

metabolismului țesutului conjunctiv. După un mecanism asemănător se dezvoltă hialinoza țesuturilor necrotizate și a depozitelor fibrinoase.

Aspectul exterior al organelor în hialinoza pronunțată este modificat. Hialinoza arterelor de calibru mic și a arteriolelor duce la atrofia, deformarea și ratatinarea organului (de ex., nefrociroza arteriosclerotică).

În hialinoza țesutului conjunctiv propriu-zis el devine dur, albicios, translucid (de ex., hialinoza valvulelor cardiace în valvulopatia reumatică).

Evoluția hialinozei în majoritatea cazurilor este nefavorabilă, dar este posibilă și resorbția maselor hialine, de exemplu, hialinul din cicatrice (așa-numitele cheloide). Este reversibilă hialinoza glandelor mamare, resorbția maselor hialine producându-se în condiții de hiperfuncție a glandelor. Rareori are loc degenerescența mucoasă (mixomatoza) a țesutului hialinizat.

Importanța funcțională a hialinozei diferă în dependență de localizarea, gradul și extinderea ei. Hialinoza difuză a arteriolelor poate duce la insuficiența funcțională a organului (insuficiența renală în nefrociroza arteriosclerotică). Hialinoza locală (de ex., a valvulelor inimii în valvulopatii cardiace) de asemenea poate cauza insuficiența funcțională a organului. În cicatrici hialinoza poate să nu producă careva tulburări.

Amiloidoza

Amiloidoza (din lat. *amylum* – amidon) sau *distrofia amiloidă* este o disproteinoză stromo-vasculară, însoțită de dereglarea profundă a metabolismului proteic, apariția unei proteine fibrilare anormale și formarea în țesutul interstițial și pereții vaselor a unei substanțe complexe – *amiloidul*.

În a. 1844 patologul vienez K.Rokitansky a descris modificări neobișnuite ale organelor parenchimotoase, care pe lângă indurația marcată aveau și un aspect slănos de ceară. Boala, în care apar atare leziuni ale organelor, el a numit-o “boală slănoasă”. Peste câțiva ani R.Virchow a demonstrat, că aceste leziuni sunt legate de apariția în organe a unei substanțe speciale, care la acțiunea iodului și a acidului sulfuric se colorează în albastru, de aceea el a denumit-o amiloid, iar “boala slănoasă” – amiloidoză. Natura proteică a amiloidului a fost stabilită de M.M.Rudnev împreună cu Kunne în a. 1865.

Compoziția chimică și proprietățile fizice ale amiloidului. Amiloidul reprezintă o glicoproteidă, componentul principal al căreia sunt *proteinele fibrilare* (componentul F). Ele formează fibrile cu o structură ultramicroscopică specifică (fig.33, p.67). Proteinele fibrilare ale amiloidului sunt neomogene. Se disting 4 tipuri de astfel de proteine specifice pentru anumite forme de amiloidoză: 1) proteina – AA (neasociată cu imunoglobulinele), care se formează din analogul său seric – proteina SAA; 2) proteina AL (asociată cu imunoglobulinele), precursorul căreia sunt lanțurile – L (lanțurile ușoare) ale imunoglobulinelor; 3) proteina AF, în formarea căreia participă în special prealbumina; 4) proteina – ASC₁, precursorul căreia este la fel prealbumina.

Proteinele fibrilare ale amiloidului pot fi identificate cu ajutorul serurilor specifice la examenul imunohistochimic, precum și cu un șir de reacții chimice (reacții cu permanganat de potasiu, cu guanidină alcalină) și fizice (autoclavarea).

Proteinele fibrilare ale amiloidului, produse de celule – a m i l o i d o b l a ș t i i, formează produse complexe cu glicoproteidele plasmei sanguine. Acest *component plasmatic* (componentul – P) al amiloidului este constituit din structuri în formă de bastonașe (“bastonașe periodice”, vezi fig.33). Componentii fibrilari și plasmatici ai amiloidului posedă însușiri antigenice. Fibrilele amiloidului și componentul plasmatic intră în legătură cu condroitinsulfatații țesutului, iar la complexul neformat se asociază așa-numitele adaosuri hematogene, cele mai importante fiind fibrina și complexe imune. Legăturile dintre proteine și polizaharide în substanța amiloidă sunt extrem de stabile, ceea ce explică absența efectului acțiunii diferiților fermenți ai organismului asupra amiloidului.

Caracteristică pentru amiloid este colorația roșie cu roșu de Congo și cu metil-violet (sau violet de gențiană) și luminescența specifică cu tioflavin-S sau – T. Amiloidul poate fi depistat și cu ajutorul microscopului polarizant. Grație dicroismului și anizotropiei (spectrul birefringenței se găsește în limitele 540-560 nm) amiloidul poate fi deosebit de alte proteine fibrilare. Pentru diagnostic macroscopic al amiloidozei țesuturile se tratează cu soluție Lugol, apoi cu soluție de acid sulfuric de 10%; amiloidul devine albastru-violet sau verde-murdar.

Reacțiile de culoare ale amiloidului, ce țin de particularitățile compoziției lui chimice, pot fi diferite în dependență de forma, varietatea și tipul de amiloidoză. Se întâlnește și amiloidul acromatic sau acroamiloid.

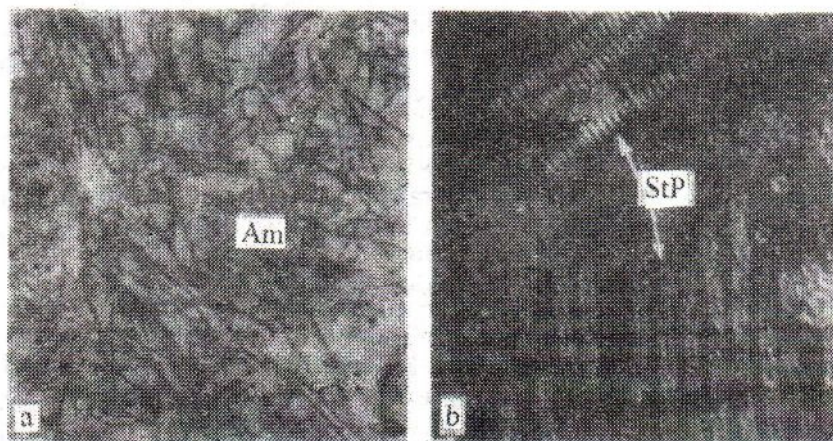


Fig. 33. Ultrastructura amiloidului.

a – fibrile de amiloid (Am) X 35000; b – formațiuni cu aspect de bastonașe, constituite din structuri pentagonale (StP). X 300000 (după Glenner ș.a.).

Clasificarea amiloidozei se face în baza următoarelor criterii: 1) cauza posibilă; 2) specificitatea proteinei fibrilelor amiloidului; 3) extinderea amiloidozei; 4) particularitățile manifestărilor clinice în legătură cu afectarea predominantă a anumitor organe și sisteme.

1. În funcție de c a u z a p o s i b i l ă se distinge amiloidoza primară (idiopatică), ereditară (genetică, familială), secundară (dobândită) și senilă. Amiloidoza primară, ereditară și senilă sunt considerate forme nozologice. Amiloidoza secundară, întâlnită în diferite boli, este o complicație a acestora, “o a doua boală”.

Pentru *amiloidoza primară (idiopatică)* este caracteristic: lipsa unei afecțiuni "cauzale" antecedente sau concomitente; afectarea preponderentă a țesuturilor mezodermale – sistemului cardiovascular, mușchilor scheletali și netezi, nervilor și pielii (amiloidoză generalizată); predispoziția la formarea unor depozite nodulare, caracterul instabil al reacțiilor de culoare ale substanței amiloide (colorația cu roșu de Congo este adeseori negativă).

Amiloidoza ereditară (genetică, familială). Rolul factorilor genetici în dezvoltarea amiloidozei este determinat de caracterul specific al repartiției ei geografice și de predispoziția specială a anumitor grupuri etnice ale populației. Cel mai des se întâlnește amiloidoza ereditară cu afectarea preponderentă a rinichilor, caracteristică pentru boala periodică (febra mediteraniană familială), specifică reprezentanților popoarelor vechi (evrei, armeni, arabi).

Există și alte tipuri de amiloidoză ereditară. Astfel, este cunoscută amiloidoza familială nefropatică, care decurge cu febră, urticarie și surditate, întâlnită în familiile engleze (forma Muckle și Welles). Amiloidoza ereditară nefropatică are câteva variante. Pentru neuropatia de tipul I (amiloidoza portugheză) este caracteristică afectarea nervilor periferici ai picioarelor, iar pentru neuropatia de tipul II, întâlnită în familiile americane – afectarea nervilor periferici ai mâinilor. Neuropatia de tipul III, descrisă tot la americani, se asociază cu nefropatia, iar neuropatia de tipul IV, descrisă în familiile finlandeze, se poate asocia nu numai cu nefropatia, dar și cu distrofia reticulară a corneei. Amiloidoza ereditară cardiopatică, întâlnită la danezi, diferă puțin de amiloidoza primară generalizată.

Amiloidoza secundară (dobândită), spre deosebire de alte forme, se dezvoltă ca complicație a unui șir de afecțiuni ("a doua boală") și anume: infecții cronice (mai ales tuberculoza), afecțiuni însoțite de procese purulente distructive (boli pulmonare cronice nespecifice, osteomielita, plăgi supurate), tumori maligne (leucozele paraproteinemice, limfogranulomatoza, cancerul), boli reumatice (îndeosebi artrita reumatoidă). Amiloidoza secundară, în care de regulă se afectează multe organe și țesuturi (amiloidoza generalizată), se întâlnește cel mai des în comparație cu alte forme de amiloidoză.

Pentru *amiloidoza senilă* este caracteristică afectarea inimii, arterelor, creierului și insulelor pancreatice. Aceste modificări, ca și ateroscleroza, determină degradarea senilă fizică și psihică. La oamenii bătrâni există o legătură evidentă între amiloidoză, ateroscleroză și diabet, determinată de tulburările de vârstă ale metabolismului. În amiloidoza senilă sunt mai frecvente formele locale (amiloidoza atriilor, creierului, aortei, insulelor pancreatice), dar se întâlnește și amiloidoza senilă generalizată cu afectarea predominantă a inimii și vaselor, care din punct de vedere clinic diferă puțin de amiloidoza primară generalizată.

2. Luând în considerație specificitatea proteinei fibrilelor amiloidului se distinge amiloidoza-AL, -AA, -AF și -ASC₁.

Amiloidoza -AL include amiloidoza primară (idiopatică) și amiloidoza în "discrazia plasmocitară", care reunește leucozele paraproteinemice (boala mielomatoasă, boala Waldenstrom, boala lanțurilor grele Franklin), limfoamele maligne ș.a. Amiloidoza-AL totdeauna este generalizată cu afectarea inimii, plămânilor și vaselor. *Amiloidoza -AA* include amiloidoza secundară și două forme de amiloidoză ereditară – boala periodică și boala Muckle și Wells. Această formă de amiloidoză de asemenea este generalizată, dar cu afectarea predominantă a rinichilor. *Amiloidoza -AF* este ereditară, reprezentată

de neuropatia amiloidică familială (FAP); sunt afectați în primul rând nervii periferici. *Amiloidoza -ASC₁* include forma senilă generalizată sau sistemică (SSA) cu afectarea prevalentă a inimii și vaselor.

3. În dependență de extinderea amiloidozei, deosebim forma generalizată și locală. Din amiloidoza generalizată fac parte amiloidoza primară și amiloidoza în "discrazia plasmocitară" (forma AL de amiloidoză), amiloidoza secundară și unele tipuri de amiloidoză ereditară (amiloidoza -AA), precum și amiloidoza senilă sistemică (amiloidoza -ASC₁). *Amiloidoza localizată* reunește unele forme de amiloidoză ereditară și senilă, precum și amiloidoza locală pseudotumorală, caracterizată prin creștere pseudotumorală ("tumoare amiloidică").

4. După particularitățile manifestărilor clinice în dependență de localizarea predominantă a leziunilor organelor și sistemelor se disting tipurile cardiopatic, nefropatic, neuropatic, hepatopatic, epinefropatic și mixt de amiloidoză și amiloidoză -APUD. Tipul cardiopatic, după cum s-a menționat, se întâlnește mai frecvent în amiloidoza primară și senilă, nefropatic - în amiloidoza secundară, în boala periodică și boala Muckle și Wells; pentru amiloidoza secundară este caracteristic și tipul mixt (asocierea leziunilor rinichilor, ficatului, suprarenalelor, tractului gastrointestinal). Amiloidoza neuropatică are, de regulă, un caracter ereditar. Amiloidul -APUD se dezvoltă în organele sistemului -APUD în caz de tumori (apudoame), precum și în insulele pancreatice în amiloidoza senilă.

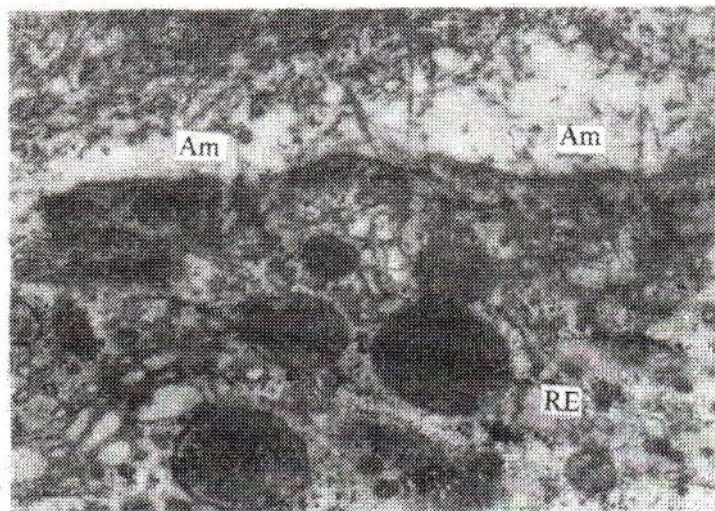


Fig. 34. Amiloidoblast. Fibrilele de amiloid (Am) în invaginatele plasmolemei reticuloendoteliocitului stelat cu hiperplazia reticulului endoplasmatic granular (RE), care atestă o activitate sintetică înaltă a celulei. X 30000.

Morfo - și patogeneza amiloidozei. Funcția *amiloidoblaștilor*, care produc proteina fibrilelor amiloidului (fig.34), în diverse forme de amiloidoză este exercitată de diferite celule. În formele generalizate de amiloidoză aceștea sunt, în primul rând, macrofagii, plasmocitele și celulele mielomatoase; nu se exclude rolul fibroblaștilor, celulelor reticulare și a endoteliocitelor. În formele localizate funcția de amiloidoblaști

poate fi exercitată de cardiomiocite (amiloidoza inimii), celulele musculare netede (amiloidoza aortei), cheratinocite (amiloidoza pielii), celulele - beta ale insulelor pancreatice (amiloidoza insulară), celulele-C ale tiroidei și alte celule epiteliale ale sistemului -APUD.

Apariția unui clon de amiloidoblaști poate fi explicată prin teoria mutațională a amiloidozei (V.V.Serov, I.A.Șamov, 1977). Mutațiile și apariția amiloidoblaștilor în amiloidoza secundară (în afară de amiloidoza în "discrazia plasmocitară") pot fi cauzate de stimularea antigenică îndelungată. Mutațiile celulare în "discrazia plasmocitară" și în amiloidoza tumorilor, eventual și în amiloidoza locală pseudotumorală, sunt condiționate de mutageni tumorali. În cazul amiloidozei genetice (familială) avem de a face cu mutația genelor, care se poate produce în diferite locusuri, ceea ce determină anumite diferențe în compoziția proteinei amiloidice la diferiți bolnavi și la animale. În amiloidoza senilă, după toate probabilitățile, funcționează mecanisme identice, deoarece această varietate de amiloidoză este considerată ca fenocopie a amiloidozei genetice. Întrucât antigenii proteinei fibrilelor amiloidice sunt imunogeni foarte slabi, celulele mutante nu sunt recunoscute de sistemul imunocompetent, și nu sunt eliminate din organism. Apare toleranța imunologică față de proteinele amiloidului, ceea ce condiționează progresarea amiloidozei și resorbția extrem de rară a amiloidului (*amiloidoclasia*) cu ajutorul macrofagilor (celule gigante de corpi străini).

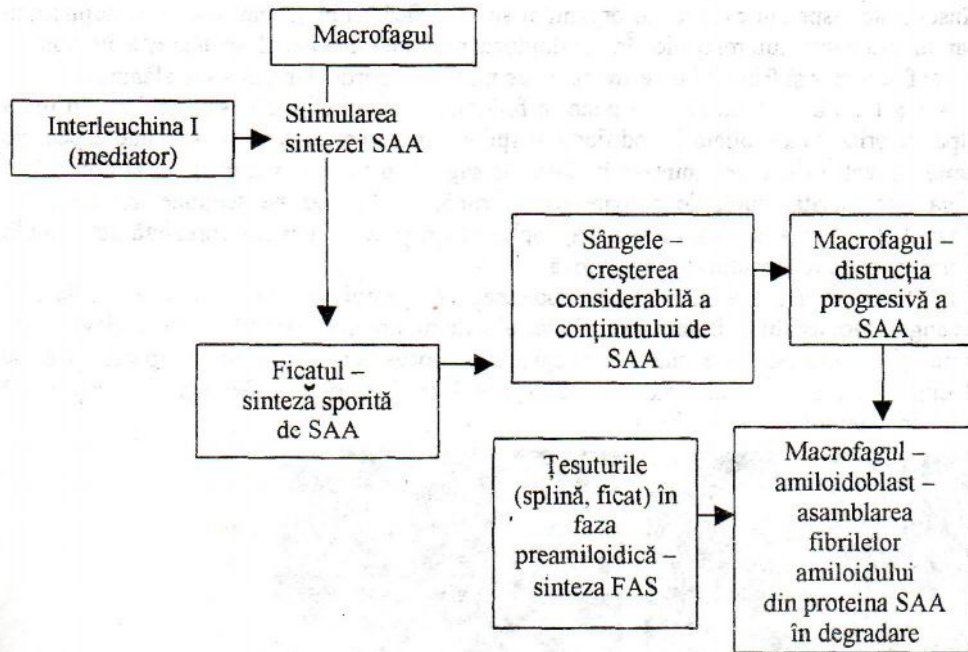
Formarea proteinei amiloidice se poate produce în strânsă legătură cu fibrele reticulare (amiloidoza perireticulară) sau de collagen (amiloidoza pericolagenică). Pentru *amiloidoza perireticulară*, în care amiloidul se depune de-a lungul membranelor vaselor și glandelor, precum și a stromei reticulare a organelor parenchimotoase, este caracteristică afectarea preponderentă a splinei, ficatului, rinichilor, suprarenalelor, intestinului, intimei vaselor de calibru mic și mediu (amiloidoza parenchimotoasă). Pentru *amiloidoza pericolagenică*, în care amiloidul se depozitează de-a lungul fibrelor de collagen, este proprie afectarea preponderentă a adventiției vaselor de calibru mare și mediu, miocardului, musculaturii scheletice și netede, nervilor, pielii (amiloidoza mezenchimală). Astfel, depunerile de amiloid au o *localizare destul de tipică*: în pereții vaselor și capilarelor sanguine și limfatice (în intimă sau adventiție); în stroma organelor de-a lungul fibrelor reticulare și collagenice; în membrana proprie a structurilor glandulare. Masele amiloide înlătură și substituie elementele parenchimotoase ale organelor, ceea ce duce la dezvoltarea insuficienței funcționale cronice a organelor respective.

Patogenia amiloidozei este complexă și nechivocă la diferite forme și tipuri. Cel mai bine este studiată patogenia amiloidozei -AA și -AL.

În *amiloidoză -AA* fibrilele de amiloid se formează din precursorul plasmatic al proteinei fibrilare a amiloidului - proteina SAA, sintetizată în ficat, care pătrunde în macrofagul - amiloidoblast (schema III, p.71). Sinteza intensă a SAA de către hepatocite stimulează mediatorul macrofagal *interleukina - I*, ceea ce duce la creșterea marcată a nivelului de SAA în sânge (faza preamiloidică). În aceste condiții macrofagii nu-s capabili de a efectua degradarea completă a SAA și din fragmentele ei în invaginările membranei plasmatice a amiloidoblastului se produce asamblarea fibrelor amiloidului (fig.34). Această asamblare este stimulată de *factorul amiloidstimulator* (FAS), depistat în țesuturi (splina, ficatul) în faza preamiloidică.

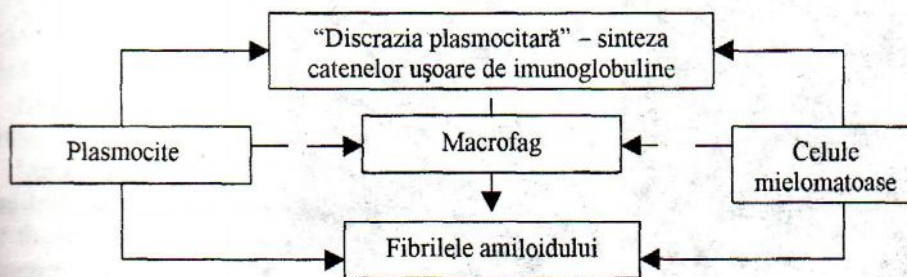
Astfel, rolul principal în patogeneza amiloidozei -AA îl joacă sistemul macrofagic, care stimulează sinteza crescută a proteinei precursor-SAA în ficat, tot el stimulează formarea fibrilelor amiloidului din fragmentele în degradare ale acestei proteine.

S c h e m a III. Patogenia amiloidozei -AA



În amiloidoza -AL în calitate de precursor plasmatic al proteinei fibrilelor amiloidice figurează lanțurile -L ale imunoglobulinelor. Sunt posibile 2 mecanisme de formare a fibrilelor -AL ale amiloidului: 1) tulburarea degradării lanțurilor ușoare monoclonale cu apariția unor fragmente capabile la agregare în fibrile amiloidice; 2) apariția lanțurilor -L cu structuri secundare și terțiare speciale formate în urma unor

S c h e m a IV. Patogenia amiloidozei -AL



substituiri specifice de aminoacizi. Sinteza fibrilelor amiloidice din lanțurile -L ale imunoglobulinelor se poate produce nu numai în macrofagi, dar și în plasmocite, celulele mielomatoase, care sintetizează paraproteine (schema IV). Așadar, în patogeneza amiloidozei -AL este implicat în primul rând sistemul limfoid; de funcția

denaturată a acestui sistem este legată apariția catenelor ușoare “amiloidogene” de imunoglobuline – precursorul fibrilelor amiloidice. Rolul sistemului macrofagic în aceste cazuri este secundar.

Caracteristica macro- și microscopică a amiloidozei. Aspectul exterior al organelor în amiloidoză depinde de gradul de avansare a procesului. Dacă depunerile de amiloid sunt neînsemnate, aspectul exterior al organului se modifică puțin și amiloidoza se depistează doar la examenul microscopic. În amiloidoza pronunțată organul se mărește în volum, devine foarte dur și friabil, iar pe secțiuni are un aspect particular ceros sau slănos.

În *splină* amiloidul se depune în foliculii limfatici (fig. 35) sau uniform în toată pulpa. În primul caz foliculii modificați ai splinei mărite și dure au pe secțiuni aspect de granule translucide, care amintesc boabele de sago (*splină sago*). În al doilea caz splina este mărită, dură, de culoare roșie-brună, netedă, iar pe secțiune are un luciu slănos (*splină slănoasă*). Splina sago și cea slănoasă prezintă două stadii consecutive ale procesului de amiloidoză.

În *rinichi* amiloidul se depozitează în pereții vaselor, în ansele capilare și mezangiul glomerulilor, în membranele bazale ale tubilor și în stromă. Rinichii devin duri, măriți și “slănoși”. Pe măsura progresării procesului glomerulii și piramidele se înlocuiesc complet cu amiloid (fig.35), țesutul conjunctiv proliferază și se dezvoltă ratatinarea amiloidică a rinichilor.

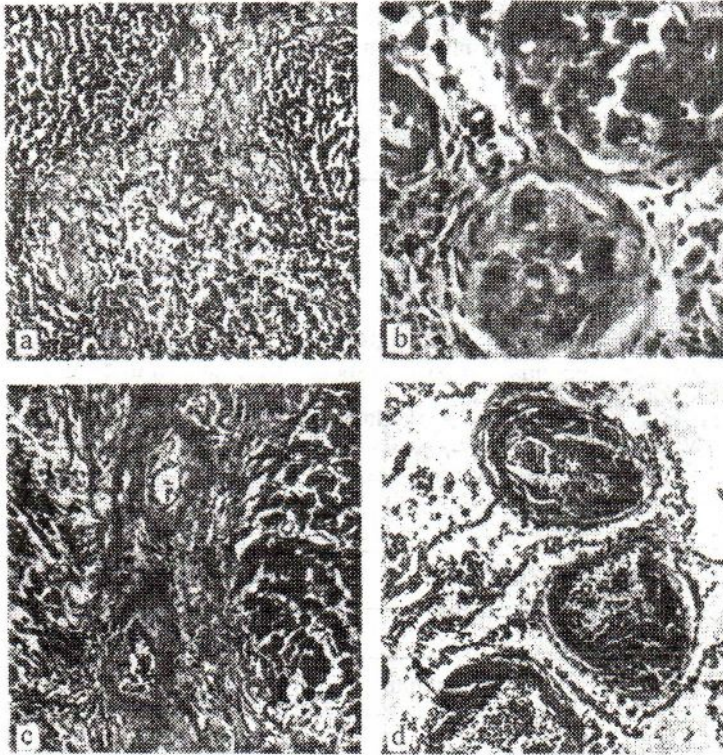


Fig. 35. Amiloidoză.

a – amiloid în foliculii splinei (*splină sago*); b – amiloid în glomerulii vasculari ai rinichiului; c – amiloid printre fibrele musculare ale cordului; d – amiloid în pereții vaselor plămânului.

În **f i c a t** depunerile de amiloid se observă printre reticuloendoteliocitele stelate ale sinusoidelor, de-a lungul stromei reticulare a lobulilor, în pereții vaselor, ductulilor și în țesutul conjunctiv al tractelor portale. Pe măsura acumulării amiloidului celulele hepatice se atrofiază și dispar, ficatul fiind mărit și dur, "slăninós".

În **i n t e s t i n** amiloidul se depune de-a lungul stromei reticulare a mucoasei și în pereții vaselor atât din mucoasă, cât și din stratul submucoș. În amiloidoza pronunțată aparatul glandular al intestinului se atrofiază.

Amiloidoza **s u p r a r e n a l e l o r** este de regulă, bilaterală, amiloidul depunându-se în substanța corticală pe traiectul vaselor și capilarelor.

În **i n i m ă** amiloidul se detectează sub endocard, în stroma și vasele miocardului (fig.35), precum și în epicard de-a lungul venelor. Depunerea amiloidului în inimă duce la mărirea ei considerabilă în dimensiuni (cardiomegalie amiloidică), miocardul devine foarte dur și capătă aspect slăninós.

În **m u ș c h i i s c h e l e t a l i**, ca și în miocard, amiloidul se depune de-a lungul țesutului conjunctiv intermuscular, în pereții vaselor și în nervi. Depozitări amiloidice masive pot fi localizate perivascular și perineural. Mușchii devin duri, translucizi.

În **p l ă m ă n i** depunerile de amiloid apar inițial în pereții ramificațiilor arterelor pulmonare și ale venelor (fig.35), precum și în țesutul conjunctiv peribronșic. Mai târziu amiloidul se depune în septurile interalveolare.

În **c r e i e r** în amiloidoza senilă amiloidul se detectează în plăcile senile ale scoarței cerebrale, în vase și în meninge.

Amiloidoza **c u t a n a t ă** se caracterizează prin depozitarea difuză a amiloidului în papilele și stratul reticular al pielii, în pereții vaselor și la periferia glandelor sebacee și sudoripare, ceea ce duce la distrucția fibrelor elastice și atrofia pronunțată a epidermului.

Amiloidoza **p a n c r e a s u l u i** are anumite particularități: în afară de arterele glandei amiloidoza la bătrânețe atacă și insulele Langerhans.

Amiloidoza **g l a n d e i t i r o i d e** de asemenea are un caracter specific. Depozitarea amiloidului în stromă și în vasele glandei poate fi o manifestare nu numai a amiloidozei generalizate, dar și a cancerului medular tiroidian (cancer medular al tiroidei cu amiloidoza stromei). Amiloidoza stromei se întâlnește mai ales în tumorile organelor endocrine și ale sistemului -APUD (cancerul medular al tiroidei, insulomul, carcinoidul, feocromocitomul, tumori ale corpusculilor carotidieni, adenomul cromofob hipofizar, cancerul hipernefroid), iar în formarea amiloidului -APUD a fost demonstrată participarea celulelor tumorale epiteliale.

Evoluția amiloidozei este nefavorabilă, *amiloidocrazia* fiind un fenomen extrem de rar în formele locale de amiloidoză.

Importanța funcțională a amiloidozei depinde de gradul ei de dezvoltare. Amiloidoza pronunțată duce la atrofia parenchimului, scleroza organelor și insuficiența lor funcțională, de exemplu, insuficiența renală cronică, hepatică, cardiacă, pulmonară, suprarenală, intestinală (sindromul de malabsorbție).

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE LIPIDICE (LIPIDOZELE)

Distrofiile stromo-vasculare lipidice se dezvoltă în cazul tulburărilor metabolismului grăsimilor neutre sau a colesterolului și esterilor lui.

Dereglările metabolismului grăsimilor neutre

Dereglările metabolismului grăsimilor neutre se manifestă prin creșterea rezervelor lor în țesutul adipos, care poate avea un caracter general sau local.

Grăsimile neutre sunt grăsimi labile, care asigură rezervele energetice ale organismului. Ele se localizează cu predominanță în depozitele de grăsimi (țesutul adipos subcutanat, mezoul, epiploonul, epicardul, măduva osoasă). Țesutul adipos îndeplinește nu numai funcția metabolică, dar și mecanică, de suport, de aceea el poate substitui țesuturile, care se atrofiază.

Obezitatea reprezintă o creștere a cantității de grăsimi neutre în depozite, ce poartă un caracter generalizat. Se manifestă prin depozitarea excesivă a lipidelor în țesutul celuloadipos subcutanat, epiploon, mezou, mediastin, epicard. Țesutul adipos apare și acolo, unde, de obicei, lipsește sau este prezent în cantități minime, de ex., în stroma miocardului, pancreas (fig.36). O importanță clinică majoră are *lipomatoza inimii* în obezitate. Țesutul adipos proliferază sub epicard formând un strat de grăsimi,

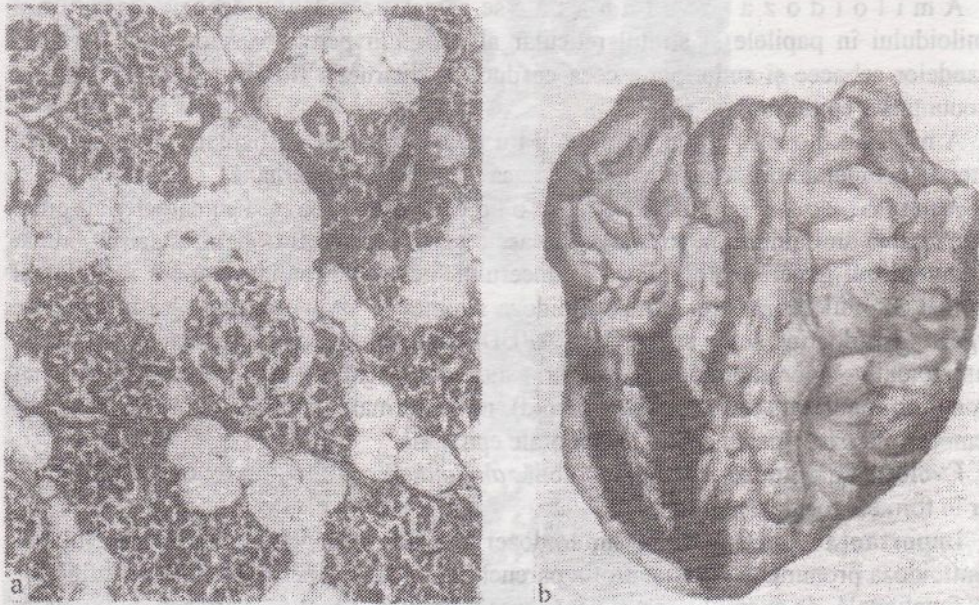


Fig. 36. Obezitate.

a – proliferarea țesutului adipos în stroma pancreasului (diabet zaharat); b – lipomatoza inimii, sub epicard se află un strat gros de grăsime.

care înconjoară inima ca o teacă (fig.36 b). El infiltrază stroma miocardului, în special din zonele subepicardice, ceea ce duce la atrofia celulelor musculare. Lipomatoza este mai pronunțată în jumătatea dreaptă a inimii. Uneori are loc substituirea completă a peretelui ventriculului drept cu țesut adipos, în urma căreia poate surveni ruptura inimii.

Clasificarea obezității se bazează pe diferite principii și ia în considerație cauza, manifestările exterioare (tipurile de obezitate), gradul de depășire a masei "ideale" a corpului, modificările morfologice ale țesutului adipos (variantele obezității).

După principiul etiologic se disting formele primară și secundară de obezitate. Cauza *obezității primare* nu este cunoscută, de aceea ea se mai numește idiopatică. *Obezitatea secundară* este reprezentată de următoarele varietăți: 1) *alimenteră*, cauzele căreia sunt alimentația dezechilibrată și hipodinamia; 2) *cerebrala*, se instalează în urma traumatismelor, tumorilor cerebrale, unor infecții neurotrope; 3) *endocrină*, reprezentată de un șir de sindroame (sindromul Frohlich și Itenco-Cushing, distrofia adipozo-genitală, hipogonadismul, hipotiroidismul); 4) *ereditară*, sub forma sindromului Laurence-Moon-Beadl și boala Gierke.

După manifestările exterioare se distinge tipul simetric (universal), superior, mediu și inferior de obezitate. În tipul simetric grăsimile se depozitează relativ uniform în diferite părți ale corpului. Tipul superior se caracterizează prin localizarea acumulărilor de grăsime cu predominanță în țesutul adipos subcutanat din regiunea feței, cefei, gâtului, centurii scapulare, glandelor mamare. În tipul mediu grăsimile se depun în țesutul adipos subcutanat al abdomenului în formă de "șorți", în tipul inferior – în regiunea coapselor și a gambelor.

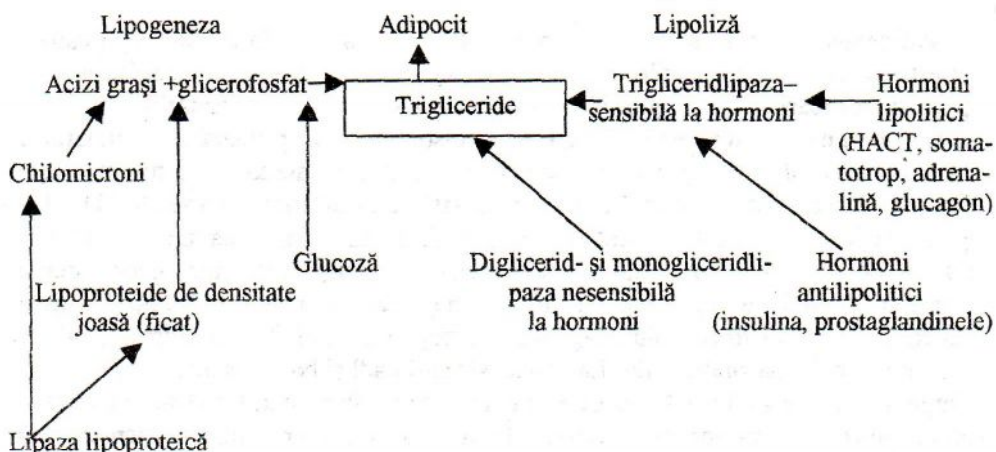
După nivelul de depășire a masei corporale "ideale" se disting câteva grade de obezitate: în obezitatea de gradului I surplusul masei corporale constituie 20-29%, de gradul II – 30-49 %, de gradul III – 50-99 % și de gradul IV – mai mult de 100 %.

Pentru caracterizarea modificărilor morfologice ale țesutului adipos în obezitate se iau în considerație numărul adipocitelor și dimensiunile lor, în dependență de care se distinge varianta hipertrofică și hiperplastică de obezitate. În varianta hipertrofică celulele adipoase sunt mărite și conțin de câteva ori mai multe trigliceride decât cele obișnuite, numărul adipocitelor rămânând nemodificat. Adipocitele sunt puțin sensibile la insulină, dar au o sensibilitate crescută la hormonii lipolitici: evoluția bolii este malignă. În tipul hiperplastic numărul adipocitelor este mărit (este cunoscut, că numărul de celule adipoase atinge maximumul în perioada pubertății și ulterior nu se schimbă), dar funcția adipocitelor nu este dereglată, tulburările metabolice lipsesc, evoluția bolii este benignă.

Cauzele și mecanismele evoluției obezității. Dintre cauzele obezității mai importante sunt alimentația dezechilibrată și hipodinamia, tulburările reglării nervoase (sistemul nervos central) și endocrine a metabolismului lipidic, factorii ereditari (familiar-constituționali). Mecanismul nemijlocit al obezității constă în deplasarea echilibrului dintre lipogeneză și lipoliză în celula adipoasă în favoarea lipogenezei (schema V, p.76). După cum reiese din schema V, intensificarea lipogenezei, ca și diminuarea lipolizei, sunt legate nu numai de activitatea lipazei lipoproteice și de inhibarea lipazelor lipolitice, dar și de dereglarea proceselor de reglare hormonală în

favoarea hormonilor antilipolitici și de starea metabolismului lipidic în intestine și ficat.

S c h e m a V. Lipogeneza și lipoliza în celula adiposă



Importanța. Fiind o manifestare a unui șir de afecțiuni, obezitatea determină dezvoltarea unor complicații grave. Masa excesivă a corpului este de ex., unul din factorii de risc ai cardiopatiei ischemice.

Evoluția obezității rar este favorabilă.

Un antipod al obezității este *cașexia* (de la gr. *kakos* – rău, *hexis* – stare), la baza căreia stă atrofia.

În cazurile de creștere localizată a cantității de țesut celulo-adipos se constată *lipomatoze*, cel mai mare interes prezentându-l boala Dercum (lipomatosi dolorosa), în care în țesutul adipos subcutanat al membrilor și trunchiului apar depuneri nodulare dureroase de grăsimi, care amintesc lipoamele. La baza acestei boli stă o endocrinopatie poliglandulară. Creșterea locală a cantității de grăsimi este adesea o manifestare a proliferării ex vacuo a țesutului adipos, când el substituie diferite țesuturi și organe în curs de atrofie (de ex., substituirea adiposă a rinichilor sau a timusului în atrofia lor).

Un antipod al lipomatozelor sunt *lipodistrofiile regionale*, esența cărora constă în distrucția focală a țesutului celuloadipos și dezintegrarea grăsimilor adeseori cu reacție inflamatorie și formare de lipogranuloame (de ex., lipogranulomatoza în paniculita recidivantă nesupurativă sau boala Weber-Christian).

Dereglările metabolismului colesterolului și a esterilor lui

Dereglările metabolismului colesterolului și ale esterilor lui stau la baza unei afecțiuni grave – *ateroscleroza*. În cadrul acestei boli are loc acumularea în intima arterelor nu numai a colesterolului și a esterilor lui, dar și a beta-lipoproteidelor cu densitate mică și a proteinelor plasmei sângelui, procesul fiind favorizat de creșterea permeabilității vasculare. Substanțele macromoleculare, acumulate în pereții vaselor,

duc la distrucția intimei, se dezintegrează și se supun saponificării. În urma acestor procese în intimă se formează detritus lipoproteic (*athere* – terci), proliferază țesutul conjunctiv (*sklerosis* – întăritură) și se formează placa fibroasă, care deseori stenozează lumenul vaselor (vezi “*Ateroscleroza*”).

O distrofie ereditară, cauzată de dereglarea metabolismului colesterolului, este *xantomatoza hipercolesterolemica familială*. Ea se raportează la bolile de acumulare, deși caracterul fermentopatiei nu este stabilit. Colesterolul se depozitează în piele, pereții vaselor de calibrul mare (se dezvoltă ateroscleroza), valvulele cardiace și în alte organe.

DISTROFIILE STROMO-VASCULARE GLUCIDICE

Distrofiile stromo-vasculare glucidice pot fi cauzate de dereglarea echilibrului dintre glicoproteide și glicozaminoglicani. Distrofia stromo-vasculară, condiționată de tulburarea metabolismului *glicoproteidelor* poartă denumirea de *mixomatoză a țesuturilor*. Esența ei constă în aceea că substanțele cromotrope se eliberează din legăturile lor cu proteinele și se acumulează în special în substanța interstițială. Spre deosebire de intumescența mucoidă în această distrofie are loc substituirea fibrelor colagenice cu o masă mucoidă. Țesutul conjunctiv propriu-zis, stroma organelor, țesutul adipos și cel cartilajinos devin tumefiate, translucide, cu aspect mixomatos, iar celulele lor – stelate sau cu prelungiri ciudate.

Cauza. Mixomatoza țesuturilor de cele mai multe ori este cauzată de disfuncția glandelor endocrine și cașexie (de ex., edemul mixomatos sau mixedemul în insuficiența tiroidei; mixomatoza structurilor conjunctive în cașexie de geneză diversă).

Evoluția. Procesul poate fi reversibil, dar progresarea lui duce la lichefierea și necroza țesutului cu formarea unor cavități umplute cu mucus.

Importanța funcțională a mixomatozei țesuturilor depinde de gravitatea procesului, durata lui și particularitățile țesutului în care se produce distrofia.

Tulburările ereditare ale metabolismului glicozaminglicanilor (mucopolizaharidelor) sunt reprezentate de un grup mare de boli de acumulare – mucopolizaharidozele. Dintre ele o importanță clinică majoră are *gargoilismul* sau *boala Pfaundler-Hurler*, caracterizată prin statură neproportională, deformația craniului (“craniu masiv”) și a altor oase scheletice, malformații cardiace, hernie inghinală și ombilicală, opacitate corneană, hepato- și splenomegalie. Se consideră, că la baza mucopolizaharidozelor stă insuficiența unui factor specific, care determină metabolismul glicozaminglicanilor.

DISTROFIILE MIXTE

Despre *distrofiile mixte* se vorbește în cazurile, când dereglările de metabolism se manifestă atât în parenchimul organelor și țesuturilor, cât și în stromă și pereții vaselor organelor și țesuturilor. La acest nivel se manifestă, de obicei, dereglările metabolismului **proteinelor complexe** – cromoproteidelor, nucleoproteidelor și lipoproteidelor¹, precum și a **mineralelor**.

¹ Tulburările metabolismului lipoproteidelor sunt expuse în compartimentele despre pigmentii lipidogeni și distrofiile proteice și lipidice.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI CROMOPROTEIDELOR (PIGMENTAȚIILE ENDOGENE)¹

Cromoproteidele sunt proteine colorate sau *pigmenți endogeni*, care joacă un rol important în viața organismului. Cromoproteidele participă la respirație (hemoglobina, citocromii), elaborarea secrețiilor (bila) și a increșurilor (serotonina), protejează organismul de acțiunea energiei radiante (melanina), asigură completarea rezervelor de fier (ferritina), echilibrul vitaminic (lipocromii) etc. Metabolismul cromoproteidelor este reglat de sistemul nervos vegetativ și glandele endocrine, fiind în același timp strâns legat de funcțiile organelor hematopoietice și ale sistemului fagocitelor mononucleare.

Clasificarea. Pigmenții endogeni se subîmpart în trei grupuri: *hemoglobinogeni*, care reprezintă diferiți derivați ai hemoglobinei, *proteinogeni* sau *tirozinogeni* legați cu metabolismul aminoacidului tirozina și *lipidogeni* sau *lipopigmenții*, care rezultă din metabolismul lipidelor.

Dereglările metabolismului pigmenților hemoglobinogeni

În condiții normale hemoglobina suportă o serie de transformări ciclice, care asigură resinteza ei și formarea unor produse necesare organismului. Aceste transformări sunt condiționate de îmbătrânirea și dezintegrarea eritrocitelor (hemoliza, eritrofagia), reînnoirea permanentă a masei eritrocitare.

Produsele dezintegrării fiziologice a eritrocitelor și hemoglobinei sunt pigmenții *ferritina*, *hemosiderina* și *bilirubina*. În condiții patologice hemoliza poate spori considerabil și se poate produce atât în sângele circulant (intravascular), cât și în focarele de hemoragii (extravascular). În aceste condiții, pe lângă creșterea cantității de pigmenți hemoglobinogeni obișnuiți, pot apărea și o serie de pigmenți noi – *hematoidina*, *hematinele* și *porfirina*.

Acumularea pigmenților hemoglobinogeni în țesuturi poate genera diferite tipuri de pigmentații endogene ca manifestare a unui șir de boli și stări patologice.

Ferritina este o feroproteidă, care conține până la 23 % de fier. Fierul ferritinei este conjugat cu proteina apoferitină. În condiții normale ferritina conține o grupă bisulfuroasă și reprezintă forma neactivă (oxidată) a ferritinei – ferritina –SS. Carența de oxigen generează reducerea ferritinei în forma ei activă – *ferritina* –SH, cu proprietăți vasoparalitice și hipotensive. După proveniență se distinge ferritina anabolică și catabolică. Ferritina anabolică se formează din fierul absorbit în intestine, iar cea catabolică – din fierul eritrocitelor hemolizate. Ferritina (apoferitina) posedă proprietăți antigenice. La acțiunea ferocianurii de potasiu și a acidului clorhidric (metoda Perls) dă reacția albastrului de Berlin (formarea ferocianurii de fier) și poate fi identificată cu ajutorul antiserului specific la examenul imunofluorescent. O cantitate mare de ferritină se conține în ficat (depozit de ferritină), splină, măduva osoasă și ganglionii limfatici, unde metabolismul ei este legat de sinteza *hemosiderinei*, *hemoglobinei* și *citocromilor*.

În condiții patologice poate crește conținutul de ferritină în țesuturi și în sânge. Creșterea nivelului de ferritină în țesuturi se observă în *hemosideroză*, deoarece polimerizarea ferritinei duce la formarea *hemosiderinei*. Prin *ferritinemie* se explică ireversibilitatea șocului, însoțit de colaps vascular, deoarece ferritina –SH este antagonista adrenalinei.

¹ Afară de pigmentații endogene există și pigmentații exogene (vezi "Bolile profesionale").

Hemosiderina se formează în urma scindării hemului și este un polimer al feritinei. Ea reprezintă hidroxid de fier coloidal, asociat cu proteinele, glicozaminglicanii și lipidele celulei. Sinteza granulelor de hemosiderină are loc în siderozomii, conținuți în celule speciale numite *sideroblaști* (fig. 37). Sideroblaștii pot fi atât de origine mezenchimală, cât și epitelială. Hemosiderina se conține în celulele reticulare și endoteliale ale splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici. În substanța intercelulară hemosiderina este supusă fagocitozei de către siderofagi.

Prezența fierului în hemosiderină face posibilă identificarea ei cu ajutorul unor reacții specifice. Formarea albastrului de Berlin (reacția Perls), albastrului de Turnbull (tratarea secțiunii cu sulfură de amoniu, iar apoi cu fericianură de potasiu și acid clorhidric). Reacțiile pozitive la fier deosebesc hemosiderina de alți pigmenti asemănători (hemomelanina, lipofuscina, melanina).

În condiții patologice se observă formarea excesivă de hemosiderină – **hemosideroza**, ce poate avea caracter generalizat sau localizat.

Hemosideroza generalizată sau *difuză* are loc la dezintegrarea intravasculară a eritrocitelor (hemoliză intravasculară) și se întâlnește în bolile sistemului hematopoietic (anemii, hemoblastoze), în intoxicații cu toxine hemolitice, unele boli infecțioase (febră recurentă, bruceloză, malarie etc.), transfuzii de sânge incompatibil, rhesus-conflict ș.a.

Eritrocitele dezintegrate, fragmentele lor și hemoglobina sunt utilizate la formarea hemosiderinei. Sideroblaști devin elementele reticulare, endoteliale și histiocitare ale splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici, precum și celulele epiteliale ale ficatului, rinichilor, plămânilor, glandelor sudoripare și salivare. Deși se formează un număr mare de siderofagi, ei nu reușesc să fagociteze conținutul sporit de hemosiderină din substanța intercelulară. În consecință fibrele colagene și elastice se îmbibă cu fier, iar splina, ficatul, măduva osoasă și ganglionii limfatici capătă o nuanță brună-ruginie.

O manifestare particulară a hemosiderozei generalizate este **hemocromatoza**, care poate fi primară (ereditară) sau secundară.

Hemocromatoza primară este o maladie ereditară de sine stătătoare din grupul boli-



Fig. 37. Sideroblast. Nucleu mare (N), fâșie îngustă de citoplasmă cu un număr mare de siderozomi (Sz). Microfotografie electronografică. X 20000.

Fig. 38. Hemosideroza plămânilor. Citoplasma histiocitelor și a epitelului alveolar (sideroblaștilor și siderofagilor) e încărcată cu granule de pigment.

lor de acumulare, care se transmite ca un caracter dominant autosomal și este cauzată de deficiența înnăscută a unor fermenți din intestinul subțire. Astfel are loc absorbția excesivă a fierului alimentar și depozitarea lui în organe sub formă de hemosiderină, metabolismul fierului eritrocitar nefiind dereglat. Astfel, nivelul de fier în organism crește de zeci de ori, atingând 50-60 gr. Se dezvoltă hemosideroza ficatului, pancreasului, organelor endocrine, inimii, glandelor salivare și sudoripare, mucoasei intestinale, retinei oculare și chiar a membranelor sinoviale; concomitent crește conținutul de *feritină* în organe. În piele și retină se mărește cantitatea de *melanină*, din cauza afectării sistemului endocrin și tulburării proceselor de reglare a melanogenezei. Simptomele cardinale ale bolii sunt *colorația bronzată a pielii, diabetul zaharat (diabetul bronzat) și ciroza pigmentară a ficatului*. Este posibilă și *cardiomiopia pigmentară* cu insuficiență cardiacă progresivă.

Hemocromatoza secundară este o afecțiune, care se dezvoltă în legătură cu insuficiența dobândită a sistemelor enzimaticice, care asigură metabolismul fierului alimentar. Cauzele acestei insuficiențe poate fi pătrunderea excesivă a fierului pe cale alimentară (preparate care conțin fier), rezecția stomacului, alcoolismul cronic, transfuzii repetate de sânge, hemoglobinopatiile (boli ereditare, determinate de dereglarea sintezei hemului sau globinei). În hemocromatoza secundară nivelul de fier este crescut nu numai în țesuturi, dar și în serul sanguin. Acumularea exagerată a hemosiderinei și a feritinei în ficat, pancreas și inimă duce la *ciroză hepatică, diabet zaharat și cardiomiopatie*.

Hemosideroza locală apare în cazurile de dezintegrare extravasculară a eritrocitelor (hemoliză extravasculară), adică în focarele de hemoragii. Eritrocitele extravazate pierd hemoglobina și se transformă în niște corpusculi palizi rotunzi ("umbre" de eritrocite), în timp ce hemoglobina liberă și fragmentele de eritrocite sunt folosite pentru sinteza pigmentului. Leucocitele, histiocitele, celulele reticulare, endoteliul și epiteliul exercită funcțiile de sideroblaști și siderofagi. Siderofagii pot să persiste timp îndelungat pe locul hemoragiei, fiind vehiculați adesea cu limfa în ganglionii limfatici proximali, unde se rețin. Limfoganglionii respectivi capătă o culoare ruginie. O parte de siderofagi se dezintegrează, pigmentul eliberat fiind fagocitat din nou.

Hemosiderina se formează atât în hemoragiile neînsemnate, cât și în cele abundente. În hemoragiile neînsemnate, care se produc mai frecvent prin diapedeză, se depistează doar hemosiderina. În hemoragiile abundente în țesuturile vii din zonele periferice se formează hemosiderină, iar în centrul hematomului, unde autoliza se produce fără accesul oxigenului și participarea celulelor, apar cristale de hematoidină.

Hemosideroza locală în dependență de mecanismul declanșator poate cuprinde nu numai o porțiune de țesut (hematom), dar și un organ întreg. De exemplu, hemosideroza plămânilor în valvulopatia cardiacă mitrală reumatismală, cardioscleroză ș.a. (fig. 38, p.79). Staza venoasă cronică în plămâni duce la hemoragii multiple prin diapedeză, în urma cărora în septurile interalveolare, alveole, vasele și ganglionii limfatici pulmonari apare un număr mare de celule cu granule de hemosiderină (vezi *Hiperemia venoasă*).

Bilirubina este cel mai important pigment biliar. Formarea ei începe în sistemul histiocitar-macrofagal ca urmare a descompunerii hemoglobinei și desprinderii de la ea a hemului. Hemul pierde fierul și se transformă în biliverdină, la reducerea căreia se formează bilirubină în complex cu proteinele

Hepatocitele efectuează captarea pigmentului, conjugarea lui cu acidul glucuronic și excreția în capilarele biliare. Bilirubina ajunge cu bila în intestin, unde o parte se reabsoarbe și pătrunde din nou în ficat, iar alta se elimină cu materiile fecale sub formă de stercobilină și cu urina sub formă de urobilină. În mod normal bilirubina se întâlnește în stare solubilă în bilă și în cantități mici în plasma sanguină.

Bilirubina în stare pură prezintă cristale roșii-gălbui, nu conține fier. Pentru identificarea bilirubinei se folosește reacția bazată pe capacitatea pigmentului de a se oxida ușor și de a forma produse colorate diferite. Astfel, în reacția Gmelin fiind tratată cu acid azotic concentrat bilirubina dă la început o culoare verde, apoi albastră sau purpurie.

Dereglarea metabolismului bilirubinei vizează atât sinteza, cât și excreția acesteia. Ca rezultat crește nivelul de bilirubină în plasma sângelui și apare colorația galbenă a pielii, sclerelor, mucoaselor, seroaselor și a organelor interne – icterul.

Mecanismele dezvoltării icterului sunt variate ceea ce permite a distinge trei varietăți de ictere: suprahepatic (hemolitic), hepatic (parenchimos) și subhepatic (mecanic).

Icterul suprahepatic (hemolitic) se caracterizează prin creșterea producției de bilirubină ca urmare a distrugerii excesive a eritrocitelor. În aceste condiții ficatul produce mai multă bilirubină decât în normă, și din cauza captării ei insuficiente de către hepatocite, nivelul acesteia în sânge rămâne crescut. Icterul hemolitic se observă în infecții (sepsis, malarie, febra recurentă) și intoxicații (toxine hemolitice), în conflicte izoimune (boala hemolitică a nou-născutului, transfuzii de sânge incompatibil) și autoimune (hemoblastoze, afecțiuni sistemice ale țesutului conjunctiv). Poate apărea și în hemoragii abundente, infarcte hemoragice cu pătrunderea excesivă a bilirubinei în sânge din focarul de distrugere a eritrocitelor, în care pigmentul biliar se evidențiază sub formă de cristale. Formarea bilirubinei în hematoame le schimbă culoarea.

Icterul hemolitic poate fi condiționat de diferite defecte ale eritrocitelor, așa ca fermentopatiile ereditare (microsferocitoza, ovalocitoza), hemoglobinopatiile sau *hemoglobinozele* (talasemia sau hemoglobinoza-F; anemia cu celule falciforme sau hemoglobinoza-S), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, așa-numitele ictere de șuntare (în deficitul de vitamina B₁₂, unele anemii hipoplastice ș.a.).

Icterul hepatic (parenchimos) apare în urma lezării hepatocitelor, din care cauză se dereglează procesul de captare de către acestea a bilirubinei, conjugarea ei cu acidul glucuronic și excreția. Astfel de icter se observă în hepatita acută și cronică, ciroza hepatică, leziuni medicamentoase ale ficatului și autointoxicații (de ex., în sarcină) însoțite de colestază intrahepatică. Un grup aparte reprezintă *icterele hepatice fermentopatice* întâlnite în hepatozele pigmentare ereditare, în care se dereglează una din etapele metabolismului intrahepatic al bilirubinei.

Icterul subhepatic (mecanic) apare la dereglarea permeabilității căilor biliare, ceea ce periclitează excreția bilei și determină regurgitația ei. Acest icter este generat de blocarea scurgerii bilei din ficat de către obstacole localizate în interiorul căilor biliare sau în afara lor, fenomen întâlnit în litiaza biliară, cancerul căilor biliare, capului de pancreas și papilei duodenale, în atrezia (hipoplazia) căilor biliare, metastaze în ganglionii limfatici periportali și ficat. În caz de stază biliară în ficat apar focare de necroză cu substituirea lor ulterioară cu țesut conjunctiv și instalarea cirozei (*ciroză biliară secundară*). Staza bilei duce la dilatarea căilor biliare și ruperea

capilarelor biliare. Se dezvoltă *colemia*, însoțită de colorația intensă a pielii și semne de intoxicație generală, cauzate de acțiunea acizilor biliari din sânge (*colalemie*). Intoxicarea reduce capacitatea de coagulare a sângelui, favorizând apariția hemoragiilor multiple (*sindrom hemoragic*). Autointoxicarea duce la lezarea rinichilor, dezvoltarea insuficienței hepato-renale.

Hematoidina este un pigment care nu conține fier cristalele căruia au aspect de plăci rombice sau ace de culoare portocalie, mai rar granule. Rezultă din descompunerea intracelulară a eritrocitelor și a hemoglobinei, dar spre deosebire de hemosiderină nu rămâne în celule și după moartea acestora poate fi depistat în masele necrotice. După compoziția chimică este identică cu bilirubina.

Aglomerări de hematoidină se întâlnesc în hematoame vechi și infarcte în curs de cicatrizare, de regulă în zonele centrale ale focarelor hemoragice, departe de țesuturile vii.

Hematinele reprezintă forma oxidată a hemului și se formează la hidroliza oxihemoglobinei. Au aspect de cristale rombice sau granule negre, ce dau birefrință în lumina polarizată (sunt anizotrope), conțin fier în stare legată.

În țesuturi au fost depistate următoarele hematine: hemomelanina (pigmentul malaric), hematina clorhidrică (*hemina*) și pigmentul cu formol. Proprietățile histochemice ale acestor pigmenți sunt identice.

Hemomelanina (pigmentul malaric) se formează din grupul prostetic al hemoglobinei sub acțiunea plasmodiilor malariei, care parazitează în eritrocite. În malarie se dezvoltă *hemomelanoza*, întrucât pigmentul malaric după distrugerea eritrocitelor nimereste în sânge și este fagocitat de macrofagii splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici, creierului (în coma malarică). Aceste organe capătă o culoare brună-negricioasă, și în ele de rând cu pigmentul malaric se depozitează și hemosiderina.

Hematina clorhidrică (*hemina*) se întâlnește în eroziunile și ulcerile gastrice, rezultând din acțiunea fermenților sucului gastric și a acidului clorhidric asupra hemoglobinei. Zona defectului mucoasei gastrice capătă o culoare brună-neagră.

Pigmentul cu formol se întâlnește sub formă de ace sau granule de culoare brună-neagră în țesuturile fixate cu formalină acidă (acest pigment nu se formează dacă pH-ul formalinei este mai mare de 6,0). Este considerat un derivat al hematinei.

Porfirinele sunt precursorii grupului prostetic al hemoglobinei, având ca și hemul un nucleu tetrapirolic, însă lipsit de fier. După natura chimică porfirinele se aseamănă cu bilirubina: sunt solubile în clorform, eter, piridină. Metoda de identificare a porfirinelor se bazează pe însușirea soluțiilor acestor pigmenți de a da o fluorescență roșie sau portocalie în lumina ultravioletă (pigmenți fluorescenți). În mod normal se depistează cantități mici de porfirine în sânge, urină și țesuturi. Ele au proprietatea de a mări sensibilitatea organismului, în special a pielii, la lumină și sunt antagoniste melaninei.

La dereglarea metabolismului porfirinelor apar *porfiriile*, caracterizate prin creșterea nivelului de pigment în sânge (*porfirinemia*) și urină (*porfirinuria*), sporirea considerabilă a sensibilității la razele ultraviolete (*fotofobie*, *eritem*, *dermatită*). Se distinge porfria dobândită și congenitală.

Porfirie dobândită se observă în intoxicații (cu plumb, sulfazol, barbiturice), avitaminoze (pelagra), anemia pernicioasă, unele afecțiuni ale ficatului. Se manifestă prin dereglarea funcției sistemului nervos, hipersensibilitate la lumină, uneori icter, pigmentația pielii, cantități mari de porfirine în urină.

Porfirie congenitală este o boală ereditară rară. La dereglarea sintezei porfirinei în eritroblaști (insuficiența uroporfirinogenului III – cosintetaza) se dezvoltă forma eritropoietică a porfiriei, iar la dereglarea sintezei porfirinei în celulele hepatice (insuficiența uroporfirinei III – cosintetaza) – forma hepatică.

În *forma eritropoietică* a porfiriei apare anemia hemolitică, se afectează sistemul nervos și tractul gastrointestinal (vomă, diaree). Porfirinele se acumulează în splină, oase și dinți, care capătă o culoare cafenie, în urină care devine galbenă-roșie. În *forma hepatică* a porfiriei ficatul este mărit, de culoare cenușie-brună, în hepatocite se observă steatoză, depuneri de porfirine și hemosiderină.

Dereglările metabolismului pigmentilor proteinogeni (tirozinogeni)

Din *pigmenții proteinogeni (tirozinogeni)* fac parte melanina, pigmentul granulelor celulelor enterocromafine și adrenocromul. Acumularea acestor pigmenți în țesuturi poate fi o manifestare a unui șir de afecțiuni.

Melanina (de la grec. *melas* – negru) este un pigment brun-negru foarte răspândit, care determină colorația pielii, părului, ochilor. Dă reacție argentafină pozitivă, deoarece posedă capacitatea de a reduce argintul din soluția amoniacală de nitrat de argint până la argint metalic. Această metodă oferă posibilitatea de a diferenția histochimic melanina în țesuturi de alți pigmenți.

Melanina se sintetizează din tirozină în celulele țesutului melanoformator – *melanocite*, care au origine neuroectodermală. Precursorii lor sunt melanoblaștii (fig.39).

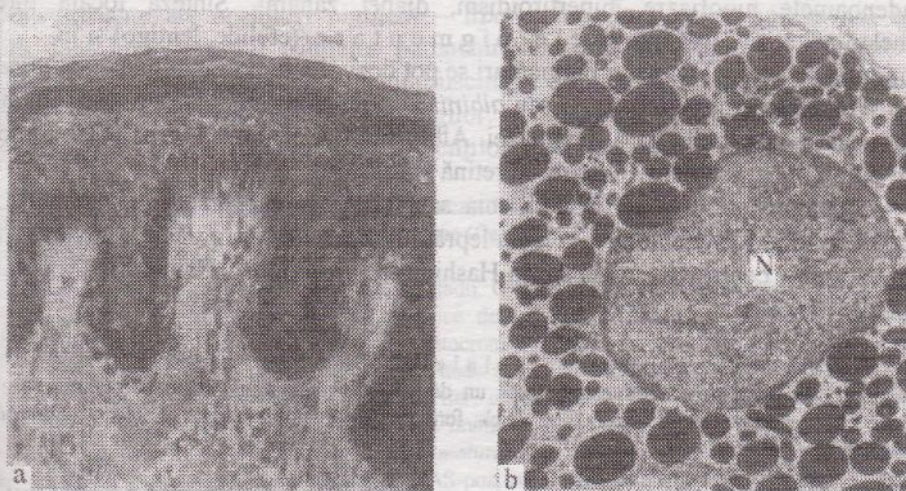


Fig. 39. Pielea în boala Addison.

a – aglomerări de melanocite în stratul bazal al epidermului; dermul conține mulți melanofagi; b – melanocit din piele. Citoplasmă conține mulți melanozomi. N – nucleul. Microfotografie. X 10000.

Sub acțiunea tirozinazei în melanozomii melanocitelor din tirozină se formează dioxifenilalanina (DOPA) sau promelanina, care se polimerizează în melanină. Celulele care fagocitează melanina se numesc *melanofagi*. Melanocitele și melanofagii sunt prezente în epiderm, derm, irisul și retina oculară, în leptomeninge. Conținutul melaninei în piele, retina și iris depinde de particularitățile individuale și rasiale și oscilează în diferite perioade ale vieții. Un rol important în reglarea *melanogenezei* îl au sistemul nervos central și glandele endocrine. Sinteza melaninei este stimulată de hormonul melanostimulator secretat de hipofiză, de ACTH, hormonii sexuali, mediatorii sistemului nervos simpatic și este inhibată de melatonină și mediatorii sistemului parasimpatic. Formarea melaninei este stimulată de razele ultraviolete, ceea ce explică bronzarea pielii ca o reacție biologică adaptativă de protecție.

Deregările metabolismului melaninei se manifestă prin formarea excesivă sau prin dispariția ei. Aceste tulburări pot avea un caracter generalizat sau local și pot fi dobândite sau congenitale.

Hipermelanoza dobândită generalizată (melanodermia) (fig.39) este deosebit de frecventă și manifestă în boala Addison, cauzată de afectarea suprarenalelor (tuberculoasă sau tumorală). Hiperpigmentația pielii în această boală se datorează nu atât sintezei melaninei din tirozină și DOPA în loc de adrenalină, cât intensificării producției de ACTH ca răspuns la scăderea nivelului de adrenalină în sânge. ACTH-ul stimulează sinteza de melanină, iar în melanocite crește numărul de melanozomi. Melanodermia se mai întâlnește în tulburări endocrine (hipogonadism, hipopituitarism), avitaminoze (pelagră, scorbut), cașexie, intoxicații cu hidrocarburi.

Hipermelanoza congenitală generalizată (xerodermia pigmentară) ține de sensibilitatea crescută a pielii la razele ultraviolete și se manifestă prin pigmențația maculoasă a pielii cu hipercheratoză și edem.

Melanoze dobândite locale sunt melanoza intestinului gros, întâlnită la pacienții suferinzi de constipație cronică, zonele hiperpigmentate ale pielii (*acantosis nigra*) în adenoamele hipofizare, hipertiroidism, diabet zaharat. Sinteza focală intensă a melaninei se observă în *petele pigmentare* (efelide, lentigo) și în *nevii pigmentari*. Din nevii pigmentari se pot dezvolta tumori maligne – *melanoamele*.

Hipomelanoza generalizată sau albinismul (de la lat. *albus* – alb) este condiționată de insuficiența ereditară a tirozinazei. Albinismul se manifestă prin absența melaninei în bulbii piloși, epiderm și derm, în retina și iris.

Hipomelanoza focală (leucodermia sau vitiligo) apare în urma tulburării reglării neuroendocrine a melanogenezei (în lepră, hiperparatiroidism, diabet zaharat), formării anticorpilor contra melaninei (gușa Hashimoto), leziunilor inflamatorii și necrotice ale pielii (în sifilis).

Pigmentul granulelor celulelor enterocromafine, dispersat în diferite sectoare ale tractului gastrointestinal, este un derivat al triptofanului. Poate fi identificat cu ajutorul reacției argentafine, reacției cromafine Falck; formarea pigmentului se datorează sintezei *serotoninei* și *melatoninei*.

Acumularea granulelor, care conțin pigmentul celulelor enterocromafine, se constată permanent în tumorile din astfel de celule, numite *carcinoide*.

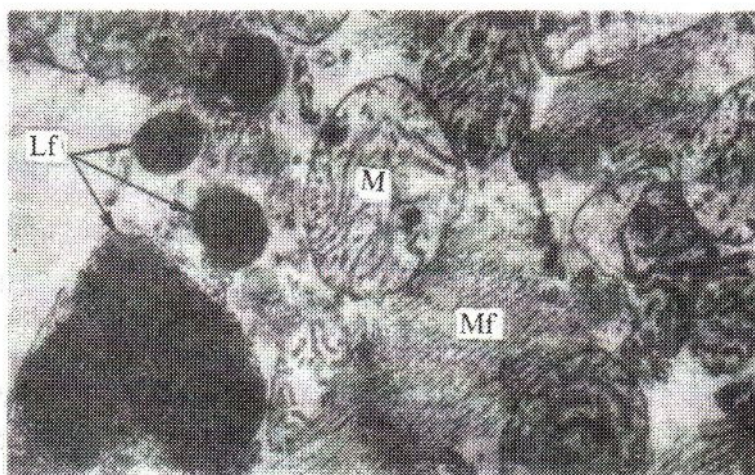


Fig. 40. Lipofuscina (Lf) în cardiomiocit, legată intim de mitocondrii (M). Mf – miofibrile. Microfotografie electronica. X 21000.

Adrenocromul este un produs de oxidare a adrenalinei; se întâlnește sub formă de granule în celulele medulosuprarenalelor. Dă o reacție cromafină specifică datorită capacității de a se colora cu acid cromatic și de a reduce bicromatul. Natura pigmentului este puțin studiată.

Patologia dereglărilor metabolismului adrenocromului nu este studiată.

Dereglările metabolismului pigmentilor lipidogeni (lipopigmenților)

Din acest grup fac parte pigmenții lipoproteici: lipofuscina, pigmentul insuficienței vitaminei E, ceroidul și lipocromii. Lipofuscina, pigmentul insuficienței vitaminei E și ceroidul au proprietăți fizice și chimice (histochimice) identice, datorită cărui fapt sunt considerați variante ale aceluiași pigment – *lipofuscina*. În prezent lipofuscina se consideră doar lipopigmentul celulelor parenchimotoase și nervoase, iar pigmentul insuficienței vitaminei E – varietate de lipofuscina. *Ceroid* se numește lipopigmentul celulelor mezenchimale, în special a macrofagilor.

Patologia metabolismului lipopigmenților este variată.

Lipofuscina este o glicolipoproteidă. Se prezintă sub formă de granule de culoare aurie sau brună, la microscopul electronic – granule electronoapace (fig.40), înconjurate de o membrană trilamelară, care conține structuri mielinice.

Lipofuscina se produce prin autofagie în câteva stadii. Granulele primare sau granulele-propigment apar perinuclear în zonele unde procesele metabolice decurg cel mai intens. Ele conțin fermenți mitocondriali și ribozomali (metaloflavoproteide, citocromi), atașați la lipoproteidele membranare. Granulele-propigment pătrund în complexul lamelar, unde se produce sinteza granulelor de *lipofuscina imatură*, care este sudanofilă, PAS-pozitivă, conține fier, uneori cupru, dă o autofluorescență galben-deschisă în lumina ultravioletă. Granulele de pigment imatur se deplasează în zona periferică a celulei unde sunt absorbite de lizozomi; apare *lipofuscina matură*, care posedă activitate înaltă de ferment lizozomal. Granulele devin brune, stabil sudanofile, PAS-pozitive, lipsite de fier, autofluorescență – roșie-brună. Lipofuscina acumulată în lizozomi se transformă în corpi reziduali – *telolizozomi*.

În condiții patologice conținutul de lipofuscină în celule poate crește considerabil. Această dereglare a metabolismului se numește **lipofuscinoză**. Ea poate fi secundară și primară (ereditară).

Lipofuscinoza secundară se dezvoltă în senilitate, afecțiuni cașectizante (atrofia brună a miocardului, ficatului), la creșterea efortului funcțional (lipofuscinoza miocardului în valvulopatii cardiace, a ficatului – în boala ulceroasă a stomacului și duodenului), la folosirea excesivă a unor medicamente (analgetice), în insuficiența vitaminei E (pigmentul insuficienței vitaminei E).

Lipofuscinoza primară (ereditară) se caracterizează prin acumularea selectivă a pigmentului în celulele unui anumit organ sau sistem. Ea poate evolua sub formă de *hepatoză ereditară* sau *hiperbilirubinemie benignă* (sindroamele Dubin-Johnson, Gilbert, Criger-Najjar) cu lipofuscinoză selectivă a hepatocitelor, și *lipofuscinoza neuronală* (sindromul Bielschowsky-Jansky, Spielmeyer-Sjogren, Caffey) în care pigmentul se acumulează în celulele nervoase, fenomen însoțit de scăderea capacității intelectuale, convulsii, tulburări de vedere.

Ceroidul se formează în macrofagi prin heterofagie în cursul resorbției lipidelor sau a unui material care conține lipide; baza ceroidului o constituie lipidele la care se asociază secundar proteinele. Vacuolele heterofagice (lipofagozomii) se formează prin endocitoză. Lipofagozomii se transformă în lizozomi secundari (lipofagolizozomi). Lipidele nu sunt dezintegrate de fermenții lizozomali și rămân în lizozomi, formând corpuri reziduale – telolizozomii.

În patologie ceroidul se formează mai ales în necroza țesuturilor, în caz dacă oxidarea lipidelor este stimulată de hemoragie (din această cauză în trecut ceroidul era numit hemofuscină, ceea ce este incorect) sau dacă lipidele sunt prezentate în așa cantități, încât autooxidarea lor începe înaintea dezintegrării.

Lipocromii sunt lipide, care conțin carotenoizi – sursa de formare a vitaminei A. Lipocromii imprimă culoare galbenă țesutului celuloadipos, cortexului adrenal, serului sanguin, corpului galben ovarian. Identificarea lor se bazează pe detectarea carotenoizilor (reacții de culoare cu acizi, fluorescență verde în lumina ultravioletă).

În condiții patologice se poate observa acumularea excesivă a lipocromilor. De ex., în diabetul zaharat pigmentul se acumulează nu numai în țesutul celuloadipos, dar și în

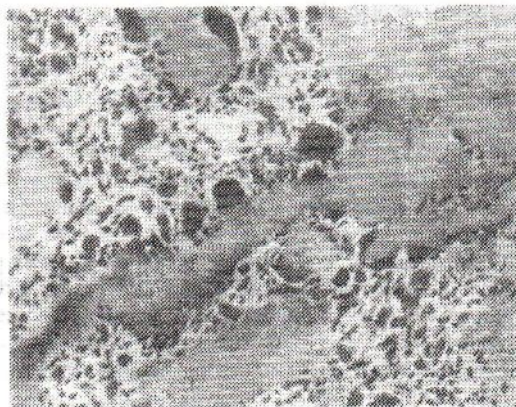


Fig. 41. Gută. Depuneri de săruri ale acidului uric în jurul cărora se observă o reacție inflamatorie gigantocelulară pronunțată.

piele, oase ca rezultat al tulburării grave a metabolismului lipidelor și vitaminelor. În caz de cașectizare rapidă și pronunțată se produce condensarea lipocromilor în țesutul celuloadipos, care devine galben-brun.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI NUCLEOPROTEIDELOR

Nucleoproteidele sunt constituite din proteine și acizi nucleici (acidul dezoxiribonucleic – AND și ribonucleic – ARN). AND-ul se evidențiază prin metoda Feulgen, iar ARN-ul – prin reacția Brachet. Sinteza endogenă și pătrunderea nucleoproteidelor cu alimentele (metabolismul purinic) sunt echilibrate de scindarea și eliminarea produselor finale ale metabolismului nucleic – acidului uric și a sărurilor lui, mai ales prin rinichi,

În dereglarea metabolismului nucleoproteidelor și formarea excesivă de acid uric sărurile lui pot să se depoziteze în țesuturi, ceea ce se observă în gută (podagră), litiaza renală și infarctul uratic.

Guta sau podagra (de la gr. *podos* – picior și *agra* – prindere) se caracterizează prin depozitarea periodică în articulații a uratului de sodiu, însoțită de accese de dureri. La bolnavi se constată creșterea nivelului de săruri ale acidului uric în sânge (hiperuricemie), și în urină (hiperuricurie). Sărurile se depun, de obicei, în membrana sinovială și cartilajele articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, articulațiilor tibio-tarsiene și a genunchilor, în tendoane și capsulele articulare, în cartilajul pavilioanelor urechilor. Țesuturile, în care se depun săruri sub formă de cristale sau mase amorfe, se necrotizează. În jurul depunerilor de săruri, ca și a focarelor de necroză, se dezvoltă o reacție inflamatorie granulomatoasă cu aglomerare de celule gigante (fig.41). Pe măsura creșterii depozitărilor de săruri și proliferării țesutului conjunctiv în jurul lor se formează noduli gutoși (*tophi urici*), articulațiile se deformează. Leziunile rinichilor în gută constau în apariția unor aglomerări de acid uric și urat de sodiu în tubii renali cu obturația lumenului lor, declanșarea proceselor inflamatorii și atrofici secundare (*rinichi gutos*).

În majoritatea cazurilor apariția podagrei este cauzată de tulburări înnăscute ale metabolismului (*guta primară*), drept dovadă servind caracterul ei familial, totodată au importanță particularitățile alimentației, utilizarea unor cantități mari de proteine animale. Mai rar gută este o complicație a altor afecțiuni, de ex., a nefrocirozei, bolilor sistemului sanguin (*guta secundară*).

Litiaza renală, ca și gută, poate fi cauzată de dereglările metabolismului purinic, deci poate fi o manifestare a diatezei urice. În rinichi și căile urinare se formează cu preponderență sau în exclusivitate urați (vezi *Nefrolitiaza*).

Infarctul uratic se întâlnește la nou-născuți, care au trăit cel puțin două zile și se manifestă prin depozitarea în tubii renali și colectori a unor mase amorfe de urați de sodiu și amoniu. Depunerile de săruri ale acidului uric apar pe secțiunea rinichiului sub formă de fâșii galbene-roșiatice, care converg la nivelul papilelor stratului medular al rinichiului. Apariția infarctului uratic este legată cu metabolismul intens în primele zile de viață ale nou-născutului și reflectă adaptarea rinichilor la condițiile noi de existență.

DEREGLĂRILE METABOLISMULUI MINERAL (DISTROFIILE MINERALE)

Substanțele minerale intră în compoziția elementelor structurale ale celulelor și țesuturilor, precum și în componența fermenților, hormonilor, vitaminelor, pigmentilor, complexelor proteice. Ele sunt biocatalizatori, care participă în diferite procese metabolice, joacă un rol important în menținerea echilibrului acido-bazic și asigură în mare măsură activitatea vitală a organismului.

Substanțele minerale în țesuturi se identifică prin metodele microincinerării în combinație cu histospectrografie. Cu ajutorul autoradiografiei se poate studia localizarea în țesuturi a elementelor introduse în organism sub formă de izotopi. Pentru detectarea elementelor eliberate din legăturile cu proteinele și care se depun în țesuturi, se utilizează și metode histochimice obișnuite.

Importanță practică prezintă dereglările metabolismului calciului, cuprului, potasiului și fierului.

Dereglările metabolismului calciului

Calciul este implicat în procesele de permeabilitate a membranelor celulare, de excitabilitate a plăcilor neuromusculare, de coagulare a sângelui, de reglare a stării acido-bazice și de formare a scheletului etc.

Calciul este absorbit cu alimentele sub formă de fosfați în partea superioară a intestinului subțire, mediul acid al căruia asigură absorbția. O mare importanță pentru absorbția calciului în intestine are vitamina D, care catalizează formarea sărurilor fosforice solubile ale calciului. În utilizarea calciului (în sânge, țesuturi) au importanță coloizi proteici și pH-ul sângelui. În concentrație liberă calciul se reține în sânge și lichidul tisular (0,25 – 0,3 mmol/l). Cea mai mare parte a calciului se conține în oase (depozit de calciu), unde sărurile de calciu sunt legate cu componenta organică a țesutului osos. În substanța compactă a oaselor calciul este relativ stabil, iar în substanța spongioasă a epifizelor și metafizelor este labil. Dizolvarea osului și eliminarea calciului se manifestă în unele cazuri prin resorbția lacunară, iar în altele prin așa-numita resorbție sinusală sau resorbția netedă. Resorbția lacunară a osului se efectuează cu ajutorul celulelor-osteoclaste; în resorbția sinusală ca și în resorbția netedă, are loc dizolvarea osului fără participarea celulelor, se formează "țesut osos lichid". În țesuturi calciul se identifică prin metoda impregnării argintice Koss. Aportul calciului cu alimentele și din depozite este echilibrat de excreția lui prin intestinul gros, rinichi, ficat (cu bila) și unele glande.

Reglarea metabolismului calciului se efectuează pe cale neurohormonală, rolul de frunte revenindu-le glandelor paratiroide (parathormonul) și glandei tiroide (calcitonina). În hipofuncția glandelor paratiroide (parathormonul stimulează mobilizarea calciului din oase), ca și în hiperproducția calcitoninei (calcitonina favorizează trecerea calciului din sânge în țesutul osos) conținutul calciului în sânge scade; hiperfuncția glandelor paratiroide ca și producția insuficientă de calcitonină, din contra, favorizează mobilizarea calciului din oase și hipercalcemia.

Dereglările metabolismului calciului poartă denumirea de *calcinoză*, *distrofie calcaroasă* sau *calcificare* și sunt generate de precipitarea sărurilor de calciu din soluții și depozitarea lor în celule sau substanța intercelulară. Matrice a calcificării pot fi mitocondriile și lizozomii celulelor, glicozaminglicanii substanței fundamentale, fibrele colagene sau elastice. Se disting calcificarea intracelulară și extracelulară. Calcinoza poate fi sistemică (difuză) și locală.

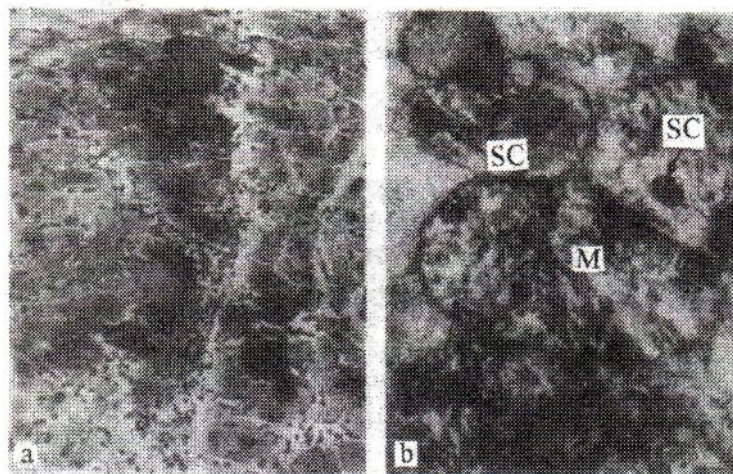


Fig. 42. Metastaze calcaroase în miocard.

a – fibre musculare calcificate (de culoare neagră) (imagine microscopică); b – săruri de calciu (SC) fixate pe cristele mitocondriilor (M). Microfototelectronogramă. X 40000.

Mecanismele dezvoltării. În dependență de predominarea factorilor generali sau locali în dezvoltarea calcinozei deosebim trei forme de calcinoză: metastatică, distrofică și metabolică.

Calcinoza metastatică (metastazele calcaroase) poartă un caracter generalizat. Cauza principală a apariției ei este *hipercalcemia*, determinată de ieșirea sărurilor de calciu din depozite, reducerea eliminării lor din organism, tulburarea reglării endocrine a metabolismului calciului (hiperproducția parathormonului, insuficiența calcitoninei). Astfel se explică apariția metastazelor calcaroase în procesele de distrucție a oaselor (fracturi multiple, boala mielomatoasă, metastazele tumorilor), osteomalacie și osteodistrofia hiperparatiroidiană, leziuni ale intestinului gros (intoxicații cu sublimat, dizenteria cronică) și rinichilor (polichistoza rinichilor, nefrita cronică), hipervitaminaza D etc.

Sărurile de calciu în calcinoza metastatică se depun în diferite organe și țesuturi, dar cel mai frecvent în plămâni, mucoasa gastrică, rinichi, miocard și pereții arteriali. Fenomenul se explică prin faptul că plămânii, stomacul și rinichii elimină produse acide și țesuturile lor datorită alcalinității mai mari sunt mai puțin capabile de a reține calciul în soluție, decât țesuturile altor organe. Depunerea calciului în miocard și pereții arterelor se datorează conținutului scăzut de oxid de carbon (IV) în țesuturile acestora, ele fiind spălate de sânge arterial.

Aspectul exterior al organelor și țesuturilor în acest caz este puțin modificat, uneori pe suprafața secțiunii se observă particule dure albicioase. În metastazele calcaroase sărurile de calciu incrustează atât celulele parenchimotoase, cât și fibrele și substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. În miocard (fig. 42) și rinichi depunerile primare de calciu se găsesc în mitocondrii și fagolizozomi, și se caracterizează prin activitate intensă a fosfatazelor (formarea fosfatului de calciu). În pereții arterelor și țesutul conjunctiv calciul se depune primar de-a lungul membranelor și structurilor fibrilare.

În jurul depunerilor de calciu se produce o reacție inflamatoare, uneori se constată aglomerări de macrofagi, celule gigante, formarea de granuloame.



Fig. 43. Calcificarea distrofică a peretelui arterial. În grosimea plăcii aterosclerotice se văd depuneri de calciu.

În *calcinoza distrofică sau petrificare* depozitățile sărurilor de calciu au un caracter local și, de obicei, se observă în țesuturile mortificate sau în stări de distrofie gravă; hipercalcemia lipsește. Cauzele principale ale calcinozei distrofice sunt modificările fizico-chimice ale țesuturilor, care determină absorbția calciului din sânge și lichidul tisular. Mai importantă este alcalinizarea mediului și intensificarea activității fosfatazelor, eliberate din țesuturile necrotizate.

Calcinoza distrofică induce formarea în țesuturi a unor concrețiuni de consistență petroasă – *petrificate*; într-un șir de cazuri în petrificate apare țesut osos (*osificare*). Petrificatele apar în focarele cazeoase tuberculoase, în gomele sifilitice, infarctele, focare de inflamație cronică ș. a. Distrofia calcaroasă se observă și în țesutul cicatricial (de ex., în valvulele inimii în valvulopatii cardiace, în plăcile aterosclerotice) (fig.43); în cartilaje (condrocalcinoza), paraziți morți (echinococi, trichine), fătul mort în sarcină extrauterină (litopedion) ș. a.

Mecanismul *calcinozei metabolice* (*guta calcaroasă, calcinoza interstițială*) nu este elucidat; factorii predispozanți generali (hipercalcemia) și locali (distrofia, necroza, scleroza) lipsesc. Rolul principal în dezvoltarea calcinozei metabolice revine instabilității sistemelor de tampon (pH-ul și coloizii proteici), din care cauză calciul nu poate fi reținut în sânge și lichidul tisular chiar și în concentrații mici, precum și sensibilității crescute a țesuturilor față de calciu determinate ereditar – *calciergia sau calciifilaxia* [Selye, 1970].

Deosebim calcinoza interstițială sistemică și limitată. În *calcinoza interstițială sistemică* (universală) calciul se depune în piele, țesutul celulo-adi-poz subcutanat, de-a lungul tendoanelor, fasciilor și aponevrozelor, în mușchi, nervi și vase. Uneori localizarea calciului este aceeași, ca și a metastazelor calcaroase. *Calcinoza interstițială limitată* (locală) sau *guta calcaroasă*, se

caracterizează prin depunerea calciului sub formă de plăci în pielea degetelor mâinilor, mai rar a picioarelor.

Evoluția este nefavorabilă: depozitățile de calciu, de obicei, nu se resorb sau se resorb cu greu.

Importanța depinde de extinderea, localizarea și caracterul calcificărilor. De ex., depozitățile de calciu în pereții vasculari duc la dereglări funcționale și pot cauza diferite complicații (tromboză). Depunerea de calciu din focarul cazeos tuberculos reflectă procesele de vindecare, deci au un caracter reparativ.

Dereglările metabolismului cuprului

Cuprul este un component obligatoriu al citoplasmei, care participă la reacțiile fermentative.

În țesuturi cuprul se conține în cantități foarte mici, doar în ficatul nou-născutului conținutului este relativ mare. Pentru identificarea cuprului cea mai adecvată este metoda Okamoto, bazată pe folosirea acidului rubeanic (ditioxiamidei).

Dereglarea metabolismului cuprului se manifestă cel mai bine în *distrofia hepatocerebrală (degenerescența hepatolenticulară)*, sau *boala Wilson-Konovalov*. În această boală ereditară cuprul se depozitează în ficat, creier, rinichi, corneea (este patognomonic inelul Kaiser-Fleischer – un inel de culoare verde-brună la periferia corneei), pancreas, testicule și alte organe. Se dezvoltă ciroza hepatică și leziuni distrofice simetrice ale țesutului cerebral în regiunea nucleelor lenticulare, corpului caudat, globului palid, scoarței. Conținutul de cupru în plasma sanguină este redus, iar în urină – crescut. Se disting formele hepatică, lenticulară și hepatolenticulară ale bolii. Depozitarea cuprului este determinată de reducerea sintezei în ficat a ceruloplasminei, care face parte din alfa₂-globuline și posedă capacitatea de a lega cuprul în sânge. Astfel cuprul se eliberează din legăturile slabe cu proteinele plasmaticce și se depozitează în țesuturi. Nu este exclus, că în boala Wilson-Konovalov este mărită afinitatea unor proteine tisulare față de cupru.

Dereglările metabolismului potasiului

Potasiul este principalul element constitutiv al citoplasmei celulare.

Balanța potasiului asigură metabolismul lipoproteic, reglarea neuro-endocrină. Potasiul poate fi identificat cu ajutorul metodei MacCallum.

Creșterea nivelului de potasiu în sânge (hiperpotasemie) și în țesuturi se observă în *boala Addison*, cauzată de afectarea cortexului adrenal, hormonii căruii reglează balanța electroliților. Prin **d e f i c i t u l** de potasiu ori **d e r e g l a r e a** **m e t a b o l i s m u l u i** lui se explică apariția *paraliziei periodice* – boală ereditară manifestată prin accese de slăbiciune și paralizie motorie.

Dereglările metabolismului fierului

Fierul se conține în principal în hemoglobină din care cauză manifestările morfologice ale dereglărilor metabolismului lui sunt legate de pigmentii hemoglobinogeni (vezi *Dereglările metabolismului pigmentilor hemoglobinogeni*).

Calculogeneza (litiaza)

Calculii sau concremenții (de la lat. *concrementum* – concrețiune) sunt niște formațiuni de consistență foarte dură, aflate în stare liberă în organele cavitate sau în canalele excretoare ale glandelor.

Aspectul calculilor (forma, mărimea, culoarea, structura pe secțiune) este diferit în dependență de localizare, compoziția chimică, mecanismul formării. Se întâlnesc calculi de dimensiuni mari și microliți. Forma lor uneori repetă forma cavității în care se află; calculi de formă rotundă sau ovoidă – în vezica urinară și vezicula biliară, de formă neregulată (coraliformi) – în bazine și în calicele renale, cilindrice – în ducturile glandelor. Calculii pot fi unici și multipli. În cazul de la urmă au adesea suprafețele șlefuite, lipite una de alta (*calculi fațetați*). Suprafața calculilor poate fi netedă și rugoasă (de ex., oxalații au aspect de dudă), traumatizând mucoasa și provocând inflamația ei. Culoarea calculilor poate fi diferită, datorită diversității compoziției lor chimice: albă (fosfații), galbenă (urații), brună-închisă sau verde – închisă (calculii pigmentari). În unele cazuri pe secțiune au structură radiară (*crystaloiți*), în altele stratificată (*coloizi*), în al treilea caz poate avea loc asocierea structurii stratificate cu cea radiară (*coloizi – crystaloiți*). Compoziția chimică a calculilor este la fel diversă. *Calculii biliari* pot fi colesterolici, pigmentari, calcaroși sau colesterol-pigmentar-calcaroși (micști sau combinați). *Calculii urinari* pot fi constituiți din acid uric și sărurile lui (urați), fosfat de calciu (fosfați), oxalat de calciu (oxalați), cistină și xantină. *Calculii bronșici* de obicei sunt formați din mucus incrustat cu calciu.

Cel mai des calculii se formează în căile biliare și urinare, fiind cauza dezvoltării litiazei biliare și renale. Calculii pot fi întâlniți și în alte cavități și canale: calculii canalelor excretoare ale pancreasului și glandelor salivare, calculii din bronhii și bronșiectazii (calculii bronșici), în criptele amigdalelor. Un caz particular prezintă așa-numiții *calculi venoși (fleboliți)*, care reprezintă trombi petrificați detașați de la peretele venei, și *calculii intestinali (coproliti)*, care apar în urma incrustării conținutului intestinal solidificat.

Mecanismele dezvoltării. Patogenia calculogenezei este destul de complicată, fiind determinată atât de factori generali, cât și locali. Din factorii generali prezintă importanță *tulburările metabolice* dobândite sau ereditare, mai ales a metabolismului lipidelor (colesterolului), nucleoproteidelor, unor glucide și minerale. Este cunoscută, de ex., legătura colelitiazei cu obezitatea și ateroscleroza, a urolitiazei – cu podagra, oxaluria etc. Dintre factorii locali un rol important revin tulburărilor secreției, stazei secretului și proceselor inflamatorii în organele, în care se formează calculi. *Tulburările secreției*, ca și *staza secretului*, duc la creșterea concentrației substanțelor din care sunt constituiți calculii și la precipitarea lor din soluție, proces favorizat de reabsorbția intensă și de condensarea secretului. În

inflamație în secret apar substanțe proteice, ce constituie matricea organică (coloidă), în care se depozitează săruri, și pe care se înalță concrementul. Ulterior *concrementul* și *inflamația* devin factori, care se completează reciproc și care determină progresarea calculogenezei. Mecanismul nemijlocit al calculogenezei include două procese: *formarea matricei organice* și *cristalizarea sărurilor*; fiecare din aceste procese în anumite condiții poate fi primar.

Importanța și consecințele formării calculilor pot fi foarte grave. Presiunea calculilor asupra țesutului poate induce necrotizarea lui (bazinetele renale, ureterele, vezicula biliară și căile biliare, apendicele vermicular), manifestată prin apariția escarelor, perforațiilor, aderențelor, fistulelor. Calculii sunt deseori cauza inflamației organelor cavitare (pielocistită, colecistită) și a canalelor (colangită, colangiolită). Dereglând eliminarea (evacuarea) secrețiilor ei duc la complicații grave de ordin general (de ex. icter în cazul obturării coledocului) sau local (de ex., hidronefroză în cazul obturării ureterului).

NECROZA

Necroza (de la gr. *nekros* – mort) este mortificarea celulelor și țesuturilor într-un organism viu. Procesul necrotic evoluează în câteva stadii, care reflectă *m o r f o g e n e z a n e c r o z e i*: 1) *p a r a n e c r o z a* – modificări asemănătoare cu cele necrotice, dar reversibile; 2) *n e c r o b i o z a* – leziuni ireversibile, caracterizate prin predominanța reacțiilor catabolice asupra celor anabolice; 3) *m o a r t e a c e l u l e i*, timpul instalării căreia este dificil de stabilit; 4) *a u t o l i z a* – dezintegrarea substratului mortificat sub acțiunea fermenților hidrolitici din celulele și macrofagii alterați. În sens morfologic necroza este identică autolizei. O formă particulară de necroză este *apoptoza* (de la gr. *apo* – separare, detașare și *ptosis* – cădere). La baza apoptozei stă divizarea celulei în fragmente cu formarea corpurilor apoptozici (fragmentelor de celulă, înconjurate de membrană, care-și păstrează activitatea vitală) și fagocitoza ulterioară a acestor corpi de către macrofagi.

Procesele necrobiotice și necrotice (necroza, apoptoza) se produc incontinuu ca una din manifestările activității vitale normale a organismului, întrucât exercitarea oricărei funcții necesită un consum de substrat material, restabilit prin regenerarea fiziologică. Mai mult ca atât, cea mai mare parte de celule ale organismului este supusă unui proces permanent de îmbătrânire și de moarte naturală cu dezintegrarea lor ulterioară prin apoptoză și autoliză fiziologică.

Așadar, în organism se produc incontinuu procese de distrucție fiziologică, adică procese necrotice, autolitice și procese reparative, regeneratoare, care asigură activitatea vitală normală a organismului.

Necroza apare mai frecvent și în primul rând în structurile parenchimotoase funcțional active (porțiunile funcțional agravate ale miocardului, segmentele proximale și distale ale nefronilor, neuronii cerebrali etc., aflate în stare de supraîncordare funcțională). Necroza poate cuprinde o parte de celulă, un grup de celule, o porțiune de țesut sau de organ, un organ întreg sau o parte a corpului. De aceea în unele cazuri necroza se depistează doar la examenul microscopic, iar în altele este vizibilă cu ochiul neînarmat.

Semnele microscopice ale necrozei. La ele se rapoartă modificările caracteristice ale celulei și substanței intercelulare. Modificările celulei se referă atât la nucleu, cât și la citoplasmă. Nucleul se ratatinează, generând condensarea cromatinei – *cariopicinoza* (fig.44, a), se fragmentează în blocuri – *cariorexa* și se dizolvă – *carioliza*. Picinoza, rexa și liza nucleului sunt stadii consecutive ale procesului și reflectă dinamica activizării hidrolazelor – ribonucleazei și dezoxiribonucleazei ceea ce duce la desprinderea grupurilor fosfatice de la nucleotide, eliberarea acizilor nucleici și depolimerizarea lor. În citoplasmă se produce denaturarea și coagularea proteinelor, urmate, de obicei, de colicvație, în timp ce ultrastructurile ei pier.

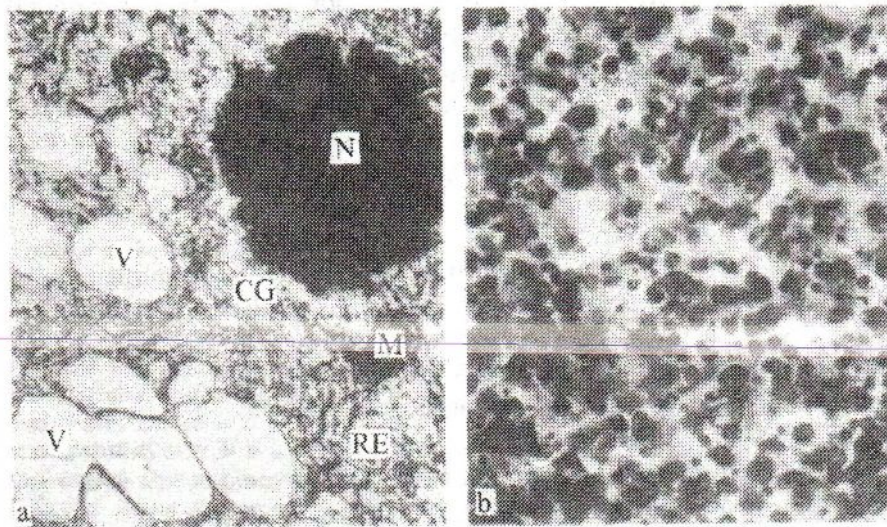


Fig. 44. Modificările nucleului în necroză.

a – cariopicinoză, nucleul (N) e micșorat în dimensiuni, carioplasma are o densitate electronică înaltă, nucleolul nu se diferențiază, citoplasma conține multe vacuole (V), mitocondriile (M) sunt omogenizate, complexul Golgi (CG) e micșorat în dimensiuni; RE – reticulul endoplasmatic. Microfototelegraf. X 17000 (după V.G.Șarov); b – cariorexis. Necroza foliculului lienal în febra recurentă

Modificările pot cuprinde doar o porțiune de citoplasmă, care ulterior se detașează de la corpul celulei (*necroza focală de coagulare*), sau poate ocupa întreaga celulă (*coagularea citoplasmei*). Coagularea se soldează cu *plasmorexă* – fragmentarea citoplasmei în blocuri. În stadiul final distrucția structurilor membranaare antrenează hidratarea și liza citoplasmei – *plasmoliza*. Autoliza în unele cazuri cuprinde toată celula (*citoliza*), în altele – doar o parte a ei (*necroză focală prin colicvație* sau *distrofia balonică*) (fig.28b, p.53). În cazul necrozei focale poate avea loc restabilirea completă a membranei externe a celulei. Modificările citoplasmei (coagularea, plasmorexă, plasmoliza), la fel ca și cele ale nucleului, sunt manifestări morfologice ale procesului fermentativ, la baza căruia stă activarea fermenților hidrolitici lizozomali.

Modificările substanței intercelulare în necroză cuprind atât substanța fundamentală, cât și structurile fibrilare. *Substanța fundamentală*, în urma

depolimerizării glicozaminglicanilor ei și imbițiției cu proteine plasmatică, se tumefiază și se dezintegrează. *Fibrele colagenice* la fel se tumefiază, se îmbibă cu proteine plasmatică (fibrină), se transformă în masă omogenă densă și se dezintegrează. *Fibrele elastice* sunt supuse unor modificări identice: tumefierea, bazofilia, dezintegrarea și autoliza – *elastoliza*. *Fibrele reticulare* se păstrează adesea timp îndelungat în focarele de necroză, ulterior înregistrându-se fragmentarea și dezintegrarea lor macrogranulară; modificări analoage intervin și în *fibrele nervoase*.

Distrucția structurilor fibrilare este cauzată de activarea enzimelor specifice – colagenazei și elastazei. Așadar, în necroză în substanța intercelulară se dezvoltă mai frecvent modificări caracteristice pentru *necroza fibrinoidă*. Mai rar ele se manifestă prin edem și mixomatoza țesutului, fenomene specifice pentru *necroza decolicvație*. În necroza țesutului adipos predomină procesele lipolitice. Are loc scindarea grăsimilor neutre și formarea acizilor grași și a săpunurilor, ceea ce duce la inflamație reactivă cu apariția *lipogranuloamelor* (vezi *Inflamația*).

Așadar, în dinamica leziunilor necrotice, mai ales ale celulei, are loc o succesiune a proceselor de coagulare și colicvație, dar adesea se observă predominarea unuia din aceste două procese, ceea ce depinde atât de cauza necrozei și mecanismul evoluției ei, cât și de particularitățile structurale ale organului și țesutului în care aceasta se dezvoltă.

În urma dezintegrării celulelor și substanței intercelulare în focarul necrotic se formează *detritus tisular*. În jurul focarului de necroză se dezvoltă în *inflamația demarcație*.

În necroza țesuturilor se modifică consistența, culoarea și mirosul lor. În unele cazuri țesutul mortificat devine dur și uscat (*mumificare*), în altele – flasc, ramolit (*miomalacie, encefalomalacie* de la gr. *malakas* – moale). Țesutul necrozat este adesea palid de culoare alb-gălbuie. Așa sunt, de ex., focarele de necroză în rinichi, splină și miocard cauzate de starea afluxului de sânge, focarele necrotice care apar la acțiunea micobacteriei tuberculozei. Alteori, din contra, țesutul necrozat este îmbibat cu sânge și are culoare roșie-închisă, de ex., focarele de necroză circulatorie în plămâni, dezvoltate pe fondul stazei venoase. Focarele de necroză ale pielii, intestinelor, uterului capătă frecvent o culoare brună-murdară, cenușiu-verzuie sau neagră din cauza modificărilor pigmentilor sanguini, care îmbibă aceste focare. În unele cazuri focarele de necroză sunt colorate de bilă. Țesuturile mortificate, supuse dezintegrării putride, au un miros neplăcut.

Clasificarea necrozei se face în dependență de cauză, mecanismul de evoluție, particularitățile clinico-morfologice.

După **cauză** deosebim următoarele varietăți de necroză: traumatică, toxică, trofoneurotică, alergică, vasculară.

Necroza traumatică este consecința acțiunii directe asupra țesutului a unor factori fizici și chimici: radiația, temperaturi joase (degerături) sau înalte (arsuri), în marginile canalului plăgii, în electrotraumatism. *Necroza toxică* se dezvoltă ca rezultat al acțiunii asupra țesutului a toxinelor de origine atât bacterială, cât și nebacterială, a compușilor chimici de natură diversă (acizi, baze, preparate medicamentoase, alcool etilic etc.). Așa este, de ex., necroza epitelului segmentului proximal al nefronului în intoxicația cu sublimat, necroza cardiomiocitelor la acțiunea exotoxinei difterice. *Necroza trofoneurotică* este determinată de tulburările de troficitate nervoasă a țesuturilor. Ca

urmare a acestor modificări se dezvoltă dereglări circulatorii, tulburări distrofice și necrobiotice, soldate cu necroză. Drept exemplu pot servi necrozele în bolile și traumatismele sistemului nervos central și periferic (ulcerații cu evoluție torpidă în cazul leziunilor nervilor periferici), escarele.

Necroza alergică a țesutului se instalează în organismul sensibilizat, fiind, de regulă, o expresie a reacției de hipersensibilitate de tip imediat. Este o *necroză fibrinoidă*, întâlnită frecvent în bolile infecto-alergice și autoimune. Un exemplu clasic de necroză alergică este fenomenul Arthus. *Necroza vasculară*, denumită *infarct*, este rezultatul dereglării sau întreruperii circulației sanguine în artere, determinată de tromboză, embolie, spasm îndelungat (*necroză angiogenă*). Aportul insuficient de sânge antrenează ischemia, hipoxia și moartea țesutului din cauza încetării proceselor oxido-reductoare (*necroză ischemică*). În dezvoltarea necrozei vasculare un rol important are efortul funcțional al organului în condiții de insuficiență a circulației colaterale în caz de stenozare a arterelor care îl alimentează. De ex. necrozele ischemice ale miocardului în caz de supraefort funcțional pe fondul aterosclerozei stenozante a arterelor coronariene ale inimii.

Mecanismele dezvoltării. Mecanismele apariției necrozei sunt complexe, fiind determinate de caracterul factorilor patogeni, particularitățile structural-funcționale ale țesutului în care aceasta se dezvoltă, reactivitatea organismului, factorii constituțional-ereditari. În dependență de mecanismul acțiunii factorului patogen distingem *necroza directă*, condiționată de acțiunea nemijlocită a factorului (necroza traumatică și toxică), și *necroza indirectă*, care apare prin intermediul dereglărilor sistemului vascular și neuro-endocrin (necroza trofoneurotică, alergică și vasculară).

În perioada intrauterină și în copilărie predomină necroza directă, provocată de acțiunea nemijlocită a agentului infecțios sau a unei substanțe toxice asupra țesutului (necrozele multiple areactive ale organelor interne și mucoaselor la feți, nou-născuți și copiii prematuri în varicela generalizată, vaccina variolică generalizată, sepsis, toxoplasmoză) sau acțiunea toxică secundară a unor preparate medicamentoase (citostatice, aminazină ș. a.). Necrozele indirecte, întâlnite frecvent la adulți, se observă la copii ca excepție în viciile de dezvoltare ale patului vascular al organelor sau în tulburările metabolismului electroliților.

Formele clinico-morfologice ale necrozei se stabilesc în funcție de particularitățile structural-funcționale ale organelor și țesuturilor, în care apare necroza, precum și de cauzele și condițiile dezvoltării ei. Astfel deosebim necroza de coagulare, de colicvație, gangrena, sechestrul și infarctul.

Necroza de coagulare (uscată) se caracterizează prin aspectul uscat al maselor necrotice, consistență dură, culoare cenușie-gălbuie. La baza necrozei uscate stau procesele de denaturare a proteinelor cu formarea unor compuși greu solubili, care timp îndelungat nu se supun dezintegrării hidrolitice, țesuturile, în schimb, se deshidratează. Condiții favorabile pentru necroza uscată sunt, în primul rând, în țesuturile bogate în proteine și sărace în lichid. Ca exemplu poate servi *necroza ceroasă* sau *Zencker*, *necroza mușchilor* în boli infecțioase (febra tifoidă și tifosul exantematic), traumatisme; *necroza cazeoasă* în tuberculoză, sifilis, lepră, limfgranulomatoză; *necroza fibrinoidă* în boli alergice și autoimune.

Necroza de colicvație (umedă) se caracterizează prin lichefierea țesutului mortificat și formarea chisturilor. Se observă în țesuturi relativ sărace în proteine și bogate în

lichid, în care există condiții favorabile pentru procese hidrolitice. Exemplu tipic de necroză umedă sunt focarele de ramolism cenușiu (infarct ischemic) în creier. Lichefierea maselor de necroză uscată prezintă colicvația secundară.

Gangrena (de la gr. *gangraina* – incendiu) este necroza țesuturilor, care vin în contact cu mediul extern, ele devenind brune-cenușii sau negre din cauza transformării pigmentilor sanguini în sulfură de fier. Gangrena poate fi uscată și umedă.

În *gangrena uscată* țesutul mortificat sub acțiunea aerului se usucă, devenind dur, ratatinat, asemănător cu țesuturile mumiiilor. Din această cauză gangrena uscată mai este numită *mumificare* (fig.45). Gangrena uscată se instalează în țesuturile sărace în lichid, de ex., gangrena uscată a membrelor în ateroscleroză și tromboza arterelor (gangrena aterosclerotică), în degerături sau arsuri, a degetelor în boala Raynaud sau boala de vibrații, a pielii în boli infecțioase însoțite de tulburări grave ale troficității (tifos exantematic) etc.

În *gangrena umedă* țesutul mortificat este supus acțiunii microorganismelor de putrefacție (*Bac. perfringens*, *fusiformis*, *putrificans*, *histolyticus*, *proteus* ș. a.), tumefiindu-se, edemațiindu-se și căpătând un miros neplăcut. Gangrena umedă se dezvoltă mai frecvent în țesuturile bogate în lichid. Apariția ei este favorizată de tulburările circulației sanguine (staza venoasă) și limfatice (limfostază, edem). Gangrena umedă se întâlnește în plămâni, complicând procesele inflamatorii (pneumonii), în intestine în cazul obturației arterelor mezenterice (tromboză, embolie). La copiii slăbiți de boli infecțioase (mai frecvent în rujeolă) se poate dezvolta gangrena umedă a țesuturilor obrazilor, perineului, numită nomă (de la gr. *nome* – cancer apos).

O altă formă de gangrenă este cea *anaerobă*, care reprezintă o boală infecțioasă de sine stătătoare, provocată de un anumit grup de microorganisme (în primul rând *Bac. perfringens*). Apare mai frecvent în plăgi, mai ales prin armă de foc, însoțite de distrugerii masive ale mușchilor și de zdrobire a oaselor.

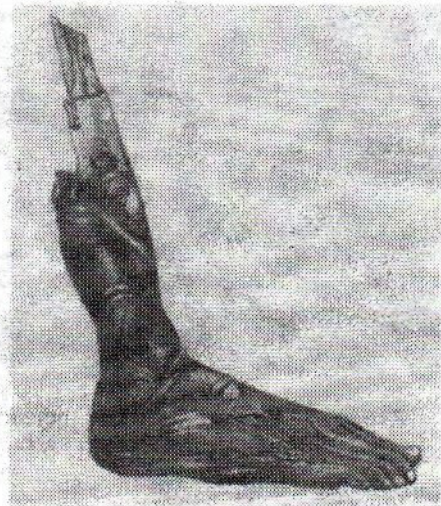


Fig.45. Gangrenă uscată a extremității inferioare.

O varietate aparte de gangrenă sunt **escarele**, care reprezintă necroza porțiunilor superficiale ale corpului expuse presiunii (pielea, țesuturile moi). Ele apar mai frecvent în regiunea osului sacral, apofizelor spinoase ale vertebrelor, trohanterului mare al femurului. După geneză escarele sunt o necroză trofoneurotică, care apare, de obicei, la bolnavii gravi, suferinzi de boli cardiovasculare, oncologice, infecțioase sau neuroase.

Sechestrul reprezintă o porțiune de țesut mortificat, care nu este supus autolizei și nu este substituit cu țesut conjunctiv, fiind înconjurat de țesuturi vii. Sechestrul se dezvoltă, de obicei, în oase în inflamația măduvei osoase – osteomielită. În jurul unui atare sechestrul se formează capsula sechestrală și o cavitate, umplută cu puroi. Sechestrul adesea este eliminat din cavitate prin fistule, care se închid doar după eliminarea lui totală. Pot fi sechestrate și țesuturile moi (de ex., porțiunile necrozate ale plămânului, escarele), care, de obicei, se lizează rapid.

Infarctul (de la lat. *infarcire* – a umplea) este o necroză vasculară (ischemică), ca urmare și manifestare extremă a ischemiei. Este cea mai frecventă formă de necroză.

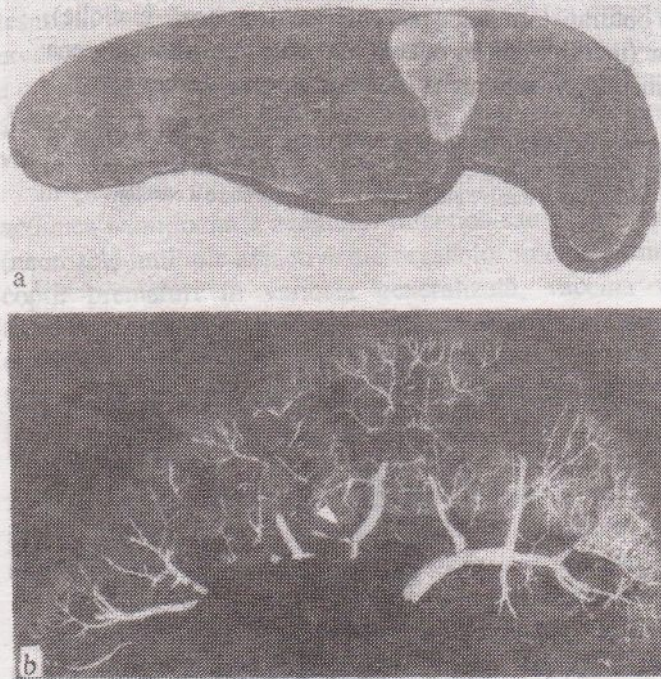


Fig. 46. Infarct al splinei.

a – sector triunghiular de infarct alb în splină. b – angiografierea aceleiași spline. Lipsa vaselor în regiunea infarctului.

Aspectul exterior (forma, dimensiunile, culoarea) și consistența infarctului pot fi variate. Mai frecvent infarctul are o formă **c o n i c ă** (fig.46-49) cu baza orientată spre capsula organului, iar vârful – spre hilul acestuia. Așa infarctele se dezvoltă în splină, rinichi, plămâni în legătură cu specificul angioarhitectonicii acestor organe – tipul magistral de ramificație a arterelor. Mai rar infarctul are o formă **n e r e g u l a**

tă (fig.49). Astfel de infarcte se întâlnesc în inimă, creier, intestin – organe în care predomină nu tipul magistral, dar cel difuz sau mixt de ramificație a arterelor. Infarctul poate cuprinde o mare parte din organ sau organul întreg (*infarct subtotal sau total*) sau se depistează doar la examenul microscopic (*microinfarct*). Dacă infarctul evoluează după tipul *necrozei de coagulare* țesutul mortificat se indurează și se deshidratează (infarctul miocardic, renal, splenic); iar dacă infarctul se dezvoltă după tipul *necrozei de colicvație* zona afectată se ramolește și se lichefiază (infarctul cerebral, intestinal).

În funcție de aspectul exterior (în special culoarea) se disting trei varietăți de infarct: alb, alb cu lizereu hemoragic și roșu.

Infarctul alb (ischemic) reprezintă o zonă de culoare alb-gălbuie, bine delimitată de țesutul adiacent (fig.46). Apare, de obicei, în organele cu circulație colaterală insuficientă. Cel mai des se întâlnește în splină și rinichi.

Infarctul alb cu lizereu hemoragic apare ca un focar de culoare alb-gălbuie înconjurat de o zonă de hemoragii (fig.47, 49). Această zonă se formează în legătură cu faptul că spasmul vaselor de la periferia infarctului este succedat de dilatarea lor paralică și apariția hemoragiilor. Astfel de infarct se observă în rinichi, miocard.

În *infarctul roșu (hemoragic)* zona mortificată este îmbibată cu sânge, are culoarea

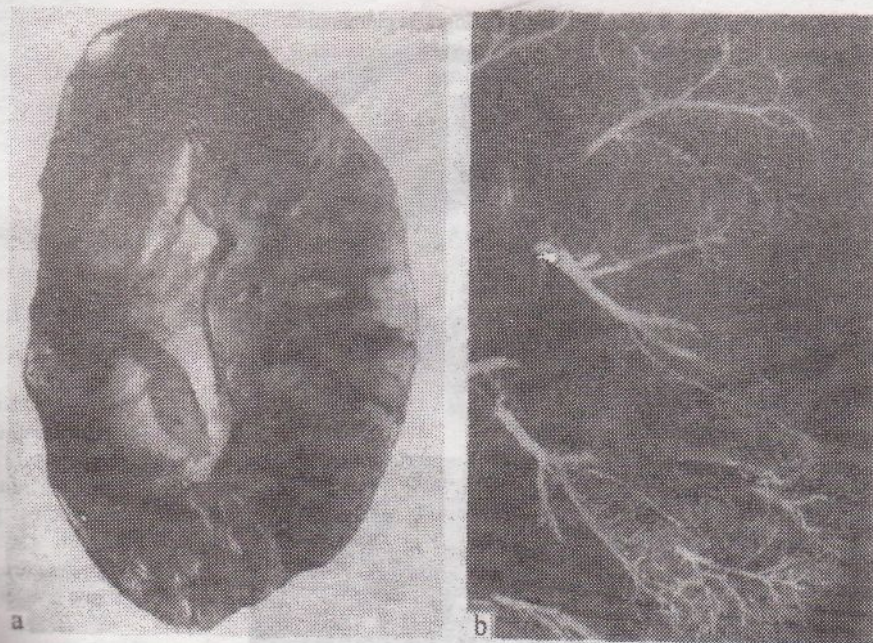


Fig. 47. Infarct renal.

a – infarct renal alb cu lizereu hemoragic (aspect pe secțiune); b – angiografierea aceluiași rinichi. Lipsa vaselor în regiunea infarctului.

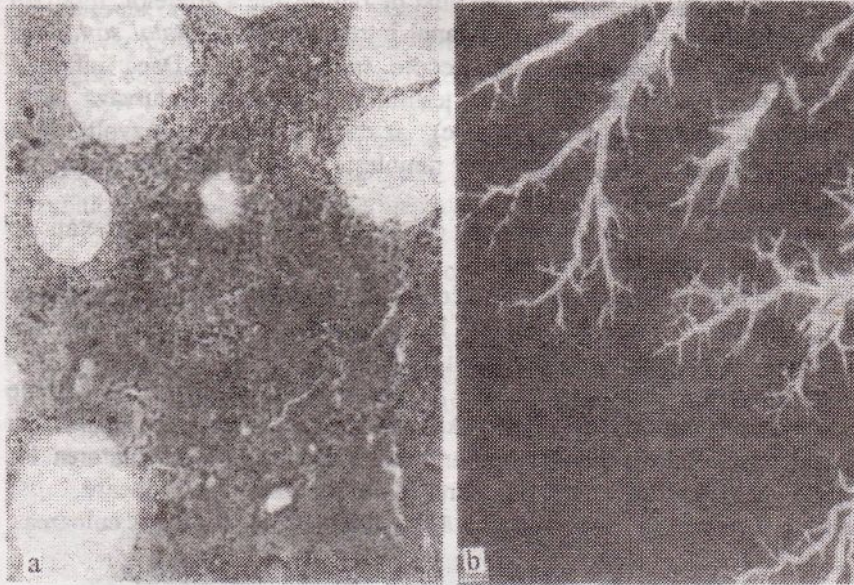


Fig. 48. Infarct hemoragic al plămânului.

a – alveole umplute cu sânge; b – angioradiografia plămânului.

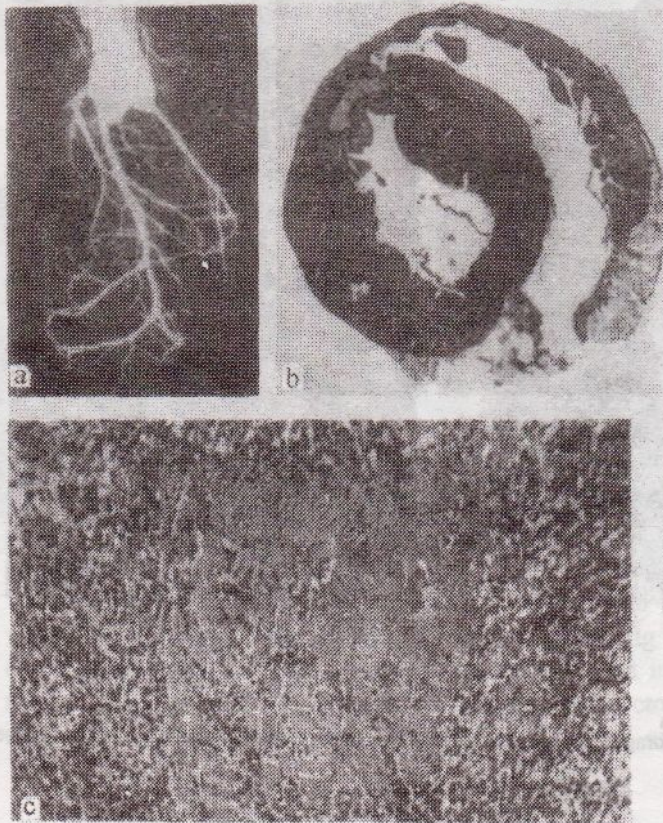


Fig. 49. Infarct miocardic.

a – angioradiografia cordului iepurelui de casă, la care a fost reprodus infarctul miocardic (ligatura ramurii descendente a arterei coronare stângi); vasele zonei de ischemie nu sunt injectate; b – focare de infarct ischemic, circumscrise de o zonă de hemoragii; c – sector de necroză a miocardului, înconjurat de țesut de granulație.

roșie-închisă, este bine delimitată (fig.48). O condiție favorabilă pentru astfel de imbițiie hemoragică este staza venoasă. Un anumit rol în dezvoltarea infarctului roșu revine particularităților angioarhitectonicii organului (anastomoze dintre artera bronșică și cea pulmonară). Infarctul hemoragic se întâlnește, de regulă, în plămâni, mai rar în intestine, splină, rinichi.

Cea mai mare importanță clinică o are infarctul inimii (miocardului), creierului, plămânilor, intestinului.

În *i n i m ă* infarctul este de obicei alb cu lizereu hemoragic, de formă neregulată. Atacă, de regulă ventriculul stâng și septul interventricular (fig.49), foarte rar – ventriculul drept și atriile. Zona necrozată poate fi localizată sub endocard (*infarct subendocardial*), sub epicard (*infarct subepicardial*) sau poate cuprinde toată grosimea miocardului (*infarct transmural*). În regiunea infarctului pe endocard se formează depuneri trombotice, iar pe epicard – fibrinoase, rezultate din inflamația reactivă din jurul focarelor de necroză. Cel mai frecvent infarctul miocardic se dezvoltă pe fondul aterosclerozei și bolii hipertensive și este considerat ca boală de sine stătătoare (vezi *Cardiopatia ischemică*).

În *c r e i e r* apare mai frecvent infarctul alb, care se ramolește repede (focar de ramolism cerebral cenușiu) (fig.50). Dacă infarctul se dezvoltă pe fondul unor tulburări circulatorii pronunțate sau a stazei venoase, focarul de necroză se îmbibă cu



Fig. 50. Focar de ramolism (pe dreapta) și chist (pe stânga) în encefal. Sunt arătate prin săgeți.

sânge și devine roșu (focar de ramolism cerebral roșu). Se localizează, de obicei, în nucleii subcorticali, distrungând căile de conducere ale creierului ceea ce duce la paralizii. Infarctul cerebral, ca și infarctul de miocard, se întâlnește mai frecvent pe fondul aterosclerozei și bolii hipertensive, constituind una din manifestările bolilor cerebrovasculare.

În plămâni în majoritatea cazurilor se observă infarct hemoragic (fig.48). Este bine delimitat, are formă conică cu baza orientată spre pleură. Pe pleură în regiunea infarctului apar depuneri de fibrină (pleurită reactivă). În vârful conului, îndreptat spre hilul plămânului, se constată adesea un tromb sau embol într-o ramură a arterei pulmonare. Țesutul necrozat este dur, granular, de culoare roșie-închisă.

Infarctul hemoragic pulmonar se dezvoltă de obicei pe fondul stazei venoase, apariția lui fiind determinată în principal de particularitățile angioarhitectonicii plămânilor, prezența anastomozelor dintre sistemele arterelor pulmonare și bronșice. În condițiile hiperemiei de stază și obturării lumenului unei ramuri a arterei pulmonare în zona necrozată pătrunde sânge din artera bronșică, care rupe capilarele și se revarsă în lumenul alveolelor. În jurul infarctului se dezvoltă adesea inflamația țesutului pulmonar (*pneumonie periinfarctică*). Infarctul hemoragic masiv al plămânilor poate cauza un icter hemolitic. Infarctul alb în plămâni este deosebit de rar și poate apărea în scleroza și obturația arterelor bronșice.

În rinichi infarctul este, de regulă, alb cu lizereu hemoragic. Zona triunghiulară de necroză cuprinde numai substanța corticală, sau toată grosimea parenchimului (fig.47). La obturarea trunchiului principal al arterei renale se dezvoltă *infarctul total sau subtotal* al rinichiului. O varietate particulară de infarct renal sunt *necrozele simetrice ale substanței corticale*, soldate cu insuficiență renală acută. Infarctele renale ischemice sunt cauzate de obicei de tromboembolie, mai rar de tromboza ramurilor arterei renale, întâlnite ca complicație în reumatism, endocardita septică lentă, boala hipertensivă, cardiopatia ischemică. Rareori în tromboza venelor renale se produce infarct renal venos.

În splină se întâlnește infarctul alb, adesea însoțit de inflamația fibrinoasă reactivă a capsulei și formarea ulterioară a aderențelor cu diafragma, peritoneul parietal, ansele intestinale. Infarctul ischemic lienal este consecința trombozei sau emboliei arterei lienale. În cazul trombozei venei splenice se dezvoltă uneori *infarctele venoase*.

În intestin infarctul este hemoragic și adesea suportă distrucție gangrenoasă, care poate duce la perforarea peretelui intestinal și peritonită.

Rareori infarctele se întâlnesc în retina oculară, ficat, mușchi, oase.

Cauzele dezvoltării infarctului sunt: *spasmul îndelungat, tromboza sau embolia arterei, precum și supraîncordarea funcțională a organului în condițiile de irigație deficitară cu sânge*. O importanță mare în apariția infarctului are *insuficiența anastomozelor și colateralelor*, care depinde de gradul de afectare a pereților arteriali și de stenozare a lumenului lor (în ateroscleroză, endarterită obliterantă), de gravitatea dereglărilor circulatorii (de ex., a stazei venoase) și de nivelul obstrucției arterei prin tromb sau embol.

Infarctele apar, de obicei, în bolile caracterizate prin leziuni severe ale arterelor și tulburări circulatorii generalizate (boli reumatice, valvulopatii cardiace, ateroscleroză, boala hipertensivă, endocardită septică lentă). Insuficiența acută a circulației colaterale condiționează apariția infarctului în caz de supraefort funcțional al organului, de obicei a inimii, în care circulația sanguină este dereglată. Insuficiența anastomozelor și colateralelor determină dezvoltarea *infarctelor venoase* ca urmare a trombozei venelor în condiții de hiperemie de stază. Pentru instalarea infarctului are o importanță majoră

starea metabolismului tisular, adică fondul metabolic, pe care apare infarctul ischemic. Metabolismul în organele și țesuturile afectate de infarct este, de regulă, dereglat ca urmare a hipoxiei, cauzate de tulburările generale ale circulației sanguine. Numai obstrucția arterelor magistrale de calibru mare poate duce la necroză fără dereglări circulatorii antercedente și leziuni metabolice în țesuturi.

Consecințele infarctului depind de particularitățile factorului cauzal și de boala, pe fondul căreia apare procesul necrotic, de starea organismului și a organului afectat și de dimensiunile infarctului.

Focarele mici de necroză ischemică pot fi supuse *autolizei* și apoi regenerării complete. Cea mai favorabilă consecință a infarctului, care evoluează ca necroză uscată, este *organizarea și formarea unei cicatrice* (fig.51). Organizarea infarctului se poate solda cu *petrificarea* sau *hemosideroza* lui (în cazul organizării infarctului hemoragic). Pe locul infarctului, care se dezvoltă ca necroză de colicvație, de ex., în creier, se formează un *chist*.

Consecința nefavorabilă a infarctului este *liza purulentă*, determinată de embolia trombobacterială în sepsis.

Importanța infarctului pentru organism este extrem de mare, în primul rând prin faptul că infarctul este o necroză ischemică. Totul ce s-a spus despre importanța necrozei se referă și la infarct. Vom atenționa însă că infarctul este una dintre cele mai frecvente și mai grave complicații ale unui șir de boli cardiovasculare, în primul rând a aterosclerozei și a bolii hipertensive. În ateroscleroză și boala hipertensivă infarctele se dezvoltă mai ales în organele vital importante – inimă și creier, ceea ce determină

procentul înalt al cazurilor de moarte subită și de invalidizare. Importanța medico-socială a infarctului miocardic și a consecințelor lui permite de a-l evidenția ca boală de sine stătătoare – *cardiopatia ischemică*.

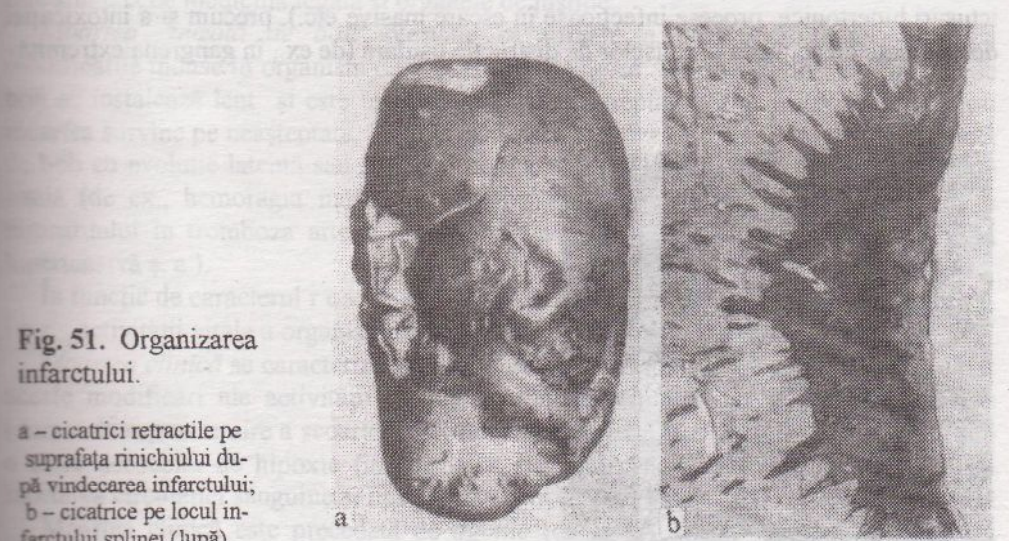


Fig. 51. Organizarea infarctului.

a – cicatrici retractile pe suprafața rinichiului după vindecarea infarctului;
b – cicatrice pe locul infarctului splinei (lupă).

procentul înalt al cazurilor de moarte subită și de invalidizare. Importanța medico-socială a infarctului miocardic și a consecințelor lui permite de a-l evidenția ca boală de sine stătătoare – *cardiopatia ischemică*.

(organizarea necrozei)

Consecințele necrozei. În evoluția benignă în jurul țesuturilor necrozate apare o inflamație reactivă, care delimitează țesutul mortificat. Astfel de inflamație se numește de *demarcație*, iar zona de delimitare – *zonă de demarcație*. În această zonă vasele sanguine se dilată, apare hiperemie, edem, un număr mare de leucocite, care pun în libertate fermenți hidrolitici și lizează (resorb) masele necrotice. Se constată apoi o proliferare a celulelor țesutului conjunctiv, care substituie sau înconjoară zona de necroză. Substituirea maselor necrozate cu țesut conjunctiv este numită *organizarea lor*. Pe locul necrozei în aceste cazuri se formează o *cicatrice* (cicatrice pe locul infarctului) (fig.51). Înconjurarea zonei de necroză cu țesut conjunctiv duce la *incapsularea* lui. În masele necrotice în cadrul necrozei uscate și în focarul mortificat supus organizării, se pot depune săruri de calciu, survenind *calcificarea* (*petrificarea*) focarului de necroză (vezi *Distrofiile minerale*). În unele cazuri în focarul de necroză se formează țesut osos (*osificarea*). Dacă are loc resorbția detritusului tisular și formarea unei capsule, fenomen observat în necroza umedă și mai ales în creier, pe locul necrozei apare o cavitate – *chist* (fig.50).

Consecința nefavorabilă a necrozei este *liza purulentă a focarului necrotic*, de ex., liza purulentă a infarctelor în sepsis (infarcte septice). Necroza în stadiile timpurii de dezvoltare intrauterină se poate solda cu anomalii ale organului sau ale unei părți a corpului.

Importanța necrozei este determinată de esența ei de “moarte locală”, de aceea necroza organelor vitale duce adesea la un sfârșit letal, de ex., infarctele miocardice, necrozele ischemice ale creierului, necrozele substanței corticale a rinichilor, necroza progresivă a ficatului, pancreonecrozele acute. Țesuturile necrozate sunt adesea cauza unor complicații grave ale multor afecțiuni (ruptura inimii în miomalacie, paralizii în ictusuri hipertentice, procese infecțioase în escare masive etc.), precum și a intoxicației determinate de acțiunea produselor de distrucție tisulară (de ex., în gangrena extremită-

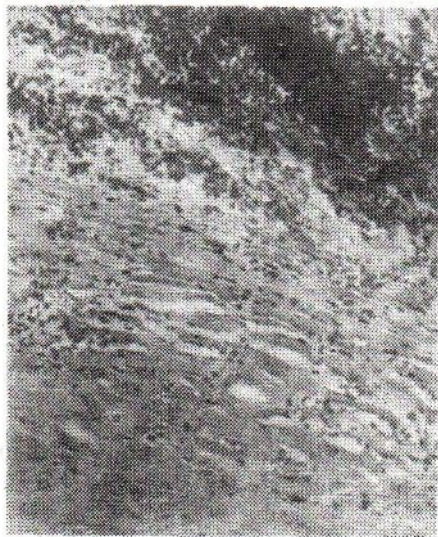


Fig. 52. O porțiune de necroză (jos), delimitată de o capsulă fibroasă (incapsularea necrozei).

tilor). Liza purulentă a focarului necrotic poate fi cauza inflamației supurative a seroaselor, hemoragiei, sepsisului. Repercusiunile evoluției favorabile a necrozei sunt destul de semnificative, dacă ea a fost localizată în organe vitale (chist în creier, cicatrice pe miocard).

MOARTEA, SEMNELE MORȚII, MODIFICĂRILE POSTMORTALE

Moartea, ca noțiune biologică, este o manifestare a încetării ireversibile a activității vitale a organismului. O dată cu instalarea morții omul se transformă într-un corp neviu, c a d a v r u (*cadaver*).

După c a u z a, care duce la instalarea morții, deosebim moarte naturală (fiziologică), violentă și moarte cauzată de boli.

Moartea naturală survine la oamenii de vârstă înaintată și la longevivi în urma uzurii naturale (fiziologice) a organismului (*moartea fiziologică*). Durata vieții omului nu este stabilită precis, dar, reieșind din durata vieții longevivilor planetei noastre, ea poate constitui 150 de ani și mai mult.

Este clar interesul față de problemele legate de bătrânețe și îmbolnăvire de care se ocupă un domeniu special al științei medico-biologice – *gerontologia* (de la gr. *geron* – bătrân și *logos* – știință) și față de bolile perioadei de senilitate, studiate de *geriatrie* (de la gr. *geron* – bătrân și *iatreia* – tratament), compartiment al gerontologiei.

Moartea violentă survine în urma unor așa acțiuni (premeditate sau involuntare) ca omorul, sinuciderea, diferite traumatisme, accidente (de ex., accidente de circulație sau de muncă, traumatisme comune). Moartea violentă, fiind o categorie social-juridică, este studiată de medicina legală și organele de justiție.

Moartea cauzată de boli intervine ca urmare a incompatibilității vieții cu modificările induse în organism de procesele patologice. De obicei moartea cauzată de boli se instalează lent și este însoțită de stingerea treptată a funcțiilor vitale. Uneori moartea survine pe neașteptate, în plină sănătate – *moartea subită*. Ea este condiționată de boli cu evoluție latentă sau suficient compensate, în care apare subit o complicație letală (de ex., hemoragia masivă în ruptura anevrismului aortic, ischemia acută a miocardului în tromboza arterei coronariene a inimii, hemoragia cerebrală în boala hipertensivă ș. a.).

În funcție de caracterul reversibil sau ireversibil al modificărilor activității vitale a organismului deosebim moarte clinică și biologică.

Moartea clinică se caracterizează prin oprirea respirației și circulației sanguine, dar aceste modificări ale activității vitale a organismului în decurs de câteva minute (durata de supraviețuire a scoarței cerebrale) sunt reversibile. La baza morții clinice stă o stare deosebită de hipoxie (în special a sistemului nervos central) în legătură cu încetarea circulației sanguine și lipsa reglării ei centrale.

Moartea clinică este precedată de *agonie* (de la gr. *agon* – luptă), care reflectă activitatea necoordonată a sistemelor homeostatice în perioada terminală (aritmii, paralizia sfincterelor, convulsii, edem pulmonar). Agonia face parte din așa-numitele *stări terminale* și poate dura de la câteva minute până la câteva ore, sfârșind cu moartea clinică. În stările terminale (agonie, șoc, pierdere de sânge) și moartea clinică