în remisie, iar 40-50% din pacienți se pot vindeca. În lipsa acestui tratament, prognosticul este întunecat.

Limfomul Burkitt

Se disting trei categorii de limfom Burkitt: african (endemic), sporadic (non-endemic) și subtipul asociat imunodeficienței (mai frecvent la pacienții cu HIV).

Limfomul Burkitt este caracterizat de translocații la nivelul genei MYC de pe cromozomul 8. Limfomul Burkitt reprezintă neoplasmul cu cea mai mare rată de proliferare. În formele endemice și în sub 30% din cazurile care apar la pacienții cu HIV se identifică o infecție latentă cu virus Epstein-Barr, însă rolul precis jucat de acesta în patogeneza limfomului Burkitt nu este complet elucidat.

Limfomul Burkitt apare în special la copii și la adulții tineri, de obicei extranodal. Forma endemică se caracterizează prin afectarea mandibulei, rinichiului, ovarului și suprarenalei. Forma sporadică afectează predominant segmentul de intestin ileo-cecal și peritoneul. Infiltrarea măduvei osoase sau progresia spre o formă leucemică este neobișnuită.

Proliferarea tumorală apare uniformă, constituită din celule limfoide de dimensiuni medii (10-25 microni), cu nucleu rotund cu cromatina grosolană și 2-5 nucleoli mici, înconjurat de un brâu de citoplasmă densă. Prezența unor macrofage benigne conținând resturi celulare fagocitate realizează imagini de "cer înstelat".

Limfomul Burkitt este o tumoră foarte agresivă, însă cu răspuns bun la tratament. Majoritatea copiilor și adulților tineri pot fi vindecați prin schemele actuale de tratament. Prognosticul este mai rezervat la adulți și vârstnici.

Neoplasme cu celule T/NK mature (periferice) Mycosis fungoides/ sindromul Sezary

Mycosis fungoides și sindromul Sezary reprezintă cele mai frecvente neoplazii ale celulelor T cu localizare cutanată. Afectează predominant adulții și bătrânii, fiind de două ori mai frecvente la bărbați.

În mycosis fungoides leziunile de la nivelul pielii trec prin trei faze evolutive: premicotic, de placă și de tumoră. *Microscopic,* epidermul și dermul superficial sunt infiltrate cu celule T neoplazice care prezintă nuclei de aspect cerebriform. În evoluție, proliferarea tumorală interesează limfonodulii și măduva osoasă.

Sindromul Sezary se caracterizează prin erupție cutanată roșietică, adenopatie generalizată și, spre deosebire de mycosis fungoides, celule limfomatoase circulante în torentul sanguin (celule Sezary). Supraviețuirea medie este de 8-9 ani, faza terminală fiind uneori marcată de transformarea într-un limfom cu celule T agresiv.

Limfomul anaplazic cu celule mari

Limfomul anaplazic cu celule mari reprezintă o neoplazie a celulelor T mature, CD30 pozitive, ce prezintă localizări nodale și extranodale (piele, oase, țesuturi moi, plămân, ficat). Prezintă două vârfuri de incidență, fiind mai frecvent întâlnit la tineri și bătrâni. În momentul diagnosticului, majoritatea pacienților se prezintă într-un stadiu avansat de boală, cu adenopatie generalizată, afectare extranodală și medulară osoasă. *Microscopic,* celulele neoplazice sunt mari, cu citoplasmă abundentă, cu nuclei neregulați, adesea în formă de potcoavă.

Limfomul angioimunoblastic cu celule T

Limfomul angioimunoblastic cu celule T reprezintă o neoplazie agresivă a celulelor T mature. Se întâlnește la adulți și bătrâni. În momentul diagnosticului, pacientul se află într-un stadiu avansat de boală, cu adenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, afectarea măduvei osoase.

Microscopic, limfonodulii prezintă arhitectura normală ștearsă prin prezența unui infiltrat celular heterogen, cu celule de talie mică și medie, pe fundalul unei rețele bogate de venule postcapilare.

Supraviețuirea medie a pacienților este de 3 ani, iar decesul este cauzat adesea de complicații de natură infecțioasă în legătură cu imunodepresia.

TUMORILE MĂDUVEI OSOASE HEMATOPOIETICE

Deși toate elementele precursoare ale sistemului hematopoietic pot constitui punctul de plecare al unor proliferări tumorale, cele mai obișnuite neoplasme cu această localizare sunt plasmocitoamele/neoplamele plasmocitare și leucemiile.

PLASMOCITOAMELE

Plasmocitoamele sunt proliferări neoplazice ale plasmocitelor (etapa finală în diferențierea limfocitelor B) și constituie aproximativ 10% din totalitatea bolilor maligne hematologice. Ele se pot prezenta sub forma **mielomului multiplu** (90% din cazuri), cu determinări multifocale litice la nivelul oaselor, a **plasmocitomului solitar osos** (5%), cu o leziune distructivă

osoasă unică sau a **plasmocitomului extramedular** (5%) în care sunt afectate țesuturile moi, mai frecvent căile respiratorii superioare.

În marea majoritate a cazurilor celulele neoplazice secretă imunoglobuline parțiale sau complete. În 75% din cazuri este prezentă în urină proteina Bence-Jones.

Frecvența plasmocitomului crește cu vârsta, fiind întâlnit mai ales în jurul vârstei de 65 de ani și excepțional înainte de 40 de ani. Între factorii de risc se menționează predispoziția genetică, radiațiile ionizante, stimularea antigenică cronică și anomaliile cromozomiale (cromozomul 11 și 14).

Clinic, boala se manifestă prin dureri osoase (mai frecvent verte- brale, costale), anemie, hipercalcemie, insuficiență renală. După o perioadă de evoluție inițială cronică stabilă, urmează faza preterminală, agresivă, accelerată, cu fracturi osoase, sindrom de hipervâscozitate sanguină, imunodeficiență, cu infecții variate (pulmonare, renale), insuficiență renală.

Macroscopic, tumora osoasă sau extraosoasă, are culoare roșie- cafenie sau gri și consistență cărnoasă sau gelatinoasă. Focarele lezionale osoase sunt bine demarcate față de țesuturile normale din jur. Corticala osului poate fi distrusă, cu infiltrarea tumorală a structurilor moi din vecinătate. În mielomul multiplu se observă, ocazional, creșterea moderată în volum a limfonodulilor, splinei și ficatului, cauzate de infiltratele celulare tumorale plasmocitare.

Microscopic, în măduva osoasă se identifică plaje difuze sau agregate nodulare de celule plasmocitare. Cu timpul, țesutul hematopoietic normal și celulele adipoase sunt înlocuite complet de către plasmocitele neoplazice. În frotiul (de aspirat) medular, aceste plasmocite reprezintă peste 10% din elementele celulare nucleate (față de 1% în condiții normale). *Plasmocitele* tumorale pot fi morfologic *normale*, dar de cele mai multe ori ele prezintă modificări citoplasmatice și nucleare care permit încadrarea lor ca *plasmocite imature*, *plasmoblaste sau plasmocite pleomorfe*. În unele celule tumorale pot fi identificate incluzii citoplasmatice (corpii Russell) și nucleare (corpii Dutcher) eozinofile, care reprezintă acumulări de imunoglobuline.

LEUCEMIILE

Leucemiile sunt boli produse prin proliferarea neoplazică a elementelor leucocito-formatoare, în special din măduva oaselor, însoțită de trecerea în sângele circulant a celulelor neoplazice imature, cu atipii de diverse grade și, adeseori, de creșterea numărului leucocitelor circulante.

Celulele neoplazice pot infiltra și alte țesuturi, ducând la creșterea volumului unor organe și la apariția de mase tumorale cu diverse localizări.

Prin urmare, distincția netă între leucemie (cancer fluid) și limfom (cancer solid) devine treptat indistinctă, mai ales că multe limfoame se pot prezenta (clinic și biologic) ca leucemii, iar evoluția spre leucemie nu este neobșnuită în progresia limfoamelor incurabile. În schimb, unele leucemii se dezvoltă ca tumori solide de țesuturi moi, fără o interesare detectabilă a măduvei osoase.

De aceea, când se aplică unor neoplasme specifice termenii de *leucemie* și *limfom*, reflectă pur și simplu distribuția leziunilor tisulare în momentul evaluarii clinice inițiale.

În termeni de clasificare și taxonomie, puține domenii ale patologiei au determinat atâtea controverse precum cele privind neoplasmele limfoide, dar până la urmă s-a ajuns la un consens prin folosirea trăsăturilor morfologice, imunofenotipice și genotipice, în completarea celor clinice, pentru a defini 5 categorii largi ale acestor neoplasme, în funcție de caracteristicile celulei de origine a proliferării maligne (clasificarea OMS a neoplaziilor seriei limfoide):

- neoplasme ale precursorilor celulei B (neoplasme ale celulelor B imature);
- neoplasme ale celulei B periferice (neoplasme ale celulelor B mature);
- neoplasme ale precursorilor celulei T (neoplasme ale celulelor T imature);
- neoplasme ale celulor B și NK periferice (neoplasme ale celulelor T și NK imature);
- limfomul Hodgkin (neoplasme ale celulei Reed-Sternberg și ale variantelor acesteia)

Este bine de reținut că:

✓ neoplasmele limfoide pot fi suspectate clinic (diagnostic prezumtiv), dar *examenul histopatologic* este esențial pentru diagnostic;

✓ absolut toate celulele fiice derivate dintr-un progenitor malign vor prezenta aceeași configurație și secvențialitate genică a receptorilor antigenici, prin urmare vor sintetiza exact aceleași proteine-receptori de antigeni (fie imunoglobuline pentru celulele B, fie receptori ai celulelor T) – aspect denumit *monoclonalitate;*

✓ în majoritatea neoplasmelor limfoide celulele maligne amintesc de stadii ale diferențierii celulelor B, respectiv T / NK, trăsătură de bază în clasificarea acestora;

✓ cele mai multe neoplasme limfoide prezintă la origine celula B (85% - 90%), restul fiind cu celule T și, doar excepțional, NK. Markerii recunoscuți de anticorpii utilizați în caracterizarea (reacțiile imunohistochimice / imunofenotiparea) leucemiilor și limfoamelor sunt (Tabel III.6):

Tabel III.6 Anticorpii utilizați în identificarea celulelor neoplazice din leucemii și limfoame

Tipul de antigen	Distribuția pe subset celular
CD1, CD3, CD4, CD5, CD8	Celule T
CD10, CD19, CD20, CD21, CD23, CD79a	Celule B
CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD68	Monocite și macrofage
CD16, CD56	Celule NK
CD34	Celulă stem hematopoietică pluripotentă
CD30	Celule B, T și monocite activate; celule Reed-Sternberg și variante
CD45 / LCA	Toate leucocitele

Leucocitele maligne își au originea fie în celulele limfoide, fie în celulele mieloide. În timp ce limfocitele maligne pot proveni de oriunde există celule limfoide, proliferările maligne ale celulelor mieloide derivă doar din celulele măduvei osoase.

Suprapus trăsăturii sale definitorii (numărul crescut al leucocitelor neoplazice în sângele periferic), modul de manifestare clinică determină o regrupare a leucemiilor în forme *acute*, respectiv *cronice*: leucemia mieloidă acută (LMA) și leucemia limfoblastică acută (LLA), respectiv: leucemia mieloidă cronică (LMC), și leucemia limfocitică cronică (LLC).

Caracteristicile acestor acestor proliferări pot fi sintetizate astfel:

- celularitatea normală a măduvei osoase este substituită de celule neoplazice care, apoi, se revarsă în sângele periferic;
- manifestările clinice se datorează acestei substituții, cu insuficiență medulară (anemie, neutropenie, trombocitopenie / pancitopenie / în sângele periferic);
- evoluția este adesea agresivă, dar la fel de des leucemiile, în special cele acute, sunt responsive la chimioterapie;
- anomaliile citogenetice ale celulelor albe neoplazice au semnificație prognostică.

LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ (LLA)

Proliferarea neoplazică afectează în această leucemie acută celulele limfopoietice "stem", iar acumularea progresivă de limfoblaste maligne în măduva osoasă suprimă producerea elementelor figurate normale. Cel mai adesea (în 80 - 85% din cazuri) este implicat subtipul limfocitelor B imature (pre-B) și, mai rar, al limfocitelor T imature (pre-T).

Leucemia limfoblastică acută cu celule pre-B este mai frecventă la copii (în 60% din cazuri), fiind de altfel cea mai des întâlnită proliferare malignă din

copilărie. Incidența maximă a bolii se situează între 3 și 7 ani. După vârsta de 50 de ani se remarcă din nou o creștere a frecvenței bolii.

Mai puțin întâlnită, leucemia limfoblastică acută cu celule pre-T are tentința să se manifeste la pacienții adolescenți mai ales ca ”limfom” timic cu expresie leucemică, de la debut sau pe parcursul evoluției.

Simptomatologia este adesea nespecifică, din cauza anemiei (slăbiciune generală, paloare, oboseală, scăderea forței fizice), trombocitopeniei (hemoragii gingivale și cutanate) și neutropeniei secundare (infecții bacteriene nespecifice). Acestui tablou clinic i se adaugă durerile osoase și articulare, limfadenopatia generalizată (dar mai ales cervicală), hepatosplenomegalia, leptomeningita leucemică, iar in cazul LLA cu celule pre-T, fenomene obstructive ale vaselor mari și căilor respiratorii din mediastin, cauzate de masa tumorală timică.

Macroscopic, *măduva osoasă* apare omogenă, gri-cenușie. *Limfonodulii,* măriți în volum și duri, au pe suprafața de secțiune un aspect uniform, gri-albicios. *Splina* este gri-roșietică, palidă și moderat hipertrofiată. De asemenea, *ficatul* prezintă o ușoară creștere a volumului.

Microscopic este caracteristică hipercelularitatea *măduvei osoase* prin acumularea de limfoblaste care și-au pierdut capacitatea de diferențiere și maturație și care înlocuiesc, parțial sau complet, țesutul hematopoietic normal. Ele au dimensiuni mici sau medii, nuclei cu cromatina fin reticulată, cu mai mulți nucleoli și citoplasmă puțină, bazofilă; mitozele sunt numeroase.

În *sângele periferic,* numărul leucocitelor este variabil, limfoblastele putând fi prezente sau nu în frotiu (limfoblastele se găsesc întotdeauna în frotiul de sânge periferic în cazurile în care leucocitele sunt crescute numeric). Anemia, neutropenia și trombocitopenia sunt constant întâlnite.

Infiltrația *limfonodulilor* cu limfoblaste neoplazice începe în regiunea paracorticală și duce treptat la ștergerea completă a arhitecturii nodale. *Splina* și *ficatul, leptomeningele, membranele sinoviale, oasele* sunt, de asemenea, infiltrate cu celule leucemice.

Imunofenotipare: limfoblastele neoplazice sunt preponderent pozitive (peste 95% din cazuri) pentru transferaza deoxinucleotidil terminală (TdT) – o polimerază ADN specific, care este exprimată doar de precursorii pre-B și pre-T. Se adaugă pozitivarea, în funcție de stadiul opririi în maturare, pentru:

- pe linie B: CD19, PAX5, CD10, CD20 și IgM lanț greu μ (ultimii 3 markeri doar pentru stadii pre-B mai avansate / tardive)
- pe linie T: CD1, CD2, CD5, CD7, CD3, CD4 și CD8 (ultimii 3 markeri doar pentru stadii pre-T mai avansate / tardive)

Prognostic. Cazurile pediatrice de LLA reprezintă unele dintre cele mai mari succese ale terapiei oncologice. Cu chimioterapie agresivă aproape 95% dintre copiii cu LLA intră în remisiune completă, iar 75 – 85% se vindecă. La pacienții adulți acest procent scade însă dramatic, doar 35 – 40% fiind vindecați.

În ciuda acestor considerabile progrese terapeutice, LLA rămâne o cauză majoră de mortalitate pediatrică, următorii factori fiind consideraţi de prognostic nefavorabil:

- vârsta la debut < 2 ani sau
- debut în adolescenţă sau vârsta adultă sau
- numărul de limfoblaste în periferie > 100.000/ml

LEUCEMIA MIELOIDĂ / MIELOBLASTICĂ ACUTĂ (LMA)

Leucemia mieloidă acută rezultă din proliferarea neoplazică a progenitorilor hematopoietici determinată de mutaţii oncogenice care anulează diferenţierea, astfel încât celulele mieloide imature (blaştii) se acumulează în măduvă. Este o neoplazie heterogenă, reflectând complexitatea diferenţierii mieloide, clasificarea actuală a OMS recunoscând următoarele subtipuri:

I. LMA cu aberaţii genetice particulare care se corelează cu prognosticul şi ghidează terapia

II. LMA cu trăsături mielodisplazice sau cu sindrom mielodisplazic în antecedente

III. LMA indusă de terapie (agenţi alkilanţi sau radioterapie)

IV. LMA fără alte specificaţii:

- minim diferenţiată;
- fără maturare;
- cu maturare mielocitică;
- cu maturare mielomonocitică;
- cu maturare monocitică;
- cu maturare eritroidă;
- cu maturare megacariocitară.

Leucemiile mieloide acute constituie 20% din leucemiile acute ale copiilor şi 85% din cele ale adulţilor.

Semnele clinice iniţiale ale bolii sunt nespecifice şi secundare insuficienţei măduvei osoase: oboseală (anemie), hemoragii spontane ale mucoaselor, seroaselor şi tegumentului (trombocitopenie) şi infecţii recurente (neutropenie). Simptomatologia legată de interesarea altor organe este mai puţin manifestă comparativ cu LLA, cu excepţia infiltratelor cu celule leucemice cu diferenţiere monocitară a tegumentului şi gingiilor.

Uneori, LMA se poate prezenta ca o masă tumorală de ţesuturi moi (denumită şi mieloblastom, sarcom granulocitic sau chlorom) şi care, fără chimioterapie, progresează inevitabil spre tabloul complet al LMA.

Diagnosticul se bazează pe existenţa în măduva osoasă a mielo/monoblastelor (cel puţin 20% din elementele celulare), cu sau fără prezenţa celulelor blastice în sângele periferic. Nucleul *mieloblastelor* are cromatina fin-granulară, 2 – 4 nucleoli, citoplasma cu granulaţii azurofile, peroxidazo-pozitive şi adesea

corpusculi / bastonașe Auer. *Monoblastele* prezintă nuclei lobulați sau incizați, iar granulațiile citoplasmatice sunt pozitive la esteraza nonspecifică.

Numărul blaștilor în sângele periferic variază (poate depăși 100.000/ml, dar la jumătate dintre pacienți este sub 10.000/ml). Ocazional, blaștii lipsesc complet în periferie (leucemie aleucemică), de aceea puncția biopsie osoasă este esențială la pacienții cu pancitopenie.

Imunofenotipare. Blaștii prezintă antigeni specifici liniei mieloide: CD13, CD33, CD15, MPO (mieloperoxidaza), la care, pentru diferențierea monocitică, se adaugă: CD14, CD4, CD11, CD64. Pentru subtipul cu diferențiere eritroidă, blaștii se pozitivează pentru glycoforin A, iar pentru cel cu blaști megalocariocitari, CD41 și CD61

Prognostic. LMA este dificil de tratat. Aproximativ 60% dintre pacienți intră în remisiune completă, dar mai puțin de 1/3 (15 – 30%) rămân fără recurență pentru 5 ani. Pentru pacienții cu recădere și pentru cei cu forme de ”risc înalt” (LMA cu trăsături mielodisplazice sau care complică evoluția unui sindrom mielodisplazic, forma asociată terapiei oncologice pentru o altă tumoră malignă în antecedente), singura terapie posibilă este cea a transplantului de celule stem hematopoietice.

LEUCEMIA MIELOIDĂ / CRONICĂ (LMC)

Face parte din afecțiunile / bolile mieloproliferative care prezintă o trăsătură patogenică comună: prezența tirozin-kinazelor activate mutante sau a altor aberații dobândite în căile de semnalizare celulară care concură la independența față de factorii fiziologici de creștere hematopoietici. Tirozin-kinazele mutante găsite în afecțiunile mieloproliferative sustrag progenitorii hematopoietici de la controlul normal, conferindu-le capacitate de proliferare și supraviețuire, independent de factorii fiziologici de creștere.

Există un grad de suprapunere a trăsăturilor clinice și morfologice ale alterărilor mieloproliferative, ceea ce prezintă în comun sunt:

- ✓ creșterea capacității proliferative în măduva osoasă;
- ✓ găzduirea celulelor stem neoplazice în organele hematopoietice secundare, cu hematopoieză secundară;
- ✓ transformare variabilă într-o fază de depleție / ”epuizare” caracterizată prin mielofibroză și pancitopenie în sângele periferic;
- ✓ transformare variabilă în leucemie acută.

Leucemia mieloidă cronică se distinge de celelalte alterări mieloproliferative prin prezența genei himerice BCR-ABL rezultată din fuziunea porțiunilor reciproc translocate ale genei BCR de pe cromozomul 22 și ale genei ABL de pe cromozomul 9 t(9;22)(q34;q11), rezultând cromozomul *Philadelphia* [Ph] - prezent în 90% din cazuri în cariotip. Gena de fuziune BCR-ABL comandă sinteza tirozin-kinazei constitutiv active BCR-ABL, care determină proliferarea

și supraviețuirea progenitorilor hematopoietici, independent de factorul de creștere. Deoarece BCR-ABL nu interferează cu diferențerea celulară, rezultatul final al acțiunii sale este o creștere a elementelor mature în sângele periferic, mai ales a granulocitelor și trombocitelor.

LMC este în primul rând o boală a adulților, cu un maxim de incidență în decadele a 5-a și a 6-a de viață.

În leucemia mieloidă cronică leziunea neoplazică interesează celulele hematopoietice multipotente "stem" cu afectarea, în special, a seriei granulocitare. Boala, caracterizată prin creșterea marcată a granulocitelor mature în sângele periferic, cu anemie, trombocitoză, bazofilie și splenomegalie, se întâlnește mai frecvent la adulți de vârstă medie și înaintată.

De cele mai multe ori boala debutează insidios, cu simptome nespecifice - oboseală, slăbiciune generală, febră, transpirații, scădere în greutate. Splenomegalia, uneori primul semn de boală, este sugerată de senzația de sațietate precoce și de cea de disconfort în hipocondrul stâng. Durerea intensă, ca de junghi, în hipocodrul stâng, semnifică complicația splenomegaliei prin infiltrare leucemică: infarctul splenic.

După o evoluție lent progresivă (*fază cronică stabilă,* ce durează în medie 3 ani), cu tulburări de obicei bine tolerate, aproximativ jumătate dintre pacienți intră în *faza accelerată,* cu accentuarea anemiei și a trombocitopeniei, uneori cu bazofilie în sângele periferic. Într-un interval de 6 – 12 luni, faza accelerată se termină cu tabloul clinico-morfologic al leucemiei acute (*criza blastică*, adesea terminală). La cealaltă jumătate dintre pacienți, criza blastică survine brusc, fără a mai trece printr-o fază accelerată. În 70% din cazurile cu criză blastică, blaștii sunt de origine mieloidă (criză blastică mieloidă), în timp ce în restul cazurilor, blaștii sunt de origine pre-B (criză blastică limfoidă), ceea ce dovedește că LMC își are originea în celula stem pluripotentă cu potențial ambivalent: mieloid și limfoid.

În leucemia mieloidă cronică proliferarea și expansiunea celulelor hematopoietice neoplazice are loc inițial în măduva osoasă și secundar în splină, ficat și limfonoduli datorită focarelor de granulocitopoieză extramedulară (metaplazie mieloidă).

Macroscopic, *măduva osoasă* este omogenă, roșie-purpurie. *Splina*, mărită în volum, prezintă adeseori numeroase infarcte de vârste diferite și depozite fibrinoase pe suprafață; pe secțiune apare uniformă, roșie-vie, cu expansiunea pulpei roșii în detrimentul celei albe. *Ficatul* este moderat mărit în volum, iar *limfonodulii* au aspect normal sau sunt ușor măriți, mai ales în perioada de criză blastică.

Microscopic, hipercelularitatea marcată a *măduvei osoase* se datorează hiperplaziei tuturor liniilor celulare, cu predominanța precursorilor granulocitari pe cale de maturare, incluzând și proporții substanțiale de eozinofile și bazofile; țesutul hematopoietic se extinde și în măduva galbenă a oaselor lungi. În *sângele periferic,* numărul leucocitelor este crescut, adesea peste 100.000/ml, majoritatea

fiind granulocite mature, dar și metamielocite, mielocite, eozinofile și bazofile. Blaștii reprezintă mai puțin de 10% din celulele circulante. O creștere substanțială a promielocitelor și mieloblastelor indică trecerea bolii în faza blastică, terminală. Se mai menționează o trombocitoză, uneori marcată.

Pulpa roșie a splinei este infiltrată masiv cu neutrofile, mielocite și mieloblaste. În faza blastică se găsesc infiltrate leucemice cu celule mieloide în toate stadiile de evoluție în ficat, rinichi, pancreas, suprarenale, piele, plămâni, creier și în limfonoduli.

Imunofenotipare. În faza cronică, expresia antigenilor normali ai neutrofilelor este întârziată sau slabă (de exemplu CD15). Faza blastică cu origine mieloidă prezintă antigeni asociați liniei mielo-monocitare (CD13, CD14, CD15, CD33), mai rareori liniei megacariocitate sau eritroide. Când în faza blastică apar precursori B, pozitivitatea va fi pentru CD10, CD19, CD34 si TdT, iar cazurile cu precursori T ai blaștilor vor fi imunoreactivi pentru CD3, CD7, TdT. In multe cazuri cu faza blastică limfoidă, unul sau mai mulți antigeni ai diferențierii mieloide sunt coexprimați de blaști. Excepțional, limfoblaștii și mieloblaștii sunt prezenți simultan.

Prognostic. Prin utilizarea terapiei țintite (inhibitori de BCR-ABL tirozin kinază) s-a reușit remisiunea hematologică sustenabilă la peste 90% dintre pacienți, dar nu vindecarea. Oricum, riscul transformării în fază accelerată și în criză blastică a scăzut substanțial. Prognosticul rezervat se menține la pacienții cu rezistență la prima generație de inhibitori ai BCR- ABL și la cei la care a survenit faza accelerată sau criza blastică.

Pentru pacienții relativ mai tineri, transplantul de celule stem hematopoietice, realizat în timpul fazei stabile este curativ în 75% din cazuri.

LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ (LLC)

Este o neoplazie a celulelor B periferice (mature), caracterizată prin proliferarea neoplazică a limfocitelor mici imunologic imature și funcțional incompetente, deci o boală limfoproliferativă care diferă de limfomul limfocitic cu celule mici doar prin nivelul limfocitozei în sângele periferic (pentru leucemie > 5000 limfocite/ml). Boală a vârstei medii și înaintate (vârsta medie de aproximativ 60 ani), cu prevalență dublă la bărbați, leucemia limfocitară cronică este una dintre leucemiile cel mai frecvent întâlnite - 30% din totalul leucemiilor. Spre deosebire de această situație, limfomul limfocitic reprezintă doar 4% din limfoamele non-hodgkiniene.

Spre deosebire de alte neoplazii limfoide, translocațiile cromozomiale sunt rare. Dintre acestea sunt de menționat delețiile 13q, 11q și 17p și trisomia 12q. Prin mecanisme încă neclare aceste aberații citogenetice întrerup funcționarea normală a sistemului imun, cu hipogamaglobulinemie și creșterea susceptibilității la infecții (bacteriene mai ales).

Inițial, în majoritatea cazurilor boala este asimptomatică. Când apar simptomele, acestea sunt nespecifice: oboseală, scădere în greutate și anorexie. Limfadenopatia generalizată și hepatosplenomegalia sunt detectabile la 50 – 60% dintre pacienții simptomatici. Numărul leucocitelor este foarte variabil, de la leucopenie la peste 200.000/ml.

Macroscopic, *măduva osoasă* infiltrată cu limfocite apare omogenă, gri-cenușie. *Limfonodulii* sunt măriți în volum, moi, pe secțiune omogeni, gri-albicioși, cu "aspect de carne de pește". Uneori limfadenopatia este masivă și interesează limfonodulii centrali sau axiali cu tulburări, mai ales respiratorii, prin compresiune mediastinală. În *splina* moderat mărită în volum predomină pulpa albă; ocazional, mai ales în cazurile netratate, în splină pot fi întâlniți noduli tumorali.

Microscopic, în *măduva osoasă* limfocitele, reprezentând peste 40% din celulele nucleate (față de 20% în mod normal), realizează infiltrate difuze sau nodulare. *Limfonodulii* au arhitectura normală ștearsă și substituită prin limfocite mici cu nuclei rotunzi sau discret neregulați, cromatina condensată și citoplasmă puțină. Intricat cu limfocitele mici, se observă un număr variabil de limfocite mai mari, activate, care adesea formează agregate laxe denumite centri de proliferare, ce conțin celule mitotic active. Centrii proliferativi, când sunt prezenți, sunt patognomonici pentru LLC / limfom. În *sângele periferic* se identifică un număr crescut de limfocite mici, rotunde, cu citoplasmă puțină. Limfocitele neoplazice sunt fragile, se rup ușor și pe frotiul de sânge periferic pot fi observate resturi nucleare amorfe, albastru-întunecat, așa-numitele celule ”murdare” (smudge cells) caracteristice LLC. Numărul eritrocitelor și trombocitelor este inițial normal, dar cu progresiunea bolii se instalează anemia severă, trombocitopenia și neutropenia. Infiltrate leucemice sunt constant prezente în pulpa albă și roșie a *splinei* și în spațiile porte *hepatice*.

Imunofenotipare. Limfocitele neoplazice exprimă markerii liniei B (CD19 și CD20), dar și CD23 și CD5.

Evoluția clinică și prognosticul sunt variabile, cu o supraviețuire medie de 4 – 6 ani. In unele cazuri există tendința ca LLC să se transforme într-o tumoră mai agresivă: limfomul difuz cu celule mari B (sindrom Richter). Transformarea în neoplasm cu celule B mari este un eveniment de rău augur, majoritatea pacienților decedând în mai puțin de 1 an de la momentul acestei metamorfoze.

ETIOPATOGENEZA TUMORILOR

În timp ce aspectele morfologice şi comportamentul tumorilor sunt relativ bine cunoscute, datele privind mecanismele de bază ale carcinogenezei şi substratul molecular al transformării neoplazice sunt încă incomplet elucidate.

Se admite în prezent că transformarea unei celule normale într-o celulă canceroasă are la bază apariţia unei mutaţii sau a unei succesiuni de mutaţii sub acţiunea mutagenă a unor agenţi "carcinogeni" din mediul ambiant: substanţe chimice, radiaţii, virusuri oncogene, agenţi fizici, capabili de a iniţia dezvoltarea cancerului. Aceştia pot acţiona concomitent sau secvenţial, printr-un proces multistadial, care iniţiază alterări genetice multiple (mutaţii) caracteristice celulelor neoplazice şi stimulează proliferarea celulelor. Perioada de timp dintre expunerea la carcinogeni şi instalarea cancerului poate fi lungă (uneori de câteva decade). De exemplu, oamenii tineri expuşi la carcinogenele din fumul de ţigară, în general nu dezvoltă cancerul decât după 20-30 de ani.

Majoritatea agenţilor mutageni sunt cancerigeni, legătura strânsă dintre mutageneză şi cancerogeneză datorându-se faptului că ambele procese implică alterarea ADN-ului.

Agenţii cancerigeni chimici

Studiile experimentale referitoare la acţiunea carcinogenilor chimici sugerează că procesul de carcinogeneză este un proces în mai multe trepte, la început sub acţiunea unor factori de iniţiere şi apoi prin factorii de susţinere (factori lipsiţi de putere carcinogenă, dar a căror prezenţă grăbeşte apariţia tumorii).

Substanţele chimice cancerigene acţionează fie *direct* (nu necesită activare metabolică pentru a deveni carcinogeni), fie, cel mai adesea, *indirect* (pentru a-şi exercita proprietăţile lor mutagene, cancerigene, aceste substanţe necesită conversie metabolică la un carcinogen). În acest proces de activare s-a evidenţiat rolul monooxigenazelor mitocondriale, sistem enzimatic aflat sub control genetic.

Agenţii cu acţiune directă sunt, în general, carcinogeni slabi, dar prezintă importanţă deoarece unii (de exemplu agenţii alchilanţi utilizaţi în chimioterapie, pentru tratarea anumitor tipuri de cancer - cum ar fi limfomul Hodgkin) iniţiază un alt cancer, de obicei leucemie. Între carcinogenii chimici, suficient de activi pentru a acţiona direct asupra macromoleculelor celulare, amintim nitrozureea, iperitele cu azot şi sulf, beta-propiolactona. Unele metale sau compuşi metalici pot induce cancere printr-un mecanism de acţiune necunoscut. Nichelul, plumbul, cadmiul, cobaltul, beriliu sunt substanţe electrofile şi pot reacţiona direct cu macromoleculele celulare. Ionii metalici reacţionează cu guanina şi cu grupările fosfatice ale ADN.

Unele dintre cele mai puternice substanțe carcinogene chimice indirecte sunt hidrocarburile policiclice aromatice derivate din gudron, benzpirenul, 3-methylcolantrenul si dibenzantracenul fiind cei mai studiați carcinogeni care produc cancere la nivelul pielii, țesuturilor moi, glandei mamare. Unele hidrocarburi policiclice au fost identificate în fumul de tutun, fiind implicate în apariția cancerului pulmonar la fumători. Hidrocarburile policiclice pot proveni din grăsimea animală în timpul fierberii cărnii și sunt prezente în carnea și peștele afumate. Hidrocarburile policiclice sunt metabolizate prin citocromul P-450, rezultând epoxizi electrofili, produși activi care reacționează cu proteinele și cu acizii nucleici. Policlorura de vinil este metabolizată la un epoxid cu proprietăți cancerigene și este implicată în producerea angiosarcomului hepatic la muncitorii din industria maselor plastice.

Aflatoxinele B, produși naturali ai ciupercii *Aspergillus flavus,* sunt metabolizate într-un epoxid care, fie este detoxificat, fie se leagă covalent de ADN, având efect mutagen și cancerigen. Aflatoxinele sunt printre cele mai active carcinogene hepatice cunoscute; ele produc tumori la pești, păsări, rozătoare, primate. *Aspergillus flavus* contaminează alimentele vegetale, în special alunele, cerealele și fructele depozitate incorect, în condiții de căldură și umiditate, producandu-se mari cantități de aflatoxine. S-a descris o corelație puternică între ingestia alimentelor bogate în aflatoxine și incidența crescută a cancerului hepatic în unele zone din Africa și Asia.

Arsenicul, cromul, insecticidele, funinginele și bifenolii policlorinați sunt potențial carcinogene.

Nitriții utilizați drept conservanți alimentari induc nitrozilarea aminelor conținute în alimente, rezultând nitrozamine. Nitrozaminele sunt substanțe suspectate ca jucând un rol în producerea cancerului gastro-intestinal și probabil și a altor cancere. Nitrozaminele produc, la rozătoare, tumori renale și hepatice și sunt carcinogeni potențiali la primate, dar lipsesc deocamdată argumente certe privind inducerea de către acestea a cancerului uman. Nitrozaminele sunt la rândul lor activate prin hidroxilare spre compuși reactivi alchilanți cu efect carcinogen.

Aminele aromatice și coloranții azoici sunt substanțe carcinogene cu acțiune indirectă. Inițial sunt metabolizate în ficat prin hidroxilare, cu formare de hidroxilaminoderivați care apoi sunt detoxificați prin conjugare cu acidul glucuronic.

Expunerea, în mediul profesional, la acțiunea aminelor aromatice de tipul coloranților anilinici este implicată în producerea cancerului vezicii urinare. Coloranții azoici sunt, de asemenea, cunoscuți ca substanțe carcinogene, de exemplu galbenul de unt - dimethylamino-azobenzenul - utilizat pentru colorarea margarinei și untului palid de iarnă.

Carcinogeneza chimică experimentală este influențată de o serie de factori ca: specie, stres, vârstă, sex, balanță hormonală, dietă, prezența sau absența unor sisteme enzimatice de metabolizare și a unor factori de promovare a procesului tumoral. Pe baza studiilor epidemiologice a fost sugerat rolul unor factori similari în patologia umană.

La animalele nou-născute, nivelul enzimelor metabolizatoare este mult mai scăzut comparativ cu cel de la adulți și atinge valoarea de la adulți după o anumită perioadă de timp. În aceste condiții, sensibilitatea mai crescută a animalelor tinere la inducerea unor tumori, aparent paradoxală, poate fi explicată prin înalta activitate proliferativă a țesuturilor animalelor tinere (în cadrul procesului normal de creștere).

Sexul și starea hormonală sunt determinanți importanți ai susceptibilității la carcinogeni chimici, existând însă variații mari, de multe ori imprevizibile. La multe specii de animale, masculii sunt mai susceptibili la acțiunea carcinogenă a aminelor aromatice, în timp ce femelele sunt mai sensibile la efectul cancerigen al aminoazotoluenului și diethyl- nitrozaminelor.

Dieta poate influența nivelul enzimelor metabolizatoare. Astfel, o dietă săracă în proteine, care reduce activitatea hepatică a oxidazelor, se asociază cu scăderea sensibilității la hepatocarcinogeni. Experimental și epidemiologic s-a arătat că obezitatea favorizează creșterea tumorală. Mecanismul prin care excesul caloric influențează carcinogeneza este însă complex și puțin înțeles. În ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită asocierii dietei bogate în grăsimi cu creșterea incidenței cancerului mamar și al colonului.

S-a sugerat, de asemenea, că dieta bogată în fibre ar reduce riscul cancerului colo-rectal, explicația fiind aceea că fibrele cresc motilitatea intestinală și antrenează eliminarea mai rapidă a substanțelor potențial cancerigene din fecale.

Carcinogeneza indusă de iradiere

Efectul carcinogen al radiațiilor ionizante (raze UV solare, raze X, fisiunea nucleară, radioizotopi) este incontestabil, demonstrat atât experimental cât și în patologia umană, de:

- creșterea semnificativă a incidenței leucemiilor, a cancerului mamar, tiroidian, de colon și plămân în urma exploziilor atomice;
- incidență de 10 ori mai mare a cancerului pulmonar la muncitorii din minele de uraniu;
- apariția cancerului papilar tiroidian după iradierea terapeutică a capului și gâtului;
- frecvența crescută a cancerului tegumentar și a leucemiilor la radiologi;
- frecvența cancerului osos la muncitorii din industria firmelor luminoase (vopsele cu radiu);
- dezvoltarea de tumori maligne după utilizarea radioizotopilor în scop diagnostic.

Proprietățile oncogene ale radiațiilor ionizante sunt legate de efectele lor mutagene. Acestea cauzează ruperea cromozomilor, translocații și, mai rar, mutații punctiforme. Biologic, ruperea celor două lanțuri de ADN pare a fi cea mai importantă formă de deteriorare a ADN-ului cauzată de iradiere.

Expunerea abuzivă la soare poate cauza cancere de piele: melanoame (asociate cu intensitatea expunerii intermitente), carcinoame scuamoase și carcinoame bazocelulare (asociate cu expunerea totală cumulativă la radiații), cei cu piele deschisă la culoare având risc mai crescut. Efectul carcinogen al razelor UV s-ar datora alterării ADN-ului (cu formarea de dimeri pirimidinici, ducând la mutații) și apariția cancerului de piele. Pacienții care au moștenit boala *xeroderma pigmentosum* prezintă un defect al căii de reparare a ADN-ului prin separarea nucleotidelor, fiind foarte predispuși la apariția cancerului de piele.

Azbestul, material de izolare utilizat în construcții, pare a fi implicat în producerea mezotelioamelor maligne pleurale și peritoneale; este, de asemenea, incriminat în apariția cancerului pulmonar și în creșterea riscului de apariție a cancerului gastro-intestinal.

Carcinogeneza virală și microbiană

Multe virusuri oncogene ADN și ARN (oncovirusuri, retrovirusuri) sunt implicate în apariția tumorilor solide și a alterărilor limfoproliferative la diverse specii de animale (păsări, rozătoare, maimuțe), dar doar câteva virusuri au fost legate de cancerul uman.

- **Virusurile oncogene ADN**

Toate virusurile oncogene ADN au gene care codifică produși proteici care se leagă de proteine specifice gazdei (produși ai genelor supresoare tumorale), implicate în reglarea proliferării celulare. Astfel, ei decuplează proliferarea celulară de controlul inhibitor și joacă rol în crearea fenotipului transformat al celulei canceroase.

În patologia umană s-a remarcat strânsa asociere dintre prezența a patru virusuri ADN și unele cancere umane: virusul papilomatos uman (HPV) și cancerul colului uterin; virusul Epstein-Barr (EBV) și unele limfoame și carcinoame nazofaringiene; virusul hepatitei B (HBV) și carcinomul hepatocelular și herpesvirusul uman HHV-8 și sarcomul Kaposi.

Virusul papilomatos uman poate induce leziuni capabile să progreseze spre un carcinom scuamos. Acest virus produce leziuni benigne ale epiteliului scuamos: veruca vulgară, papilomul laringian, condiloamele acuminate (veruci la nivelul organelor genitale și regiunii perineale). Ocazional, condiloamele acuminate și papilomul laringian suferă transformări maligne.

Au fost identificate mai multe tipuri, genetic distincte, de HPV. Tipurile 1, 2, 4 și 7 cauzează papiloame scuamoase benigne. Leziunile genitale cu potențial malign scăzut sunt asociate cu HPV de risc scăzut (HPV-6 și HPV-11),

în timp ce HPV cu risc crescut (HPV-16 și HPV-18) sunt strâns asociate cu dezvoltarea displaziilor colului uterin și progresia acestora spre carcinom.

Atât la animale cât și la om, aceste transformări maligne sunt multistadiale, trecând prin stadiul de displazie, carcinom *in situ* și apoi de carcinom invaziv. Aproximativ 20% din cancerele de orofaringe (mai ales cele amigdaliene) sunt asociate cu HPV.

Oncogenicitatea HPV este legată de expresia a două oncoproteine virale, E6 și E7. Acestea se leagă de Rb (gena retinoblastomului) și respectiv p53 (genă supresoare tumorală), neutralizându-le funcția. Infecția cu HPV, tipurile cu risc crescut, simulează pierderea genelor supresoare tumorale, activează ciclinele, inhibă apoptoza și combate senescența celulară. Totuși, doar infecția cu HPV nu este suficientă, prin ea însăși, pentru carcinogeneză, progresia displaziei spre cancer necesitând intervenția, în paralel, a altor factori, cu inducerea, probabil, a unor mutații adiționale.

Rolul infecției cu HPV în producerea cancerului cervical este atestat de protecția aproape completă față de acest cancer prin vaccinarea anti-HPV.

Virusul Epstein-Barr (EBV) este un ADN-virus larg răspândit, aproximativ 95% din populația adultă prezentând anticorpi față de acesta. Anumiți produși ai genei EBV contribuie la oncogeneză prin stimularea căii de proliferare a celulelor B normale. Acest virus infectează limfocitele B (care posedă receptori specifici), transformându-le în limfoblaste cu o perioadă de viață nedefinită. Într-un număr redus de cazuri, la persoane fără deficit imun, proliferarea celulelor B policlonale, indusă de EBV, este controlată, pacienții infectați rămânând asimptomatici sau dezvoltând un episod scurt de mononucleoză infecțioasă. Compromiterea competenței imune permite susținerea proliferării celulelor B, cu apariția mutațiilor t(8;14), ducând la activarea genei Myc și în cele din urmă la dezvoltarea limfoamelor.

Virusul Epstein-Barr a fost primul virus implicat în etiopatogeneza unei tumori umane - limfomul Burkitt (genomul viral fiind observat în celu- lele tumorale ale pacienților infectați), ulterior fiind descoperit în limfoamele pacienților imunodeprimați (cei care au primit transplant de organe de la pacienți infectați cu HIV), în unele forme de limfom Hodgkin, în tumori cu celule T și NK, în carcinomul nazo-faringian (în anumite zone din Africa și Asia), într-un subgrup de carcinoame gastrice și mai rar în sarcoame.

Virusurile hepatitice B și C

Studii epidemiologice au stabilit relația dintre infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) și C (VHC) și carcinomul hepatocelular. Deși se estimează că 70-85% din carcinoamele hepatocelulare din întreaga lume sunt cauzate de infecția cu VHB sau VHC, modul de acțiune al acestor virusuri în tumorigeneză nu este complet elucidat. Spre deosebire de alte virusuri oncogene asociate unor cancere umane, VHB nu conține gene (oncogene sau gene care codifică inhibitorii proteinelor supresoare) care să poată fi incriminate în dezvoltarea

neoplaziei. Efectele oncogene ale VHB și VHC sunt multifactoriale, dar efectul dominant pare a fi inflamația cronică, mediată imunologic, cu lezarea hepatocitelor, stimularea proliferării celulare (ducând la regenerare) și producerea de specii reactive de oxigen care deteriorează ADN-ul.

Studii experimentale (pe șoareci) sugerează că injurii cronice ale celulei hepatice pot fi suficiente pentru a produce carcinomul hepatocelular și că VHB poate fi oncogen la om în virtutea abilității sale de a induce boala cronică hepatică, mai degrabă decât prin inserție de gene și mutageneză. Infecția cronică virală duce la proliferarea compensatorie a hepatocitelor, procesul regenerativ fiind ajutat de factori de creștere, citokine, chemokine și alte substanțe bioactive produse de celulele imune activate.

- **Virusuri oncogene ARN**

Deși retrovirusurile s-au dovedit până în prezent asociate doar cu câteva forme de cancer uman (unele forme de leucemii și limfoame), studiul, pe animale, al retrovirusurilor oncogene a oferit o înțelegere mai bună a bazei genetice a cancerului. S-a demonstrat că virusul limfotrop uman al celulelor T-1 (HTLV-1) cauzează o formă de leucemie cu celule T care este endemică în Japonia și Caraibe. HTLV-1 prezintă tropism pentru celulele T, acestea fiind ținta principală pentru transformarea neoplazică.

Genomul HTLV-1 codifică proteina virală TAX care afectează genele pentru citokine și receptorii lor în celulele T infectate, activând proliferarea celulelor T. Deși această proliferare este inițial policlonală, celulele T proliferate prezintă risc crescut pentru mutații secundare care duc la apariția leucemiei monoclonale. Leucemia se dezvoltă doar la 3-5% din persoanele infectate, după o perioadă de latență de 20-50 de ani de la infecția inițială, sugerând un proces etapizat, în timpul căruia sunt acumulate multe mutații oncogene.

- **Infecția cu Helicobacter pylori** este implicată în dezvoltarea adenocarcinomului gastric și a limfoamelor MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*). Mecanismul apariției cancerului gastric indus de H. pylori este multifactorial, implicând proliferarea celulelor epiteliale pe fondul inflamației cronice (mediate imunologic), stimularea proliferării celulelor gastrice și producerea de specii reactive de oxigen care deteriorează ADN-ul.

Secvența modificărilor histopatologice (gastrită cronică → atrofie gastrică → metaplazia intestinală a celulelor epiteliale gastrice → displazie → cancer) se derulează pe parcursul a câteva decade și afectează doar 3% din pacienții infectați.

Genomul H. pylori conține și gene implicate direct în oncogeneză, precum gena A asociată citotoxinei (CagA), care inițiază stimularea neregulată a factorilor de creștere în celulele epiteliului gastric.

H. pylori este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a limfoamelor gastrice de tip MALT (celulele B transformate formează un pattern asemănător

țesutului limfoid asociat mucoasei normale), patogeneza moleculară fiind incomplet cunoscută. Se crede că infecția cu H. pylori duce la activarea celulelor T, H. pylori-reactive, care la rândul lor cauzează proliferarea celulelor B policlonale. În timp, din proliferarea celulelor B apare o tumoră cu celule B monoclonale, probabil ca rezultat al acumulării mutațiilor genelor care reglează creșterea celulară.

Ipoteza mai veche privind **baza genetică a neoplaziei** a fost sugerată de predispoziția ereditară pentru anumite forme de cancer, de prezența anomaliilor cromozomiale în celulele tumorale, de relația dintre anomaliile de replicare reparatorie a ADN și frecvența cancerului și de relația strânsă dintre carcinogeneză și mutageneză. Cancerul se poate dezvolta pe baza acumulării de mutații care implică oncogenele, genele supresoare tumorale și cele de reparare a ADN-ului.

„Oncogenele", grup de gene a căror prezență și/sau supraactivitate poate stimula dezvoltarea cancerului, sunt de două tipuri: *c-oncogene* sau *protooncogene*, de origine celulară (existente în genotipul uman) și *v-oncogene* sau *retrovirale*, prezente în genomul viral. Se estimează că retrovirusurile preiau c-oncogenele în timpul parazitării celulelor, vehiculându-le apoi spre diferite celule gazdă (celulele organismului parazitat), putând determina astfel, imediat sau după ani de zile, proliferarea neoplazică malignă. Un al doilea grup de gene implicate în dezvoltarea cancerului sunt „genele de supresie tumorală". Acestea sunt gene normale, dar pierderea, inactivarea printr-o mutație sau încetarea funcției lor perturbă proliferarea celulară normală, cu posibilitatea dezvoltării tumorilor.

Al treilea tip de gene implicate în dezvoltarea cancerului sunt numite "gene reparatoare a ADN-ului". Acestea codifică proteine a căror funcție normală este de a corecta erorile care apar când celulele își duplică ADN-ul înainte de diviziunea celulară. Mutațiile genelor care repară ADN-ul pot duce la o reparare defectuoasă, permițând acumularea de mutații ulterioare.

Originea clonală a cancerului

Studiul tumorilor umane și studiile experimentale au demonstrat că majoritatea cancerelor se dezvoltă dintr-o singură celulă transformată. Deși cancerul poate fi produs de mai mulți agenți (chimici, fizici, virali), toți aceștia au ca efect comun alterarea ADN-ului.

Cancerul ca tulburare a diferențierii celulare

În multe forme de cancer fenotipul malign rezultă, cel puțin parțial, din deficiența controlului proliferării celulare.

Se crede că, în unele cazuri, celulele maligne ar apărea prin oprirea maturării celulelor stem într-una din etapele evoluției lor spre celule complet diferențiate. În concordanță cu această teorie, acumularea celulelor tumorale s-ar

datora faptului că mecanismele care controlează în mod normal numărul total al celulelor din compartimentul complet diferențiat al unor țesuturi nu funcționează atunci când este vorba de celule precursoare, mai puțin diferențiate, care nu au reușit să se matureze.

Aspecte privind imunologia tumorală

S-a remarcat, de multă vreme, că tumorile maligne antrenează din partea gazdei un răspuns inflamator cronic care nu este dependent de necroza sau de infecția tumorii.

În unele tumori, ca de exemplu carcinomul medular mamar, seminomul testicular etc., reacțiile inflamatorii sunt asociate cu un prognostic mai bun, dar în general nu există o corelație clară. Cu toate că infiltratul celular este alcătuit în principal din limfocite T și macrofage, sugerând un răspuns imun mediat celular, nu a fost identificat antigenul care determină răspunsul celular.

Deși există unele dovezi privind participarea apărării imunologice în rezistența umană la cancere, lipsesc datele necesare demonstrării importanței ei clinice. Cel mai puternic argument pentru rejetul imunologic al tumorilor la om este observația că în stările imunodeficitare congenitale sau câștigate se remarcă o creștere a incidenței tumorilor maligne, care sunt adesea limfoame cu celule B.

Regresia unor tumori primare sau metastatice, survenită rareori, a fost atribuită mecanismelor imunologice, dar tot așa de bine ar putea fi implicați și alți factori (hormonali, nutriționali, vasculari). În mod similar, fenomenul tumorilor dormande ar putea fi legat de circumstanțe neimunologice.

Prezența celulelor limfoide și a macrofagelor în stroma multor cancere ar putea reprezenta o reacție la antigeni tumorali. În unele cancere, un infiltrat mononuclear abundent intratumoral se corelează cu un prognostic mai bun. Aceste observații au stat la baza imunoterapiei prin care se dorește declanșarea sau creșterea răspunsului imun împotriva tumorii. Imunoterapia vizează în special tumorile în care infiltratul inflamator este prezent (de exemplu melanomul).

Pe de altă parte, faptul că o tumoră malignă continuă să existe și să se dezvolte în ciuda prezenței potențiale a unei apărări imunologice, înseamnă fie că asemenea mecanisme sunt ineficiente, fie că celulele tumorale au capacitatea de a se sustrage, de a scăpa citotoxicității imunologice. În marea majoritate a tumorilor umane nu au fost găsiți antigeni tumorali specifici. În unele situații clinice au fost demonstrate mari variații ale răspunsului imunologic, posibil condiționate genetic.

S-a emis și ipoteza conform căreia, chiar în cazul tumorilor puternic antigenice, se vor putea dezvolta acele clone celulare care nu exprimă antigeni tumorali sau produc antigene de histocompatibilitate și că aceste clone vor fi selectate pentru supraviețuire. Pe această cale, o tumoră poate deveni rezistentă la apărarea imunologică într-o manieră similară rezistenței bacteriilor la antibiotice.

IV. TULBURĂRILE CIRCULATORII

Metabolismul celular este dependent de integritatea aparatului cardio-vascular și de menținerea în limite normale a proprietăților sângelui și limfei care asigură aprovizionarea continuă cu oxigen, substanțe nutritive, hormoni, electroliți și apă, precum și îndepărtarea resturilor metabolice și a bioxidului de carbon. Acest proces este controlat la nivel celular de schimburile dintre spațiul intravascular (sanguin și limfatic), interstițial și intracelular.

Devieri față de normal a circulației sanguine și limfatice în aparatul cardio-vascular poartă numele de "tulburări circulatorii". Acestea sunt reprezentate de:

- tulburări prin modificarea volumului și distribuției sângelui în diverse țesuturi sau organe:
  - *hiperemia* - creșterea masei de sânge intravascular
  - *ischemia* – consecința scăderii masei de sânge intravascular
  - *infarctul* - consecința sistării aportului sanguin la nivel tisular
  - *hemoragia* - ieșirea sângelui în afara sistemului circulator
- tulburări circulatorii de cauze obstructive:
  - *tromboza*
  - *embolia/embolismul*
- tulburări ale circulației limfei prin modificări de volum și factori obstructivi;
- tulburări în distribuția apei și electroliților *(edemele).*

HIPEREMIA

Hiperemia (termen derivat din cuvintele grecești *hyper* = peste măsură, *haima* = sânge) **se definește ca un exces al masei sanguine intravasculare la nivelul unui țesut sau organ.** Ea poate fi produsă fie prin creșterea afluxului de sânge arterial (*hiperemia activă*), fie printr-o scădere a drenajului venos (*hiperemia pasivă, staza sau congestia*, în latină *congestio* = acumulare, îngrămădire).

Hiperemia activă este o creștere a fluxului de sânge la nivelul unui organ, cauzată de dilatarea arterelor, arteriolelor și capilarelor, de obicei ca *răspuns fiziologic* la stimularea funcțională a acestuia. De exemplu: inima și mușchii scheletici în cursul exercițiilor fizice, stomacul în timpul digestiei, uterul și glanda mamară în perioada menstruală etc. Hiperemia (roșeața) emoțională a feței este un proces similar. Creșterea aportului sanguin se realizează prin dilatarea arteriolelor și activarea capilarelor inactive sau latente, sub influența stimulilor neurogeni și umorali.

Hiperemia activă *patologică* poate fi produsă de *factori fizici* (energie radiantă, căldură, frig, loviri, frecări), *factori chimici* (alcool, cloroform) și *factori biologici* exogeni sau endogeni (microbi, virusuri, substanțe toxice eliberate în focarele de necroză tisulară). Acești factori influențează vasomotricitatea arterială și arteriolară, cu relaxarea musculaturii pereților acestor structuri. În țesutul respectiv se produce dilatarea arteriolelor și capilarelor, crește viteza de circulație a sângelui, se amplifică pulsul și procesele oxidative (metabolismul celular). Consecințele funcționale sunt cel mai adesea minime. Exemplul clasic de hiperemie activă se întâlnește în inflamația acută, reprezentând unul dintre semnele clinice cardinale, explicând și manifestările clinice ale acesteia: roșeață, căldură și edem/tumefacție.

Macroscopic, zona interesată este roșie-vie (eritem), cu desen vascular accentuat, iar temperatura locală este crescută.

Microscopic se remarcă arteriole și capilare dilatate, cu endoteliul turgescent și pline cu hematii bine conturate și egal colorate. Creșterea presiunii hidrostatice sanguine și a permeabilității vasculare explică producerea edemului perivascular (prin extravazare de lichid plasmatic) și eritrodiapedeză (extravazarea de eritrocite).

Hiperemia pasivă (congestia pasivă sau staza) se definește ca o acumulare a sângelui venos într-un organ sau țesut (în capilare și venule). Poate fi acută sau cronică. **În staza acută**, acumularea rapidă a sângelui duce la creșterea presiunii hidrostatice și trecerea lichidului de tip transudat în țesuturi (edem interstițial). **Staza cronică** apare în mod obișnuit în insuficiența cardiacă sau în stenoza mitrală, având ca efect stagnarea sângelui în diverse organe.

Consecințele hiperemiei pasive sunt legate de hipoxia de stază, adică de desaturarea în oxigen a sângelui stagnant în capilare și venule. Aceasta se însoțește de creșterea valorii hemoglobinei reduse care imprimă tegumentelor, mucoaselor și viscerelor afectate o tentă albastră-violacee (cianoză). La palpare, tegumentele sunt umede și reci.

Morfologic se remarcă accentuarea desenului vascular prin dilatarea capilarelor și venulelor care sunt pline cu hematii, adesea conglutinate (alipite) și inegal colorate. Primele alterări se produc la nivelul endoteliului acestor vase (tumefierea celulelor endoteliale), cu creșterea permeabilității vasculare, la care se asociază creșterea presiunii hidrostatice a sângelui. Hiperpermeabilitatea favorizează producerea edemului local. În aceleași condiții se extravazează și un număr de hematii. În afara vaselor ele se dezintegrează, din hemoglobină rezultând hemosiderina, un pigment granular brun-ruginiu, care conține fier și care imprimă treptat o culoare brună structurilor afectate. Hipoxia și edemul de lungă durată stimulează proliferarea conjunctivă locală. Astfel, consistența crescută și culoarea brună a organelor de stază cronică justifică denumirea de "induraţie brună" atribuită acestor organe.

Modificările celulare din organele de stază depind de importanța și rapiditatea instalării stazei sanguine. O stază acută poate fi responsabilă de moartea (necroza) unui grup extins de celule parenchimatoase (infarct), în timp ce staza cronică, progresiv instalată, se însoțește de moartea unor celule parenchimatoase izolate, cu fibroză de substituție (scleroză) și în general cu atrofia (micșorarea în volum) organului.
După factorul cauzal și extinderea procesului vom diferenția
(a) ***congestia pasivă generalizată*** (sistemică), legată de insuficiența cardiacă și
(b) ***congestia pasivă localizată*** la un teritoriu sau un organ visceral.

(a) **Insuficiența cardiacă** trebuie înțeleasă, simplist, ca eșecul inimii în funcția sa fundamentală, aceea de a asigura în orice moment distribuția adecvată a sângelui în țesuturi și organe, în funcție de nevoile lor metabolice. Insuficiența cardiacă constituită se caracterizează prin creșterea în amonte a presiunilor venoase, în teritoriul central (vene pulmonare) și periferic (tributare ale venelor cave). Se deosebesc două tipuri:

- insuficiența cardiacă stângă, responsabilă de creșterea presiunii venoase pulmonare, cu producerea plămânului cardiac;
- insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, cu creșterea presiunii venoase periferice și congestie pasivă generalizată a viscerelor (ficat, splină, rinichi de stază).

Principalele cauze ale insuficienței cardiace congestive sunt cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, valvulopatiile și cardiomiopatiile/ miocarditele; insuficiența cardiacă dreaptă este cel mai frecvent consecința insuficienței cardiace stângi (prin hipertensiune pulmonară), cordul pulmonar cronic fiind o cauză mai rară.

Plămânul cardiac (plămânul de stază) este manifestarea majoră a insuficienței cardiace stângi.

În *congestia* (staza) *acută*, plămânul este mărit în volum și greutate, turgescent, edematos, roșu-violaceu. Pe suprafața de secțiune se scurge o cantitate mare de sânge negricios. Lumenul bronhiilor este plin de secreții cu tentă sanguinolentă, iar mucoasa care le tapetează are culoare violacee și venule dilatate. În *congestia cronică,* plămânii au o culoare roșie-maronie imprimată de pigmentul hemosiderinic, precum și o consistență crescută, fibroasă prin creșterea cantității de colagen (*induraţia brună*).

Microscopic, septurile interalveolare apar mult îngroșate din cauza distensiei capilarelor care sunt pline cu sânge. Presiunea mult crescută din aceste capilare are consecințe importante morfo- și fiziopatologice: acumularea lichidului de edem în alveole, cu perturbarea schimburilor gazoase pulmonare;

- extravazarea de eritrocite în alveole unde vor fi fagocitate și degradate de către macrofagele alveolare care se încarcă astfel cu granule brun-ruginii de hemosiderină, fiind denumite "celulele insuficienței cardiace";

- creşterea presiunii hidrostatice în capilare, alături de alţi factori (hipoxia, edemul local), stimulează proliferarea conjunctivă la nivelul interstiţiului pulmonar; fibroza consecutivă şi impregnarea cu hemosiderină fac ca ţesutul pulmonar să devină ferm şi brun;
- presiunea crescută din capilarele pulmonare se răsfrânge asupra sistemului arterial pulmonar ducând la hipertensiune pulmonară, cu instalarea treptată a insuficienţei cardiace drepte şi congestie venoasă generalizată.

Modificările parenchimatoase ale plămânului cardiac sunt responsabile de dispneea de efort şi apoi de repaus a bolnavului, respectiv de imaginile radiologice de tipul opacităţilor ramificate cu predominanţă perihilară. Alterarea bronhiilor explică episoadele de astm cardiac şi hemoragiile bronşice (hemoptiziile) care însoţesc această stare. Ea se asociază uneori cu prezenţa de lichid (transudat) în cavităţile pleurale (hidrotorace).

Principala complicaţie a plămânului de stază o constituie **edemul pulmonar acut**, cauzat de transudarea anormală a plasmei în alveolele pulmonare. *Macroscopic*, plămânul este mărit în volum şi greutate, turgescent, de consistenţă uşor crescută, iar pe suprafaţa de secţiune se scurge o serozitate spumoasă, adeseori roz-hemoragică. *Microscopic*, capilarele septurilor interalveolare sunt hiperemiate, iar alveolele pline cu lichid de edem sub forma unei pelicule omogene, roz, eozinofilă, conţinând bule de aer şi câteva hematii.

În aceste condiţii se reduc sever schimburile gazoase pulmonare, cu hipoxie şi retenţie de CO_2 (hipercapnie), ceea ce explică sufocarea brutală a bolnavului, polipneea, tusea, expectoraţia spumoasă şi ralurile subcrepitante care caracterizează această urgenţă medicală.

Ficatul cardiac reprezintă un semn esenţial în insuficienţa cardiacă dreaptă sau globală. Creşterea presiunii în vena cavă inferioară se repercută asupra venelor suprahepatice, cu creşterea consecutivă a presiunii în venele centrolobulare, cu tot cortegiul de modificări subsecvente.

Macroscopic, ficatul este mărit în volum şi greutate (hepatomegalie), cu marginea anterioară rotunjită, suprafaţa netedă, roşie-violacee. La secţionare, din venele destinse se scurge sânge negricios. Suprafaţa de secţiune este cel mai adesea pestriţă, cu puncte roşietice întunecate, repartizate uniform pe un fond palid sau galben-castaniu (ficat "muscad" - aspect similar miezului unei nuci exotice, nuca muscad/nucşoară).

Microscopic, iniţial se observă o simplă distensie a venulelor centrolobulare şi a sinusoidelor pericentrolobulare (care sunt pline cu hematii). Staza venoasă prelungită, cu hipoxia consecutivă, determină leziuni diferite în cele 3 zone lobulare concentrice, realizând aspectul de ficat "în cocardă". Vena centrolobulară apare mult dilatată, iar capilarele sinusoide, hiperemiate, confluează. Hepatocitele din zona centrolobulară, situate la distanţă de circulaţia arterială nutritivă (ramurile arterei hepatice din spaţiile porte), suferă procese degenerative, se atrofiază şi dispar, fiind substituite de sufuziuni hemoragice. În

hepatocitele zonei mediolobulare, tot ca o consecință a hipoxiei de stază, se acumulează grăsimi (steatoză micro- și macrovacuolară), în timp ce hepatocitele zonei exolobulare, aflate în imediata vecinătate a spațiului port, protejate prin aportul de sânge oxigenat din artera hepatică, își mențin aspectul normal.

Într-o etapă ulterioară, necroza hepatocitară se extinde și apar sufuziuni hemoragice masive. Este stadiul așa-zisului "ficat intervertit", în care spațiile porte și hepatocitele exolobulare (singurele rămase viabile) aparent centrează "noii lobuli" ai ficatului, stadiu ce corespunde marilor pusee de insuficiență cardiacă. După un interval de timp îndelungat, staza hepatică poate duce la îngroșarea pereților venelor centrolobulare și la fibroză pericentrolobulară, impregnată cu hemosiderină. Doar în cazurile extreme (ca durată a stazei hepatice, coroborată cu absența unui tratament adecvat al insuficienței cardiace, ca de exemplu în pericardita constrictivă, stenoza tricuspidiană), această fibroză va conduce la ciroză (denumită ciroză cardiacă).

Alte aspecte care întregesc tabloul clinic al ficatului de stază sunt: hepatalgia de efort (probabil ca o consecință a distensiei capsulei Glisson), palparea marginii anterioare a ficatului mult sub rebordul costal și sindromul biologic de citoliză cu creșterea transaminazelor serice.

Splina de stază este urmarea creșterii presiunii sângelui în vena portă și splenică, în contextul insuficienței cardiace drepte/globale sau în hipertensiunea portală din ciroza hepatică. Organul devine mărit în volum și greutate, tensionat, cu suprafața de secțiune violaceu-întunecată (sânge negricios pe suprafața de secțiune). În congestia pasivă de lungă durată se produce fibroza difuză a splinei, cu depuneri de hemosiderină și calcificarea focarelor vechi de hemoragie (corpusculii Gamna - Gandy). Creșterea volumului organului se însoțește uneori de hiperfuncția splinei - hipersplenism, cu tulburări hematologice.

(b) **Congestia pasivă localizată** se instalează în urma obliterării unui colector venos principal prin tromboză, compresiune produsă de tumori de vecinătate sau cicatrici fibroase, prin torsiunea mecanică a pediculului vascular al unui organ sau anomalii ale peretelui venos.

Leziunile produse sunt consecința directă a congestiei pasive, dar depind de organul afectat și de rapiditatea instalării tulburărilor vasculare. O obliterare venoasă rapidă poate fi urmată de necroza teritoriului drenat de vena respectivă - infarct. Obstrucția cronică, completă sau incompletă, stimulează dezvoltarea circulației venoase colaterale. Astfel, de exemplu în hipertensiunea portală din ciroza hepatică, apar dilatații varicoase ale rețelei venoase subcutanate (latero-abdominal și periombilical), hemoroizi (dilatația venelor canalului anal) și mai ales varice esofagiene a căror ruptură stă la originea hemoragiilor digestive superioare grave.

Un exemplu de congestie pasivă localizată este reprezentat de venele varicoase cu stagnarea prelungită a sângelui în capilarele și venele dilatate. Eritrocitele trec în țesutul celular subcutanat unde sunt descompuse și fagocitate,

fenomen însoțit de depunerea de pigment hemosiderinic care va imprima o culoare brună tegumentelor. Hipoxia locală prelungită împiedică procesul de vindecare a leziunilor determinate uneori de traumatisme minore, cu apariția ulcerelor tegumentare.

HEMORAGIA

Prin hemoragie înțelegem ieșirea sângelui în afara sistemului cardiovascular, fie în afara organismului **(hemoragii externe),** fie în spațiile nevasculare ale acestuia **(hemoragii interne),** prin întreruperea continuității pereților acestui sistem sau prin creșterea marcată a permeabilității capilarelor și venulelor.

Clasificarea hemoragiei se face în funcție de:
- *segmentele vasculare* implicate în producerea acesteia:
  - hemoragii capilare;
  - hemoragii venoase;
  - hemoragii arteriale;
  - hemoragii cardiace;
- *evoluție*:
  - hemoragie acută;
  - hemoragie cronică;
- *localizare*:
  - hemoragie externă (apare pe suprafața corpului);
  - hemoragie internă:
    - interstițială;
    - în cavități seroase;
    - în organe cavitare, cu posibilitatea exteriorizării ulterioare pe căi naturale.

Cauzele hemoragiilor pot fi sistematizate în**:**
a) *alterări localizate ale peretelui vascular*:
- traumatice: plăgi, contuzii, secționări, înțepări, fracturi etc;
- "spontane" (în absența traumatismelor): ateromatoză, arterite, flebite, anevrisme, erodări vasculare în contextul unor ulcerații ale tubului digestiv, varice etc.; acestea sunt favorizate de creșterea presiunii sângelui în artere și vene (de exemplu hemoragia cauzată de asocierea hipertensiunii arteriale cu boli ale arterelor – ateroscleroză sau anevrism);
b) *leziuni vasculare difuze*, asociate sau nu cu tulburări în coagularea sângelui – hemoragii prin diapedeza eritrocitelor (diateze hemoragice):

- creșterea permeabilității vaselor mici: staza cronică, efectul unor toxine bacteriene, agenți fizici, chimici etc.
- tulburarea mecanismului coagulării sângelui: fibrinoliză, terapie anticoagulantă, hemofilie, hipo- sau avitaminoze (K, C), hipo- sau afibrinogenemie, hipoprotrombinemie, trombocitopenie.

Forme anatomo-clinice de hemoragie:
- *externe* – hemoragiile apărute pe suprafața corpului (trebuie diferențiate de hemoragiile interne, produse în diverse cavități ale organismului și apoi exteriorizate pe căi naturale);
- *interne:*
  - interstițiale:
    - *peteșii* = hemoragii mici, punctiforme (1–2 mm), tegumentare sau conjunctivale, de origine capilară;
    - *purpură* = hemoragii spontane, tegumentare, ale mucoaselor sau seroaselor, cu dimensiuni între peteșii și echimoză (în general sub 1 cm);
    - *echimoză* = extravazate hematice difuze, mai ales tegumentare (superficiale), care își modifică succesiv culoarea, în urma dezintegrării hemoglobinei;
    - *hematom* = colecție de sânge coagulat într-un țesut moale, bine delimitată, care determină deformarea acestuia;
    - *apoplexie* = extravazat hematic masiv la nivelul unui viscer (mai ales la nivelul creierului sau utero-placentara).
  - în cavități seroase: hemopericard, hemotorax, hemoperitoneu, hemartroză, hematocel;
  - în organe cavitare și exteriorizate pe căi naturale, sub formă de:
    - epistaxis (hemoragie din fosele nazale);
    - hemoptizie (hemoragie pulmonară sau a căilor respiratorii eliminată prin tuse);
    - gingivoragie (hemoragie gingivală);
    - hematemeză (hemoragie a tubului digestiv eliminată prin vomă);
    - melenă (hemoragie a tubului digestiv eliminată prin scaun, sub formă de sânge digerat);
    - rectoragie (hemoragie a porțiunii terminale a tubului digestiv: rect și/sau canal anal);
    - hematurie (eliminarea de sânge prin urină);
    - menoragie (menstruație prelungită și abundentă);
    - metroragie (hemoragie uterină intermenstruală) etc.

Hemostaza (oprirea hemoragiei) se face spontan sau terapeutic. Hemostaza spontană (biologică) se realizează prin contracția vasului interesat (contracție mai eficientă în cazul arterelor, în special al celor de calibru mic) și prin formarea la locul leziunii a trombului de conglutinare (trombul primar trombocitar) și apoi a cheagului de sânge. Ulterior, cheagul de sânge se poate organiza, transformându-se într-o masă de țesut fibros, aderentă de marginile lipsei de substanță de la nivelul vasului.

Evoluția focarului hemoragic diferă în funcție de mărimea acestuia. În cazul hemoragiilor mici (peteșii, echimoze, purpură), componentele sângelui extravazat sunt degradate și/sau îndepărtate prin fagocitoză și drenaj limfatic și hematogen. Prin degradarea locală a hematiilor se eliberează hemoglobina al cărei fier este înglobat în macrofage sub formă de hemosiderină. Pigmentul rezidual este transformat prin oxidare, cu biligeneză locală, aceasta explicând virarea culorii echimozei de la roșu-violaceu, inițial, la albastru-violaceu, verzui, gălbui, cu revenirea în final la culoarea normală. Distrucțiile tisulare fiind minime, procesul se vindecă fără cicatrici sau cu cicatrici minuscule, uneori pigmentate datorită persistenței hemosiderinei.

În hematoamele voluminoase are loc resorbția și drenarea sângelui de la periferia colecției, în timp ce masa sa centrală, inaccesibilă macrofagelor și leucocitelor se retractează, se densifică și uneori se calcifică. La periferia hematomului proliferează o teacă de țesut conjunctiv, burată cu pigment hemosiderinic, formațiunea rezultată persistând nedefinit.

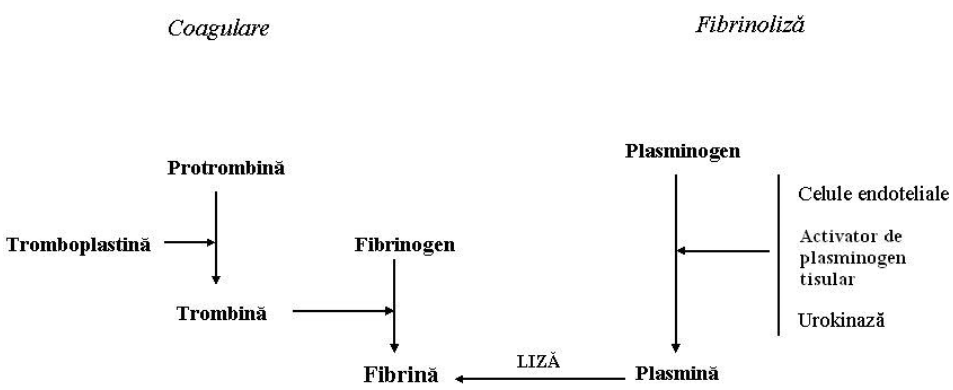
TROMBOZA

Tromboza se definește ca procesul formării în sistemul circulator, în timpul vieții, a unor mase solide sau semisolide denumite trombi, alcătuite din trombocite, fibrină și ceilalți constituenți ai sângelui. Tromboza este un proces patologic ce include în declanșarea și dezvoltarea lui un proces fiziologic, cel al coagulării sângelui. De aceea este foarte importantă diferențierea produsului trombozei, și anume a trombului, de cheagul de sânge care se formează în perioada de agonie sau post-mortem sau de cheagurile de sânge de la nivelul focarelor de hemoragie. Cheagurile care apar post-mortem pot fi confundate la autopsie cu trombii venoși, cu erori în diagnosticul anatomo-patologic. Cheagul de sânge (postmortem) prezintă o suprafață lucioasă, netedă, umedă, gelatinoasă, consistență elastică, cu două straturi – unul inferior, roșu-închis (prin sedimentarea hematiilor), și unul superior, gălbui („grasime de pui"). Cheagul este neaderent de peretele vasului și se extrage cu ușurință din lumen, în schimb **trombul** are suprafața neregulată, cu aspectul dunelor de nisip, este uscat, sfărâmicios și aderent de peretele vasului, cel puțin la nivelul locului inițial de formare.

Cauzele trombozei sunt reprezentate de trei categorii de modificări, numite "triada trombogenă a lui Virchow":
1) *leziuni ale endoteliului vascular* (ateromatoză, arterite, flebite, invazie tumorală, traumatisme), respectiv ale *endocardului* (infarct miocardic); aceste leziuni favorizează aderarea și agregarea trombocitelor, endoteliul (endocardul) fiind în mod normal o suprafață antitrombogenă;
2) *încetinirea circulației sângelui și vârtejurile fluxului sanguin*, cauzate de deformarea pereților vasculari și/sau a valvulelor venoase etc. Situația extremă, când staza circulatorie determină tromboza, se întâlnește la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale abdominale, la cei la care apar compresiuni pe sistemul venos sau la pacienții imobilizați la pat, când este anulat unul dintre factorii importanți ai întoarcerii venoase: pompa musculară a membrelor inferioare;
3) modificările compoziției sângelui – hipercoagulabilitatea: ereditară (factor V Leiden, mutații ale genei protrombinei, deficit de antitrombină, proteină C sau S) sau dobândită (trombocitopenie indusă de heparină, cancer, sarcină, contraceptive orale, imobilizare, vârstă înaintată), cu creșterea numărului și adezivității trombocitelor și a factorilor procoagulanți.

Mecanismul formării trombilor

Coagularea sângelui (fibrinogen → fibrină) este implicată în geneza majorității trombilor, dar compoziția intimă a unui tromb depinde în mare măsură de viteza sângelui în segmentul vascular respectiv. În cazul venelor se produc următoarele etape succesive: trombocitele aderă de suprafața endoteliului lezat și între ele; factorul tisular (tromboplastina tisulară), expus de celulele peretelui vascular, leagă și activează factorul VII și declanșează coagularea, iar trombina generată pe suprafața trombocitelor activate transformă fibrinogenul în rețeaua de fibrină formându-se trombul alb trombocitar (trombocite + filamente de fibrină) ce proemină în lumenul vascular (vezi figura următoare);
- viteza de circulație a sângelui fiind scăzută (regim hemodinamic venos), hematiile și leucocitele sunt încorporate în rețeaua de fibrină, astfel încât trombul parietal de conglutinare se amplifică printr-un tromb de coagulare și lumenul vasului este obstruat complet. Trombul, inițial parietal, s-a complicat, rezultând un tromb mixt obliterant;
- trombul obliterant cauzează oprirea circulației sângelui, iar coloana de sânge stagnantă coagulează până la nivelul venelor tributare, unde circulația a rămas activă; însă, la acest nivel, se depun alte trombocite pe capătul rugos al trombului roșu (suprafață intens trombogenă) constituindu-se un nou tromb alb care determină stagnarea unei noi coloane de sânge până la primul confluent venos. În acest mod, trombul se poate propaga pe distanțe mari, de exemplu, de la nivelul venelor gambei până la nivelul venelor femurale sau iliace. Rezultatul este formarea unui tromb mixt cu straturi alternante de tromb alb, trombocitar, și de tromb roșu, bogat în hematii (liniile Zahn, prezente doar în trombii formați în sânge circulant).



Mecanismul coagulării şi al fibrinolizei.

Clasificarea trombilor (varietăţi de trombi):

1. *trombul alb* (trombocitar, trombul de conglutinare) este alcătuit din trombocite şi o cantitate variabilă de filamente de fibrină. Se dezvoltă în condiţiile unei circulaţii sanguine rapide (mai ales în artere) şi poate fi mural (parietal) sau ocluziv, mai ales în arterele de calibru mediu (coronare, cerebrale).

2. *trombul roşu* (de coagulare, fibrino-cruoric) se formează prin coagularea în bloc a sângelui stagnant într-un segment vascular, mai ales în vene. El porneşte de la un mic agregat de trombocite care iniţiază procesul de coagulare a sângelui. Trombul, de regulă obstructiv, aderă de pereţii vasului pe toată circumferinţa sa. În constituţia trombului roşu intră în proporţii variabile fibrină, hematii, leucocite şi trombocite.

3. *trombul mixt* sau *laminat* constă din straturi alternante de trombi roşii şi albi şi poate fi observat în vene şi în pungile anevrismale.

4. *trombul fibrinos* este întâlnit la nivelul capilarelor în cursul sindromului coagulării intravasculare diseminate, fiind compus dintr-o reţea de filamente de fibrină.

un caz particular este reprezentat de"trombul" agonal;* acesta se formează în ultimele minute de viaţă, când moartea survine lent, este constituit din mase de fibrină, este galben sau rozat, cu suprafaţa lucioasă, cu aspect în şirag şi se întinde de la vârful ventriculului, de care este ataşat, până la orificiul valvular.

Forme anatomo-clinice de tromboză

1. Tromboza cardiacă apare ca o consecinţă a leziunilor endocardului şi/sau perturbării circulaţiei intracardiace a sângelui. Este importantă diferenţierea trombilor intracardiaci parietali, care sunt aderenţi de endocard, rugoşi, duri, faţă de cheagurile postmortale, întâlnite adeseori la necropsie şi care nu sunt aderente la endocard, suprafaţa lor este netedă, lucioasă, iar consistenţa scăzută.

În funcție de nivelul unde se produce, tromboza cardiacă este subclasificată în:

- *atrială*, cu trombi mari, roșii sau trombi mici, albi, globuloși. Cauze: fibrilația atrială care complică o stenoză mitrală, dar și independent de anomalia valvulară, determină încetinirea circulației sângelui, astfel încât predispune la formarea de trombi murali în atriul stâng;
- *ventriculară*, mai frecventă în ventriculul stâng, cu trombi albi sau roșii. Cauze: infarctul miocardic acut, anevrismul cardiac (sechela unui infarct miocardic), cardiomiopatiile (mai ales cea dilatativă). În cursul infarctului miocardic se pot forma, în ventriculul stâng, trombi murali aderenți zonei de miocard necrozat. În procesul de trombogeneză sunt incriminate alterarea endocardului, imobilitatea zonei de miocard afectat și eliberarea de tromboplastină tisulară din țesutul necrozat. Cardiomiopatiile, boli primare ale miocardului, pot sta la originea unor tromboze parietale ale ventriculului stâng. Cauzele acestor tromboze sunt prezumtiv legate de alterările endocardului și de tulburările hemodinamice datorate scăderii contractilității miocardului;
- *valvulară*, din endocardite – inflamații ale endocardului valvelor cardiace, mai frecvent mitrală sau aortică (endocardita bacteriană, cu trombi mari, micști, friabili; endocardita reumatismală, în care trombii sunt mici, palizi, cenușii; endocardita marantică, din stările de hipercoagulabilitate, cu trombi mari, friabili).

Complicația majoră a trombozei cardiace (indiferent dacă aceasta este atrială, ventriculară sau valvulară) o constituie mobilizarea trombului sau a fragmentelor de tromb în torentul circulator (embolizarea).

2. Tromboza arterială presupune leziuni ale peretelui vascular (din cauza circulației rapide a sângelui, tromboza arterelor este foarte rară în absența alterărilor locale endoteliale). Cauzele trombozei arteriale sunt: ateromatoza, dilatațiile anevrismale, mai rareori arteritele, traumatismele și hipertensiunea arterială malignă. În arterele de calibru mare (de exemplu aorta), trombii sunt albi, trombocitari la suprafața plăcilor de aterom sau micști, lamelați în pungile anevrismale. În arterele mijlocii (de exemplu: arterele coronare, cerebrale medii) se întâlnesc mai frecvent trombi micști. Principalele complicații ale trombozei arteriale sunt: obstrucția completă a lumenului vascular cu infarctizarea teritoriului irigat de artera respectivă și desprinderea trombilor sau a unor fragmente din aceștia și vehicularea în torentul circulator sub formă de emboli.

3. Tromboza venoasă. Ca urmare a curgerii mai lente a sângelui în vene, acestea sunt sediul obișnuit al trombozei. Intervin totodată factori predispozanți locali, ca de exemplu îngroșarea fibroasă a peretelui venos, invazia sau compresiunea printr-o tumoră, inflamația venei (flebita) de cauză necunoscută sau prin infecție bacteriană piogenă. Tromboza unei vene inflamate este etichetată cu termenul de *tromboflebită*. De cele mai multe ori însă, nu se poate demonstra o leziune locală predispozantă și în aceste cazuri termenul de

flebotromboză pare cel mai adecvat. Acești termeni sunt însă înlocuiți tot mai mult cu expresia „*tromboză venoasă profundă”* care este indicată în special pentru tromboza sistemului venos profund al membrelor inferioare.

Între condițiile care favorizează dezvoltarea trombozei venoase profunde sunt de reținut:

- staza (insuficiența cardiacă, insuficiența venoasă cronică, imobilizarea postoperatorie, repausul prelungit la pat);
- alterările peretelui venos (traumatisme, intervenții chirurgicale, nașteri laborioase);
- hipercoagulabilitatea sângelui (anticoncepționale orale, malnutriție, infecții debilitante severe, boli cașectizante, cancer);
- vârsta înaintată;
- anemia falciformă.

În majoritatea cazurilor (peste 90%), tromboza venoasă interesează venele profunde ale membrelor inferioare, cei mai mulți trombi debutând într-o vână mică a mușchilor gambei, de obicei în sinusurile de deasupra valvulelor venoase, putându-se extinde apoi până în vena femurală, iliacă și, mai rareori, chiar în vena cavă inferioară.

Trombii mici formați în venele gambei rămân adeseori asimptomatici. Tromboza ocluzivă a venelor femurale sau iliace este urmată de cele mai multe ori de congestia, edemul și cianoza membrului inferior respectiv. La 20–50% dintre pacienți, funcția valvulelor venoase rămâne compromisă după tromboză, dezvoltându-se insuficiența venoasă cronică (sindromul posttrombotic) cu pigmentația, edemul și induratia tegumentelor, urmată adeseori de ulcerații cronice trenante, greu de tratat. Complicațiile trombozei venoase sunt obstrucția venoasă, edemul, precum și mobilizarea trombilor (embolizarea).

4. Tromboza capilară. Tromboza capilarelor se observă în inflamația acută și este cauzată de alterările endoteliului și hemoconcentrație. Trombii sunt compuși mai ales din pachete (fișicuri) de hematii. În capilare se pot întâlni însă și trombi fibrinoși, în sindromul coagulării intravasculare diseminate.

Modalitățile evolutive ale trombilor

1. Retracția trombului față de peretele vascular poate permite reluarea circulației sângelui prin spațiul creat între masa trombului retractat și peretele vascular (*recanalizare* unicanalară). Canalul apărut este însă de obicei repede blocat printr-un tromb secundar (supraadăugat celui retractat).

2. Tromboliza spontană, sub acțiunea plasminogenului plasmatic activat (plasmină) care degradează fibrina, rămâne o modalitate evolutivă variabilă de la caz la caz. Efecte similare pot fi obținute prin utilizarea substanțelor trombolitice (activatorul tisular al plasminogenului, streptokinază, urokinază), a căror eficiență scade pe măsură ce trombul se maturează; fereastra terapeutică depinde de teritoriu (în general până la 4,5 ore în AVC ischemic, sub

12 ore în infarctul miocardic acut, de preferat sub 48 de ore – cu beneficiu până la 14 zile – în embolia pulmonară). Trombii vechi, cu fibrină intens polimerizată, devin rezistenți la fibrinoliză (spontană și/sau medicamentoasă).

3. Persistența și organizarea trombului este modalitatea evolutivă obișnuită, indiferent de localizarea procesului și se face fie prin *organizarea* sa *conjunctivo-vasculară* (prin țesut de granulație), fie prin *transformarea hialină* a trombului.

Organizarea prin țesut de granulație se derulează în mai multe etape. În prima fază a acestei organizări are loc resorbția progresivă a elementelor cheagului fibrino-cruoric, prin intervenția monocitelor din sângele circulant care au pătruns în masa trombului și a histio-macrofagelor din țesutul vecin. În faza următoare, trombul este înlocuit treptat prin țesut de granulație alcătuit din fibroblaste, fibre de colagen și capilare de neoformație. Fibroblastele provin din celulele musculare netede ale mediei vasului, celule care își pierd proprietățile contractile, migrează în masa trombului și dobândesc o intensă capacitate de sinteză a fibrelor de colagen (celule conjunctive multipotente - miofibroblaste). Sursa de neocapilare o constituie vasele nutritive adventiciale (*vasa vasorum*) care înaintează în tromb sub formă de muguri și se organizează treptat ca o veritabilă rețea vasculară. Aceasta se diferențiază în capilare, arteriole și venule și se pune în contact cu lumenul vascular proximal și respectiv distal de tromb, realizând o repermeabilizare a trombului (recanalizare multicanalară). În mod obișnuit însă, organizarea conjunctivă duce, în cazul trombozei obliterante, la obstrucția definitivă a lumenului vascular.

În cazul *transformării hialine*, rețeaua de fibrină a trombului își pierde structura și se transformă într-o masă amorfă, omogenă, eozinofilă. Trombul hialinizat poate persista timp indefinit sub această formă. Se transformă hialin mai ales trombii murali dezvoltați în cavitățile cordului sau în pereții pungilor anevrismale.

Un tromb organizat se poate cu timpul calcifica/pietrifica (flebolit, arteriolit). Trombii murali din arterele mari sunt uneori acoperiți de endoteliu și încorporați în peretele vascular (jucând, potrivit unor ipoteze, un rol în formarea plăcilor de aterom).

4. Mobilizarea trombului = embolizarea, este un fenomen clinic foarte important, prin care trombul sau fragmente de tromb se pot desprinde și apoi este / sunt vehiculate în torentul sanguin. Embolizarea survine mai ales în trombozele recente. Organizarea trombului diminuează pericolul migrării acestuia.

5. Supurația trombului (dezintegrarea septică) se întâlnește foarte rar.

6. În unele cazuri tromboza poate avea un *efect benefic local:* previne hemoragia în cazul vaselor ulcerate sau întârzie ruptura peretelui unui anevrism.

EMBOLIA

Termenul de embolie indică transportul în circulația sanguină și/sau limfatică a unui material insolubil sau greu solubil, denumit *embol,* care poate obstrua lumenul vascular. Embolii pot fi, în funcție de starea lor de agregare:

- ***emboli solizi***: trombi și fragmente de trombi (situația cea mai frecventă), material desprins din plăcile ulcerate de aterom, grupuri de celule tumorale maligne, colonii microbiene înglobate în fibrină sau în material necrotic, grupuri de hepatocite, de megacariocite, fragmente de vilozități coriale placentare, larve/paraziți (*Taenia echinococcus*) etc.;
- ***emboli lichizi***: picături de grăsime, picături de lichid amniotic;
- ***emboli gazoși***: bule de aer, bule de azot.

După *sensul* circulației embolului, vorbim de *embolia directă*, când embolul este împins în sensul circulației sângelui sau limfei, *embolia retrogradă*, când acesta se deplasează în sens invers circulației și *embolia paradoxală*, o situație de excepție, legată de un foramen ovale patent (prezent la circa un sfert dintre adulți) sau, mai rar, de un defect septal atrial ori ventricular, care permite trecerea directă a embolului din atriul drept în atriul stâng (scurtcircuitând circulația pulmonară), ajungând astfel în circulația arterială sistemică. Deoarece, în mod normal, presiunea sângelui de la nivelul atriului stâng este mai mare decât cea din atriul drept, această situație de embolie paradoxală se poate manifesta în conjuncție cu anomaliile cardiace cu șunt dreapta-stânga sau atunci când presiunea din atriul drept crește tranzitoriu (tuse, manevră Valsalva, embolie pulmonară) (detalii în capitolul de patologie a aparatului cardio-vascular din Patologia specială).

Consecințele emboliei sunt diferite în funcție de natura, volumul și sediul emboliei (sectorul vascular interesat). În *embolia directă* (majoritatea covârșitoare a cazurilor), embolii, adesea trombi sau fragmente de trombi, cu punct de plecare în circulația venoasă, se opresc în arterele pulmonare din mica circulație (trombembolism pulmonar). Embolii cu originea în inima stângă (trombi murali intracardiaci sau de la nivelul valvelor) sau în aortă (în pungi anevrismale sau la nivelul plăcilor de aterom ale aortei sau ale arterelor mari) ajung în circulația arterială sistemică (de exemplu circulația cerebrală, renală, splenică, mezenterică, femurală). Embolii gazoși și lichizi, datorită plasticității lor, pot traversa plămânul trecând astfel în circulația arterială sistemică. Embolii determină obliterarea parțială sau totală a vaselor producând ischemie, infarcte, bacteriemii, septicemii sau abcese metastatice (în cazul embolilor infectați). Embolia prin celule canceroase constituie principala cale de producere a localizărilor secundare (metastaze canceroase), cu generalizarea procesului neoplazic malign.

Embolia prin emboli solizi este produsă, cel mai adesea, prin mobilizarea trombilor şi a fragmentelor de trombi. În cadrul acesteia, de maximă importanţă (anatomo-clinică şi terapeutică) este ***trombembolismul pulmonar.*** Marea majoritate a embolilor pulmonari (90%) provin din trombi formaţi în venele profunde ale membrelor inferioare, iar cei mai mulţi emboli fatali îşi au originea în venele ilio-femurale. Semnele clinice ale trombozei venoase profunde sunt însă prezente doar la jumătate dintre bolnavii cu fenomene de trombembolism. Sistemul cav superior este numai rareori sursă a trombemboliei.

Manifestările clinice ale embolismului pulmonar sunt variate, în relaţie cu dimensiunea embolului, cu starea de sănătate a pacientului (mai ales parametrii funcţionali respiratori) şi cu forma acută sau cronică a emboliei. Vom întâlni astfel emboli pulmonari mici asimptomatici, emboli care produc stări de dispnee tranzitorie, infarct pulmonar sau colaps cardio-vascular cu moarte subită.

Embolismul pulmonar masiv cu moarte subită este o complicaţie postoperatorie de temut, declanşată la primele încercări de mobilizare a bolnavului, activitatea musculară provocând desprinderea unui tromb format într-o venă profundă a membrului inferior. Acesta rămâne o cauză importantă de deces după intervenţiile chirurgicale majore (ortopedice, urologice, abdominale), după naşteri dificile şi, de asemenea, în cazul bolilor cardiace şi pulmonare cronice şi la bolnavii imobilizaţi timp îndelungat, din motive diverse.

Un embol pulmonar masiv obstruează adesea bifurcaţia arterei pulmonare cu blocarea circulaţiei spre cei doi plămâni. Însă, emboli mai mici, dar cu efect fatal, pot fi găsiţi şi numai într-una din ramurile arterei pulmonare (dreaptă sau stângă) sau în mai multe din ramificaţiile primare şi secundare ale acestor artere. Obstrucţia a mai mult de jumătate din arborele arterial pulmonar este urmată de regulă de şoc şi deces în câteva minute. Consecinţele hemodinamice ale embolismului pulmonar masiv apar ca rezultat al insuficienţei acute a ventriculului drept, prin blocarea circulaţiei arteriale pulmonare şi al umplerii insuficiente a ventriculului stâng (ventriculul drept dilatat împinge septul interventricular spre stânga), determinând instalarea bruscă a şocului cardiogen.

Embolii mici nu sunt de obicei fatali. Ei se opresc în ramurile periferice ale arterelor pulmonare şi într-un număr redus de cazuri (15-20% din totalitatea embolilor pulmonari) produc infarcte pulmonare. Acestea se produc, de obicei, în contextul unei insuficienţe cardiace congestive, al unor boli pulmonare cronice sau al aterosclerozei aortei (cu scăderea fluxului sanguin către arterele bronşice), în condiţii normale, dubla circulaţie pulmonară protejând faţă de necroza ischemică (infarctizare).

Datorită acestei duble circulaţii, este posibilă suplinirea, într-o măsură rezonabilă (sub 50% din arborele arterial pulmonar periferic obstruat), a circulaţiei sanguine prin arterele pulmonare periferice de către ramurile arterelor bronşice, marea majoritate a embolilor pulmonari mici nu produc infarcte (uneori ei determină un sindrom clinic manifestat prin dispnee, tuse, durere toracică şi hipotensiune, denumit ”infarct incomplet”). Într-un procent mic de cazuri (3%),

embolii pulmonari recurenți produc hipertensiune pulmonară prin blocarea mecanică subocluzivă a patului arterial urmată de organizarea conjunctivă și îngustarea progresivă a lumenului. În aceste condiții, vasoconstricția reflexă și constricția bronhiilor, cauzate de eliberarea de substanțe vasoactive, pot contribui la reducerea capacității funcționale pulmonare.

Embolia gazoasă. *Aerul* poate pătrunde în circulația venoasă în cursul traumatismelor cervicale cu deschiderea venei jugulare, cu ocazia toracocentezelor, în dilacerări ale venelor prin invazie tumorală, în cursul hemodializelor, în timpul nașterilor sau avortului etc. Bulele mici de aer circulant au în general consecințe minore, dar cantitățile între 100 - 300 ml de aer (în funcție de viteza de intrare a aerului în sistemul circulator și de apropierea acestuia de organele vitale) sunt simptomatice, chiar fatale (moarte subită). Bulele de aer au tendința să conflueze, blocând mecanic fluxul sanguin în inima dreaptă, în sistemul arterial pulmonar sau cerebral sau pot declanșa procesul de coagulare intravasculară diseminată.

Persoanele care, ocupațional sau recreațional, suportă presiuni subacvatice crescute, inhalează un amestec de gaze ce combină oxigen, azot, hidrogen, heliu sau argon în proporții variabile, în funcție de scopul scufundării subacvatice (tehnic, militar, comercial sau ca hobby). În cazul decompresiei bruște, pot prezenta embolie prin *bule de azot*. În timpul coborârii la adâncime are loc dizolvarea azotului și heliului în fluidele organismului. Dacă revenirea la suprafața apei se face prea rapid (decompresie brutală), la nivelul circulației periferice și a țesuturilor se acumulează bule de gaz (la fel ca bulele de gaz dintr-o sticlă de șampanie) care pot obstrua vasele sanguine, mai ales de la nivelul măduvei spinării și oaselor. Distinctă de boala de decompresie este embolia gazoasă arterială, produsă prin barotraumă pulmonară (ruptură alveolară) la ascensiunea rapidă; după înec, aceasta este una dintre principalele cauze de deces la scafandri.

Embolia prin lichid amniotic este o complicație rară, dar adesea fatală, cu o mortalitate raportată istoric de până la 80% (în seriile recente, circa 11–37%). Se poate produce în timpul unor nașteri laborioase, când picăturile de lichid amniotic pătrund în circulația maternă prin venele uterine deschise. În aceste cazuri, vasele pulmonare conțin elemente din lichidul amniotic (firișoare de păr și celule epiteliale scuamoase desprinse de pe tegumentul fătului). Decesul mamei se produce prin colaps cardiopulmonar, consecința activării sistemului imun înnăscut și a coagulării de către componentele lichidului amniotic (reacție anafilactoidă); circa jumătate dintre paciente dezvoltă coagulopatie de consum (CID).

Embolia grasă. Traumatismele severe care interesează țesutul adipos, ca de exemplu cele din fracturile osoase, pot favoriza pătrunderea de picături de grăsime din măduva galbenă a oaselor în vasele dilacerate (vene, capilare). În majoritatea cazurilor embolia grasă rămâne inaparentă clinic. Când cantitatea de

grăsime pătrunsă în circulație este însă mare, fenomenul este marcat prin dezvoltarea după 1 - 3 zile de la traumatism a *sindromului emboliei grase,* manifestat prin: peteșii, febră, dispnee, tahicardie, confuzie mentală și uneori cianoză, comă și deces. Aceste manifestări sunt cauzate, în principal, de hipoxia rezultată din embolia grasă pulmonară complicată cu edem și hemoragie. Mecanismul este dublu: obstrucția mecanică a microcirculației de către picăturile de grăsime și leziunea endotelială biochimică produsă de acizii grași liberi eliberați din acestea. La necropsie se evidențiază numeroase picături de grăsime în vasele mici din plămâni, creier și uneori și din alte organe (rinichi, piele). Leziunile cerebrale sunt reprezentate de edem, hemoragii punctiforme și ocazional microinfarcte.

Alți emboli. Embolii formați din grupuri de celule tumorale duc la dezvoltarea tumorilor secundare (metastaze). Embolii septici pot fi cauza abceselor metastatice multiple sau a anevrismelor așa-zis micotice (anevrismul este format prin infecția bacteriană a peretelui arterial, neavând legătură cu microorganismele fungice). Embolii formați din celule parenchimatoase - megacariocite din măduva roșie (în infecții severe), celule sincițiale placentare, celule hepatice (după rupturi ale ficatului) - sunt de cele mai multe ori dezintegrați în circulația sanguină, fără efecte clinice serioase.

ISCHEMIA

Ischemia (anemia locală) este rezultatul încetinirii sau al reducerii extreme a irigației sanguine într-o zonă tisulară. Cauza cea mai frecventă a ischemiei este obstrucția, completă sau parțială, a unei artere nutritive, prin tromboză, embolie, leziuni ateromatoase, arteriopatii neateromatoase, invazie tumorală, compresiuni date de tumori de vecinătate, de bride aderențiale retractile, de pansamente compresive sau aparate gipsate prea strânse, spasme vasculare persistente, răsucirea unui organ în jurul pedicului său vascular, hipotensiunea arterială etc.

Consecințele sunt cu atât mai severe cu cât obstrucția este situată mai proximal pe trunchiul arterial și se instalează mai rapid.

Este de remarcat faptul că leziuni arteriale identice pot antrena alterări viscerale (tisulare) foarte diferite. Între factorii care ar putea explica aceste diferențe sunt de notat:

- sensibilitatea la lipsa de oxigen (se știe că epiteliile sunt mult mai sensibile la anoxie decât țesuturile conjunctive; printre viscerele cele mai vulnerabile amintim creierul, miocardul, ficatul);

- starea funcțională a țesutului interesat (țesuturile active sunt mai sensibile la anoxie din cauza necesităților lor metabolice crescute);

- arhitectura vasculară, căreia îi revine un rol esențial în dezvoltarea circulației colaterale. Astfel, la nivelul stomacului și intestinului, dispoziția în

arcade a vaselor favorizează dezvoltarea circulației de suplinire, în timp ce în organele cu circulație terminală, cum sunt miocardul, rinichiul, splina sau retina, obstrucția unei artere este urmată de ischemia și necroza teritoriului deservit de aceasta (infarct anemic). Pentru organele cu dublă circulație (ficat, plămân), după obstrucția unui vas funcțional (venă portă, respectiv, arteră pulmonară), teritoriului ischemiat îi poate fi asigurată uneori o irigație suficientă prin vasele nutritive (artera hepatică, respectiv arterele bronșice). În cazul plămânului, de cele mai multe ori însă, zona ischemiată este inundată cu sângele adus de către arterele bronșice constituindu-se un infarct hemoragic. Pe lângă acești factori legați de dispozitivul vascular anatomic, trebuie avută în vedere circulația colaterală, care se poate dezvolta în timpul vieții. S-a observat astfel la unele persoane existența unei circulații anastomotice nu numai între ramuri ale arterelor coronare, dar și între acestea și ramuri ale arterelor bronșice sau mediastinale, circulație care poate avea un efect protector, deloc neglijabil, pentru zonele tisulare respective.

Leziunile tisulare din zona de ischemie se instalează gradat, primele modificări fiind de natură biochimică: amplificarea glicolizei cu scăderea glicogenului celular, creșterea concentrației ionilor de H^+. Survin apoi (după circa 5 minute) alterări vizibile doar la microscopul electronic: tumefierea mitocondriilor cu ștergerea cristelor, vacuolizarea reticulului endoplasmatic, edem celular. După un timp (circa 10 minute) se remarcă perturbări histo-enzimatice ca urmare a diminuării enzimelor mitocondriale ale ciclului Krebs și ale lanțurilor transportoare.

Leziunile vizibile la microscopul optic apar mai tardiv și se exprimă inițial prin pierderea omogenității citoplasmei asociată adesea cu steatoză microvacuolară, urmată, după câteva ore de ischemie (interval variabil în funcție de susceptibilitatea tisulară la hipoxie/anoxie), de instalarea necrozei de coagulare: citoplasma redevine omogenă, eozinofilă, cu păstrarea siluetelor celulare și cu dispariția nucleului.

Alterările biochimice, cele ultrastructurale și modificările histo-enzimatice foarte precoce pot fi reversibile. Primele alterări vizibile în microscopia optică (tumefiere, vacuolizare, steatoză microvacuolară) sunt încă reversibile; ireversibilitatea este marcată de leziunile nucleare (picnoză, cariorexis, carioliză) și de eozinofilia citoplasmatică a necrozei de coagulare.

Evolutiv vom distinge *ischemia acută*, urmată de necroza țesutului afectat (infarct) și *ischemia cronică*, ducând la atrofia elementelor parenchimatoase cu fibroză interstițială de substituție.

INFARCTUL

Infarctul se definește ca o zonă circumscrisă de necroză, vizibilă macroscopic, produsă prin întreruperea brutală a irigației sanguine. Acesta reprezintă cea mai zgomotoasă manifestare a ischemiei acute. În majoritatea cazurilor infarctul este o consecință a obstrucției arteriale complete (de cauze multiple - vezi ischemia). Numai rareori el se poate instala în urma unei obstrucții venoase (infarctul venos).

Aspectul macroscopic și microscopic al infarctului variază în funcție de localizare și vechime. Obstrucția unei artere este urmată curând de tumefierea și congestia teritoriului pe care aceasta îl irigă, pentru ca în perioada imediat următoare să se contureze una dintre cele două forme posibile de infarct: ***infarctul alb*** (anemic), respectiv ***infarctul roșu*** (hemoragic). Forma infarctului, reproducând configurația teritoriului de distribuție al arterei obstruate este în general conică (triunghiulară pe secțiune) cu baza la periferia organului și cu vârful spre hil, pe direcția arterei afectate. Infarctul miocardic are formă neregulată.

Infarctul alb (anemic) se dezvoltă în organe cu circulație terminală: miocard, rinichi, retină, splină. Gangrena uscată a piciorului, consecință a ocluziei arteriale și întâlnită adesea în diabetul zaharat, este de fapt un infarct alb extins.

Infarctul devine vizibil *macroscopic* numai după 6-8 ore de la producerea accidentului ischemic, sub forma unei zone hiperemiate (roșietică), ușor tumefiată, cu consistența puțin scăzută. În primele 6 - 8 ore leziunea este inaparentă macroscopic și microscopic cu tehnicile convenționale. Această etapă corespunde alterărilor metabolice reversibile amintite în cadrul ischemiei. Modificările morfologice sunt histo-enzimatice și ultrastructurale.

În primele 2 zile, după hiperemia inițială, zona de infarct se conturează tot mai net ca o masă necrotică moale, albicioasă-gălbuie, adesea marcată la periferie printr-un lizereu congestiv subțire (contur roșietic, consecință a hiperemiei și microhemoragiei în țesutul sănătos de vecinătate). *Microscopic* se remarcă *necroza de coagulare* a țesutului infarctizat, care este o necroză structurată, deoarece se mai recunosc siluetele structurilor locale (ca într-un desen șters cu guma). Citoplasma celulelor este omogenă sau foarte fin granulară, eozinofilă, iar nucleii sunt picnotici, fragmentați sau lizați (dispăruți). În infarctul cerebral se produce o necroză de un tip particular, *necroza de lichefacție (de colicvație)*, o necroză astructurată, produsă prin digestia enzimatică (enzime lizozomale) a țesutului necrozat (vezi capitolul Necroza). O necroză astructurată se poate întâlni și în infarctul miocardic în care s-a produs digestia materialului necrotic sub acțiunea enzimelor proteolitice leucocitare (miomalacie). Procesul de necroză se asociază cu modificări inflamatorii acute (edem, hiperemie, infiltrat granulocitar neutrofil, extravazări hematice), care predomină la limita dintre

țesutul necrozat și cel sănătos din jur și care apar ca răspuns al acestuia din urmă la substanțele toxice difuzate din zona de necroză *(inflamația de demarcație).*

În etapa următoare, între 48 de ore și 7 zile, infarctul se izolează ca un veritabil sechestru necrotic. *Microscopic*, leziunile sunt dominate de procesul inflamator în cadrul căruia polimorfonuclearele neutrofile sunt înlocuite prin macrofage care participă la resorbția materialului necrotic.

Ultima fază în evoluția infarctului (în săptămâna a doua - a treia) se termină prin formarea unei cicatrici albicioase, mai întâi moale și apoi dură, retractată. Aceasta este faza de organizare conjunctivă care începe la periferia infarctului și constă, microscopic, în proliferarea de fibroblaste, fibre colagene și capilare de neoformație, constituindu-se astfel țesutul de granulație. *Macroscopic,* acesta apare ca o bandă roșie-vie la periferia infarctului, țesut care se substituie treptat masei necrotice. În săptămânile următoare, țesutul de granulație (care este un țesut conjunctiv tânăr) se maturează în țesut conjunctiv fibros cicatricial, prin reducerea numărului celulelor și a vaselor sanguine și prin îmbogățirea în fibre colagene. Cicatricea post-infarct reproduce în general forma infarctului, fiind însă mai retractată.

Infarctul roșu (hemoragic), care se poate forma atât prin obstrucție arterială cât și venoasă, este caracterizat tot prin necroză de coagulare, dar se deosebește de infarctul anemic prin îmbibarea cu sânge a zonei necrozate, sânge adus de către arterele și venele adiacente. Asemenea infarcte se întâlnesc în:

- organele cu o singură cale de drenaj venos, când aceasta este obstruată (de exemplu, în cazul torsiunii ovarului sau a testicolului);
- organele cu circulație dublă, ca de exemplu plămânul și ficatul;
- organele cu circulație colaterală bogată cum este intestinul subțire, permițând curgerea sângelui, din vasele sanguine neobstruate, în focarul necrotic (acest aport sanguin nu este suficient pentru salvarea țesutului ischemic);
- organele cu textura parenchimatoasă laxă/buretoasă, cum este plămânul, laxitate care permite sângelui să se acumuleze în zona infarctizată;
- țesuturile anterior congestionate prin încetinirea fluxului venos;
- țesuturile reperfuzate, atunci când fluxul sanguin este restabilit la nivelul unui țesut necrozat (prin fragmentarea unui embol ocluziv – spontan sau terapeutic și/sau prin reușita intervenției de angioplastie percutanată transluminală a leziunii trombotice, cu sau fără implantarea de stent vascular, în cazul infarctului miocardic sau a bolii arteriale periferice, de exemplu).

Macroscopic, după 6-8 ore de la producere, infarctul hemoragic apare bine delimitat, dur, roșu-întunecat.

Microscopic, și în acest caz, reacțiile inflamatorii acute sunt net vizibile după câteva zile de evoluție, mai ales la periferia infarctului. Resturile celulare sunt fagocitate și digerate de polimorfonucleare și, mai apoi, de către macrofage.

Ca urmare a numărului mare de macrofage încărcate cu hemosiderină pe care le conține, cicatricea post-infarct are culoare brun-ruginie.

Infarctul septic rezultă în urma infecției cu germeni piogeni a țesutului necrozat. Infarctul pulmonar este infectat de către bacteriile inhalate, prin susceptibilitatea crescută a materialului necrotic la infecții. Uneori embolii care produc infarctul conțin colonii microbiene (de exemplu în endocardita bacteriană). Infarctul septic se poate transforma într-un veritabil abces.

Infarctul venos este o zonă de necroză hemoragică determinată de un obstacol venos (compresiune, tromboză venoasă). Obstrucția unei vene produce rareori oprirea circulației sângelui în teritoriul drenat de către vena respectivă. Aceasta se explică prin existența a numeroase colaterale venoase, prin faptul că tromboza venelor organelor interne este rară și prin aceea că embolii nu obliterează în general venele (exceptând cazurile de embolie retrogradă).

Infarctul venos apare ca un focar tumefiat, edemațiat, îmbibat cu sânge, mai puțin bine delimitat. Evoluția se face, ca și în cazul infarctului hemoragic, spre cicatrizare (cicatrice impregnată cu pigment hemosiderinic) și mai rareori spre supurație sau transformare chistică.

Exemple de infarct venos sunt: infarctul intestinal, produs prin tromboza venei mezenterice extinsă și la tributarele sale, respectiv infarctul venos hepatic, apărut în urma obstrucției venelor suprahepatice, prin extinderea la nivelul lor a unui cancer hepatic.

Infarcte cu localizări speciale

Infarctul miocardic ocupă un loc important în morbiditatea și mortalitatea generală fiind cauzat, în marea majoritate a cazurilor, de ateroscleroza coronariană. Este un infarct alb, cu localizare subendocardică sau transmurală (afectând toată grosimea miocardului), uneori foarte extins. Infarctele întinse sunt cauza insuficienței cardiace și a șocului cardiogen. În faza evolutivă dominată de infiltrația leucocitară și de digestia materialului necrotic – așa-numita miomalacie, între ziua a 4-a și a 8-a, se poate produce ruptura inimii cu hemopericard (deces prin tamponada inimii). Interesarea, în zona necrozată, a țesutului excitoconductor poate fi urmată de tulburări de ritm cu riscul morții subite.

În lunile următoare, cicatricea retractilă post-infarct, o zonă akinetică, incapabilă de a se contracta, se poate destinde, formându-se un anevrism cardiac.

Infarctul pulmonar este cauzat, cel mai adesea, de embolia pulmonară (și numai rareori de tromboză). Infarctul pulmonar este produs de obicei de emboli care obstruează ramuri de calibru mediu ale arterei pulmonare și aceasta numai în condițiile în care circulația prin arterele bronșice nu compensează adecvat oprirea circulației în arterele pulmonare (în insuficiența cardiacă congestivă, în boli pulmonare cronice). Infarctul pulmonar este un infarct hemoragic tipic, cu imbibiția hematică extinsă a zonei de necroză. Aceasta se explică prin vasodilatație secundară cu eritrodiapedeză și, mai ales, prin

deschiderea șunturilor între arterele bronșice și arterele pulmonare (arterele bronșice pompează sânge în focarul necrotic).

Evoluția infarctului pulmonar se face spre organizare fibroasă și constituirea unei cicatrici, adesea retractată, impregnată cu hemosiderină. Rareori zona de infarct evoluează spre supurație sau închistare.

Infarctele pulmonare multiple și repetate pot fi cauza hipertensiunii arteriale pulmonare care poate conduce la cord pulmonar cronic.

Infarctul renal are drept cauză obișnuită obstrucția embolică a unei ramuri a arterei renale. Este un infarct alb, anemic, localizat de obicei în corticală și are formă trapezoidală (cu baza mare subcapsular) sau cuneiformă (în cazul obliterării unei artere arcuate sau interlobulare). Uneori, infarctul este mai extins, cortico-medular (prin obliterarea, la origine, a unei artere arcuate). Adeseori, zona de infarct este limitată printr-un dublu lizereu, unul extern hemoragic ca rezultat al eritrodiapedezei și unul intern, mai cenușiu, produs de afluxul leucocitar masiv.

Consecințele imediate sunt adesea puțin zgomotoase, singurul semn fiind hematuria. Infarctul evoluează spre organizare conjunctivă cu formarea unei cicatrici stelate, retractată pe suprafața rinichiului.

Infarctul cerebral poate fi consecința unei ischemii locale sau a prăbușirii presiunii sângelui (hipotensiune sistemică, stări de șoc). În această ultimă eventualitate infarctul interesează zone cerebrale marginale, situate între teritoriile de distribuție ale arterelor cerebrale principale. Obstrucția unei singure artere cerebrale, cel mai adesea prin tromboză sau embolie, este urmată de ischemia și necroza unei zone bine definite, producându-se de obicei un infarct alb (clasicul "ramolisment" cerebral); rareori se poate dezvolta infarctul roșu sau ramolismentul hemoragic. Consecințele imediate și tardive depind de întinderea și localizarea infarctului. Acesta poate evolua uneori spre transformare chistică, rezultând o cavitate plină cu lichid serocitrin, filant.

Infarctul intestinal este cel mai adesea un infarct roșu. Segmentul de intestin afectat apare destins, voluminos, roșu-negricios, cu peretele infiltrat hematic și lumenul plin cu sânge. Consecințele imediate sunt foarte grave, necroza transparietală asociindu-se cu perforație, peritonită purulentă și hemoragică, septicemie, șoc ireversibil și deces. Numai excizia chirurgicală precoce a anselor intestinale necrozate mai poate salva bolnavul.

TULBURĂRILE CIRCULAȚIEI LIMFATICE

Se pot sistematiza în aceleași categorii lezionale ca și tulburările circulației sanguine, și anume: tulburări prin modificări de volum, de distribuție și prin cauze obstructive.

Staza limfatică reprezintă dilatarea vaselor limfatice prin obstacole în curgerea normală a limfei, mai ales la nivelul colateralelor limfatice, obstacole consecutive unor tromboze, embolii, tumori maligne, cicatrici stenozante postinflamatorii, postiradiere sau postintervenție chirurgicală (de exemplu, după extirparea unor ganglioni limfatici). Staza limfatică constituie o cauză a *limfedemului* cronic. La nivelul canalului limfatic, staza limfatică poate antrena trecerea limfei în afara vasului (*limforee*), cu acumularea acesteia în cavități seroase (de exemplu, în cavitatea pleurală - chilotoraxul sau în cavitatea peritoneală - chiloascita).

Limfedemul. Obstrucția cronică a limfaticelor favorizează acumularea interstițială a limfei. Un exemplu îl constituie limfedemul membrului superior după ablația ganglionilor axilari pentru un cancer al glandei mamare (fibroza cicatricială comprimă vasele limfatice colectoare ale membrului superior). Limfedemul persistent produce proliferarea țesutului conjunctiv, cu îngroșarea și creșterea consistenței țesuturilor afectate (tegument, țesut celular subcutanat). O stare extremă de limfedem se întâlnește în filarioză, boală tropicală produsă de parazitul *Wuchereria bancrofti (circa 90% dintre cazuri),* care colonizează și blochează vasele limfatice ale membrelor inferioare și/sau ale organelor genitale externe, după înțepătura infectantă a tânțarilor (rezervor natural și vector). Extremitățile devin atât de îngroșate încât amintesc de piciorul elefantului ca mărime, textură și culoare a pielii (elefantiazis).

Tromboza vaselor limfatice se realizează prin conglutinarea leucocitelor și coagularea limfei. Cauzele sunt: staza limfatică, limfangita, dilatațiile varicoase ale vaselor limfatice, modificări în compoziția limfei, traumatismele.

Embolia limfatică. Sistemul limfatic constituie o cale importantă de vehiculare a unor substanțe de origine endo- sau exogenă. Cea mai importantă, prin consecințele pe care le determină, este vehicularea celulelor canceroase, constituind principala cale de diseminare și generalizare metastatică a tumorilor maligne. Grupurile de celule canceroase ajung, prin vasele limfatice aferente, în limfonodulii loco-regionali, proliferează în sinusurile marginale subcapsulare, substituie apoi tot parenchimul limfonodal și, pe calea limfaticelor eferente, cuprind alte stații limfonodale. În final ajung în vasele limfatice mari, în canalul toracic și, prin vena cavă superioară, în circulația sanguină, cu generalizarea procesului malign (diseminare limfo-hematogenă). Pe lângă această modalitate de metastazare limfatică, mai există procesul de permeație limfatică, atunci când celulele canceroase proliferează sub formă de coloane de celule în vasele limfatice.

EDEMUL

Modificările de distribuție a apei în organism, între compartimentele intravascular, interstițial și intracelular, pot fi în sensul pierderii (deshidratare) sau în sensul acumulării excesive (hiperhidratare).

Edemul presupune acumularea excesivă de fluide în țesutul interstițial și/sau în cavități preformate.

Lichidul de edem poate fi sărac în proteine (< 3 g/dl, densitate < 1,012) denumit *transudat* sau bogat în proteine (> 3 g/dl, densitate > 1,020), denumit *exsudat.*

Principalii factori implicați în producerea edemului sunt: (1) scăderea sau blocarea drenajului limfatic, cu edem limfatic, (2) creșterea permeabilității capilare, (3) creșterea presiunii hidrostatice a sângelui în venule și capilare, (4) scăderea presiunii oncotice a sângelui, (5) creșterea presiunii osmotice tisulare și (6) retenția de Na^+ și apă în organism.

Se deosebesc: **ede**me locale:

- edemul prin obstrucție venoasă (mai frecvent la membrele inferioare);
- edemul limfatic, prin obstrucția cronică a vaselor limfatice;
- edemul inflamator, care recunoaște drept patogeneză creșterea presiunii hidrostatice în vasele mici şi a permeabilității capilaro-venulare; biochimic este bogat în proteine, fiind un exsudat;
- edemul alergic (Quincke) este consecința hiperpermeabilizării capilare, urmată de o exsudare plasmatică interstițială masivă;
- edemul pulmonar complică boli cardiace severe (insuficiența cardiacă stângă sau globală, infarctul miocardic, aritmii cardiace, stenoza mitrală), mai rar fiind determinat de alte cauze (perfuzii excesive, gaze iritante inhalate, inflamație);
- hidropizia este un termen utilizat pentru a desemna edemele din cavitățile preformate (de exemplu: hidrotorax, hidropericard, ascită, hidrocel, hidrocefalie, hidrartroză, hidramnios, hidrosalpinx etc.)

și **ede**me generale:

- edemul cardiac, din insuficiența cardiacă congestivă, este decliv, păstos, cianotic, rece, cu semnul godeului prezent, iar biochimic este un transudat;
- edemul renal, din cursul sindromului nefrotic, mai rar al celui nefritic, afectează țesuturile laxe (pleoape, fața dorsală a mâinilor, regiunile maleolare) și este moale, pufos, alb, cald, cu semnul godeului prezent; biochimic este un transudat;
- edemul nutrițional (carențial), recunoaște drept cauză principală hipoproteinemia;
- anasarca reprezintă forma extremă de edem generalizat care cuprinde atât interstițiile, cât și cavitățile preformate.

Consecințele edemelor sunt în funcție de factorii cauzali, de caracterul localizat sau generalizat și de evoluție. Lichidele acumulate în cavitățile seroase

(pleurală, pericardică, peritoneală) antrenează importante tulburări funcționale. Edemul cerebral produce o creștere a presiunii intracraniene cu perturbarea severă a funcțiilor SNC. Edemul laringian (mai ales cel al glotei) poate duce, prin obstruarea căilor respiratorii, la asfixie. Blocarea alveolelor pulmonare, prin lichidul de edem, anulează schimburile gazoase, cu insuficiență respiratorie acută. Edemele cronice persistente, indiferent de localizare, se însoțesc de hiperplazia fibrelor de colagen, cu îngroșarea și indurarea țesuturilor edemațiate.

ȘOCUL

Șocul reprezintă un ansamblu de tulburări hemodinamice și metabolice rezultate din incapacitatea sistemului circulator de a menține perfuzia adecvată în țesuturi și organe, cu hipoxie celulară și disfuncție multiorganică.

Termenul de șoc înglobează toate reacțiile produse ca răspuns la aceste tulburări. Practic, *șocul este o insuficiență circulatorie acută*, cu o alterare generalizată a funcțiilor celulare din cauza hipoperfuziei tisulare. Mecanismele compensatorii în șoc mențin, cel puțin pentru un timp, funcțiile vitale. Colapsul circulator ce urmează depășirii acestor mecanisme, din cursul șocului ireversibil, duce rapid la perturbări severe ale metabolismului celular și la deces. Evolutiv se descriu trei stadii: neprogresiv (mecanismele compensatorii mențin perfuzia organelor vitale), progresiv (hipoperfuzie tisulară, acidoză lactică) și ireversibil (leziuni celulare atât de severe încât corectarea hemodinamică nu mai asigură supraviețuirea).

Diminuarea perfuziei tisulare din șoc apare, în general, ca rezultat al scăderii funcției cardiace, fie prin incapacitatea inimii de a pompa sângele venos reîntors în cantitate normală (șocul cardiogen), fie prin reducerea drastică a volumului sanguin circulant, cu scăderea consecutivă a întoarcerii venoase (șocul hipovolemic). Vasodilatația sistemică, cu sau fără creșterea permeabilității vasculare, este responsabilă pentru alte tipuri de șoc: septic, anafilactic sau neurogen.

Clasificarea etiopatogenică:

1. *șocul hipovolemic* apare prin pierderi de fluide:
- în exterior: hemoragie, vărsături, diaree, diureză excesivă sau pierderi cutanate (post-combustional – la marii arși, în boli infecțioase);
- în interior: în focare de fractură închisă, ocluzie intestinală, hemotorax, hemoperitoneu, ascită, anevrism disecant de aortă;
2. *șocul cardiogen*: infarct miocardic, aritmii ventriculare „maligne", miocardită;
3. *șocul obstructiv (prin blocarea fluxului sanguin)*: embolie pulmonară masivă, pneumotorax, tamponadă cardiacă, tromboze valvulare etc.;
4. *șocul neurogen*: indus medicamentos (anestezii, ingestie de barbiturice) sau din cursul leziunilor acute cerebrale sau medulare;

5. *şocul septic – formă severă de sepsis, produsă de bacterii Gram-pozitive sau Gram-negative ori de fungi*;
6. *şocul anafilactic,* consecinţa unei reacţii de hipersensibilitate de tip I;
7. *şocul din insuficienţa endocrină* (de exemplu, boala Addison).

Morfopatologia organelor de şoc:

– *creierul*: encefalopatia hipoxică – leziuni ale neuronilor (citoplasmă eozinofilă şi nucleu picnotic), necroze corticale laminare, glioză fibrilară;

– *cordul*: hemoragii subendocardice şi subepicardice, precum şi necroze zonale cuprinzând fibre miocardice izolate sau grupuri mici de fibre (microinfarcte);

– *plămânul* este mai rezistent la hipoperfuzie, dar în şocul sever şi prelungit apare congestionat, dur, cu lichid spumos pe suprafaţa de secţiune; se necrozează epiteliul alveolar şi endoteliul vascular, cu formare de membrane hialine, depuneri de fibrină, microtromboze septale, edem pulmonar cu leziuni difuze alveolare; aceste leziuni se pot vindeca în întregime sau se pot organiza fibros;

– *rinichiul* este mărit în volum, cu corticala palidă şi medulara intens congestionată. *Microscopic*, se identifică tubi cu necroze focale ale epiteliului, celule descuamate în lumen, cu prezenţa în urină de hemosiderină, mioglobină şi proteine (cilindri hematici, hialini şi/sau pigmentari); aceste leziuni de necroză tubulară acută determină insuficienţă renală acută;

– *tractul gastro-intestinal*: eroziuni ale mucoasei gastrice, hemoragie în pânză, necroză ischemică superficială a mucoasei intestinale (gastroenteropatia hemoragică);

– *ficatul*: necroză hemoragică în jurul venelor centrolobulare şi steatoză izolată;

– *glanda suprarenală*: hemoragii şi necroze focale în corticală, rareori necroza hemoragică a întregii glande (sindromul Waterhouse-Friderichsen asociat septicemiei meningococice).

V. NOȚIUNI DE IMUNOPATOLOGIE

Vertebratele superioare, inclusiv omul, au dobândit în cursul filogenezei, ca o condiție esențială pentru supraviețuire, o varietate de mecanisme de apărare în fața invaziei unui spectru larg de microorganisme, de la virusuri la paraziții multicelulari. Alături de formele mai vechi ale imunității, imunitatea naturală nespecifică (inflamatorie - prin fagocitoză și enzime extracelulare), au apărut mecanismele imunității specifice câștigate, datorate sistemului limfoid.

Cele trei tipuri principale de celule ale sistemului limfoid - celulele T, antigen-reactive (derivate din timus), celulele B producătoare și secretoare de anticorpi (derivate din măduva osoasă) și celulele *natural killer* NK (de origine incertă) – asigură, prin mecanisme specifice, detectarea, interceptarea și distrugerea macromoleculelor și a celulelor străine pătrunse în organism.

Limfocitele T recunosc antigenii specifici și răspund prin acțiune citotoxică directă și prin producere de mediatori chimici proinflamatori. De fapt, după diferențierea lor funcțională, unele subclase de limfocite T secretă factori ajutători ("helper"), factori de tipul interleukinei-2 care stimulează înmulțirea celulelor T activate și limfokine proinflamatorii, iar altele au mai ales efect inhibitor ("suppressor") asupra răspunsului imun și funcție citotoxică (sunt capabile să distrugă celulele țintă care prezintă antigeni specifici).

Limfocitele B se diferențiază în final în plasmocite care sintetizează imunoglobuline (anticorpi); prin fixarea complementului, anticorpii au acțiune litică asupra substratului recunoscut ca străin.

În sfârșit, celulele NK sunt o populație de limfocite având capacitate de a recunoaște și ucide *in vitro* diferite celule tumorale și celule infectate cu virusuri. Ele sunt limfocite mari, cu granulații citoplasmatice, care nu pot fi incluse în grupul celulelor T, B sau al mielomonocitelor. Celulele NK posedă mai mulți receptori pentru structuri variate din membrana celulelor țintă. Activitatea lor este stimulată de interleukina-2 și de interferon și inhibată de prostaglandina E_2. Având și receptori Fc, aceste celule pot distruge celulele țintă prin citotoxicitate celulară anticorpo-dependentă.

Cele două mecanisme de apărare ale organismului, imunitatea naturală și imunitatea câștigată, determină alterări tisulare importante. Leziunile mediate imunologic ale reacțiilor inflamatorii au fost amintite la capitolul respectiv, rămânând să prezentăm unele modificări produse prin reacții imune exagerate sau disfuncționale.

ALTERĂRI TISULARE MEDIATE IMUNOLOGIC

Așa cum am amintit anterior, răspunsul imun constituie un mecanism de protecție față de substanțele străine pătrunse în organism, dar acesta poate fi totodată cauza unor alterări tisulare uneori severe. Se știe că numeroase boli inflamatorii au la bază mecanisme imunologice. O mare varietate de substanțe străine (praf, polen,

microbi, virusuri) sunt capabile să acționeze ca și antigene și să stimuleze un răspuns imun protector. La unii indivizi însă, reacția față de anumite antigene are un caracter particular în sensul că la un nou contact al organismului cu antigenul față de care acesta a fost prealabil sensibilizat, concomitent cu răspunsul imun așteptat, apare și o reacție capabilă să genereze un spectru larg de leziuni, mergând de la stări trecătoare de disconfort la alterări tisulare severe. Asemenea stări sunt cunoscute sub denumirea de stări sau reacții de hipersensibilitate (vezi tabelul V.1).

Tab. V.1 Reacții de hipersensibilitate

Tip	Prototipul afecțiunii	Mecanism imun	Leziuni patologice
Hipersensibilitate imediată (tip I)	Anafilaxia; alergiile; astmul bronșic (forme atopice)	Producerea de anticorpi IgE cu eliberarea imediată a aminelor vasoactive și a altor mediatori de la nivelul mastocitelor; recrutarea de celule inflamatorii (reacție de fază întârziată)	Vasodilatație edem, contracția musculaturii netede, producerea de mucus, inflamație
Hipersensibilitate anticorp-mediată (tip II)	Anemia hemolitică autoimună; sindromul Goodpasture	Producerea de IgG, IgM, urmată de legarea antigenului de țesutul sau celula țintă, apoi fagocitoza sau liza celulelor țintă prin activarea complementului sau receptorilor Fc; recrutarea leucocitelor	Liză celulară; inflamație
Hipersensibilitate mediată de complexe imune (tip III)	Lupusul eritematos sistemic; unele forme de glomerulonefri tă; boala serului; reacția Arthus	Depunerea complexelor antigen-anticorp, activarea complementului, atragerea leucocitelor de către produșii complementului și receptorilor Fc, cu eliberarea enzimelor și a altor molecule toxice	Vasculită necrotizantă (necroză fibrinoidă); inflamație
Hipersensibilitate mediată celular (tip IV)	Dermatita de contact; scleroza multiplă, diabetul de tip I; rejetul de transplant; tuberculoza	Limfocite T activate, eliberarea citokinelor și activarea macrofagelor; citotoxicitatea mediată de celulele T	Infiltrate celulare perivasculare, edem, distrucție celulară, formarea de granuloame

Reacțiile de hipersensibilitate

Așa cum se observă în tabelul anterior, primele 3 reacții de hipersensibilitate sunt mediate umoral, prin anticorpi specifici față de antigeni exogeni (străini) sau endogeni (proprii) – complexe imune, iar cea de a 4-a corespunde imunității celular-mediate sau de hipersensibilitate întârziată.

Consecințele morfologice ale formării de complexe imune:

Leziunile dezvoltate în urma formării de complexe imune sunt dominate de vasculita necrotizantă acută, cu necroza peretelui vascular și apariția unui infiltrat inflamator bogat în granulocite neutrofile. Țesutul necrozat, depozitele de complexe imune, complementul și proteinele plasmatice produc depozite eozinofile fin-granulare - aspect cunoscut drept *necroză fibrinoidă*. Când complexele imune se depun în glomerulii renali, glomerulii afectați sunt hipercelulari ca urmare a tumefierii și proliferării celulelor endoteliale și mezangiale și prezintă un infiltrat alcătuit din monocite și neutrofile. Complexele se pot observa, în imunofluorescență, ca niște depozite granulare de imunoglobuline și complement, iar în microscopia electronică ca depozite dense localizate de-a lungul membranei bazale glomerulare.

Bolile în care apar cel mai clar implicate depunerile de complexe imune sunt bolile autoimune ale țesutului conjunctiv ca: lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, febra reumatică acută, miastenia gravis, boala Graves (hipertiroidism), unele tipuri de vasculite și majoritatea formelor de glomerulonefrită.

Consecințele morfologice ale tipului IV de hipersensibilitate (imunitatea mediată celular). Spre deosebire de celelalte reacții de hipersensibilitate, tipul IV de hipersensibilitate nu este un răspuns mediat de anticorpi.

Antigenele sunt prelucrate de către macrofage și prezentate apoi limfocitelor T care sunt activate și care eliberează o serie de mediatori - limfokine, cu efecte variate, între care atragerea și activarea limfocitelor, monocitelor, fibroblastelor, a macrofagelor și a altor celule inflamatorii. De alterările tisulare locale sunt responsabile limfocitele T însăși, macrofagele sau ambele. Un alt mecanism de producere a alterărilor tisulare de către celulele T îl constituie acțiunea lor citotoxică directă asupra celulelor țintă (prin alterarea pompei Na^+/K^+). Acest mecanism imun este important în distrugerea și eliminarea celulelor infectate cu virusuri și probabil a celulelor tumorale. Celulele T citotoxice joacă de asemenea un rol important în respingerea grefelor sau a transplantelor.O serie de afecțiuni cronice, ca de exemplu tiroiditele cronice, sindromul Sjögren, cirozele biliare primare, diabetul zaharat de tip I, artrita reumatoidă, boala Crohn, dermatita de contact, scleroza multiplă, neuropatia periferică autoimună (sindromul Guillain-Barré) sunt exemple de boli produse prin reacții de hipersensibilitate de tip IV (vezi tabelul V.2).

Tabel V.2 Exemple de hipersensibilitate mediată de celulele T (tip IV)

Boala/Afectiune	Specificitatea celulelor T patogene	festari clinico- patologice
Diabet zaharat tip I	Antigenele celulelor β ale insulelor pancreatice	Insulita (inflamație cronică a insulelor pancreatice), distrugerea celulelor β; diabet
Scleroza multiplă	Antigene proteice in mielina SNC (proteine mielinice bazice, proteina proteolipidică)	Demielinizarea SNC cu inflamație perivasculară; paralizie, leziuni ale nervului optic
Artrita reumatoidă	Antigen necunoscut in sinoviala articulară;	Artrita cronică cu inflamarea și distrugerea cartilajului articular și a osului
Neuropatie periferică (sindrom Guillain- Barré)	Antigenele proteice ale mielinei nervilor periferici	Neurită, paralizie
Boală inflamatorie intestinală (boala Crohn)	Antigen necunoscut, posibil derivat din flora microbiană intestinală	Ileită colită cronică cu formarea de granuloame, fibroze, stricturi
Dermatită de contact	Agenți chimici	Dermatită pruriginoasă

REACȚIILE IMUNE FAȚĂ DE ȚESUTURILE ȘI ORGANELE TRANSPLANTATE

Este în prezent precizat faptul că antigenele de histocompatibilitate sunt molecule imunogene critice care stimulează respingerea organelor transplantate. Supraviețuirea optimă a unei grefe necesită ca receptorul și donatorul să fie cât mai apropiați posibil în privința acestor antigene de histocompatibilitate, în special în cazul transplantării rinichiului. În practică, o potrivire exactă a acestora este rareori obținută, cu excepția transplantelor între gemenii monozigoți. În situațiile în care are loc respingerea grefei, orice combinație a răspunsului imun poate distruge grefa.

Reacții gazdă contra grefă. Modificările histopatologice din cursul respingerii grefelor au fost demonstrate mai ales în cazul respingerii/rejetării rinichiului grefat, situație care poate surveni supraacut, acut sau cronic.

Reacțiile de ***respingere supraacută*** se produc în primele minute sau ore după transplantare și se manifestă clinic prin încetarea bruscă a secreției urinare, însoțită de febră și dureri în regiunea grefei. Intensitatea acestor reacții impune îndepărtarea chirurgicală imediată a rinichiului grefat. *Microscopic*, în rinichiul respectiv se remarcă congestia vaselor, trombi fibrino-plachetari intracapilari,

vasculite cu necroză fibrinoidă şi aflux de granulocite, edem şi infiltrat granulocitar interstiţial. Acest tip de respingere este mediat prin formarea de anticorpi şi activarea complementului, cu apariţia de mediatori chemotactici şi alţi mediatori inflamatori.

Respingerea acută/rejetul acut are loc în primele săptămâni sau luni după transplantare. Primele semne clinice sunt oliguria, azotemia, febra. *Puncţia-biopsie renală* relevă apariţia în rinichi a unor alterări semnificative - edem, infiltrat limfocitar şi macrofagic interstiţial, necroza unor tubi, alterarea fibrinoidă şi tromboza vaselor interstiţiale, permiţând astfel diagnosticul diferenţial faţă de necroza tubulară acută produsă prin acţiunea toxică a agenţilor imunosupresori. În respingerea acută intervin mecanisme imune mediate celular şi umoral. Detectată în primele faze, această situaţie poate fi controlată prin terapie imunosupresoare.

Respingerea cronică/rejetul cronic a rinichiului transplantat se poate produce după mai multe luni sau ani. Clinic se instalează progresiv azotemia, oliguria, hipertensiunea arterială şi creşterea în greutate. În materialul de *puncţie-biopsie renală* tabloul lezional este dominat de îngroşarea intimei arterelor şi arteriolelor cu stenozarea şi obstrucţia lumenului vascular, îngroşarea pereţilor capilarelor glomerulare, atrofia tubilor renali şi fibroza interstiţială asociată cu infiltrat limfo-plasmocitar şi macrofagic. Respingerea cronică poate fi rezultatul final al unor episoade repetate, asimptomatice sau clinic manifeste de respingere celulară, fără şansa unui răspuns terapeutic favorabil.

Rezultatele ***transplantului de ficat*** s-au îmbunătăţit remarcabil în ultimii 10 ani. Intervenţia chirurgicală este îngreunată de tendinţa de sângerare abundentă a gazdei care suferă de insuficienţă hepatică şi de dificultatea tehnică a manevrei chirurgicale care presupune revascularizarea ficatului grefat. Cu toate acestea, în comparaţie cu alte organe transplantate, episoadele de rejet sunt moderate şi nu necesită atât de multă imunosupresie. Indicaţiile pentru un transplant hepatic includ: atrezia biliară, carcinomul hepatocelular, ciroza biliară primitivă, ciroza posthepatitică şi ciroza alcoolică.

Grefa de piele alogenă este utilizată la pacienţii care au suferit arsuri extinse. Tipizarea HLA la aceşti pacienţi nu este necesară întrucât efectul imunosupresor endogen, care apare în arsurile severe, permite supravieţuirea prelungită a pielii transplantate. Deşi grefa de piele poate fi respinsă, bariera protectivă oferită de aceasta pe termen scurt este vitală pentru pacient întrucât serveşte la acoperirea zonelor cu arsură şi oferă astfel o mai bună rezistenţă la infecţii.

În ultimii ani au putut fi observate însă şi ***reacţii grefă contra gazdă*** după transplant de măduvă osoasă, la bolnavi cu hipoplazie medulară sau cu stări imunodeficitare şi la care limfocitele din măduva grefată au manifestat fenomene de respingere faţă de ţesuturile gazdei. Manifestări similare au fost raportate, de asemenea, după transfuzii de derivate de sânge conţinând limfocite HLA-incompatibile.

Microscopic pot fi observate infiltrate mononucleare şi necroze epiteliale în piele şi intestin, iar la nivelul ficatului infiltrat inflamator cronic în spaţiile porte, alterarea ductelor biliare şi distrofii hepatocitare.

Clinic, reacţiile grefă contra gazdă se manifestă în esenţă prin urticarie, diaree, crampe abdominale, anemie şi disfuncţii hepatice. În forma cronică, aceste reacţii sunt caracterizate prin scleroza dermului, inflamaţia cronică a glandelor lacrimale şi salivare cu hiposecreţie, imunodeficienţă. Aceste manifestări răspund în general favorabil la terapia imunosupresoare.

Alte complicaţii tardive posttransplant sunt ***recurenţa/recidiva*** afecţiunii pentru care s-a efectuat transplantul de organ şi dezvoltarea unor ***tumori maligne*** (în special a limfoamelor, incidenţa acestora fiind de 40 de ori mai mare decât în populaţia generală).

Atât limfoamele cât şi sarcoamele Kaposi sunt mai frecvente în contextul imunosupresiei, fiind legate de stimularea virală prelungită cu virusul Epstein-Barr sau cu virusul herpetic uman tip 8.

BOLI IMUNODEFICITARE

Stările imunodeficitare pot avea la bază o deficienţă a imunităţii umorale, anticorp-dependente (limfocitele B), a imunităţii mediate celular sau deficienţe combinate ale limfocitelor T şi B. Etiologia acestor defecte, care pot fi congenitale sau câştigate, rămâne adesea incertă.

Imunodeficienţele umorale includ:

- Hipogamaglobulinemia congenitală a băieţilor (legată de cromozomul X), cu absenţa în sângele periferic a limfocitelor B şi cu infecţii piogene recurente;
- Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilului în care, deşi sunt prezente limfocite B mature, ele au o incapacitate temporară de a secreta anticorpi;
- Stările imunodeficitare ale adultului, reflectând o varietate de tulburări în maturarea şi reglarea sistemului imun, sunt caracterizate printr- o hipogamaglobulinemie severă (IgG) cu infecţii piogene repetate, pneumonii, diaree (infecţii cu *Giardia lamblia*);
- Deficienţa selectivă a IgA care predispune la infecţii respiratorii şi gastrointestinale, la stări alergice şi la colagenopatii vasculare.

Printre ***imunodeficienţele celular-mediate*** menţionăm:

- Sindromul Di George, una dintre cele mai severe forme ale deficienţei imunităţii celulare, se întâlneşte de obicei la copiii care prezintă concomitent defecte cardiace congenitale şi hipocalcemie severă (prin hipoparatiroidism) şi este recunoscut la scurt timp după naştere. Copiii care depăşesc perioada neonatală contractează infecţii virale, bacteriene şi parazitare repetate. Boala are la origine absenţa congenitală a timusului, cu oprirea maturării limfocitelor T şi poate fi corectată prin transplant de ţesut timic.

- Candidoza mucocutanată cronică, cauzată de un defect congenital al limfocitelor T, se caracterizează printr-o mare susceptibilitate la infecţii cu *Candida*, asociată cu diverse endocrinopatii (hipoparatiroidism, boală Addison, diabet zaharat).

Imunodeficienţele combinate ale limfocitelor T şi B (ale imunităţii celulare şi umorale) se manifestă, între altele, prin infecţii repetate cu virusuri, bacterii, ciuperci şi protozoare. Absenţa, virtual completă, a limfocitelor T este asociată în aceste cazuri cu o hipogamaglobulinemie severă. Boala se manifestă după vârsta de 6 luni. La mulţi dintre aceşti copii se observă reducerea severă a ţesutului limfoid şi imaturitatea timusului, cu lipsa limfocitelor. În alte cazuri sunt prezente limfocite mature, dar nefuncţionale (din cauza, probabil, lipsei activităţii celulelor "helper").

SINDROMUL IMUNODEFICIENŢEI DOBÂNDITE (SIDA)

SIDA este o boală fatală produsă de virusul imunodeficienţei umane (HIV, retrovirus cu tropism pentru celulele T helper). Persoanele infectate prezintă o gamă variată de defecte imunologice, cel mai devastator fiind pierderea completă a imunităţii celulare, ceea ce duce, inevitabil, la infecţii oportuniste catastrofale.

Boala se întâlneşte mai frecvent la homosexuali (60% dintre cazuri) şi la consumatorii de droguri, prin injecţii intra-venoase (30%), dar infecţia se poate transmite şi prin sânge şi derivate de sânge contaminat (4%), prin contacte heterosexuale cu persoane infectate (4%) sau de la mamă la copil (2%).

De regulă infecţia nu este transmisibilă prin alte modalităţi, în afara contactelor sexuale cu persoane infectate; doar sub 1% dintre indivizii care au venit accidental în contact cu sângele bolnavilor de SIDA (în principal în mediul spitalicesc) au dezvoltat anticorpi anti-HIV. Boala se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi (95% dintre cazuri).

Cantităţi mari de HIV au fost izolate nu numai din sânge, dar de asemenea din spermă, din secreţia vaginală, lapte şi lichid cefalo-rahidian.

Celulele ţintă specifice acţiunii HIV sunt limfocitele T "helper" CD4-pozitive, deşi se produce şi infecţia celorlalte limfocite, a macrofagelor, celulelor gliale, a celulelor epiteliului intestinal. Distrugerea limfocitelor T "helper" de către HIV constituie o lovitură esenţială dată întregului sistem imun, această subgrupă de limfocite îndeplinind funcţii efectoare şi reglatoare care implică atât imunitatea celulară cât şi pe cea umorală.

Clinic, după o perioadă de latenţă, asimptomatică, uneori de peste 10 ani de la infecţie, odată cu înmulţirea în organism a virusului şi scăderea numărului limfocitelor T "helper" sub o valoare critică, apar simptome nespecifice secundare infecţiilor oportuniste. Astfel, o mare varietate de microbi, virusuri, ciuperci, protozoare atacă bolnavul compromis imunologic; se dezvoltă sarcoame

Kaposi și boli limfoproliferative (limfoame); boala progresează rapid și este de regulă fatală.

Între infecțiile oportuniste, mai frecvent întâlnite sunt: pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*, infecțiile cu virusul citomegalic, tuberculoza, meningitele criptococice, toxoplasmoza, encefalita herpetică, infecțiile tractului digestiv cu diverse specii de *salmonella*, *Giardia intestinalis*, *cryptosporidium*, *Isospora belli*, infecțiile tegumentare cu stafilococ auriu, herpesul cronic muco-cutanat, candidozele, leziunile de tip *molluscum contagiosum*, infecțiile cu virusul papilomatos uman (HPV) etc.

Stările imunodeficitare congenitale și câștigate sunt asociate cu hiperplazia limfocitelor B, având ca manifestare comună limfadenopatiile generalizate. Acest sindrom limfoproliferativ poate fi urmat de apariția limfoamelor cu celule B. Limfoamele asociate cu SIDA sunt mai frecvent extranodale, în special limfoame primare cerebrale, gastro-intestinale, hepatice, medulare. Alte tumori frecvent întâlnite la pacienții diagnosticați cu SIDA sunt: sarcomul Kaposi, carcinoame scuamoase orale și anorectale.

BIBLIOGRAFIE

Adam Feather, David Randall, Mona Waterhouse: *Kumar și Clark Medicină Clinică.* Leonard Azamfirei, Anca Dana Buzoianu, Dan Ionuț Gheonea – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 10-a, Editura Hipocrate, București, 2021.

Cross SS, editor. *Underwood's Pathology: A Clinical Approach*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2024.

David Strayer, Jeffrey Saffitz, Emanuel Rubin, (coordonatori ediția în limba română Maria Sajin, Elena Cojocaru, Mariana Costache, Doinița Crișan, Delia Gabriela Ciobanu Apostol, Alis Dema, Simona Gurzu, Alex Emilian Stepan, Cristiana Eugenia Simionescu, Simona Stolnicu); *Rubin Patologie: Mecanismele Bolilor Umane*, Ediția a 8-a, Editura Hipocrate, 2023. ISBN 978-606-95178-8-8.

Dema A., Tăban S. și colab.- *Morfopatologie Generală*, Editura „Victor Babeş", Timisoara, 2019.

Dema A., Tăban S. și colab.- *Morfopatologie Generală*, Editura Eurobit, Timisoara, 2016.

Herrington C.S. Muir's Textbook of pathology, 16th ed, CRC Press, 2020.

Kumar V., Abbas A.K., Aster J. - *Robbins and Kumar's Basic Pathology*, 11th ed, Elsevier, 2023.

Mills S.E. - Sternberg`s. *Diagnostic Surgical Pathology*, vol. I-II, 7th ed, Wolters Kluwer, 2022.

Roberts F, MacDuff E. *Pathology Illustrated*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2018.

Teri A. Longacre, Joel K. Greenson, Jason L. Hornick, Victor E. Reuter; Mills & Sternberg's: *Diagnostic Surgical Pathology*, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, ediția a 7-a, 2022. ISBN/ISSN: 9781975150723.

Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease,* ediția a 10-a, Elsevier 2020, 1392 pagini. ISBN: 9780323609937.