

PATOMORFOLOGIA

„NAUKA O CIERPIENIU”

SEMESTR 1 i 2

WERSJA POPRAWIONA

BARTOSZ KOPYCKI

LUBLIN 2017

Spis treści:

1. Podstawy patomorfologii.....	2
2. Zmiany wsteczne.....	5
3. Zaburzenia w krążeniu.....	28
4. Zapalenia.....	54
5. Patologia chorób zakaźnych.....	78
6. Choroby układu odpornościowego.....	104
7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe.....	127
8. Nowotwory.....	139
9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem.....	168
10. Patologia serca.....	177
11. Patologia naczyń.....	209
12. Patologia układu oddechowego.....	231
13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek.....	266
14. Patologia wątroby i trzustki.....	312
15. Patologia nerek i układu moczowego.....	348
16. Patologia gruczołu piersiowego	393
17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego.....	408
18. Patologia układu rozrodczego męskiego.....	442
19. Patologia układu dokrewnego.....	459
20. Patologia skóry	501
21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego.....	520
22. Patologia układu kostno-stawowego.....	553
23. Patologia węzłów chłonnych.....	587
24. Patologia pediatryczna.....	609
25. Patologia szpiku.....	633

* - w tematach 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25 brak słowniczków w języku angielskim.

** - wszystkie słowniczki pochodzą ze strony <http://patomorfologia.lublin.pl/>

1. Podstawy patomorfologii

1.1 Patomorfologia – specjalność kliniczna (!) zajmująca się rozpoznawaniem, klasyfikacją oraz czynnikami prognostycznymi chorób na podstawie zmian morfologicznych w tkankach oraz narządach. Bierze udział w diagnostyce i leczeniu chorób wielu specjalności (szczególnie w onkologii). Dzielimy ją na:

- ✓ **Patologię makroskopową**
- ✓ **Histopatologię**
- ✓ **Cytopatologię**
- ✓ **Zmiany submikroskopowe**
- ✓ **Patologię molekularną**

1.2 Klinicysta przekazując tkankę do badania patologowi powinien:

- **Przekazać pełną информацию kliniczną**

Historię choroby pacjenta, hipotezy dotyczące choroby, wyniki innych badań diagnostycznych, krótki opis makroskopowy zmiany, w przypadku badania tkanki kostnej lub chrzestnej – radiogramy, informacje o wdrożonym leczeniu m.in. antybiotykoterapii, radioterapii, chemioterapii, hormonoterapii, czy leczeniu przeciwpadaczkom.

- **Prawidłowo utrwalić (zabezpieczyć) materiał przeznaczony do badania**

Czynność ta zapobiega autolizie tkanki oraz denaturacji jej białek.

Pobrany materiał / procedura	Utrwalacz
Materiał tkankowy (wycinki, biopsja, materiały pooperacyjne, plwocina)	10% roztwór formaliny
Materiał cytologiczny	<ul style="list-style-type: none">● 96% roztwór etanolu (w stosunku 1:1)● CytoFix, BioFiX
Wycinek do badania śródoperacyjnego	Sterylne i szczelne opakowanie (w celu transportu do pracowni hist-pat)
Badanie śródoperacyjne, badanie odczynu, immunofluorescencja	Zamrażanie (-20°C)
Mikroskopia elektronowa	4% aldehyd glutarowy

- **Prowadzić rzetelnie dokumentację medyczną**

- Pojemniki z pobranymi tkankami należy szczelnie zamknąć oraz czytelnie i trwale oznaczyć poprzez naniesienie danych pacjenta (napis, opisana naklejka itp.),
- Opis musi zawierać dane pozwalające na bezbłędne zidentyfikowanie pacjenta (nazwisko i imię, numer, PESEL itp.),
- Musi zostać podana data, godzina oraz miejsce pobrania materiału,
- Należy dołączyć prawidłowo uzupełnione skierowanie.

1.3 Ogólne pojęcia w patomorfologii

- **Wycinki** – fragmenty tkanek i narządów pobrane w celach diagnostycznych lub terapeutycznych. Wyróżniamy:
 - **Wycinki chirurgiczne** (skóra z utkaniem podskórny, mięśnie szkieletowe)
 - **Biopsja gruboigłowa** (przezskórne pobranie materiału tkankowego igłą średnicą około 12mm, głównie z narządów miąższowych – nerka, wątroba, a także z prostaty, szpiku oraz gruczołu piersiowego)

1. Podstawy patomorfologii

- **Wycinki endoskopowe** (komórki z przewodu pokarmowego, przewodów oddechowych, przewodów moczowych):
 - Kolposkopia (szyjka macicy + pochwa)
 - Laparoskopia (otrzewna)
 - Artroskopia (jama stawowa)
 - Gastroskopia i kolonoskopia (przewód pokarmowy)
 - Cystoskopia (pęcherz + cewka moczowa + moczowody)
 - Laryngoskopia (krtań)
 - Bronchoskopia (oskrzela)
- **Materiał operacyjny** – narząd lub fragment narządu usunięty w celach terapeutycznych bądź diagnostycznych
- **Badanie cytologiczne** – badanie izolowanych komórek lub grup komórek
 - **Cytologia złuszczeniowa** – komórki usuwane są z powierzchni błony śluzowej przy pomocy szczoteczki np. wymaz z pochwy, szyjki macicy, oskrzeli i jamy ustnej
 - **Cytologia aspiracyjna (BAC / biopsja cienkoigłowa)** – komórki usuwane są z głębi narządów litych, dzięki strzykawce, igle oraz wytworzonym podciśnieniu. Metodę tą stosujemy do pobrania materiału ze ślinianek, tarczycy, węzłów chłonnych, gruczołu piersiowego i wątroby
 - **Cytologia płynów** – komórki samoistnie złuszczają się do światła przestrzeni jamistej, gdzie tworzą zawiesinę w płynie, który zostaje pobrany: płyn z jam surowiczych i mocz
 - **Popłuczyny** – komórki usuwane z powierzchni błon śluzowych przy pomocy płynu, który zostaje zaaspirowany np. wymaz z oskrzeli
- **Badanie śródoperacyjne** (doraźne „intra”) – badanie wycinków pobranych podczas operacji, mrożenie w temperaturze od -50°C do -20°C. Wyniki uzyskiwane są w ciągu kilkudziesięciu minut. Wykonuje się je głównie w celu:
 - a. uzyskania rozpoznania, np. czy zmiana jest złośliwa, czy łagodna (od tego zależy rozległość operacji),
 - b. oceny marginesu operacyjnego – aby ustalić czy zmianę usunięto z odpowiednią granicą tkanek zdrowych,
 - c. potwierdzenia lub wykluczenia obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych lub innych tkankach
- **Badanie autopsjne (sekcja)** – badanie makroskopowe i mikroskopowe zwłok w celu ustalenia przyczyny zgonu oraz oceny adekwatności diagnostyki i terapii

1.4 Rutynowe barwienia

- ✓ Hematoksyлина i eozyna (H+E) – materiały tkankowe
- ✓ Papanicolau – cytologia
- ✓ PAS + błękit alcjanu – śluzy (kolejno śluz obojętny i śluz kwaśny)
- ✓ PAS – uwidocznienie grzybów oraz glikogenu
- ✓ Azan – tkanka łączna (szczególnie przy zwyrodnieniach włóknikowatych)
- ✓ Mucyzkarmin – śluz (diagnostyka nowotworów)
- ✓ Sudan, czerwień oleista – tłuszcze proste
- ✓ Czerwień Kongo – amyloid
- ✓ Błękit pruski – substancje zawierające żelazo np. hemosyderyna
- ✓ Warthin-Starry – drobnoustroje np. *H.pylori*
- ✓ Van Gieson – tkanka łączna / włókna kolagenowe (szczególnie przy zawałach serca)

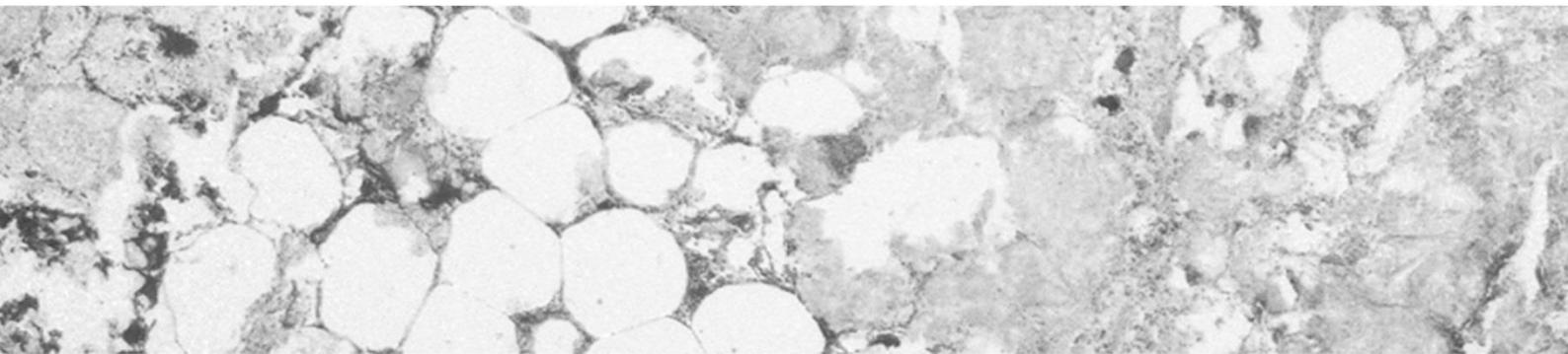
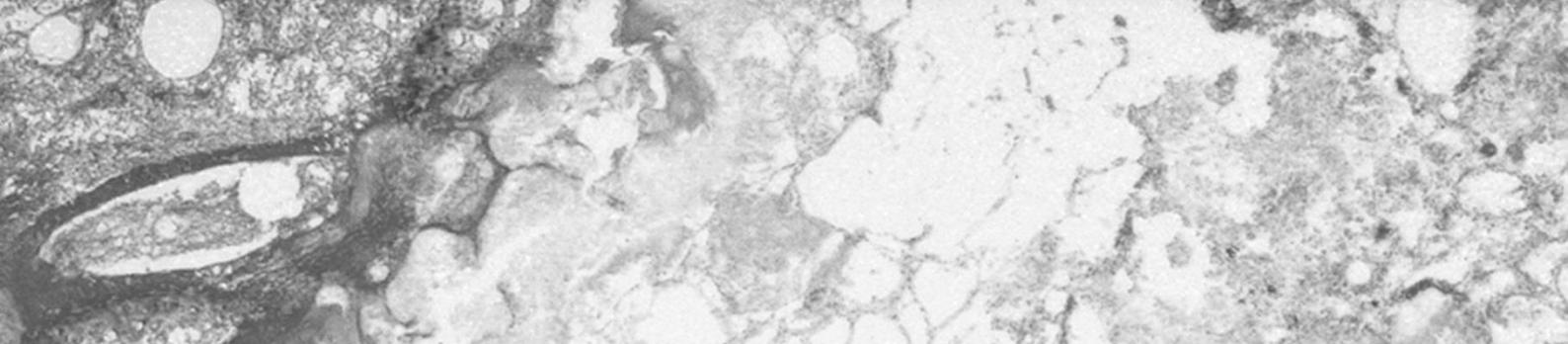
1. Podstawy patomorfologii

Kolor poszczególnych struktur w preparacie wybarwionym **van Gieson** przedstawia poniższa tabela.

Struktura	Barwa
Kolagen	Czerwona
Mięśnie gładkie i poprzecznie prążkowane	Od żółtej do brązowej
Jądro komórkowe	Od niebieskiej do czarnej
Zrogowaciały nabłonek	Żółta
Tkanka szklista	Żółta

1.5 Podstawowe techniki stosowane w patomorfologii

- **Technika podstawowa** – mikroskopia świetlna + odpowiednie barwienia preparatów
- **Histochemia** – metody te umożliwiają uwidocznienie w komórkach różnych produktów o znaczeniu diagnostycznym, np. śluz w komórkach gruczolakoraka żołądka, tłuszcze w nowotworach łagodnych pochodzenia tłuszczowego (tłuszczaki) oraz melanina w czerniaku złośliwym
- **Immuno(cyto)histochemia** – metoda ta polega na wykazaniu obecności różnorodnych białek jądra, cytoplazmy i powierzchni komórki, a także białek macierzy pozakomórkowej za pomocą monoklonalnych oraz poliklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko tym białkom oraz na odpowiednim uwidocznieniu ich w mikroskopie świetlnym lub fluorescencyjnym.
- **Immunofluorescencja** – pośrednia lub bezpośrednia, polega na połączeniu znakowanych fluoresceiną przeciwciał z odpowiednim antygenem.
- **Mikroskopia elektronowa** – wyróżniamy dwa rodzaje tej mikroskopii:
 - transmisyjna – obrazy komórek i tkanek na przekroju
 - skaningowa – obrazy powierzchni komórek i tkanekUmożliwia poznanie budowy komórek i tkanek oraz związanych z nimi funkcji. Obecnie ma ograniczone znaczenie diagnostyczne. Jest używana w niektórych chorobach nerek oraz przy guzach przysadki mózgowej.
- **Mikroskopia fluorescencyjna**
- **Hybrydyzacja *in situ*** – technika cytogenetyczna służąca do wykrywania w materiale genetycznym określonej sekwencji DNA za pomocą sond DNA.



ZMIANY WSTECZNE

2. Zmiany wsteczne

SŁOWNICZEK

ZANIKI	ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Atrophia	atrophy	zanik, wiąd	
Atrophia ex inanitione	marantic atrophy	zanik z wyniszczenia	
Atrophia e compressione	compression atrophy	zanik z ucisku	
Atrophia ex inactivitate	inactivation atrophy	zanik z niedoczynności	
Atrophia senilis	senile atrophy	zanik starczy	
Atrophia simplex	simple atrophy	zanik prosty	
Atrophia fusca	brown atrophy	zanik brunatny	
Atrophia fibrosa	fibrous atrophy	zanik włóknisty	
Atrophia lipomatosa	lipomatous atrophy	zanik tłuszczakowy	
Atrophia excentrica	eccentric atrophy	zanik odśrodkowy	
Emphysema	emphysema	rozedma	
Degeneratio polycystica renum	polycystic kidney disease	zwyrodnienie wielotorbielowe nerek	
Hydronephrosis	hydronephrosis	wodonercze	
Osteoporosis	osteoporosis	zrzeszotnienie kości	
Involutio	involution	inwolucja, zanik fizjologiczny	
Inanitio (cachexia)	cachexia (inanition)	wyniszczenie	
Hypoplasia	hypoplasia	hypoplazja, niedorozwój	
Aplasia	aplasia	aplazja, nierozwinięcie zawiązka	
Agenesis	agenesis (agenesia)	agenezja, brak zawiązka	

ZWYRODNIENIA			
Degeneratio	degeneration	zwyrodnienie	
Degeneratio (necrosis) fibrinoidea	fibrinoid degeneration (fibrinoid necrosis)	zwyrodnienie włóknikowate (martwica włóknikowa)	
Fibrosis	fibrosis	włóknienie	
Amyloidosis	amyloidosis	skrobiawica (amyloidoza)	
Degeneratio hyalinea, hyalinosis, hyalinisatio	hyaline degeneration (hyalinosis, hyalinisation)	zwyrodnienie szkliste, szkliwienie	
Corpora albicantia ovarii	corpora albicantia of the ovary	ciałka białawe jajnika	
Elastosis	elastosis	elastoza	
Arachnodactyla	arachnodactyly	zespół Marfana, arachnodaktylia	
Medionecrosis aortae	medionecrosis of the aorta (cystic medial necrosis of the aorta)	martwica błony środkowej aorty	
Haematoma intramurale ("aneurysma dissecans")	intramural hematoma (aortic dissection, "dissecting aneurysm")	krwiak śródścienny ("tętniak rozwarstwiający")	
Mucoviscidosis	cystic fibrosis (mucoviscidosis)	mukowiscydoza	
Morbus fibroso-cysticus pancreatis	cystic fibrosis of the pancreas (fibrocystic disease of the p.)	choroba włóknisto-torbielowata trzustki	
Degeneratio gelatinosa	gelatinous degeneration	zwyrodnienie galaretowate	
Liposis /lipomatosis	adiposis (liposis)	otłuszczenie	
Obesitas /adipositas	obesity	otyłość	
Steatosis	fatty change (steatosis)	stłuszczenie	
Degeneratio pigmentosa	pigmentary degeneration	zwyrodnienie barwnikowe	
Degeneratio fusca	brown degeneration	zwyrodnienie brunatne	

2. Zmiany wsteczne

Haemosiderosis	hemosiderosis (siderosis)	hemosideroza
Haemochromatosis	hemochromatosis	hemochromatoza
Cholestasis hepatis	cholestasis of the liver	zastój żółci w wątrobie
Albinismus	albinism	bielactwo wrodzone
Vitiligo	vitiligo	bielactwo nabyte
Anthracosis	anthracosis	pylica węglowa
Calcificatio heterotopica	heterotopic calcification	wapnienie obcosiedliskowe
Calcificatio dystrophica	dystrophic calcification	wapnienie dystroficzne
Calcificatio metastatica	metastatic calcification	wapnienie przerzutowe
Hyperkeratosis	hyperkeratosis	rogowacenie nadmierne
Tyloma	callus (callosity)	modzel
Clavus	corn (clavus)	nagniotek
Ichthyosis	ichthyosis	rybia łuska
Leucoplakia	leucoplakia	rogowacenie białe
Parakeratosis	parakeratosis	niepełne rogowacenie (obecność jader w warstwie rogowej naskórka)
Dyskeratosis	dyskeratosis	wadliwe rogowacenie (rogowacenie pojedynczych komórek w naskórku poniżej warstwy rogowej)
Degeneratio glycogenica	glycogenic degeneration	zwydrodnienie glikogenowe
Degeneratio hydropica (vacuolaris)	hydropic degeneration (vacuolar degeneration)	zwydrodnienie wodniczkowe
Offuscatio parenchymatosa	parenchymatous degeneration (parenchymatous offuscation)	przyćmienie mięszowe

MARTWICE

Necrosis	necrosis	martwica
Necrosis colliquativa	liquefactive necrosis	martwica rozpływna
Necrosis coagulativa (denaturativa)	coagulative necrosis	martwica skrzepowa
Necrosis cerea (necrosis Zenker)	waxy necrosis (Zenker necrosis)	martwica woskowa (Zenkera)
Steatonecrosis (n. enzymatica telae adiposae, necrosis Balser)	(enzymatic) fat necrosis (Balser necrosis)	martwica enzymatyczna tkanki tłuszczowej (martwica Balsera)
Necrosis caseosa (caseificatio)	caseous necrosis (caseification)	martwica serowata, serowacenie
Gangraena	gangrene	zgorzel
Infarctus	infarct (infarction)	zawał
Plasmolysis	plasmolysis	rozpuszczanie cytoplazmy
Chromatolysis	chromatolysis	rozpuszczanie chromatyny
Karyolysis	karyolysis	rozpuszczanie jądra komórkowego
Pyknosis	pyknosis	zagęszczanie jądra komórkowego
Chromatorrhesis	chromatorrhesis	rozpad chromatyny na grudki
Karyorrhexis	karyorrhexis	rozpad jądra komórkowego na grudki
Necrobiosis	necrobiosis	obumieranie
Apoptosis	apoptosis	apoptoza

2. Zmiany wsteczne

2.1 Czynniki uszkadzające komórkę

Czynniki...	Przykłady
Niedobór tlenu	Choroba niedokrwienienna serca, choroba Buergera (zakrzepowo-zrostowy zrost naczyń), martwice skrzepowe (zawał: mózgu, serca...), niedokrwienie
Fizyczne	Oparzenia, odmrożenia, napromieniowanie, nagłe zmiany ciśnienia
Chemiczne	Cyanek potasu, podanie i.v. stężonego roztworu soli, kwasu, zasady, chlorku rtęci, CCl_4 ,
Immunologiczne	Reakcje anafilaktyczne na leki, choroby autoagresywne
Genetyczne	Zmiany chromosomalne, zaburzenia metaboliczne, anemia sierpowata
Zakaźne	Wirusy, pasożyty, bakterie
Zaburzenia odżywiania	Niedobory białka, witamin, składników mineralnych, przekarmienie, miażdżycą, otyłość
Starzenie się	Upośledzenie procesu replikacji i naprawy, zmniejszenie zdolności odpowiedzi na bodźce, śmierć

2.2 Mechanizm uszkodzenia komórek

Odpowiedź komórki na uszkodzenie zależy od rodzaju, czasu działania i nasilenia bodźca uszkadzającego. To samo uszkodzenie może mieć odmienne efekty w zależności od rodzaju komórki (mięsień poprzecznie prażkowany niedotlenienie zniesie przez 2-3 godziny, mięsień sercowy wyłącznie 20-30 minut). Istotną rolę pełnią też:

- stan odżywienia komórki (np. hepatocyty obładowane glikogenem lepiej zniosą niedotlenienie w porównaniu z komórką bez zapasów energetycznych)
- uwarunkowania genetyczne (m.in. do syntezy enzymów rozkładających czynnik uszkadzający)
- zdolność do adaptacji
- rodzaj komórki

Uszkodzenie komórki jest wynikiem zaburzenia w obrębie jednego lub kilku elementów wchodzących w jej skład. Często wywołuje wiele zmian w ustroju. Główne mechanizmy biochemiczne biorące udział w powstaniu uszkodzenia to:

1. Zaburzenie syntezy ATP

- Zmniejszenie aktywności pomp jonowych zależnych od ATP → wewnętrzkomórkowa akumulacja Na^+ i K^+ → napływ wody do komórki
- Nasilenie glikolizy beztlenowej → gromadzenie kwasu mlekowego → spadek pH → spadek aktywności enzymów
- Zatrzymanie syntezy białek

2. Uszkodzenie mitochondriów

- Zatrzymanie fosforylacji oksydacyjnej → spadek ilości ATP
- Nieprawidłowa fosforylacja oksydacyjna → powstanie reaktywnych form tlenu
- Uwolnienie cytochromu C → stymulacja apoptozy

3. Wzrost stężenia wapnia wewnątrz komórki

- Aktywacja enzymów potencjalnie szkodliwych dla komórki (fosfolipazy, proteazy, nukleazy, ATPazy)
- Stymulacja apoptozy, poprzez zwiększenie przepuszczalności mitochondriów

4. Zaburzenie architektoniki komórki (nieprawidłowości cytoszkieletu)

2. Zmiany wsteczne

5. Wzrost przepuszczalności błony, uszkodzenie błon komórkowych

- Zmniejszona synteza fosfolipidów → upośledzenie funkcji wszystkich błon, szczególnie:
 - Mitochondrialnych – zwiększoną utratą ATP,
 - lizosomalnych – uwolnienie i aktywacja kwaśnych hydrolaz,
 - komórkowych – zaburzenie równowagi osmotycznej
- Nasilony rozpad fosfolipidów → atrofia barwnikowa
- Nadmierne powstanie reaktywnych form tlenu (głównie w procesie fagocytozy neutrofilii i makrofagów)

6. Uszkodzenie DNA oraz białek

- Akumulacja nieprawidłowo sfałdowanych białek (zwydrodnienia)
- Stymulacja apoptozy

2.3 Odwracalne uszkodzenie komórki

Elementem fizjologicznej homeostazy jest zachowanie równowagi między komórkami a otoczeniem. W niektórych przypadkach, poprzez bodźce zewnętrzne, może dochodzić do zaburzeń tego stanu. Zależnie od charakteru bodźca, warunków jego działania oraz właściwości komórki jej odpowiedź może być bardzo różna.

Adaptacja

Proces przystosowawczy komórki lub komórek do zmiennych, fizjologicznych lub patologicznych warunków środowiskowych. Cechuje się szybką **odwracalnością** po ustaniu działania czynnika szkodliwego oraz **brakiem trwałych uszkodzeń ultrastruktury narządu**. W czasie jej trwania błony cytoplazmatyczne oddzielające poszczególne organella zachowują ciągłość oraz dochodzi do ustalenia nowej równowagi między komórkami, bądź tkankami, a czynnikiem zewnętrznym. Przykładami morfologicznych zmian adaptacyjnych są: **obrzmienie, stłuszczenie**, przyćmienie miąższowe oraz zwydrodnienie wodniczkowe. Mechanizmy adaptacyjne działają na dwóch poziomach:

▪ Na poziomie komórki

1. Zmiana ilości receptorów dla danej substancji
2. Synteza nowych białek (np. szoku termicznego)
3. Zmiana ilościowa produkcji białek

▪ Na poziomie tkanki

1. Hipertrofia (przerost)
2. Hiperplazja (rozrost)
3. Zanik (atrofia)
4. Metaplasja

Hipertrofia (przerost)

Zjawisko adaptacyjne stymulowane zwiększym zapotrzebowaniem funkcjonalnym lub zwiększoną stymulacją hormonalną. Polega na powiększeniu rozmiarów (części lub całości) narządu bądź tkanki poprzez **wzrost objętości komórek** go budujących. Dochodzi do tego poprzez wzmożoną syntezę białek oraz organelli w komórce. Proces może być:

- a) Fizjologiczny (np. przerost mięśniówki gładkiej macicy podczas ciąży, przerost mięśni szkieletowych u osoby aktywnej fizycznie, przerost nerki pozostawionej w organizmie w przypadku wycięcia drugiej),
- b) Patologiczny (np. przerost mięśnia sercowego w nadciśnieniu).

2. Zmiany wsteczne

Przerost często występuje razem z rozrostem. Samoistnie występuje w komórkach postmitotycznych (np. w miocytach mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych oraz sercowych). W przypadku nadmiernej hipertrofii mogą rozwinąć się procesy degeneracyjne.

Hiperplazja (rozrost)

Proces adaptacyjny występujący wyłącznie w narządach, bądź tkankach, zbudowanych z komórek zdolnych do podziałów mitotycznych. Polega na wzroście rozmiarów narządów na skutek **zwiększenia liczby komórek** je budujących (drogą mitozy). Objętość komórek pozostaje bez zmian. Wyróżniamy rozrost:

1. Fizjologiczny

- Hormonalny (proliferacja nabłonka gruczołowego sutka w czasie ciąży, przerost nabłonka macicy, gojenie się ran)
- Kompensacyjny (wyrównawczy) – po usunięciu lub zniszczeniu narządu np. resekcji wątroby

2. Patologiczny

- Nadmierna stymulacja hormonami lub czynnikami wzrostu (przerost endometrium, brodawki skórne, przerost stercza, modzel, nagniotek)

Oba wyżej wymienione procesy (przerost i rozrost) mogą występować w zwiększeniach oporach przy zwężeniu kanałów naturalnych np. 1) powiększenie mięśniówki żołądka przy zwężeniu odźwiernika oraz 2) powiększenie mięśniówki pęcherza moczowego przy zwężeniu cewki moczowej.

Zanik (atrofia)

Zmniejszenie masy, bądź rozmiarów narządu na skutek obkurczenia się komórek go budujących (utrata macierzy komórkowej), albo zmniejszenia ilości komórek wchodzących w skład struktury. Następuje obkurczenie komórki do wymiarów umożliwiających jej przeżycie. **Komórki atroficzne nie są martwe, lecz posiadają obniżoną sprawność.** Ustala się nowa równowaga między wielkością komórki a stanem odżywienia, utlenienia i stymulacji wzrostu. Spadek masy narządu związany jest ze wzrostem katabolizmu (oraz analogicznym spadkiem anabolizmu).

- ↓ syntezy białek
- ↓ aktywności metabolicznej
- ↑ aktywności ligaz ubikwityny – ↑ procesu rozpadu białek w proteasomach
- ↑ autofagocytozy – proces, w którym komórka trawi własne składniki, próbując pozostać przy życiu.

Zanik zazwyczaj dotyczy jednego narządu. Uogólniona postać atrofii nazywana jest wyniszczeniem. Atrofię można podzielić ze względu na trzy czynniki:

1. Stan, w którym występuje:

- Zanik fizjologiczny atrofia endometrium, jajników i gruczołu sutkowego **po menopauzie;**
 zanik neuronów, kości, układu limfatycznego, zastawek, grasicy
 związane z wiekiem; w życiu płodowym atrofia pranerczy, przednerczy
-

- Zanik patologiczny *Patrz na następną stronę*

2. Zmiany wsteczne

2. Przyczynę występowania:

• Niedożywienie	zanik tkanki mięśniowej, tłuszczowej oraz kostnej
• Odnerwienie	zanik mięśni – choroba Heinego-Medina
• Zaburzenie stymulacji hormonalnej	przy braku stymulacji ACTH – zanik kory nadnerczy, zanik narządów rodnych kobiety w zespole Sheehana zanik prostaty po kastracji ↓ stężenia estrogenów (np. po menstruacji) – zanik endometrium
• Zanik starczy/wiąd	↓ ilości neuronów w mózgu, ↓ ilości kardiomiocytów
• Ucisk	zanik mostka w przypadku uciskającego tętniaka aorty, ucisk nerki w wodonerczu, ucisk mózgu w wodogłowiu
• Zanik z niedoczynności	zanik mięśni przy długim unieruchomieniu kończyny
• Wyruszczenie organizmu	choroba nowotworowa, ciężkie zakażenia

3. Wygląd tkanek:

• Zanik prosty	zmniejszenie masy narządu bez zmiany jego kształtu (wiąd starczy)
• Zanik odśrodkowy	zmniejszenie masy narządu bez zmniejszenia jego objętości, zmniejsza się gęstość tkanki (rzeszotnienie kości / osteoporozą, rozedała płuc, wodonercze)
• Zanik dośrodkowy	zanik narządu, koncentracja tkanki
• Zanik barwnikowy	pomniejszany narząd przyjmuje barwę brunatną. Wiąże się to z odłożeniem wewnątrz uszkodzonych tkanek endogennego barwnika – lipofuscyny lub ceroidu . Ten typ zaniku może zachodzić fizjologicznie z wiekiem oraz w sytuacji zaburzenia metabolizmu (zanik brunatny serca/wątroby). <i>Rodzaje barwników – patrz „Zwyrodnienia barwnikowe”</i>
• Zanik włóknisty	zanikowi komórek miąższu narządów towarzyszy zwiększenie ilości zrębu łącznotkankowego. Na skutek rozplemu tkanki łącznej staje się on twardszy (choroby reumatyczne, marskość wątroby, włóknienie miąższu płuc, zapalenie zwłókniające pęcherzyków płucnych, blizny rozrostowe, formowanie skrzelpliny przyściennej, purpura)
• Zanik tłuszczakowy	tkanka tłuszczowa wypełnia niedobory objętościowe narządu (wiąd mięśni szkieletowych, grasicy, zapalenie wrętowe mięśni)

2. Zmiany wsteczne

Metaplastja

Odwracalna zmiana jednego typu dojrzałych komórek (nabłonkowych lub mezenchymalnych) w inny typ dojrzałych komórek, które lepiej tolerują niekorzystne warunki środowiskowe np. zmiana nabłonka urzęsionego w drogach oddechowych na nabłonek płaski u palaczy. Jest zaburzeniem komórek macierzystych, które nie różnicują się prawidłowo, a w sposób spaczony. **Powstanie nabłonka metaplastycznego wiąże się z utratą mechanizmów obronnych ustroju**, np. w przypadku metaplastji płaskonabłonkowej dochodzi do zaprzestania produkcji śluzu w drogach oddechowych oraz zatrzymania oczyszczających ruchów rzęsek. Długotrwałe działanie czynnika metaplastycznego może doprowadzić do zmian nowotworowych. Stanami predyspozycji wystąpienia tego procesu są: przewlekłe zapalenia (np. błony śluzowej żołądka), awitaminoza A, mukowiscydoza, palenie papierosów, kamica przewodów wyprowadzających, refluks żołądkowo-przełykowy. Metaplastja może występować w różnych narządach, np. w błonie śluzowej nosa, przewodzikach wyprowadzających trzustki, pęcherzu żółciowym, kanalikach nerkowych, mięśniach, pęcherzu moczowym, przełyku, żołądku itd.

Przykłady zmian metaplastycznych:

Metaplastja nabłonkowa	(1) Metaplastja płaskonabłonkowa dróg oddechowych u palaczy, (2) przełyk Barreta, (3) metaplastja nabłonka jelitowego w żołądku, (4) pojawienie się komórek oksyfilnych w nabłonku wyściełającym pęcherzyki tarczycowe w chorobie Hashimoto, (5) przemiana nabłonka walcowatego przewodów trzustkowych lub żółciowych w nabłonek płaski, (6) nadżerka gruczołowej części macicy w trakcie gojenia
Metaplastja mezenchymalna	(1) Kostniejące zapalenie mięśni, (2) kostnienie krtani i oskrzeli, (3) kostnienie blizny

2.4. Nieodwracalne uszkodzenie komórki

Jeżeli bodziec uszkadzający będzie działał za długo oraz zbyt mocno, a potrzeby komórki przekroczą możliwości adaptacyjne, dochodzi do trwałego zaburzenia stanu równowagi – nieodwracalnego uszkodzenia. Komórka nie może powrócić do stanu pierwotnego i obumiera. Są trzy rodzaje śmierci komórki: martwica, apoptoza oraz autofagocytoza.

Martwica

Ciąg zmian morfologicznych występujących na skutek śmierci komórki lub komórek w żywej tkance. Ognisko martwicze wyraźnie różni się od tkanki je otaczającej barwą, konsystencją oraz objętością. Na pograniczu zmienionej i żywej tkanki wytwarza się torebka łącznotkankowa. Początkowo w mikroskopie świetlnym nie widać wyraźnych różnic między tkanką zmienioną a niezmienioną. Zmiany martwicze uchwytne w mikroskopii pojawiają się w czasie do 5 godzin – tzw. **zmiany wczesne** – cechują się:

- Wzrostem kwasochłonności cytoplazmy
- Uтратą organelli komórkowych
- Pojawieniem się tworów wakuolarnych
- Zmianami jądra komórkowego:
 - Upłynnienie jądra (karioliza) w martwicy rozpływnej
 - Obkurczenie jądra (pyknoza) – w martwicy denaturacyjnej
 - Fragmentaryzacja jądra (karioreksja) – w martwicy denaturacyjnej

Następnie martwica polega głównie na destrukcji enzymatycznej (trawiennej), bądź denaturacji białek komórek nieodwracalnie uszkodzonych. Jeden z dwóch wyżej wymienionych procesów zawsze dominuje, dzięki czemu wyróżniamy dwa główne typy martwicy – rozpływową oraz skrzepową.

2. Zmiany wsteczne

Martwica rozpływna

Typowa dla mózgu. Występuje w miejscach zakażonych bakteriami i niektórymi grzybami. Dochodzi w niej do całkowitego strawienia martwej tkanki poprzez enzymy lityczne (hydrolazy) uwolnione z wnętrza lisosomów. Następuje całkowite zaburzenie architektoniki tkanki, wskutek nadmiernego pęcznienia komórek (napływu wody do cytoplazmy, plazmolizy). Chromatyna ulega rozpuszczeniu, a jądro komórkowe zanika. Powstaje bezpostaciowa i galaretowata masa, która jest usuwana przez fagocyty. W tym typie martwicy **nie powstaje blizna**, a po uszkodzeniu pozostaje **jama pomartwicza**. W niektórych przypadkach do ogniska martwicznego mogą napływać eozynofile lub neutrofile (tworząc ropę). Przykładami stanów, w których występuje martwica rozpływna są:

- **zawał mózgu**
- **wirusowe zapalenie wątroby**
- **wrzody żołądka i dwunastnicy**
- **okres rozejścia we włóknikowym płatowym zapaleniu płuc**
- **ropień płuca**

Martwica skrzepowa (denaturacyjna)

Typowa dla narządów litych, za wyjątkiem mózgu! Najczęstszą jej postacią jest zawał. Cechuje się długotrwałym zachowaniem „cieni” (zarysów budowy) tkanek w postaci homogennych, kwasochłonnych kul lub pasm. Uszkodzenie powoduje denaturację białek strukturalnych oraz enzymatycznych, co blokuje proteolizę martwych komórek (i przez to wspomniane zachowanie cieni). Cytoplazma zagęszcza się, jądro obkurcza i rozpada na grudki. Taki obraz może utrzymywać się przez parę dni/tygodni. Następnie komórka pochłania wodę i następuje jej fragmentacja. Martwicę uprzątają mikrofagi oraz makrofagi na drodze fagocytozy. Martwa tkanka może wywoływać reakcję zapalną.

Martwica rozpływna	Struktury komórkowe	Martwica skrzepowa
Udział pełny	Lizosomy	Udział ograniczony
Obrzmienie, wakuolizacja	Struktury błoniaste	Formacje mielinopodobne
Plazmoliza	Cytoplazma	Zagęszczenie
Karioliza	Jądro komórkowe	Pyknoza i karioreksja

Martwica serowata

Charakterystyczny typ martwicy występujący w chorobach wywołanych przez bakterie (szczególny wpływ toksyn prątka gruźlicy i krętka bladego - kiła) oraz nowotwory np. ziarnica złośliwa. Makroskopowo tkanka jest biało-szara, niepołyskliwa, matowa, konsystencją przypominająca biały ser. Obszar martwiczy otacza neutrofilowy naciek zapalny. Występuje zwykle w narządach zbudowanych z dużej liczby komórek, lecz słabo unaczynionych np. węzeł chłonny. W obrazie mikroskopowym pojawiają się charakterystyczne komórki – komórki Langhansa (olbrzymie makrofagi) oraz komórki nabłonkowe (nie mylić z nabłonkowymi!!!) – również makrofagi.

Martwica enzymatyczna tkanki tłuszczowej (martwica Balsera)

Występuje, jako powikłanie stanów zapalnych lub zawału trzustki, kiedy aktywne lipazy zostają uwolnione do krążenia, jamy otrzewnej, sąsiadującej tkanki tłuszczowej okołotrzustkowej oraz podskórnej. Następuje hydroliza tłuszczy do glicerolu i kwasów tłuszczyków, które ulegają zmydleniu. Glicerol i rozpuszczalne mydła wnikają do krwioobiegu. Pozostają tylko nierozpuszczalne sole wapniowe (mydła wapniowe). Czasami zmiany można zaobserwować w narządach niesąsiadujących z trzustką. Makroskopowo widoczne są kredowo białe zmiany w narządach.

2. Zmiany wsteczne

Martwica woskowa (martwica Zenkera)

Dotyczy mięśni poprzecznie prążkowanych (głównie m. piramidowy i prosty brzucha) w stanie niedotlenienia oraz przy jednoczesnym działaniu toksyny bakteryjnej **duru brzusznego**. Uszkodzona zostaje sarkoplazma, a sarkolemma i jądra komórkowe pozostają nienaruszone – **dzięki czemu jest to zmiana odwracalna**. Makroskopowo zmieniony mięsień ma wygląd woskowy, często dochodzi do zerwania włókien mięśniowych i krewień.

Martwica włóknikowata

Najczęściej wywołana immunologiczną reakcją nadwrażliwości typu III, podczas której w ścianach naczyń nadmiernie powstają kompleksy antygen-przeciwciało. Naczynie zostaje uszkodzone. Osocze wynaczynia się poza jego obręb do otaczającej tkanki łącznej. Wytwarzają się złogi amorficznego fibrynoidu. Ten rodzaj martwicy występuje w:

- zwyrodnieniu włóknikowatym tętniczek nerkowych,
- wieloguzkowym zapaleniu tętnic (PAN),
- reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS),
- twardzinie uogólnionej (SS),
- toczniu rumieniowatym (SLE),
- ostrej fazie choroby reumatycznej serca (guzki Aschoffa).

Martwica zgorzelinowa (zgorzel)

Jest to martwica, w której zachodzi gnicie. Martwa tkanka zostaje zakażona bakteriami beztlenowymi z rodziny *Clostridium*. Wyróżniamy:

- **Zgorzel suchą** (mumifikacja) – makroskopowo tkanka jest sucha oraz blada, potem czerniejąca (wskutek powstania siarczków żelaza w procesie gnilnym). Martwica stymuluje reakcję zapальną, co skutkuje naciekiem leukocytowym (szczególnie widocznym na granicy tkanki zdrowej i martwej). Dochodzi do trawienia tkanek. Niekiedy następuje samoamputacja, np. w przypadku zgorzelinowego palca w stopie cukrzycowej.
- **Zgorzel wilgotna** – powstaje w tkankach bez możliwości wysychania np. w miażdze zębowej, zgorzeli jelita.
- **Zgorzel gazowa** – wywołana przez bakterie *Clostridium oedematismaligni*, które produkują gaz szerzący się w tkance pod postacią pęcherzyków. Tkanka „trzeszczy”, gaz rozprzestrzenia się w obrębie całego organizmu.
- **Zgorzel biała** – występuje w tkankach słabo ukrwionych
- **Zgorzel czarna** – występuje w tkankach przekrwionych

Apoptoza

Szlak prowadzący do śmierci komórki, zachodzący w warunkach fizjologicznych lub patologicznych, w którym aktywowane są enzymy rozkładające DNA oraz białka znajdujące się w jądrze i cytoplazmie. Dochodzi do rozpadu komórek na fragmenty. Błona komórkowa zmienionej apoptycznie komórki jest nieuszkodzona, ale jej struktura jest zmieniona w taki sposób, że staje się celem dla fagocytów. Martwa komórka oraz jej elementy są natychmiast eliminowane, zanim dojdzie do wycieku jej zawartości do otoczenia – dzięki temu **podczas apoptozy nie dochodzi do wytworzenia reakcji zapalnej**. Niekiedy apoptoza i martwica współistnieją, a apoptoza zainicjowana przez silne bodźce uszkadzające może ulegać progresji do martwicy. Przyczyny apoptozy:

2. Zmiany wsteczne

- **Apoptoza w warunkach fizjologicznych** – eliminacja komórek niepotrzebnych, utrzymanie odpowiedniej liczby komórek w danej tkance. Jest istotna w procesach:
 - Programowanej śmierci komórek w embriogenezie (prawidłowy rozwój wiąże się ze śmiercią określonych komórek i powstaniem nowych)
 - Hormonozależna inwolucja tkanek (zanik prostaty po kastracji, inwolucja gruczołu sutkowego po ustaniu karmienia, rozpad endometrium po menstruacji)
 - Eliminacja komórek intensywnie proliferujących (utrzymanie stałej ilości komórek, np. w kryptach jelita, zapobieganie nowotworom)
 - Eliminacja komórek, których potencjał czynnościowy został wykorzystany (np. neutrofile w zapaleniu ropnym)
 - Eliminacja potencjalnie szkodliwych limfocytów wykazujących aktywność przeciwko własnym tkankom (zapobieganie autoagresji)
 - Śmierć komórek indukowanych przez limfocyty T cytotoxiczne (eliminacja komórek zakażonych)
- **Apoptoza w warunkach patologicznych** – eliminacja komórek zmienionych genetycznie lub uszkodzonych w stopniu uniemożliwiającym ich prawidłowe działanie:
 - Uszkodzenie DNA (promieniowanie jonizujące, cytotoxiczne leki, skrajne temperatury, niedotlenienie, wolne rodniki tlenowe)
 - Gromadzenie wadliwie pofałdowanych białek
 - Uszkodzenie komórek w niektórych infekcjach (HIV – apoptoza limfocytów T, WZW)
 - Patologiczny zanik narządu z powodu zatkania przewodów wyprowadzających (ślinianki, nerki, trzustka)
 - Śmierć komórek w wyniku działania czynników uszkadzających, jednak zbyt słabych, by wywołać martwicę
 - Ubytek komórek immunologicznych (przy braku cytokin)

Mechanizm apoptozy – wyróżniamy dwa szlaki aktywacji apoptozy:

SZLAK MITOCHONDRIALNY (wewnętrzny)

1. Sygnałem aktywującym jest uszkodzenie komórki (brak stymulacji czynników wzrostu, uszkodzenie DNA, nieprawidłowe fałdowanie białek)
2. Aktywacja białek sensorowych z rodziny Bcl-2
3. Aktywacja białek wykonawczych z rodziny Bcl-2 (BAK i BAX), wbudowanie się tych białek w błony mitochondrialne i tworzenie porów.
4. Wypływanie, poprzez utworzone kanały, cytochromu C oraz innych białek proapoptycznych (AIF, kompleks smac, białko Omi) z matrix mitochondrialnej do cytosolu.
5. Połączenie cytochromu C z ATP, białkiem Apaf-1 oraz kaspazą 9 (kaspaza inicjatorowa) – tworzenie apoptosomu
6. Aktywacja kaspazy 3 (kaspaza wykonawcza) poprzez apoptosom
7. Inicjacja degradacji

SZLAK RECEPTORÓW ŚMIERCI (zewnętrzny)

1. Zachodzi w celu eliminacji autoreaktywnych limfocytów oraz nieprawidłowo funkcjonujących limfocytów T cytotoxicznych.
2. Aktywacja receptorów śmierci (typu I dla TNF oraz Fas – CD95) przez ligand (FasL) znajdujący się na powierzchni błon aktywowanych limfocytów T. Kiedy limfocyty T wykazują nadmierną ekspresję Fas, łączą się krzyżowo z ligandem FasL.
3. Przyłączenie kaspazy 8 (kaspaza inicjatorowa)
4. Aktywna kaspaza 8:
 - Wycina i aktywuje proapoptyczne białko z rodziny Bcl-2, określonego mianem Bid (zasila szlak wewnętrzny)
 - Przyłącza i aktywuje kaspazę 3 (kaspaza wykonawczą)
5. Inicjacja degradacji

2. Zmiany wsteczne

Martwica	Cecha	Apoptoza
Powiększa się (obrzek)	Wielkość komórki	Zmniejsza się (kurczy się)
Pyknoza → karioreksja → karioliza	Jądro	Fragmentacja na części
Przerwana	Błona komórkowa	Zachowana, o zmienionej strukturze
Może wyciekać poza obręb komórki oraz być trawiona enzymatycznie	Zawartość komórki	Zachowane, mogą oddzielać się wewnętrz ciałek apoptycznych
Występuje	Twarzyszące zapalenie	Brak
Zawsze patologiczna	Rola w ustroju	Często fizjologiczna, ale również może być patologiczna

Autofagocytoza („samożedzenie”)

Proces trawienia przez enzymy lizosomalne elementów własnych tkanek. Umożliwia przetrwanie komórki w warunkach mniejszej dostępności substancji odżywcznych. Komórka pochłania i przetwarza własne elementy, by uzyskać substancje odżywczne oraz energię. Autofagocytozę można podzielić na następujące etapy:

- 1) Wytworzenie wakuoli autofagocytarnej – pozbawione rybosomów retikulum endoplazmatyczne odgranicza organella komórkowe z porcją cytozolu
- 2) Powstanie autofagolizosomu – połączenie wakuoli z lizosomami
- 3) Trawienie zawartości autofagolizosomu

2.5. Patologiczne spichrzanie substancji w ustroju (zwyrodnienia)

Może być spowodowane:

- nadmierną podażą substancji
- upośledzoną eliminacją prawidłowo powstającej substancji będącej następstwem nieprawidłowości mechanizmów pakowania i transportu (np. stłuszczenie wątroby)
- gromadzeniem nieprawidłowej substancji endogennej (np. nieprawidłowego białka)
- upośledzeniem degradacji metabolitów przez defekt dziedziczny (np. glikogenozy)
- gromadzeniem nieprawidłowych substancji egzogennych (np. pylice, azbestozy)

Zwyrodnienia dzielimy ze względu na rodzaj gromadzonej substancji oraz lokalizację spichrzania:

Zwyrodnienia wodne

W tym zwyrodnieniu narząd makroskopowo jest obrzęknięty, ciężki, blady, słabo ukrwiony, a jego torebka łącznotkankowa napięta. Jest to zmiana odwracalna, adaptacyjna, związana głównie ze wzrostem stopnia fosforylacji oksydacyjnej. Wyróżniamy dwa typy tego zwyrodnienia:

• Przyćmienie miąższowe	Nadmierne gromadzenie wody szczególnie w mitochondriach . Komórki przylegają ściśle do siebie, granice między nimi nie są wyraźne. W barwieniu H+E wypełnione są bladoróżową, homogenną substancją. Obrysy jąder są niewidoczne. Występuje w nerce, wątrobie oraz sercu. Może być spowodowane gorączką, zatruciem, oparzeniem, zakażeniem lub wyniszczeniem.
• Zwyrodnienie wodniczkowe	Powstanie licznych tworów wakuolarnych (w cysternach aparatu Golgiego, kanałach ER oraz lizosomach) o przejrzystej zawartości, które wypełniają cytoplazmę głównie nabłonków skóry, nerek oraz wątroby. Może być spowodowane zakażeniem wirusowym (ospa, półpasiec, WZW), oparzeniami, zatruciem oraz niedożywieniem.

2. Zmiany wsteczne

Zwyrodnienia lipidowe

Otłuszczenie

Nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej **zewnętrz komórek**. Wyróżniamy otłuszczenie miejscowe oraz ogólne.

- Miejscowe polega na zastępowaniu tkanką tłuszczową narządów w trakcie ich wiądu (np. grasicy, tkanki krwiotwórczej w szpic żółty, węzłów chłonnych). W patologii miejscowo może dojść do otłuszczenia serca.
- Otłuszczenie ogólne (otyłość) spowodowane jest przekarmieniem, zaburzeniem regulacji hormonalnej lub zaburzeniami genetycznymi.

Stłuszczenie

Polega na gromadzeniu tłuszczów prostych **wewnątrz komórki**, czemu mogą towarzyszyć zmiany martwicze – tzw. stłuszczenie zwyrodniające. **Zmiana ta jest odwracalna**. Występuje głównie w narządach o dużym metabolizmie lipidów (serce, wątroba). Czynnikami predysponującymi są: alkohol, hipoksja, niewydolność krążeniowa, cukrzyca, otyłość oraz toksyny.

- **Stłuszczenie wątroby** – narząd staje się powiększony i ciężki. Przybiera charakterystyczną barwę – czerwoną (przekrwienie) w części centralnej, żółtą (stłuszczoną) na obwodzie zrazika. Taką wątrobę nazywamy **muszkatołową**.
- **Stłuszczenie serca** – stłuszczenie kardiomiocytów przyjmuje postać rozlaną. Jest ono powodowane zakażeniem błonicą. W przypadku współwystępującego niedotlenienia obserwujemy charakterystyczny objaw - **serce tygrysie**, w którym występują żółtawe pasma stłuszczeń (miejscami bardziej odległe od naczyń) z ciemniejszymi pasmami bez stłuszczenia.

Lipidozy

Choroby, których istotę stanowią defekty genetyczne uwarunkowane zaburzeniami przemiany złożonych lipidów (głównie niedobory aktywności enzymów), co skutkuje ich spichrzaniem.

- **Choroba Gauchera** – niedobór aktywności **glukocerebrozydy**, dziedziczony autosomalnie recesywnie. W komórce gromadzą się glukocerebrozydy, szczególnie w zrębce tkanki limfatycznej oraz makrofagach – gdzie zaczynają się spichrzać. Powstają **komórki Gauchera** (powiększone fagi o średnicy 100 µm). W barwieniu przypominają one matowe szkło z licznymi pokręconymi liniami, jak „zmięty papier”. Gromadzą się w wątrobie, szpiku oraz śledzionie. Występują 3 odmiany choroby. Najczęstsza, łagodna postać ujawnia się po 18 roku życia i nie obejmuje OUN. Złośliwa odmiana ujawnia się w wieku niemowlęcym, obrzmiewają narządy, węzły chłonne oraz neurony, zajęty zostaje OUN. Jest to choroba śmiertelna.
- **Choroba Niemann-Picka** – niedobór aktywności **sfingomielinazy**. Brak odpowiedniej degradacji sfingomieliny (składnika błon komórkowych oraz osłonek mielinowych) powoduje jego odkładanie w komórkach żernych. Powstają **komórki piankowe**, szczególnie w śledzionie, wątrobie, szpiku, węzłach chłonnych, płucach i układzie nerwowym. Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Występuje w kilku odmianach. Wszystkie cechują się obrzmieniem wyżej wymienionych narządów, zwyrodnieniem osłonek mielinowych, rozplemem gleju oraz zaleganiem złogów sfingomieliny (nawet w rdzeniu kręgowym oraz siatkówce oka - ślepota).
- **Choroba Taya-Sachsa** - brak aktywności **heksaminidazy A**, przez co nadmiernie gromadzą się gangliozydy. Następują zmiany szczególnie w OUN. Gangliozydy gromadzą się komórkach nerwowych, nerwach osiowych, komórkach glejowych i siatkówce oka. Komórki spichrzające przekształcają się w **komórki piankowe**. Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, rozpoczyna się w wieku płodowym.

2. Zmiany wsteczne

Chorobami, w których występują komórki piankowe są (1) miażdzyca tętnic, (2) guzki żółtakowe skóry w hiperlipidemiach, (3) plamy żółtakowe skóry i błon śluzowych, (4) zespół Niemann-Picka oraz Tay-Sachsa, (5) zwydrodnenie cholesterolowe pęcherzyka żółciowego oraz (6) zapalenie w niedodmowym płucu.

Zwydrodnenie białkowe

Wewnątrzkomórkowe gromadzenie białek

- **Zwydrodnenie kropelkowo-szkliste**

Obejmuje pojawienie się złogów białkowych w komórce, spowodowane nadmiernym ich gromadzeniem lub napływem z zewnątrz poprzez lisozomy. Ten typ zwydrodnenia występuje w kanalikach krętych I-rzędu nerki oraz podczas chorób związanych ze znacznym wyciekaniem białka do moczu (np. zespół nerczycowy). Dochodzi do wzrostu resorpcji białek (drogą pinocytozy) w kanalikach nerkowych. Morfologicznie pęcherzyki zawierające zgromadzone polipeptydy, dają widoczny efekt różowych, szklistych kropelek. Jest to proces **odwracalny** – po ustąpieniu białkomoczu złogi zostają metabolizowane i znikają. Innymi przykładami zwydrodnenia kropelkowo-szklistego są:

- **ciałka Russella** – nagromadzenia immunoglobulin w retikulum endoplazmatycznym
- **ciałka Mallory'ego** – eozynochłonne konglomeraty włókienek keratynowych i innych białek (filamentów pośrednich) występujące głównie w hepatocytach alkoholików.

- **Zwydrodnenie keratynowe**

Polega na nadmiernym odkładaniu się keratyny w cytoplazmie komórek zewnętrznych warstw nabłonków i ich rogowaceniu. Może przyjmować postaci:

- nadmiernego rogowacenia (nagniotek, modzel, rybia łuska, róg skórny)
- rogowacenia w niewłaściwym miejscu (rogowacenie białe – rogowacenie miejsc, które w fizjologii nie rogowacją np. fałdy głosowe krtani, szyjka macicy, dno jamy ustnej, policzka, podniebienia). Może być stanem przedrakowym.
- niewłaściwego rogowacenia – rogowacenie komórek bez utraty jąder komórkowych w łuszczycy
- rogowacenia pojedynczych komórek w naskórku, poniżej warstwy rogowej

Zewnątrzkomórkowe gromadzenie białek

- **Zwydrodnenie szkliste**

Proces miejscowy zaliczany do **najczęstszych zmian w tkance łącznej**. Jest zjawiskiem wtórnym (zwykle końcowym) w przebiegu wielu chorób np. szkliwienie pozapalne oraz bliznowacenie. Stanowi proces niejednorodny. Tworzym dla niego są najczęściej miejscowe elementy tkanki łącznej, substancja podstawnia i włókna kolagenowe. Jego istotą jest starzenie się wielkoząsteczkowych białek, któremu towarzyszy znaczna utrata wody. **Fizjologicznie zachodzi podczas zmiany ciała żółtego w ciało białawe**. Patologicznie złogi włókniaka odkładają się w szczelinach tkankowych, kanałach naturalnych lub na powierzchni narządów np.:

- chrząstek żebrowych – tworzy tzw. włókna azbestowe (włókna kolagenowe), osiągające duże grubości, ściśle przylegające do siebie.
- tętnic - guzki miażdżycowe, stwardnienie tętnic
- śledzionie - prowadząc do jej szkliwienia („śledziona lukrowana”)

Makroskopowo ogniska szkliwienia są połyskliwe, ostro obrysowane oraz podobne do chrząstki.

2. Zmiany wsteczne

• **Zwyrodnienie włóknikowe**

Występuje w przypadku wynaczynienia osocza z uszkodzonego naczynia do otaczającej tkanki łącznej. Wytwarzają się złogi włóknika (bezpostaciowego fibrynowidu), a także białek występujących miejscowo – mioglobiny, GAGów i proteoglikanów. Jest to reakcja miejscowa, wywołana autoagresją ustroju (np. reakcja kompleksów antygen-przeciwciało we włośniczkach, nadciśnienie). Może powodować zwyrodnienie włóknikowe tętniczek nerkowych.

• **Zwyrodnienie kolagenowe**

Defekt związany z nadmiernym gromadzeniem kolagenu. Może mieć charakter zmian wrodzonych (jakościowych), bądź nabytych (następstwo wtórnego uszkodzenia). Osobnym powodem zwyrodnień kolagenowych są zaburzenia bilansu metabolicznego (syntezy i degradacji).

Zwyrodnienia kolagenowe wrodzone (jakościowe) – odkładanie złogów nieprawidłowo zsyntezowanego kolagenu:

1. **Zespół Ehlersa-Danlosa (ED)** – zespół zaburzeń w syntezie i agregacji cząsteczek kolagenu.

Wyróżniamy siedem typów choroby:

- **Typ II** – nieprawidłowa synteza kolagenu typu V i VI
- **Typ IV** – mutacja w genie kolagenu III – osłabienie powłok skórnych, skazy krwotoczne, tętniaki aorty, skłonność do perforacji układu pokarmowego
- **Typ VI** – niedobór hydroksylazy lizylowej, uniemożliwia tworzenie wiązań krzyżowych – objawy oczne (krwawienia, ślepota), nadmierne ruchy w stawach, częste tętniaki aorty
- **Typ VII** – nieprawidłowe przekształcanie prokolagenu typu I w kolagen

2. **Zespół Marfana (arachnodaktylia)** – choroba spowodowana mutacją w genie fibryliny (białka podporowego dla elastyny). Mutacja w genie FBN1 na chromosomie 15 jest stwierdzana u wszystkich chorych. Objawami choroby są: wysoki wzrost, smukła budowa ciała, lejkowata klatka piersiowa, zbyt długie kończyny, deformacje kręgosłupa, nadmierna ruchomość w stawach, podwicheńcie (tzw. ektopia) soczewki, tętniaki, rozwarstwienie ściany aorty, niedomykalności zastawek serca.

Zwyrodnienia kolagenowe nabyte (ilościowe) – związane z nadmierną syntezą kolagenu, bądź jego osłabioną degradacją. W patologii może dojść do zaburzeń równowagi metabolicznej kolagenu, skutkującej odkładaniem się jego złogów. Są przyczyną: marskości wątroby, przewlekłego zapalenia wątroby, włóknienia miąższu płuc, zapalenia zwłókniającego pęcherzyków płucnych oraz blizn przerostowych.

• **Zwyrodnienie skrobiowe (amyloidoza)**

Patologiczne gromadzenie się, w przestrzeniach tkankowych, bezpostaciowego amyloidu, np. w nerce, sercu, mózgu, śledzionie, wątrobie. *Więcej o amyloidozie na następnej stronie.*

2. Zmiany wsteczne

Amyloidoza (skrobiawica) – jednostka związana z wieloma chorobami wrodzonymi oraz zapalnymi. Jest chorobą „źle sfałdowanych białek”, które agregują ze sobą i **odkładają się pozakomórkowo** pod postacią złogów amyloidu. Amyloidoza związana jest z zaburzeniem działalności układu degradacji wewnętrzkomórkowej (proteasomów) oraz pozakomórkowej (makrofagów), co pozwala na gromadzenie:

- 1) prawidłowych białek, produkowanych w zbyt dużych ilościach, które mają tendencję do niewłaściwego fałdowania, np. białko AL i AA
- 2) zmutowanych białek, produkowanych w prawidłowych ilościach, które mają skłonność do niewłaściwego fałdowania np. białko ATTR

Amyloid jest to białko fibrylarne połączone z licznymi proteoglikanami, GAGami oraz białkami osocza (osoczowy składnik P amyloidu). Jest niejednorodny strukturalnie, bowiem może powstawać z około 23 rodzajów podjednostek (białek). Niezależnie od źródła pochodzenia włókna amyloidu są nierozałezone, o średnicy 7,5-10nm oraz tworzą β - harmonijkę.

Spośród wielu biochemicznych różnych postaci białek amyloidu rozróżniamy:

AL Produkowane przez komórki plazmatyczne. Składa się głównie z łańcuchów lekkich immunoglobulin (**amyloid light chain**), aminowych końców łańcuchów lekkich lub z obu łańcuchów. Ich produkcja związana jest z nadmierną proliferacją limfocytów B oraz niewłaściwą degradacją immunoglobulin. Złogi AL znane są jako białko Bence'a-Jonesa.

AA Nie jest immunoglobuliną. Powstaje z prekursora osoczowego produkowanego w wątrobie – **SAA**, pod wpływem cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-6). Stąd trwające zapalenia prowadzą do podwyższenia poziomu białka SAA i powstawania złogów amyloidu. Jednakże większość zapaleń nie prowadzi do amyloidozy. Aby skrobiawica się rozwinęła, potrzeba towarzyszącego zaburzenia działania enzymów trawiących SAA lub niemożności trawienia SAA przez makrofagi. Amyloid AA odkłada się w przebiegu **gruźlicy, kiły, trądu, rozstrzenia oskrzeli, zapalenia szpiku, choroby autoimmunizacyjnej (RZS) oraz niektórych nowotworach (np. rak jasnowkomórkowy nerki)**. Może być również spowodowana wadą wrodzoną (np. gorączka śródziemnomorska). **Należy do grupy skrobiawicy wtórnej**. Złogi typowo odkładają się w narządach podprzeponowych: nerki, wątroba, śledziona, nadnercza.

A β Powoduje chorobę Alzheimera. Jest peptydem o masie 4kD, który stanowi rdzeń blaszek mózgowych amyloidu odkładanego w ścianie naczyń krwionośnych. Powstaje z białka prekursorowego – przeblonowego glikoproteidu **APP**, kodowanego przez gen na 21 chromosomie (dlatego osoby z zespołem Downa są bardziej podatne na chorobę).

ATTR Powstaje na skutek mutacji w genie **transtiretyny** (białka prekursorowego). Dochodzi do zmiany jego struktury, przez co białko staje się odporne na proteolizę. Prowadzi to do odkładanie się ATTR pod postacią złogów amyloidu oraz do rozwinięcia polineuropatii skrobiawiczych, uogólnionej amyloidozy starczej oraz kardiomiopatii. Złogi lokalizują się głównie w narządach nadprzeponowych (cecha amyloidozy pierwotnej).

A β ₂M Składnik MHC klasy I oraz prawidłowych białek osocza. Jej złogi powstają głównie u osób przewlekle dializowanych, ponieważ **β_2 -mikroglobulina** (białko prekursorowe) nie przechodzi przez barierę dializacyjną i kumuluje się. Odkłada się głównie w maziówkach, rozcięgnach więzadeł, stawach - mogąc prowadzić do zespołu cieśni nadgarstka.

ACal Powstaje na skutek mutacji w genie **kalcitoniny** np. w raku rdzeniastym tarczycy.

AIAPP Powstaje z amyliny wysepek trzustki w cukrzycy typu 2, zajmuje wyspy Langerhansa.

AANF Pojawia się w izolowanej skrobiawicy przedsionków serca. Syntezowana z natriuretyny.

2. Zmiany wsteczne

Klasyfikacja skrobiawicy

Amyloidoza miejscowa – złogi amyloidu ograniczają się do jednego narządu wytwarzając guzki – najczęściej w płucach, skórze, okolicach oczu, języku, krtani i pęcherzu moczowy. Wokół złogów występują nacieki z limfocytów i komórek plazmatycznych.

- **Amyloidoza starcza** – szczególnie u osób po 80-90 roku życia, powoduje starczą skrobiawicę serca (głównie białko ATTR)
- **Skrobiawice gruczołów dokrewnych** – miejscowe odkładanie amyloidu spotykane w chorobach nowotworowych np. rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, guzy wysp Langerhansa u pacjentów z cukrzycą II typu
- **Izolowana skrobiawica przedsionków**

Amyloidoza uogólniona (układowa) – zajmuje wiele narządów.

- **Amyloidoza pierwotna** – spowodowana monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych (nadmierną proliferacją limfocytów B), które produkują zbyt dużą ilość białka AL, czyli łańcuchów lekkich immunoglobulin. Patologicznie syntezowane polipeptydy noszą nazwę **białka Bence'a-Jonesa**. Amyloidoza pierwotna może być wywołana **szpiczakiem mnogim**. Złogi amyloidowe osadzają się głównie nadprzeponowo.
- **Amyloidoza wtórna** (reaktywna skrobiawica uogólniona) – ogólnoustrojowe odkładanie amyloidu AA, głównie podprzeponowo. Rozwija się wtórnie wobec:
 - **zmian zapalnych** – gruźlica, kiła, trąd, rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe zapalenia
 - **zaburzeń autoimmunologicznych** – reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniące zapalenie stawów kręgosłupa i choroba Leśniowskiego-Crohna
 - **choroby wrzodowej jelita**
 - **nowotworów** niezwiązanych z komórkami układu immunologicznego:
 - rak jasnomórkowy nerki
 - chłoniak Hodgkina
 - rak rdzeniasty tarczycy (odekładanie białka ACal)
- **Skrobiawica towarzysząca hemodializie**

Amyloidoza wrodzona

- **Rodzinna gorączka śródziemnomorska** (ogólnoustrojowe odłożenie amyloidu AA), cechuje się atakami wysokiej temperatury, którym towarzyszy zapalenie błon surowiczych (opłucna, osierdzi, otrzewna i błony maziowe). Dochodzi do mutacji genu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej – „*pyrin*”, który nieprzerwanie stymuluje produkcję prozapalnej IL-1 i powoduje stałe zapalenie.
- **Polineuropatia skrobiawiczna** – nadmierne odkładanie nieprawidłowego białka ATTR.
- **Uogólniona skrobiawica starcza**

Amyloid	Białko prekursorowe	Choroba
AL	Łańcuchy lekkie immunoglobulin	Szpiczak mnogi (amyloidoza pierwotna)
A β_2 M	β_2 -mikroglobulina	Skrobiawica towarzysząca dializom
ATTR	Transtyretyna (TTR)	Skrobiawica starcza serca Polineuropatia skrobiawiczna
AA	SAA	Przewlekłe zapalenia Zaburzenia autoimmunologiczne (RZS, ZZSK, ChLC) Rodzinna gorączka śródziemnomorska
A β	APP	Choroba Alzheimera, zespół Downa
ACal	(Pro)kalcytonina	Rak rdzeniasty tarczycy
AIAPP	Polipeptyd amyloidu wysp	Cukrzyca typu II

2. Zmiany wsteczne

Sposoby barwienia amyloidu w tkance:

- 1) **Czerwień Kongo** – amyloid barwi się na pomarańczowo-czerwono, **wykazuje dwójłomność** (w świetle spolaryzowanym przyjmuje barwę jabłkowo-zieloną). Podanie roztworu czerwieni Kongo *in vivo*, również jest metodą diagnostyczną. Osoba zdrowa wydali razem z moczem barwnik szybciej, niż osoba chora (barwnik zostanie w organizmie dłużej, ponieważ wiąże się ze złogami amyloidu).
- 2) **H+E** – ciemnoróżowe, eozynofilne złogi
- 3) **Fiolet metylu** oraz **fiolet goryczki** – tkanki barwią się na fioletowo/niebiesko, amyloid zaś na kolor buraczkowy.
- 4) **Tioflawina T i S** oraz **czerwień Saturna** – używane do techniki mikroskopii fluorescencyjnej

Materiał do barwień pobierany jest za pomocą biopsji z błony śluzowej prostnicy lub dziaseł. Można też pobrać aspirat z tkanki tłuszczowej brzucha.

Morfologia amyloidozy w różnych narządach:

Nerki Zajęcie nerek amyloidem jest najczęstszym objawem choroby. Makroskopowo mogą być niezmienione lub powiększone, blade, szare i twarde. Złogi amyloidu gromadzą się głównie w kłębuszkach nerkowych, miąższu nerki oraz ścianach naczyń krwionośnych. Powodują ucisk na kłębuszek nerkowy oraz pętle włośniczek.

Śledziona Makroskopowo jest powiększona o zwartej konsystencji. Może przybierać formę:

- **Śledziony sagowatej** – złogi ograniczają się tylko do grudek śledzionowych wytwarzają makroskopowo zmiany podobne do ziaren tapioki
- **Śledziony sadłowanej** – złogi zajmują przede wszystkim zatoki śledzionowe i później rozprzestrzeniają się na miazgę śledziony, tworząc duże złogi przypominające płaty szynki wędzonej.

Wątroba Narząd się znacznie powiększa, jest niezwykle blady, szarawy i woskowy. Złogi amyloidu gromadzą się w przestrzeni Dissego, a następnie powiększają się i uciskają na przylegający miąższ i zatoki. Hepatocyty, które uległy zanikowi, mogą zostać zastąpione przez „ptachty amyloidu”. Mimo zmian narząd utrzymuje prawidłowe funkcje przez długi okres czasu.

Serce Amyloidoza serca może być zjawiskiem miejscowym lub częścią ogólnoustrojowego procesu. Złogi zawierają najczęściej białko AL oraz lokują się głównie między włóknami mięśnia. *Endocardium* jest uniesione. Granulki amyloidu przypominają krople rosły (zwłaszcza w przedsiornikach). Może dochodzić do atrofii z ucisku.

Inne narządy Często zajmowane są jeszcze: nadnercza, tarczyca i przysadka, które mimo dużych ilości nagromadzonego amyloidu, mogą pracować prawidłowo. Złogi mogą lokalizować się jeszcze w przewodzie pokarmowym (na każdym poziomie), np. w języku, co może prowadzić do jego przerostu. Złogi amyloidu A β ₂M występują w więzadłach nadgarstka, powodując jego cieśń.

Objawy kliniczne

- ✓ Ostatanie, męczliwość, utrata masy ciała
- ✓ Zespół nerczycowy (białkomocz), mocznica, przewlekła niewydolność nerek
- ✓ Zaburzenia rytmu i niewydolność serca, kardiomiopatia restrykcyjna
- ✓ Zaburzenia wchłaniania i biegunki
- ✓ Choroba Alzheimera

2. Zmiany wsteczne

Zwyrodnienia cukrowe

Zaburzenia przemiany monosacharydów

- **Galaktozemia** – dziedziczona autosomalnie recesywnie. Stanowi zaburzenie aktywności **urydynyltransferazy galaktozo-1-fosforanowej** (rzadziej galaktokinazy lub epimerazy galaktozowej). Zmiany zachodzą w wątrobie, soczewce oka (zaćma) oraz OUN (ubytek neuronów i rozplem komórek glejowych). Choroba pojawia się w wieku niemowlęcym. Po nakarmieniu dziecka mlekiem następują wymioty, biegunki, obrzmienie wątroby i żółtaczka. Najskuteczniejszym lekarstwem jest wyłączenie galaktozy z diety.
- **Fruktozuria** – wrodzona nietolerancja fruktozy, choroba dziedziczna autosomalna recesywna. Wiąże się z brakiem lub zmniejszeniem aktywności **aldolazy fruktozo-1-fosforanowej** w hepatocytach. Po spożyciu fruktozy mogą wystąpić wymioty, drgawki, śpiączka, marskość wątroby oraz uszkodzenie kanalików nerkowych.

Glikogenozy

Nadmierne gromadzenie glikogenu w komórkach (w cytoplazmie, lisosomach oraz karioplazmie) spowodowane **wrodzonym brakiem pewnego enzymu** biorącego udział w jego metabolizmie. Narządy gromadzące wielocukier stają się obrzmiałe i cięższe. Wyróżniamy sześć typów glikogenoz:

Choroba...	Opis
von Gierkego Typ I	Niedobór glukozo-6-fosfatazy . Złogi glikogenu gromadzą się w wątrobie (szczególnie w jądrach hepatocytów, spychając chromatynę jądrową na obwód i tworząc charakterystyczne pierścienie – tzw. glikogenowe zwyrodnienie jąder hepatocytów) i w cytoplazmie nabłonków cewek krętych nerek. Akumulacji może towarzyszyć stłuszczanie. Objawy: powiększenie narządów, hipoglikemia, hiperlipidemia, kwasica metaboliczna, zahamowanie wzrostu i tendencje do krwawień na skutek zaburzenia czynności trombocytów. Rozpoznanie na podstawie biopsji wątroby.
Pompego Typ II	Niedobór kwaśnej maltazy (α-1,4-glukozydazy) w lisosomach. Glikogen spichrza się w sercu, mięśniach szkieletowych, wątrobie, nerkach, zrębie tkanki limfatycznej, komórkach glejowych. Zajmując wiele narządów jednocześnie rozwija się tzw. glikogenoza uogólniona. Objawy: powiększenie narządów, osłabienie mięśni szkieletowych, kardiomegalia, niewydolność krążeniowo-oddechowa.
Cori Typ III	Niedobór enzymu odgałęziającego , co uniemożliwia prawidłowy rozkład glikogenu. Gromadzi się on w wątrobie, nerkach, sercu i mięśniach szkieletowych. Klinicznie stanowi łagodniejszą formę choroby typu I. Czasami może rozwinać się marskość wątroby.
Andersena Typ IV	Niedobór enzymu rozgałęziającego . Dochodzi do spichrzania nierozgałęzionego, prostoliniowego glikogenu. Następuje rozrost tkanki łącznej, powiększa się wątroba (może dochodzić do marskości) oraz śledziona. Choroba letalna zwykle do 2 roku życia.
McArdle'a Typ V	Niedobór fosforylasy glikogenowej w mięśniach , co uniemożliwia rozkład glikogenu mięśniowego. Następuje akumulacja polisacharydu w mięśniach, powiększenie i osłabienie siły ich pracy, bolesne skurcze, mioglobinuria. Mimo wysiłku poziom mleczanów w surowicy krwi nie zmienia się.
Hersa Typ VI	Niedobór fosforylasy glikogenowej w wątrobie . Rozwija się hipoglikemia. Choroba o dobrym rokowaniu.

2. Zmiany wsteczne

Mukopolisacharydozy

Dziedziczne zaburzenia przemiany GAGów (mukopolisacharydów) spowodowane przez niedobory enzymatyczne. Dochodzi do ich akumulacji w fagocytach wątroby, śledziony, węzłów chłonnych i szpiku, które z czasem rozpadają się. Ich zawartość dostaje się do krwi i moczu lub zostaje wychwycona i gromadzona pod śródbłonkiem naczyń (predyspozycja zawału, chorób serca i wad zastawek). Ze względu na defekty enzymatyczne wyróżniamy:

- ✓ **Zespół Hurlera** – niedobór L-iduronidazy, skutkujący akumulacją w komórkach złogów siarczanu dermatanu i heparanu. Objawia się szerokim rozstawem oczu, nosem siodełkowatym, grubymi wargami, stale otwartymi ustami i szerokim rozstawem zębów – tzw. „**twarz groteskowa**”. Tułów zniekształcony, wątroba i śledziona obrzmiałe, a rogówka często mętna. GAGi wydalane są razem z moczem. Mikroskopowo w cytoplazmie występują liczne wtręty lizosomalne w różnych narządach (także w OUN).
- ✓ **Zespół Huntera** – niedobór sulfatazy iduronianowej, co skutkuje akumulacją siarczanu dermatanu i heparanu w lisosomach ustroju. Choroba recesywna, sprzężona z płcią.
- ✓ Zespół Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy'ego oraz Sly'ego

Zwyrodnienia śluzowe

Mukowiscydoza

Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Powoduje ją mutacja w obrębie genu CFTR kodującego białko pełniące rolę regulatora transportu przez błonę komórkową. Dochodzi do zaburzenia transportu anionów chlorkowych. Objawia się to wysokim stężeniem elektrolitów (NaCl) w pocie (charakterystyczny objaw) oraz wydzielaniem lekkiego śluzu w świetle struktur układu oddechowego, przewodu pokarmowego, dróg wyrowadzających towarzyszących im narządów (głównie trzustki) oraz układu rozrodczego. Podstawowym składnikiem śluzu jest proteoglikan o wysokiej masie cząsteczkowej.

Objawy kliniczne mukowiscydozy

-
- | | |
|------------------------|---|
| Układ pokarmowy | <ol style="list-style-type: none">1. Nieprawidłowości dotyczące trzustki – gromadzenie śluzu w kanalikach wyrowadzających narządu, mogące prowadzić do egzokrynej atrofii tkanki gruczołowej i postępującego włóknienia narządu. Utrata funkcji trzustki powoduje upośledzenie wchłaniania lipidów oraz witaminy A. Spichrzający się śluz może powodować metaplasję nabłonka przewodów trzustkowych.2. Zaczopowanie śluzem jelita u małych dzieci (niedrożność smółkowa), wypadanie odbytu3. Zmiany w obrębie wątroby – kanaliki żółciowe zaczopowane śluzem, zmiany zapalne w przestrzeniach wrótnych, częste stłuszczenia. Z biegiem czasu występuje marskość narządu. U noworodków możliwa żółtaczka. |
|------------------------|---|

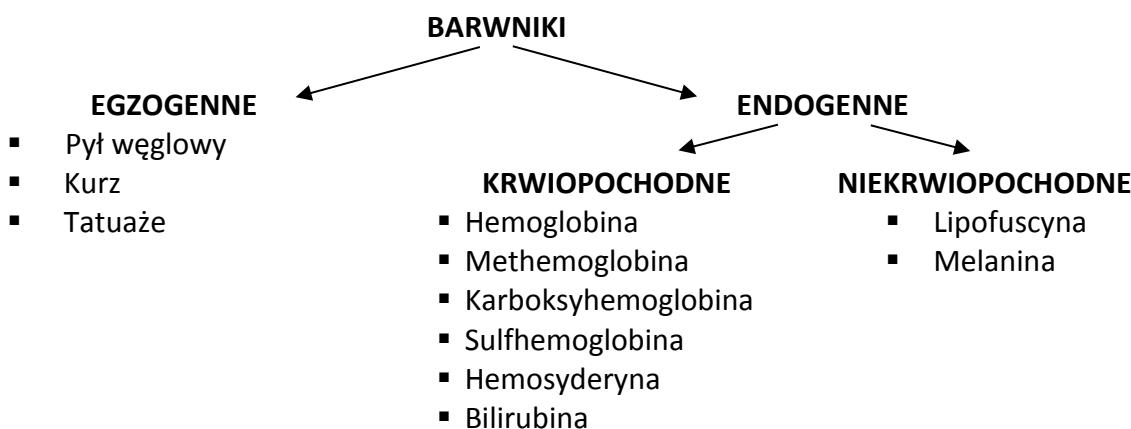
-
- | | |
|------------------------|---|
| Układ oddechowy | <ol style="list-style-type: none">1. Gromadzenie się śluzu w płucach, który jest idealnym miejscem do rozwoju bakterii (najczęściej <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) ciężkie, przewlekłe, nawracające zapalenia oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli. Częstym powikłaniem są ropnie płuc.2. Zaburzenie funkcjonowania rzęsek nabłonka oddechowego3. Przewlekły kaszel z odkrztuszaniem plwociny4. Polipy w obrębie jam nosa5. Zmiany obturacyjne płuca |
|------------------------|---|

-
- | | |
|------------------------|--|
| Układ rozrodczy | <ol style="list-style-type: none">1. Azoospermia, niepłodność u 95% mężczyzn (obustronny brak nasieniowodów) |
|------------------------|--|

2. Zmiany wsteczne

Zwyrodnienia barwnikowe

Nadmierna akumulacja barwników egzogennych, bądź endogennych w tkance. Często występuje razem z zanikiem np. zanik brunatny serca.



Pył węglowy

Najpowszechniejszy barwnik egzogenny. Wdychany pył węglowy jest fagocytowany przez makrofagi pęcherzyków płucnych, a następnie transportowany limfą do węzłów chłonnych tchawiczo-oskrzelowych. Skupienia pyłu nadają tkance kolor czarny oraz mogą powodować pylicę.

Hemosyderyna

Złotożółty barwnik będący pochodną hemoglobin. Gromadzi się w tkankach w stanach nadmiaru żelaza w ustroju (nadmierna hemoliza krwi, zwiększoną podaż, zmniejszenie metabolizmu żelaza). Stanowi polimer ferrityny (białka przechowującego żelazo w ustroju zbudowanego z apoferrytyny i jonu metalu). Fizjologicznie występuje w niewielkich ilościach – w miejscach, gdzie zachodzi hemoliza krwi – śledziona, wątroba i szpik kostny. Nadmierne gromadzenie może występować miejscowo – w przypadku siniaka lub krwiaka, albo w całym ustroju pod postacią hemosyderozy i dziedzicznej hemochromatozy (inna nazwa – „**cukrzyca brunatna**”). Barwi się **BŁĘKITEM PRUSKIM**.

Bilirubina

Powstaje w wątrobie w procesach degradacji hemu. Nadmiar prowadzi do żółtaczki.

Lipofuscyna

Barwnik o złożonej budowie chemicznej. Stanowi tzw. „**barwnik ze zużycia**”. Powstaje przez działanie wolnych rodników tlenowych (peroksydacja fosfolipidów uszkodzonych błon komórkowych). Gromadząc się **nie uszkadza komórki**, lecz jest markerem uprzedniego uszkodzenia. Odkłada się pod postacią żółtobrązowych, nierozpuszczalnych ziarnistości, najczęściej przy biegunkach jądra komórkowego. Fizjologicznie akumuluje się w zmianach starczych w mózgu, nerce, wątrobie i sercu (**zanik brunatny serca**). Patologicznie w chorobie nowotworowej oraz alkoholowej.

Melanina

Występuje w naskórku, włosach, błonie śluzowej odbytnicy, istocie czarnej mózgu i naczyniówka oka. Produkowana przez melanocyty w warstwie rozrodczej skóry. Poza melanocytami występuje w melanoforach (mogą ją gromadzić, ale nie syntezować). Jest pochodną tyrozyny oraz fenyloalaniny. Działa hamując na korę nadnerczy. Jej nadmiar może prowadzić do powstania pieprzyków, piegów, przebarwień skóry u ciężarnych oraz czerniaków w zmianach nowotworowych. Niedobór zaś do odbarwień i albinizmu.

2. Zmiany wsteczne

Zwyrodnienia mineralne

Wapnienie patologiczne

Odkładanie się soli wapnia (apatytu - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) w tkance, często z domieszkami innych jonów, np. żelaza, magnezu. Rozróżniamy wapnienia:

1. Lokalne (dystroficzne)

Proces wtórny wobec zmian zapalnych oraz martwiczych. Polega na odkładaniu złogów wapnia w tkance zmienionej, obumarłej lub martwej. **Nie zależy od stężenia wapnia** w ustroju i mechanizmów jego regulacji (**zachodzi w normokalcemii**). Może być poprzedzone szkliwieniem. Wapnieniu ulegają:

1. Masy serowate w gruźlicy
2. Ściany tętnic w miażdżycy
3. Zastawki serca (stenozy)
4. Szkielet serca
5. Niektóre nowotwory – tzw. **ciałka piaszczakowe** (drobne kuliste zwapnienia w obrębie nowotworów, widoczne w obrazie mikroskopowym)

Występowanie ciałek piaszczakowych (**psammoma bodies**). **P** – *papillary carcinoma of the thyroid*; **S** – *serous cystadenoma of the ovary*; **M** – *meningioma*; **M** – *mesothelioma*. (PSMM od nazwy ang.)

6. Tkanka tłuszczowa przy martwicy enzymatycznej
7. Szyszynka
8. Stare jaja pasożytów, np. przywr

Apatyt odkłada się zewnętrz- albo wewnętrzkomórkowo. Zależy to od miejsca inicjacji procesu:

- **wewnętrzkomórkowo** – inicjacja wapnienia zachodzi w mitochondriach, które wtórnie utraciły zdolność do regulacji poziomu jonów Ca^{2+}
- **zewnętrzkomórkowo** – inicjacja w drobnych pęcherzykach wytworzonych z rozpadłych błon komórkowych

Następnym etapem wapnienia jest propagacja. W H+E sole wapnia barwią się na granatowo.

2. Przerzutowe

Proces **zależny od poziomu jonów wapnia** oraz mechanizmów jego regulacji. Może obejmować **tkanki zdrowe** (niezmienione chorobowe). Do jego zajścia predysponują następujące stany:

- **Hiperkalcemia**
- Zwiększone wydzielanie PTH (np. ekotopowe przy nowotworze prztarczyc, nadczynność prztarczyc)
- Destrukcja kości (choroba Pageta, przez nowotwory np. szpiczak mnogi, białaczka, przerzuty raka sutka i tarczycy)
- Zwiększyony poziom witaminy D (w sarkoidozie – zwiększoną aktywacją prekursora witaminy D przez makrofagi)
- Niewydolność nerek (zwiększyony poziom jonów fosforanowych)

Wapnieniu tego typu ulegają:

- ✓ struktury, w których okresowo występuje zasadowe pH:
 - przegrody międzymięśniowe płuc, kanaliki nerkowe, gruczoły dna żołądka
- ✓ ściany naczyń
- ✓ rogówka

Początkowo nie zaburza czynności zajętego narządu.

2. Zmiany wsteczne

2.6 Procesy odrostu i naprawy tkanek

Odrost (odnowa)

Powszechna cecha organizmów żywych, polegająca na zdolności odtwarzania komórek bądź tkanek (zastępowanie komórek zużytych, przez komórki tego samego rodzaju). Następuje zupełny powrót tkanek do stanu poprzedniego pod względem anatomicznym i czynnościowym. Występuje w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Wiąże się z rozmnażaniem komórek oraz następczym ich różnicowaniem. Proces nie występuje w komórkach nieodwracalnie postmitotycznych.

Naprawa

Występuje w przypadkach uszkodzenia tkanki o małej zdolności odnowy lub niewykazującej jej wcale. Następuje zastąpienie zniszczonego fragmentu tkanki przez włókna tkanki łącznej. Młoda tkanka łączna obfita w naczynia krwionośne zwana jest **ziarniną** (formuje się również w trakcie tworzenia skrzeplin, ognisk krwotocznych, wokół ciał obcych). Proces ten występuje po każdym uszkodzeniu, niezależnie od powodującego go czynnika. Wyróżniamy trzy fazy naprawy:

1. **Wynaczyniona krew wypełnia ubytek** w tkance oraz **krzepnie**. Martwa tkanka zostaje uprzątnięta przez fagocyty, które wytwarzają fibronektynę (czynnik chemiczny fibroblastów) i czynnik wzrostu dla fibroblastów (MDGF)
2. **Proliferacja miofibroblastów, fibroblastów i komórek śródbłonka naczyń oraz wzrost nowych komórek w skrzep/zakrzep, kanalizując go**. Nowe naczynia włosowate mogą powstawać przez pączkowanie śródbłonka istniejących naczyń. Dochodzi do wydzielania włókien tkanki łącznej.
3. **Włóknienie** (stałe przybywanie włókien kolagenowych w miejscu uszkodzenia). Zmniejsza się liczba miofibroblastów, a sieć naczyń włosowatych ulega inwolucji. Włókna kolagenowe obkurczają się. Powstaje blizna, która przywraca przerwaną ciągłość tkanki, jednak zmniejsza jej sprawność.

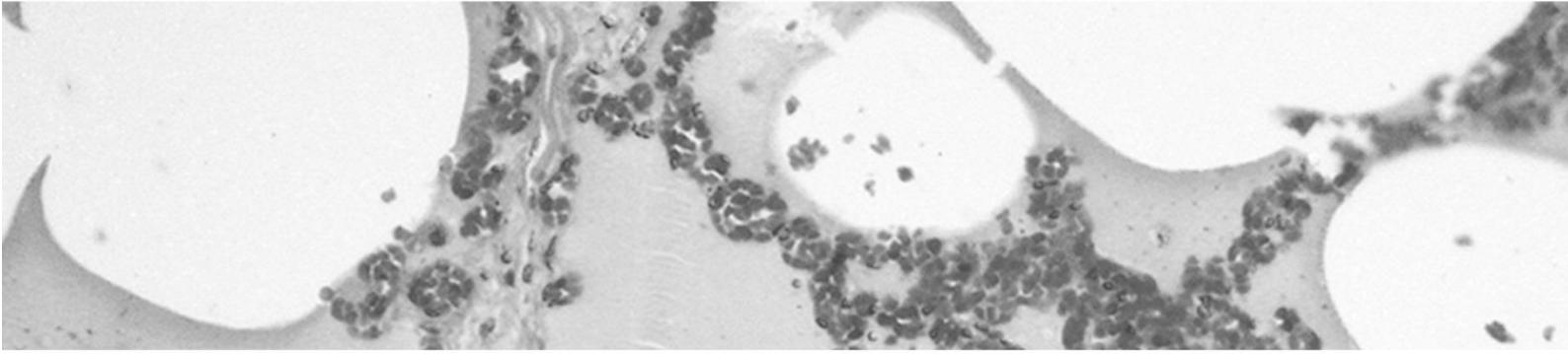
Czasami w drugim etapie naprawy ziarnina znacznie przerasta i powstaje tzw. **dzikie mięso**, które następnie włóknie i tworzy **blizny przerostowe (keloidy)**. Tworzenie ziarniny jest utrudnione w przypadku:

- Niedoboru witaminy C
- Niedoboru lub nadmiernej utraty białka (wygłodzenie, zespół nerczycowy)
- Nadmiernego podawania kortykosteroidów

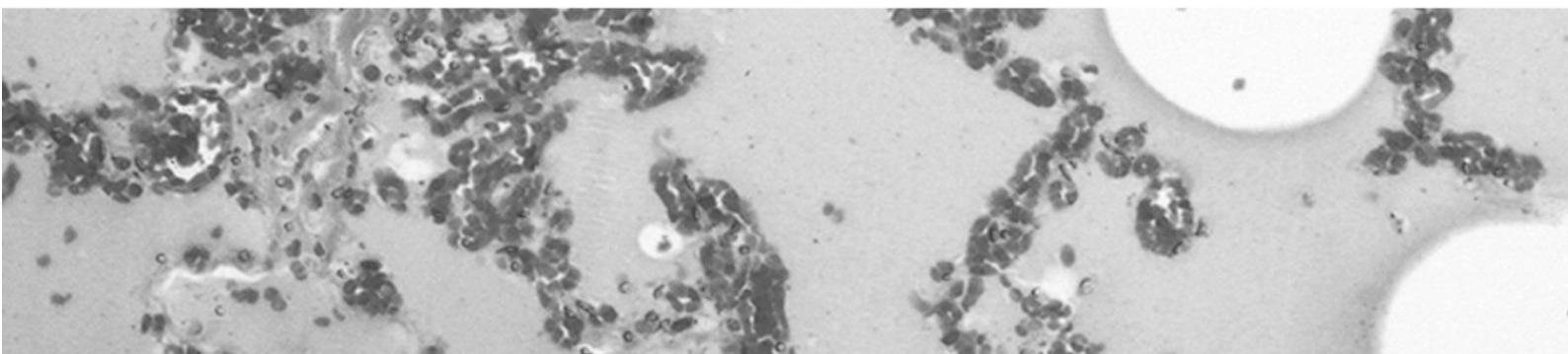
2.7 Starzenie się ustroju

Starzenie się komórek jest następstwem postępującego skracania długości ich życia i utraty przez nie potencjału czynnościowego. Za ten proces odpowiada wiele czynników m.in.:

Uszkodzenie DNA	<ul style="list-style-type: none">▪ Obniżenie zdolności do naprawy DNA▪ Wystąpienie chorób związanych z mutacją DNA▪ Możliwy efekt działania wolnych rodników tlenowych▪ „Starość replikacyjna” – zatrzymanie podziałów replikacyjnych niektórych komórek
Spowolnienie replikacji	<ul style="list-style-type: none">▪ Powoduje zespół Werner (przedwczesne starzenie się)▪ Skracanie telomerów → większa podatność chromosomów na uszkodzenie
Upośledzenie homeostazy białkowej	<ul style="list-style-type: none">▪ Wzmożony obrót metaboliczny białek i spadek ich syntezy▪ Gromadzenie źle sfałdowanego białka (spadek aktywności białek pomocniczych w syntezie) → choroby zwyrodnieniowe i inicjacja apoptozy



ZABURZENIA W KRAŻENIU



3. Zaburzenia w krażeniu

SŁOWNICZEK

ZABURZENIA W KRAŻENIU	ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Insufficientia circulatoria peripherica acuta (shock)		shock	wstrząs
Erythrorrhagia		erythrorrhagia	krwinkotok
Haemorrhagia		hemorrhage	krwotok
Haemorrhagia externa		external hemorrhage	krwotok zewnętrzny
Haemorrhagia interna		internal hemorrhage	krwotok wewnętrzny
haemorrhagia arterialis		arterial hemorrhage	krwotok tętniczy
haemorrhagia venosa		venous haemorrhage	krwotok żylny
Haemorrhagia traumatica		traumatic hemorrhage	krwotok urazowy
Haemorrhagia spontanea		spontaneous hemorrhage	krwotok samoistny
Haematemesis		hematemesis	krwawe wymioty
Gastrorrhagia		gastrorrhagia	krwotok z żołądka
Enterorrhagia		enterorrhagia	krwotok z jelita
Sedes cruentes		hematochezia	krwawe stolce
Epistaxis		epistaxis	krwotok z nosa
Haemoptoë (haemoptysis)		hemoptysis	krwioplucie
Pneumorrhagia		pneumorrhagia	krwotok z płuc
Haematuria		hematuria	krwiomocz
Menorrhea		menorrhoea	krwawienie miesiączne
Menorrhagia		menorrhagia	obfite krwawienie miesiączne
Metrorrhagia		metrorrhagia	krwawienie z macicy pozamiesiączkowe
Apoplexia cerebri (insultus cerebri		stroke (apoplectic stroke, brain stroke, apoplexy, cerebral apoplexy)	udar mózgu
Focus haemorrhagicus		hemorrhagic focus	ognisko krwotoczne
Haematoma		hematoma	krwiak
Sugillatio (suffusio sanguinis)		suggillation, bruise, suffusion	podbiegnięcie krwawe, siniak
Haematoma intramurale (haematoma dissecans, „aneurysma dissecans”)		intramural hematoma (dissecting hematoma, „dissecting aneurysm”)	krwiak śródścienny (krwiak rozwarczający, „tętniak rozwarczający”)
Haematocephalus internus		intraventricular hemorrhage (internal hematocephalus)	krwiogłówie wewnętrzne (obecność krwi w układzie komorowym mózgu)
Haemothorax		hemothorax	obecność krwi w jamie opłucnej
Haemopericardium		hemopericardium	obecność krwi w jamie osierdzia
Haemascos, haemoperitoneum		hemoperitoneum	obecność krwi w jamie otrzewnej
Haemarthros, haemarthrosis		hemarthrosis	krwiak jamy stawowej
Haematometra		hematometra	krwiak jamy macicy
Haematosalpinx		hematosalpinx	obecność krwi w świetle jajowodu
Ecchymoses		ecchymosis	wybrocyny
Ecchymoses punctatae (petechiae)		petechia	wybrocyny punkcikowane
Purpura		purpura	plamica
Diathesis haemorrhagica		hemorrhagic diathesis	skaza krwotoczna
Scorbutus		scurvy	gnilec, szkorbut
Haemophilia		hemophilia	krwawiaczka, hemofilia

3. Zaburzenia w krażeniu

Anaemia	anemia	niedokrwistość
Anaemia post haemorrhagica	posthemorrhagic anemia	n. pokrwotoczna
Cruor sanguinis (coagulum)	blood clot	skrzep
Coagulatio sanguinis	blood clotting (coagulation of the blood)	krzepnięcie krwi
Conglutinatio, aglutinatio	conglutination (agglutination) (of the platelets)	zlepianie i osadzanie się płytek
Thrombosis	thrombosis	zakrzepica
Microthrombosis dispersa - DIC (disseminated intravascular coagulation)	disseminated intravascular coagulation (DIC)	zespół rozsianego wykrzepiania śródnowaczyniowego
Phlebothrombosis	phlebothrombosis	zakrzepica żylna
Thrombophlebitis	thrombophlebitis	zakrzepowe zapalenie żył
Thrombophlebitis migrans	migratory thrombophlebitis	wędrujące zakrzepowe zapalenie żył
Thrombus	thrombus	skrzeplina, zakrzep
Thrombus ruber	red thrombus	skrzeplina czerwona
Thrombus albus	white thrombus	skrzeplina biała
Thrombus lamellaris	laminated thrombus	skrzeplina warstwowa
Thrombus autochtonus	autochthonous thrombus	skrzeplina pierwotna
Thrombus prolongatus	propagated thrombus	skrzeplina przedłużona
Thrombus obturatorius	occlusive thrombus (obliterating t., obstructive t.)	skrzeplina zamykająca światło
Thrombus parietalis	mural thrombus	skrzeplina przyścienna
Thrombus hyalinicus	hyaline thrombus	skrzeplina szklistą
Thrombus globosus	ball thrombus (globular t.)	skrzeplina kulista
Vegetationes	vegetations	skrzepliny na zastawkach serca
Emollitio thrombi	dissolution (lysis) of a thrombus	rozmiękanie zakrzepu
Propagatio thrombi	proparation of a thrombus	powiększanie się zakrzepu
Organisatio thrombi	organization of a thrombus	organizacja zakrzepu
Recanalisatio thrombi	recanalization of a thrombus	rekanalizacja zakrzepu
Embolia	embolism	zator
Embolia thrombotica (thromboembolia)	thromboembolism (thrombotic embolism)	zator skrzeplinowy
Embolia cellularis	cellular embolism	zator komórkowy
Embolia bacterialis	bacterial embolism	zator bakteryjny
Embolia neoplasmatica	neoplastic embolism	zator nowotworowy
Embolia cholesterolosa	cholesterol embolism	zator cholesterolowy
Embolia adiposa	fat embolism	zator tłuszczowy
Embolia gasea	gas embolism	zator gazowy
Embolia aerea	air embolism	zator powietrzny
Embolia nitrica	nitrogen embolism	zator azotowy
Embolia typica (simplex)	typical embolism (simple e.)	zator typowy (prosty)
Embolia atypica	atypical embolism	zator nietypowy
Embolia retrograda	retrograde embolism	zator wsteczny
Embolia cruciata	crossed embolism (paradoxical embolism)	zator skrzyżowany
Embolia pulmonalis (Embolia arteriarum pulmonarium)	pulmonary embolism	zator płucny (zator tętnic płucnych)
Embolia sellaris	saddle embolism (straddling embolism, riding e.)	z. jeździec

3. Zaburzenia w krażeniu

Embolus	embolus	czop zatorowy
Hyperaemia	hyperemia	przekrwienie
H. activa (h. arteriosa)	active hyperemia (arterial hyperemia)	p. czynne (p. tętnicze)
H. passiva (h. venosa, venostasis)	passive hyperemia (venous hyperemia, congestion)	p. bierne (p. żyłne, zastój żylny)
Hyperaemia passiva localisata	localized passive hyperemia	p. bierne miejscowe
H. passiva generalisata	generalized passive hyperemia	p. bierne uogólnione
Hyperaemia passiva acuta	acute passive hyperemia	przekrwienie bierne ostre
Hyperaemia passiva chronica	chronic passive hyperemia	p. bierne przewlekłe
Induratio fusca pulmonum	brown induration of the lungs	stwardnienie brunatne płuc
Hepar moschatum	nutmeg liver	wątroba muszkatołowa
Induratio hepatis venostatica	congestive induration (cyanotic i.) of the liver	stwardnienie zastoинowe wątroby
Cirrhosis hepatis cardiaca	cardiac cirrhosis	marskość sercową
Catarrhus cyanoticus	cyanotic catarrh	nieżyty zastoинowy
H. arteriovenosa (h. mixta)	arterio-venous hyperemia (mixed hyperemia)	p. tętniczo-żyłne (przekrwienie mieszane)
Hyperaemia hypostatica	hypostatic hyperemia	przekrwienie opadowe
Ischaemia	ischemia	niedokrwienie
Infarctus	infarct (infarction)	zawał
I. ischaemicus (pallidus, albus)	ischemic infarct (pale infarct, white infarct)	z. niedokrwionny (blady)
I. haemorrhagicus (i. ruber)	hemorrhagic infarct (red i.)	z. krwotoczny (czerwony)
infarctus myocardii	myocardial infarct	zawał mięśnia sercowego
I. myocardii acutus (recens)	acute myocardial infarct (recent myocardial infarct)	z. m. sercowego wcześniego
Infarctus myocardii in statu myomalaciae	myomalacia of the m. infarct (fagocytosis of the m. infarct)	z. m. sercowego w okresie rozmiękania
Infarctus myocardii in statu organisationis	organization of the m. infarct (healing myocardial infarct)	z. serca w okresie organizacji
Infarctus cicatriscatus myocardii (cicatrix post infartum myocardii)	scarred myocardial infarct (healed myocardial infarct, remote m. infarct, old m. i.)	blizna po zawale mięśnia sercowego
Encephalomalacia	encephalomalacia	rozmiękanie mózgu
Oedema	edema	obrzek
Oedema inflammatorium	inflammatory edema	obrzek zapalny
Oedema allergicum	allergic edema	obrzek alergiczny
Lymphoedema	lymphatic edema (lymphedema)	obrzek limfatyczny
Elephantiasis	elephantiasis	słoniowacizna
Oedema acutum	acute edema	obrzek ostry
Oedema chronicum	chronic edema	obrzek przewlekły
Transsudatum	transudate	przesiek
Exsudatum	exudate	wysięk
Anasarca	anasarca	uogólniony obrzek, głównie tkanki podskórnej
Hydrothorax	hydrothorax	płyn w jamie opłucnej
Hydropericardium	hydropericardium	płyn w worku osierdziowym
Ascites (hydroperitoneum)	ascites (hydroperitoneum)	wodobrzusze, płyn w jamie otrzewnej
Lymphorrhagia	lymphorrhagia	limfotok
Chylothorax	chylothorax	chłonka w jamie opłucnej

3. Zaburzenia w krażeniu

Chylopericardium	chylopericardium	chłonka w jamie osierdzia
Ascites chylosus	chyloous ascites (chyloperitoneum)	chłonka w jamie otrzewnej
Aneurysma	aneurysm	tętniak
Aneurysma sacciforme	saccular aneurysm	tętniak workowaty
Aneurysma fusiforme	fusiform aneurysm	tętniak wrzecionowy
Aneurysma verum	true aneurysm	tętniak prawdziwy
Aneurysma spurium	false a. (pseudoaneurysm)	tętniak rzekomy
Aneurysma traumaticum	traumatic aneurysm	tętniak urazowy
Aneurysma congenitum	congenital aneurysm	tętniak wrodzony
Aneurysmata miliaria	berry aneurysm (miliary a.)	tętniaki prosowate
Ruptura aneurysmatis	rupture of an aneurysm	pęknięcie tętniaka
Varix	varicose vein (varix)	żylak
Varices haemorrhoidales (haemorrhoides)	hemoroidal varices (hemorrhoids)	żylaki odbytu (krwawnice)
Varices oesophagi	esophageal varices	żylaki przełyku
varices cruris	crural varices	żylaki podudzia
Varicocoele (varicocoele plexus pampiniformis)	varicocele (varicocele of the pampiniform plexus)	żylaki splotu wiciowatego (żylaki powrózka nasiennego)

3. Zaburzenia w krążeniu

3.1. Przekrwienie

Jest to przepełnienie krewią naczyń, miejscowe zwiększenie objętości krwi w danej tkance. Zależnie od naczynia, w którym występuje, wyróżniamy przekrwienia:

- **Czynne (tętnicze)**

Spowodowane poszerzeniem tętniczek, co skutkuje zwiększonym napływem krwi do naczyń włososowatych. Regulacja procesu zachodzi na drodze nerwowej. Makroskopowo narząd jest intensywnie czerwony. Występuje w warunkach:

- **fizjologicznych** – np. intensywnie pracujące mięśnie szkieletowe, mózg podczas pracy umysłowej i trzewia po obfitym posiłku – zapewnia odpowiedni napływ krwi bogatej w tlen i substancje odżywcze, spełniając zwiększone zapotrzebowania pracującego narządu. Przekrwienie to występuje krótko i nie zostawia negatywnych skutków ubocznych działania w ustroju.
- **patologicznych** – powstają na skutek działania bodźca bezpośredniego (np. ↑ temperatury, długotrwałego ucisku na naczynie) lub pośredniego (podrażnienie nerwów rozszerzających, przerwania nerwów zwężających naczynia). Występuje we wczesnej fazie zapalenia ostrego – jest główną przyczyną zaczerwienienia (*rubor*) i podniesienia temperatury (*calor*) zmiany zapalnej.

- **Bierne (żylne/zastój)**

Przepełnienie krewią żył na skutek upośledzonego jej odpływu z tkanek. Stan wyłącznie patologiczny. Może występować na skutek zaburzeń:

- **układowych** – niewydolności krążeniowej np. niedomoga prawej komory serca, ↓ objętości wyrzutowej, krew gromadzi się w żyłach głównych rozszerzając je.
- **miejscowych** – utrudniony przepływ przez żyły np. ucisk guza na ściany, zakrzep w świetle naczynia. Tkanka przybiera nieprawidłową sinawą barwę – **sinica** – na skutek gromadzenia się odtlenowanej hemoglobiny (co najmniej 5g/dl).

W początkowej fazie przekrwienia biernego rozwija się krążenie oboczne (anastomozy).

Przykładowo w zaburzeniu przepływu krwi przez żyłę wrotną, może ona płynąć:

- żyła wrotna → żyły żołądkowe oraz żyły dolnej części przełyku → żyła główna górną – powikłaniem może być rozwinięcie sklonnych do pękania **żylaków**
- żyła wrotna → żyły okołopępkowe → żyły piersiowo-nadbrzuszne i żyły główne – powikłaniem jest rozszerzenie żył okołopępkowych, które stają się widoczne, przypominając **głowę Meduzy**

Krążenie oboczne często jednak nie wystarcza i rozwija się przekrwienie bierne. Narządy powiększają się, sinieją, następuje upośledzenie odżywiania komórek i rozwijają się zmiany wsteczne (zanik, stłuszczenie).

Wykładniki przekrwienia biernego: obrzęki, sinica, nieżyt zastoinowy błon śluzowych, żylaki, krwinkotoki oraz zmiany miąższowe narządów (zaniki, stłuszczenie).

- **Mieszane (tętniczo-żylne)**

Stanowi równoczesny zwiększyły dopływ krwi tętniczej i utrudniony odpływ krwi żylnej z narządów lub tkanek np. przy terapii suchymi bałkami. Często występuje pod postacią **przekrwienia opadowego** oraz sprzyja zapaleniom płuc.

Dodatkowo wyróżniamy przekrwienia **ostre** – narząd powiększony, siny, mikroskopowo widać naczynia przepełnione krewią oraz przekrwienia **przewlekłe** – mikroskopowo liczne makrofagi obładowane hemosyderyną, może występować stwardnienie zastoinowe (włóknienie narządu) – narząd twardszy, cięższy. W obrębie błon śluzowych przewodu pokarmowego i oddechowego tworzy nieżyt zastoinowy – ↑ wytwarzania śluzu.

3. Zaburzenia w krażeniu

Morfologia przekrwienia poszczególnych narządów

PŁUCA

- Naczynia włosowate pęcherzyków przepełnione kwią
- Obrzęk przegród pęcherzykowych
- Krwotoki do światła pęcherzyka

- Zastój ostry**
- Pogrubałe i zwłókniałe przegrody pęcherzyków
 - Przestrzenie pęcherzykowe zawierają liczne makrofagi obładowane brązową hemosyderyną – tzw. **komórki wad serca** (hemosyderyna – konglomerat ferrytyny, która gromadzi jony żelaza, powstałe z rozpadowej hemoglobiny)
 - Zgrubienie i stwardnienie drobnych rozgałęzień tętnicy płucnej

WĄTROBA

- Zastój ostry**
- Poszerzenie żył centralnych i zatok żylnych
 - Zwyrodnienia (głowie lipidowe) hepatocytów i środkowej części zrazików
- Zastój przewlekły**
- Wątroba muszkatołowa – środkowe części zrazików są wkleśte i czerwone, nie ulegają stłuszczeniu. Obwód zrazika jest żółty – ulega stłuszczeniu.
 - Możliwe włóknienie – marskość sercowa wątroby
 - Martwica środkowej części zrazika ze zmianami krewotocznymi i zanikami hepatocytów.

3.2 Obrzęk

Stan nadmiernego gromadzenia się płynu – wysięku lub przesięku – w przestrzeni międzykomórkowej tkanki lub w jamach ciała (osierdzie, opłucna, otrzewna). Stanowi jedną z pierwszych i głównych cech zapalenia. Może występować miejscowo (dotyczy określonego narządu/tkanki np. mózgu, płuc, tkanki okołogąlkowej), bądź ogólnoustrojowo (np. obrzęk skóry i tkanki podskórnej – *anasarca*). Czynnikami predysponującymi do wystąpienia są:

- **Uszkodzenie ściany naczyń włosowatych** (skutek działania histaminy, mediatorów alergicznych i zapalnych, kompleksów antygen-przeciwciało, hipoksji, niedożywienia)
- **Wzrost ciśnienia hydrostatycznego**
 - Upośledzenie powrotu żylnego
 - Zaciskające zapalenie osierdzia
 - Wodobrzusze (marskość wątroby)
 - Zmniejszenie drożności naczyń z powodu ucisku, zakrzepicy, unieruchomienia
 - Niedomykalności zastawek żylnych
 - Niewydolność prawej lub lewej komory serca (przy niewydolnościowej komorze powstają obrzęki płuc, a przy prawokomorowej – obrzęki obwodowe)
 - Rozszerzenie naczyń włosowatych
 - Wysoka temperatura
 - Zaburzenia regulacji neurohormonalnej

3. Zaburzenia w krażeniu

- **Zmniejszenie ciśnienia osmotycznego osocza** (obrzek powstaje, gdy stężenie procentowe albuminowe krwi spadnie poniżej 2% lub całkowita zawartość białka spadnie poniżej 4%)
 - Zespół nerczycowy → proteinuria
 - Marskość wątroby
 - Niedożywienie
 - Enteropatia wysiękowa
- **Nadmierna retencja sodu w płynach ustrojowych**
 - Nadmierne spożycie sodu
 - Choroby nerek np. ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, stany przewlekłe
 - Marskość wątroby (zmniejszona inaktywacja aldosteronu)
 - Gruczolak kory nadnerczy → nadmiar aldosteronu, kortykosteroidów, testosteronu, estrogenu, progesteronu
 - Zwiększoną kanalikową resorcja sodu np. w hipoperfuzji nerki → aktywacja układu RAA → ↑retencji Na^+ i wody → ↑objętości osocza
- **Utrudnienie odpływu limfy**
 - Zatkanie naczynia limfatycznego w procesie nowotworowym lub zapalnym
 - Choroba pasożytnicza (*Wuchereria bancrofti*) → słoniowacizna
 - Resekcja węzłów chłonnych pachowych → obrzek koźcyny górnej
 - Obrzek powierzchownych naczyń limfatycznych w raku piersi może prowadzić do rozwinięcia charakterystycznej **skórki pomarańczowej**
 - Po napromieniowaniu
 - Bliznowacenie pozapalne węzłów chłonnych

Kliniczny podział obrzeków

- **Obrzek pochodzenia sercowego** – wynik działania mechanizmu hydrostatycznego oraz zatrzymania sodu w ustroju. Spowodowany niewydolność lewokomorowa zagraża płucom, zaś w przypadku niedomogi prawokomorowej – tkankom obwodowym, szczególnie położnych w dolnych częściach ciała np. stopy, podudzia. Obrzek przemieszcza się wraz ze zmianą pozycji ciała.
- **Obrzek na tle głodzenia**
- **Obrzek spowodowany przewlekłymi chorobami kłębuszków nerkowych** – dochodzi do utraty białek (albumin utrzymujących ciśnienie onkotyczne krwi) oraz nadmiernej retencji sodu
- **Obrzek w przebiegu enteropatii wysiękowej**
- **Obrzek w kłębkowym zapaleniu nerek** – wynik toksycznego uszkodzenia naczyń, zatrzymania sodu i zmniejszenia stężenia białek. Obrzek występuje typowo na twarzy (głównie powiekach)
- **Obrzek w chorobach wątroby** – prowadzi do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej (wodobrzusze)
- **Obrzęki twarzy lub koźcyn dolnych w przebiegu ciąży – stan fizjologiczny**, obrzek twarzy jest spowodowany nadmiernym wydzielaniem aldosteronu. Obrzęki nóg natomiast uciskiem na żyły biodrowe przez powiększoną macicę
- **Obrzek Quinckiego** – napadowy obrzek krtani, skóry i jelita. Spowodowany jest niedoborem inhibitora globulinowego czynnika przepuszczalności. Obrzek krtani grozi uduszeniem
- **Obrzek na tle utrudnionego odpływu żylnego**
- **Obrzek limfatyczny** – powstaje wskutek znacznego utrudnienia przepływu chłonki i gromadzenia się płynu w śródmięjszu tkanek.

3. Zaburzenia w krażeniu

Morfologia obrzęków

- Mikroskopowo – widoczne przejaśnienie i rozdzielenie elementów macierzy zewnętrzkomórkowej, zalanie płynem obrzękowym np. pęcherzyków płucnych
- Makroskopowo – ciastowate obrzęki wokół kostek, powiększenie narządów, zwiększenie jego masy oraz twardości. Może dochodzić do zmiany koloru i ukrwienia np. płuc

Obrzęk tkanki podskórnej

Uogólniony bądź miejscowy, często powstający w dolnych częściach ciała – kończyny dolne u pacjentów chodzących oraz okolica krzyżowa u pacjentów leżących. Przy ucisknięciu obrzękniętej, ciastowej tkanki powstaje charakterystyczny dołek. Ten typ obrzęku może być spowodowany niewydolnością nerek lub zespołem nerczycowym oraz lokalizować się wokół oczodołu, np. na powiekach.

Obrzęk płuc

Płuca są powiększone, ciężkie oraz ciastowe w dotyku. Z ich sinoczerwonej powierzchni uwalnia się pienisty, przezroczysty płyn, który niekiedy może być podbarwiony krvią. Mikroskopowo widoczne są zalane płynem pęcherzyki płucne, poszerzone naczynia z zalegającą krvią oraz liczne złogi hemosyderyny. Niekiedy obecne komórki wad serca (fagocyty obładowane hemosyderyną).

Obrzęk mózgu

Bywa ograniczony (np. ropnie, nowotwory) lub uogólniony (jednostronny/obustronny) w zależności od rodzaju i rozległości procesu patologicznego. Mózg powiększa się. Dochodzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego i ucisku na czaszkę. Spłacają się zakręty kory oraz zwężają rowki między zakrętami. Może dochodzić do wklinowań (wgłobień) do otworu potylicznego dużego lub pod namiot mózdku, co skutkuje uciskiem na ważne dla życia ośrodkie: naczynioruchowy i oddechowy, prowadząc do śmierci. W badaniu można zaobserwować również obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.

Następstwa obrzęków

Są zmienne. Obrzęki mogą nie powodować żadnych powikłań, ale mogą być też przyczyną nagiej śmierci.

- Obrzęk tkanki podskórnej – pierwszy objaw niewydolności prawokomorowej serca lub nerek
- Nasilenie obrzęków utrudnia gojenie się ran i leczenie zakażeń
- Obrzęk płuc – świadczy o niewydolności lewokomorowej serca, nerek, zespoły błon szklistych (ARDS) lub zaawansowanej infekcji płuc. Dochodzi do zaburzeń wentylacji oraz dyfuzji tlenu, a gromadzący się płyn w pęcherzykach jest świetnym miejscem do rozwoju bakterii.
- Obrzęk mózgu – stan zagrożenia życia, zwiększone ryzyko wgłobień

Przesięk	Wysięk
Uwalniany niezmienionego zapalnie naczynia, najczęściej wskutek zaburzeń równowagi wodno-elektrytolitowej	Uwalniany ze zniszczonego naczynia najczęściej poprzez stany zapalne
Przeźroczysty, żółtawo-brązowy	Mętny
Mała gęstość 1,012 – 1,015	Duża gęstość 1,018 – 1,025
Mała zawartość białek (głównie albuminy < 3g/dl)	Duża zawartość białek (> 3g/dl) skład podobny do białek krwi
Brak enzymów	Obecne enzymy
Mało leukocytów	Dużo limfocytów, granulocytów, złuszczych komórek nabłonków jam ciała
Brak włóknika	Possiada włóknik

3. Zaburzenia w krażeniu

3.3 Krwotok

Stanowi wydostanie się (wynaczynienie) krwi w pełnym składzie po przerwaniu ciągłości ściany naczynia lub serca na zewnątrz układu naczyniowego. Pojęcie krwotok odnosi się do wszelkich wylewów krwi, do których zaliczamy m.in.:

- ✓ **ognisko krwotoczne** – wylew niszczący tkankę, występuje najczęściej w mózgu oraz trzustce, w których tkankę uszkodzoną przez wylaną krew rozpuszczają enzymy trawienne. Po uszkodzonej tkance oraz krwi pozostaje obszar porażony pod postacią **jamy poudarowej**, która wypełnia się przejrzystym płynem (w mózgu nie powstaje blizna, tylko jama!!!).
- ✓ **krwiaka** – wylew krwi do światła jam o ścianach gładkich (jamy surowicze, stawowe, jajowód, wrostek, szczeliny tkankowe), wylana krew nie niszczy tkanki, ale ją rozsuwa i uciska. Bardzo niebezpieczny jest wylew krwi do osierdzia, który może doprowadzić do tamponady serca.
- ✓ **udar mózgu** – w następstwie wylewu krwawego.
- ✓ **wylew krwi do komór mózgu**
- ✓ **wyboczyny** – drobne (1-2 mm) krwotoki do skóry, błony śluzowej lub surowiczej. Mogą być spowodowane niską liczbą płytka krwi (trombocytopenia), nieprawidłową funkcją płytka lub utratą rusztowania naczyniowego na skutek niedoboru witaminy C (szkorbut).
- ✓ **plamicę** – nieco większe (3-5 mm) ogniska wyboczyn. Wywołują ją te same stany, które doprowadzają do powstania wyboczyn, jak również liczne urazy, zapalenia naczyń oraz wzmożona kruchosć ścian naczyń.
- ✓ **wylewy (podbiegnięcia) krwawe** – większe (1-2 cm) krwiaki podskórne, tzw. sińce. Wynaczynione erytrocyty są fagocytowane i ulegają rozpadowi dzięki makrofagom. Zmiany koloru siniaka zachodzą dzięki enzymatycznemu przekształceniu hemoglobiny (kolor czerwono-niebieskawy) w bilirubinę (niebieskozielony), a następnie w hemosyderynę (kolor żółtobrązowy).
- ✓ **krwawe wymioty, krwotok do żołądka...** (po więcej przykładów – patrz do SŁOWNICZKA)

Wyróżniamy krwotoki:

- **Sercowe** – mogą powstać na skutek rany postrzałowej lub kłutej i często są śmiertelne. Krew gromadzi się w worku osierdziowym i wskutek narastającego w nim ciśnienia prowadzi do tzw. **tamponady serca**, uciskając na naczynia żylnie i utrudniając tym samym dopływ krwi do serca.
- **Aortalne** – najczęściej spowodowany urazem. Osłabienie ściany aorty i jej poszerzenie, np. tętniak, albo choroba nadciśnieniowa również mogą wiązać się z pęknięciem aorty, masywnym krwotokiem i śmiercią.
- **Tętnicze** – najczęściej spowodowane ranami od noża, kul, albo w wyniku wypadków komunikacyjnych. Krwawić może duże naczynie na dnie wrzodu żołądka. Złamana kość może przerwać tętnicę. Krwotoki te charakteryzują się rytmicznym, pulsacyjnym wytryskiwaniem jasnoczerwonej krwi.
- **Żylne** – głównie pourazowe, ciemnoczerwona lub niebieskawa krew wypływa jednostajnym strumieniem.
- **Włośniczkowe (mięższowe)** – punktowe, powierzchowne siąpienie krwi, widoczne na skórze, błonach śluzowych oraz na innych tkankach. Może być spowodowany urazem, wzrostem ciśnienia żylnego, osłabieniem ścian kapilar, czy niedoborem witaminy C (szkorbut). Mnogie wyboczynki z kapilar stanowią skazę krwotoczną.
- **Zewnętrzne** – krew z uszkodzonego naczynia wydostaje się bezpośrednio na zewnątrz organizmu
- **Pośrednio zewnętrzne** – krew początkowo gromadzi się wewnątrz niektórych narządów, a następnie, po pewnym czasie, wypływa na zewnątrz np. krwotoki z macicy, płuc, żołądka, pęcherza moczowego itp.

3. Zaburzenia w krążeniu

- **Wewnętrzne** – wylana krew nie posiada połączenia ze światem zewnętrznym. Pozostaje w ustroju, gromadząc się w wolnych przestrzeniach śródtkankowych, wewnątrz narządów lub poza nimi w jamach ciała (krwiak), albo też w narządach o delikatnej strukturze (mózgu – pod postacią ogniska krvotocznego).

Krwotok powstaje w przypadku zakłócenia równowagi między parciem wewnętrzniczym a wytrzymałością ściany naczynia, zatem wszelkie czynniki podnoszące ciśnienie krwi, a także osłabiające wytrzymałość naczynia mogą prowadzić do wylewu krwi. Ze względu na sposób powstania krvotoku dzielimy je na:

- **Krwotoki urazowe** – wynikające z mechanicznego uszkodzenia ściany naczynia, prowadzącego do przerwania jego ciągłości, np. skaleczenie, rany kłute
- **Krwotoki samorodne** – pozornie występują samoistnie, jednakże zawsze jest konkretna przyczyna, która je wywołała m.in.:
 - **pęknięcia** – tętniaki, nagły wzrost ciśnienia (kaszel, defekacja)
 - **nadżarcia** – szerzące się nieopodal naczynia procesy chorobowe, prowadzące do ścieńczenia ściany naczynia oraz zmniejszenia jej sprężystości (gruźlica, wrzody żołądka i dwunastnicy, nowotwory)

Następstwa krvotoków

Zależą od objętości utraconej krwi, tempa jej utraty oraz miejsca występowania. Szybka utrata do 20% krwi krążącej nie ma większego wpływu na stan zdrowia osoby dorosłej. Utrata powyżej 20% krwi może doprowadzić do wstrząsu krvotocznego (hipowolemicznego) oraz śmierci. Przewlekłe lub nawracające wylewy krwi (wrzód trawienny lub miesiączka) najczęściej skutkują niedoborem żelaza i anemią. Wylana krew może dawać tzw. objawy uciskowe - upośledzenie czynności narządów np. tamponada, a także wywołać żółtaczkę, ze względu na dużą ilość uwolnionej bilirubiny podczas przemian hemu. Wylana krew spoza naczynia fagocytowana jest przez makrofagi.

3.4 Krwinkotok

Polega na wynaczynieniu z naczynia włosowatego samych krwinek czerwonych. Przeciskają się one przez patologicznie poszerzone szczeliny między komórkami śródblonka, powstałe wskutek:

- zatruc (benzenem, fosforem, grzybami)
- chorób zakaźnych (ospa, dur osutkowy, płonica)
- chorób układu krwiotwórczego (białaczki)
- niedoborów witamin C i K
- zaburzenia krążenia

Krwinkotki mają najczęściej charakter drobnych, ale licznych zmian w układzie krążenia. Świadczą o pewnej skłonności ustroju do krwawienia lub też zmniejszonej zdolności do zatrzymywania krwawienia, co określa się terminem **skazy krvotocznej**. Wyróżniamy 3 rodzaje skaz krvotocznych (skazę naczyniową, osoczową oraz płytkową). Mogą być one nabycie, albo wrodzone:

Skaza naczyniowa

Wynika z zaburzeń czynności lub budowy ściany drobnych naczyń krwionośnych oraz związanych z nimi zmian ich przepuszczalności.

- **Wrodzona skaza naczyniowa**

Związana jest głównie z nieprawidłową syntezą kolagenu

- ✓ Dziedziczna naczyniakowość krvotoczna (choroba Rendu-Oslera)

Choroba dziedziczona autosomalnie dominująco. Ściana naczyń jest ścieńczała, odcinkowo występuje jedynie warstwa śródblonka. Pozbawione tkanki podporowej naczynia są mniej kurczliwe i kręte z odcinkowymi poszerzeniami, takie zmiany

3. Zaburzenia w krażeniu

nazywamy **teleangiektazjami**. Zmiany naczyń obserwuje się głównie na błonach śluzowych (język, spojówka, skóra twarzy oraz dłoni, wargi). Występują krwawienia z przewodu pokarmowego, nosa, dróg moczowych oraz dróg oddechowych.

- ✓ Dziedziczne zaburzenia tkanki łącznej (zespół Ehlersa-Danolsa, zespół Marfana, wrodzona łamliwość kości)

▪ **Nabyta skaza naczyniowa**

- ✓ Nabyte skazy naczyniowe

- plamica prosta – występuje najczęściej, objawia się drobnymi wybocznymi na skórze kończyn oraz zwiększonym siniaczeniem,
- plamica starcza – wyboczyny pojawiają się wraz z wiekiem na odsłoniętych częściach ciała, narażonych na działanie promieni słonecznych, zmiany można zaobserwować na karku, szyi oraz rękach. Przyczyną tej skazy jest zwydrodnenie kolagenu i elastyny oraz zanik podskórnej tkanki tłuszczowej
- plamica w przebiegu szkorbutu – wynika z głębokiego niedoboru witaminy C. Prowadzi do zaburzeń syntezy kolagenu. Następują krwawienia ze śluzówki jamy ustnej, krwawienia podskórne i domięśniowe oraz wylewy podokostnowe. Najczęściej spotykana lokalizacją wyboczyń są przyśrodkowe powierzchnie ud i pośladków oraz skóra u nasady miezków włosowych

- ✓ Nabyte zaburzenia tkanki łącznej

- szkorbut, choroba Cushinga, sterydoterapia, wyniszczenie, choroba starcza

- ✓ Zakażenia

- bakteryjne (posocznica meningokokowa, płonica, dur plamisty, błonica, gruźlica)
- wirusowe (grypa, odra, ospa)
- riketsjowe (dur plamisty, gorączka Góra Skalistych)
- pierwotniakowe (malaria, toksoplazmoza)

- ✓ Plamice o podłożu immunologicznym (alergiczne, polekowe) – często towarzyszą chorobom przebiegającym ze wzrostem gammaglobulin np. szpiczak mnogi lub makroglobulinemia Waldernstroma

Skaza osoczowa

Jej przyczyną jest niedobór lub nieprawidłowa funkcja jednego z czynników krzepnięcia krwi oraz związane z nimi koagulopatie (zaburzenia krzepnięcia)

▪ **Wrodzona skaza osoczowa**

- ✓ Hemofilia A – cecha recesywna związana z chromosomem X. Ujawnia się częściej u mężczyzn nieposiadających prawidłowego allelu kodującego czynnik VIII krzepnięcia, co skutkuje obniżeniem jego aktywności. **Stanowi najczęstszą dziedziczną przyczynę ciężkich krwotoków.** Chorzy cierpią na rozległe wylewy krwi do tkanek miękkich oraz stawów. W przypadku zakażenia bezobjawowego można zaobserwować skłonność do siniaczenia, masywne krwotoki po urazach, nie ma natomiast tendencji do wyboczyń.
- ✓ Hemofilia B (choroba Christmasa) – związana z chromosomem X. Stanowi ciężki niedobór IX czynnika krzepnięcia. Klinicznie podobna do hemofilii A
- ✓ Niedobór czynnika von Willebranda (vWF) – dziedziczony autosomalnie dominująco. Prowadzi do niedoboru lub nieprawidłowej budowy czynnika vWF. Cechuje się samoistnymi krwawieniami z błon śluzowych, nadmiernymi krwawieniami z ran oraz obfitymi miesiącczkami. Przyczyną krwawień jest złożony deficit funkcji płytek i procesu koagulacji. Choroba ta posiada dwa typy:

3. Zaburzenia w krażeniu

- Typ I – klasyczny i najbardziej pospolity, polega na zmniejszeniu ilości czynnika vWF, z jednoczesnym obniżeniem poziomu czynnika VIII. Nie wywołuje to jednak objawów klinicznych.
- Typ II – posiada wiele podtypów, ponieważ jest to zaburzenie któregoś z wielu składników (multimetrów) vWF. Podtyp A objawia się brakiem syntezy multimetrów, podtyp B natomiast ich złą budową. Często współwystępuje małopłytkowość.

▪ **Nabyta skaza osoczowa**

- ✓ choroby wątroby (WZW, żółtaczka mechaniczna)
- ✓ niedobory witaminy K (bierze udział w syntezie czynników II, VII, IX, X)
 - brak lub zaburzenie flory bakteryjnej (choroba krwotoczna noworodków, antybiotykoterapia)
 - zaburzenia wchłaniania (przewlekłe biegunki, przetoki żołądkowo-jelitowe, niedrożność dróg żółciowych)
 - leki (antykoagulanty, np. heparyna)
- ✓ zwiększone zużycie czynników krzepnięcia (DIC, fibrynliza, fibrynogenoliza)
- ✓ masywne przetoczenia krwi (skaza z rozcieńczenia)

Skaza płytka

Powstaje wskutek małopłytkowości (trombocytopenii) oraz zmian jakościowych trombocytów. Za trombocytopenię uważa się spadek liczby płytka poniżej 150 000/ul, ale dopiero po obniżeniu wartości do 50 000 – 20 000/ul zwiększa się podatność na krwawienia pourazowe. Ilość płytka poniżej 20 000/ul skutkuje samoistnymi wylewami. Dyskretna skaza płytka objawia się sićcami oraz punktowymi wyboczynami. Ciężka skaza płytka stanowi zagrożenie życia, wiąże się bowiem z ryzykiem krwawienia śródczaszkowego, z układu moczowego, pokarmowego i oddechowego. Przyczyny małopłytkowości są zróżnicowane:

▪ **Zmniejszenie wytwarzania płytka**

- a. Uogólnione choroby szpiku
 - i. Niedokrwistość aplastyczna
 - ii. Nacieczanie szpiku w przypadku raka lub białaczki
- b. Wybiórcze upośledzenie produkcji płytka
 - i. Polekowe: alkohol, tiazidy, leki cytostatyczne
 - ii. Zakaźne: odra, HIV (trombocytopenia jest jednym z najczęstszych zaburzeń hematologicznych w AIDS)
- c. Nieefektywna czynność płytktwórcza
 - i. Niedokrwistość megaloblastyczna

▪ **Skrócony czas przeżycia płytka**

- a. Niszczenie na tle autoimmunologicznym
 - i. Autoimmunologiczne: samoistna plamica małopłytkowa, toczeń rumieniowaty
 - ii. Polekowe: heparyna, związki siarki
 - iii. Zakaźne: mononukleoza zakaźna, CMV, HIV
- b. Niszczenie nieimmunologiczne
 - i. DIC, plamica zakrzepowa małopłytkowa, naczyniaki

▪ **Sekwestracja (fagocytoza)**

- a. Hipersplenizm

▪ **Rozcieńczenie krwi**

- a. Liczne transfuzje

3. Zaburzenia w krążeniu

Objaw kliniczny	Skaza naczyniowa	Skaza osoczowa
Wybroczyny, sińce	Liczne	Rzadko
Krwawienie z nosa	Często	Rzadko
Krwawienie po skałeczeniu	Czas krwawienia przedłużony	Czas krwawienia prawidłowy
Wylewy domięśniowe, dostawowe	Bardzo rzadkie	Typowe
Krwawienie po ekstrakcji zębów	Tuż po zabiegu, ustępuje po 48h oraz po ucisku	Późne, przedłużające się do kilkunastu dni, ucisk nieefektywny
Krwawienie pooperacyjne	Podczas zabiegu, mniej niebezpieczne	Późne, długotrwałe, niebezpieczne
Dominujące objawy	Plamica, skłonność do siniaczenia się, częste krwotoki z nosa, obfite miesiączki, krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i płuc	Wylewy domięśniowe, dostawowe, późne i długotrwałe krwawienia po operacjach

Rozsiane wykrzepianie wewnętrznaczyniowe (koagulopatia ze zużycia / DIC)

Istotą DIC jest uogólnione, niekontrolowane krzepnięcie krwi z wtórną skazą krwotoczną. Polega na układowej aktywacji krzepnięcia z odłożeniem złogów fibryny w mikrokrążeniu. W bardzo licznych drobnych naczyniach powstają zakrzepy, zużywają się płytki krwi i czynniki krzepnięcia oraz wtórnie aktywuje fibrynliza. Występuje także hemoliza spowodowana uszkodzeniem erytrocytów przeciskających się pomiędzy ścianą naczynia a skrzeliną przyścienną. Opisane postrzepione krwinki czerwone określamy terminem **histocytów**. Mechanizmami wyzwalającymi DIC są najczęściej **przedostanie się tromboplastyny tkankowej do krwi lub rozległe uszkodzenie śródbłonka**. Przyczyny DIC wiodą do uszkodzenia tkanek i aktywacji krzepnięcia krwi, zaliczamy do nich m.in.:

- **Powikłania położnicze** (najczęściej)
 - zator wodami płodowymi
 - przedwczesne odklejenie łożyska
 - obumarcie płodu
 - rzucawka
 - sztuczne poronienie
 - zatrucie ciążowe
- **Hemoliza wewnętrznaczyniowa**
 - hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa
 - masywne przetoczenia
 - nieznaczna hemoliza
- **Zakażenia**
 - posocznica (wywołana przez bakterie G+ oraz G-)
 - posocznica meningokokowa
 - Gorączka Gó Skalistych
 - Histoplazmoza
 - Grzybica kropidlakowa
 - Malaria (zimnica)
 - Wiremia (CMV, HIV, EBV, WZW)
- **Promieniamie jonizujące, radioterapia**
- **Nowotwory**
 - Rak trzustki, stercza, płuc, żołądka
 - Gruczolakoraki
 - Ostra białaczka promielocytowa i mielomonocytowa
- **Rozległe uszkodzenia tkanek**
 - Urazy, oparzenia, zabiegi chirurgiczne, zmiażdżenia, martwica
- **Choroby wątroby**
 - Żółtaczka mechaniczna
 - Ostra niewydolność wątroby
- **Choroby trzustki**
- **Sztuczne protezy w układzie krążenia**
- **Schorzenia naczyniowe**
 - Olbrzymie naczyniaki
 - Zawał mięśnia sercowego
 - Zapalenia drobnych naczyń
 - Tętniaki głównych tętnic
 - Zator tłuszczowy
- **Wstrząs**

3. Zaburzenia w krażeniu

W DIC wyróżniamy dwie fazy:

1. Patologicznej aktywacji układu krzepnięcia krwi

Następuje aktywacja wewnętrz-, jak i zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia, zaburzając równowagę między fibrynlizą i krzepnięciem. Powstają mikrozakrzepy, które częściowo lub całkowicie blokują przepływ krwi w mikrokrążeniu, prowadząc do hipoksji, kwasicy oraz wstrząsu. Pierwsza faza DIC prowadzi do zużycia czynników krzepnięcia i płytek, a następnie do skazy krwotocznej (stąd nazwa – koagulopatia ze zużycia).

2. Wzmożonej fibrynlizy

Reakcją obronną organizmu na nadmierne krzepnięcie jest aktywacja procesu fibrynlizy. Jeżeli zablokowanie mikrokrążenia nie trwało długo, powstałe uszkodzenia mogą się cofnąć, jednak przedłużające się zaczopowanie naczynia prowadzi do martwicy tkanki. Dochodzi do nadmiernego rozpadu fibryny i fibryngenu, co manifestuje się patologicznymi krwawieniami.

Morfologia DIC

W DIC najczęściej zakrzepów powstaje w drobnych tężniczkach i naczyniach włosowatych nerek, nadnerczy, mózgu i serca.

- Nerki – drobne zakrzepy w naczyniach prowadzą do obrzęku śródłonka oraz miejscowych zapaleń kłębuzków. Niedrożność naczyń jest przyczyną zawałów w korze, a czasem nawet martwicy nerek. Zakrzepy mogą prowadzić do **zespołu Waterhouse'a-Frederichsena**.
- Mózg – mikrozawały otoczone wylewami krwawymi. Mogą współwystępować objawy neurologiczne.
- Serce – mikrozawały otoczone wylewami krwawymi
- Przedni płat przysadki – **martwica Sheehana** – niedobór hormonów przedniego płata przysadki wywołany przez krwotok podczas lub po porodzie

Obraz kliniczny DIC

Wyróżniamy dwie postaci DIC:

Ostry	Przewlekły
<ul style="list-style-type: none">• Objawia się głównie skazą krwotoczną• Silne krwawienia np. z ran operacyjnych• Niedokrwienie narządów (nerek, płuc, mózgu), możliwa martwica narządów• Wstrząs• Niskie ciśnienie krwi• Niewydolność narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none">• Dominują następstwa zakrzepów• Organizm częściowo wyrównuje krzepnięcie• Ta postać może być pozbawiona zauważalnych objawów lub pojawiają się niewielkie np. krew w moczu, krwawienie z nosa, łatwe siniaczenie się• Faza dekompensacji

3.5 Skrzep i zakrzep - mają taką samą budowę histologiczną.

Skrzep

Krwiopochodne ciało stałe powstające w naczyniach i w sercu po śmierci organizmu, a poza naczyniami w czasie jego życia (np. skaleczanie skóry prowadzi do powstania skrzepu w miejscu uszkodzonego naczynia) oraz w probówce, do której pobrano krew, ale nie dodano antykoagulantu. W zależności od liczby erytrocytów w skrzepie jest on **czerwony, żółty lub biały**. Siatka włóknika nadaje skrzepowi dość znaczną spójność oraz elastyczność. Skrzep leży luźno w świetle naczyń, nie przywiera do ich ścian, które nie okazują widocznych zmian chorobowych. Jedynie w sercu skrzepy przylegają do ściany (wynika to z nierówności ścian serca). **Makroskopowo jest elastyczny, gładki, lśniący oraz nieprzyczepiony do ściany naczynia**

3. Zaburzenia w krążeniu

Zakrzep (skrzelina)

Czop zbudowany z erytroцитów, krvinek białych, płytek krwi i fibryny, który powstaje za życia organizmu w świetle naczyń lub w sercu. Stanowi końcowy produkt krzepnięcia krwi, którego pobudzenie ma zabezpieczyć przed jej utratą z pękniętych naczyń. Aktywacja mechanizmu krzepnięcia krwi wewnętrznie nieuszkodzonych naczyń wiedzie do patologicznej śródnczyniowej zakrzepicy, która wynika z interakcji trzech czynników:

- **białek krzepnięcia krwi**
- **płytek krwi** - neutralizują heparynę i inne antykoagulanty oraz uwalniają tromboksan, który bezpośrednio stymuluje krzepnięcie
- **komórek śródblonka** – w fizjologii działają antykoagulacyjnie, jednakże aktywowane komórki śródblonka mogą inicjować krzepnięcia. O ich współudziale świadczy przyleganie zakrzepów do ścian naczyń (w odróżnieniu od skrzepów).

Bezobjawowe skrzeliny są małe, krótkotrwałe i szybko zostają wypłukiwane przez krążącą krew lub rozłożone czynnikami trombolitycznymi np. plazminą. Patologiczne zakrzepy blokują krążenie. Ich tworzenie związane jest z jednym z trzech predysponujących stanów, znanych jako **triada Virchowa**:

1) uszkodzenie komórek śródblonka – następuje stymulacja śródblonka do wydzielania czynników stymulujących krzepnięcie np. vWF, który aktywuje czynnik VIII kaskady krzepnięcia oraz jednoczesny spadek wytwarzania związków antykoagulacyjnych np. trombomoduliny, PGI₂, t-PA. W rozległych uszkodzeniach naczyń odkrywany jest dla prądu krwi kolagen, będący silnym aktywatorem krzepnięcia. Uszkodzenia te mogą być wyrazem stresu, nadciśnienia, toksyn bakteryjnych, absorpcji toksyn dymu papierosowego, napromieniovań oraz zaburzeń metabolicznych. Przykładami zakrzepów powstających wskutek uszkodzenia komórek śródblonka są skrzeliny w jamach serca po zawale lub nad owrzodzalymi blaszkami miażdżycowymi.

2) zaburzenie przepływu krwi (zaburzenia hemodynamiczne) – turbulentny przepływ krwi przyczynia się do rozwoju zakrzepicy w obrębie tętnic i serca poprzez wywołanie uszkodzenia lub dysfunkcji śródblonka oraztworzenia prądów wstecznych i miejscowego zastoju (*stasis*).

Zastój jest głównym czynnikiem rozwoju zakrzepicy żylnej. Turbulentny przepływ krwi powoduje:

- a. aktywację komórek śródblonka
- b. zmniejszenie prędkości przepływu krwi, co umożliwia płytkom i leukocytom wchodzenie w interakcję ze śródblonkiem
- c. spowolnienie wypłukiwania aktywowanych czynników krzepnięcia, opóźnienie napływu inhibitorów krzepnięcia oraz niedotlenienie – zwiększające prozakrzepową czynność komórek śródblonka

3) nadmierna krzepliwość krwi – zależna od płytEK krwi i osoczowych czynników krzepnięcia. Może być spowodowana czynnikami:

Genetycznymi (wrodzonymi)	Nabytymi (wtórnymi)
<ul style="list-style-type: none">• Mutacja czynnika V Leiden• Niedobór antytrombiny III• Niedobór białka C lub S• Zaburzenia fibrynolizy• Zwiększone stężenie czynników VII, IX, X lub fibrynogenu• Wahania poziomu protrombiny• Homocysteinemia	<ul style="list-style-type: none">• Unieruchomienie chorego w łóżku• Zawał mięśnia sercowego• Migotanie przedsięwietników• Uszkodzenie tkanek (operacja, złamanie)• Nowotwór złośliwy• Sztuczne zastawki serca• DIC• Trombocytopenia poheparynowa• Zespół antyfosfolipidowy• Zespół nerczycowy

3. Zaburzenia w krążeniu

Klasyfikacja zakrzepów

Zakrzepy mogą występować w każdym miejscu układu krążenia. Na podstawie lokalizacji zakrzepy dzielimy na:

- **Zakrzepy przyścienne** – zakrzepy tętnicze powstające w jamach serca lub aortie będące zwykle połączone ze ścianą danej struktury. Do ich wytworzenia stymulują: nieprawidłowa kurczliwość serca, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie, zawał, uszkodzenie wsierdzia, zapalenie mięśnia sercowego i uraz po cewnikowaniu serca.
- **Zakrzepy zastawkowe (wegetacje)** – małe, włóknikowe wygórowania u osób wyniszczonych. Takie zmiany określamy zakrzepowym, niebakteryjnym zapaleniem wsierdzia.
- **Zakrzepy tętnicze** – zwykle bogate w płytki krwi. Przyczepiają się do ściany naczynia i typowo pokrywają owozrodzenia miażdżycowe tętnic. Tętniaki aorty również zawierają liczne zakrzepy.
- **Zakrzepy żylne** – szerzą się ku sercu, tworząc długie odlewy naczynia. Zwykle zawierają dużą liczbę erytrocytów, dlatego nazywa się je zakrzepami czerwonymi lub zastoinowymi. Najczęściej lokalizują się w **głębokich żyłach kończyn dolnych** (około 90% przypadków). Często pojawiają się w przypadku unieruchomienia pacjenta. Ich głównym powikłaniem jest **zatorowość płucna**.
- **Zakrzepy mikrokrążenia (mikrozakrzepy)** – znajdują się w tętniczkach, włośniczkach i żyłkach. Są typowe dla DIC.

Zakrzepy tętnicze i wewnętrzsercowe – powstają głównie wskutek uszkodzenia śródblonka (np. przez blaszkę miażdżycową) lub przez turbulentny przepływ krwi (w rozwidleniach naczyń).

Zakrzepy żylne – powstają w miejscu zastoju w przepływie krwi.

Morfologia zakrzepu

Makroskopowo wygląd zakrzepów zależy od sposobu powstania:

- ✓ Konglutynacja (aglutynacja) – następuje zlepianie się i osadzenie płytek krwi. Skrzelina jest szaroróżowa, krucha i przylega do ściany naczynia. Na przekroju skrzelina bywa warstwowa.
- ✓ Wykrzepianie (koagulacja) – skrzelina jest bardziej sprężysta. Na jej powierzchni tworzą się poprzeczne grzebyczki – **tzw. linie Zahna** – ułatwiające odróżnienie od skrzepu.
- ✓ Niekiedy skrzelina może być dwojakiego rodzaju – jej szaroróżowa głowa (skrzelina pierwotna) powstaje na skutek aglutynacji, a wiśniowy ogon zostaje do niej „dobudowany”.

Zakrzepy mają tendencję do narastania:

- zakrzep tętniczy narasta w kierunku przeciwnym w stosunku do kierunku przepływu krwi
- zakrzep żylny narasta zgodnie z kierunkiem przepływu krwi

Wzrost rozmiarów zakrzepu przyczynia się do jego słabszego przytwierdzenia do ściany naczynia i naraża na jego odczepienie i wytworzenie zatoru.

Mikroskopowo skrzeliny posiadają tzw. **linie Zahna**. Składają się one z bladych warstw płytek krwi i włóknika, podzielonych ciemniejszymi warstwami zawierającymi wiele erytrocytów. Linie te występują wyłącznie na zakrzepach.

Losy zakrzepu

Zależą od jego wielkości, lokalizacji oraz od czynników hemodynamicznych w naczyniu.

- **Propagacja** – wydłużanie się zakrzepu poprzez gromadzenie się większej liczby płytek i włóknika. Skrzelina przyrasta w kierunku dosercowym i może czopować światło naczyń.
- **Zatory skrzelinowe** – części zakrzepów mogą się urywać i być przenoszone w inne miejsca układu krwionośnego, tworząc zatory.
- **Rozpuszczenie zakrzepu (rozmiękanie)** – dochodzi do aktywacji układu fibrynolitycznego, doprowadzającego do obkurczenia, a nawet całkowitej lizy skrzeliny.

3. Zaburzenia w krażeniu

- **Organizacja i rekanalizacja** – stare zakrzepy ulegają organizacji, co oznacza wrastanie w jego obręb komórek śródblonka, mięśniówka gładkiej i fibroblastów. Z czasem formują się kanały włosowate, które mogą łączyć się ze sobą, tworząc kanaliki łączące oba końce zakrzepu. Odtwarza się (w ograniczonym zakresie) ciągłość pierwotnego światła naczynia. Dalsza rekanalizacja może czasem przekształcić zakrzep w unaczynioną masę tkanki łącznej, która zostaje włączona do ściany naczynia.
- **Zwapnienie zakrzepu** – przyczyna powstania kamieni żylnych

Następstwa kliniczne

Mogą być miejscowe bądź odległe. Zależą od miejsca, rozmiarów, szybkości narastania oraz czasu trwania zakrzepu.

- **Zamknięcie lub zwężenie światła naczynia** – zakrzep w ślepiej tężnicy utrudnia lub uniemożliwia dopływ krwi do tkanek. Dochodzi do niedokrwienia oraz w skrajnym przypadku martwicy. Zakrzep w ślepiej żyły utrudnia odpływ krwi z tkanek. Ponieważ żył jest więcej od tężnic, łatwiej dochodzi do wytworzenia krążenia obocznego, dlatego zakrzep w małych żyłach nie powoduje większych następstw. Zakrzepica dużych żył prowadzi do przekrwienia żylnego.
- **Źródło zatorów** – oderwane zatory zakrzepowe są przenoszone przez krew i są przyczyną zawałów. Zatory płucne pochodzą przeważnie z zakrzepów żył głębokich kończyn dolnych. Zawały mózgu są spowodowane przez zatory zakrzepowe z jam serca.
- **Mogą być przyczyną powstania ropni przerzutowych** – kiedy razem z zakrzepem przenoszone są w inne miejsca bakterie (zwykle ropotwórcze).
- **Rola w patogenezie miażdżycy**
- **Ból oraz tkliwość na przebiegu zajętej żyły** (objaw Homansa – wywołanie bólu uciskiem nad zajętymi żyłami, ścisknięciem mięśni łydki lub silnym grzbietowym zgięciem stopy)
- **Żylaki**

Skrzep	Zakrzep
Powstaje za życia pozanaczyniowo, po śmierci wewnętrznaaczyniowo	Powstaje za życia wewnętrznaaczyniowo
Wygląd zależy od ilości erytrocytów w skrzepie (czerwony, żółty lub biały)	Wygląd zależy od sposobu powstania: szaroróżowy albo wiśniowy
Elastyczny, gładki, lśniący, niezwiązany ze ścianą naczynia	Kruchy, chropowaty (linie Zahna), zwykle przyczepiony do naczynia
Występuje w naczyniu niezmienionym chorobowo, luźno leży w ślepiej naczynia	Ściana naczynia lub serca zmieniona chorobowo w miejscu połączenia z zakrzepem

3. Zaburzenia w krążeniu

3.6 Zator

Jest to luźno poruszająca się masa wewnętrzna naczyniowa przenoszona przez krew do odległych miejsc anatomicznych od miejsca powstania. Dochodzi do zaburzenia krążenia krwi lub limfy, na skutek grzęźnięcia czopa w napotkanym po drodze zbyt wąskim naczyniu (zatyka je). Zatem może być ciało stałe, półpłonne, płynne oraz gazowe, które powstaje wewnątrz naczynia albo dostają się do niego z tkanek lub z zewnątrz. Wyróżnia się szereg postaci zatorów:

Zatory zbudowane z ciał stałych:

- Oderwane cząsteczki skrzeliny – najczęstsza przyczyna zatorów
- Fragmenty rozpadłych ognisk miażdżycowych (masy kaszowate, kryształy cholesterolu)
- Czopy z komórek wątroby – po urazie tego narządu oraz w przebiegu rzucawki porodowej
- Czopy z komórek łożyska – w przypadku rzucawki, ale również w prawidłowej ciąży
- Czopy z komórek szpiku – po zmiażdżeniu kości
- Zatory pasożytnicze – *Wuchereria bancrofti*
- Czopy z komórek nowotworowych
- Czopy z dużych kolonii bakteryjnych

Dwa ostatnie przykłady to tak zwane czopy czynne biologicznie. Oprócz skutków mechanicznych, wynikających z zatkania światła naczynia, wywołują skutki biologiczne. Żywe komórki nowotworowe oraz kolonie bakteryjne rozmnażają się w miejscu zaczopowania naczynia i wywołują zmiany w nowym, często odległy miejscu. Nowe ogniska chorobowe powstające na drodze zatoru nazywamy **przerzutami**.

Zatory półpłonne:

- Tłuszcze oraz ciała oleiste – dostają się do krwi po złamaniach kości, urazach tkanki tłuszczowej, oparzeniach oraz omyłkowego wstrzyknięcia ciała oleistego do żyły. Istnieje również możliwość samoistnego powstania zatoru tłuszczowego we krwi z lipoprotein łączących się w większe agregaty. **Zator tłuszczowy** zwykle dotyczy drobnych naczyń, ponieważ czopy zatorowe mają postać drobnych kropel. **Najczęściej umiejscawiają się w mózgu oraz płucach**. Poza wyjątkowymi przypadkami nagłego zgonu z uduszenia na miejscu wypadku komunikacyjnego, najczęściej objawy kliniczne zatorowości występują po 2-3 dniach. Dochodzi do zwiększenia liczby oddechów, duszności, przyspieszenia tętna oraz w krańcowym przypadku objawów neurologicznych (delirium, śpiączka, śmierć).

Zatory płynne:

- Płynem owodniowym – spowodowane dostaniem się płynu owodniowego do żył macicy w trakcie porodu (zwłaszcza w łożysku przodującym). Często lokalizuje się w płucach, zatykając tętniczki płucne i powodując duszność, sinicę, wstrząs, obrzęki płuc, DIC (prozakrzepowe czynniki płynu owodniowego), a nawet zejście śmiertelne.

Zatory gazowe:

- Powietrzne – powietrze może dostać się do krwioobiegu przez uszkodzenie dużych żył, zwłaszcza szyi (uraz, operacja), gdyż panuje w nich małe ciśnienie, ułatwiające zasysanie powietrza. Jego bańki są przemieszczane do prawego przedsięcia serca, gdzie może zgromadzić się 300-400 ml gazu. Powyżej tej wartości serce jest niezdolne do pracy. Jeżeli jednak ilość powietrza nie jest zbyt wielka, przedostaje się ono do tętnicy płucnej, a następnie przez ścianę naczyń włosowatych, do pęcherzyków płucnych i jest wydalana wraz z wydechem, bez żadnych powikłań. Niekiedy bańki powietrza mogą przecisnąć się przez sieć naczyń płucnych i podążyć do lewej komory serca. Stąd zostają wypchnięte na obwód, powodując zatorowość narządów.
- Azotowe – powstają, gdy urząd dostaje się do środowiska o znacznie niższym ciśnieniu atmosferycznym od tego, w jakim się uprzednio znajdował. Wówczas azot rozpuszczony we krwi wyzwała się w postaci pęcherzyków, tworząc zatory np. **choroba kesonowa**.

3. Zaburzenia w krążeniu

Kolejny podział zatorów opiera się na **sposobie ich wędrówki**. Na tej podstawie rozróżniamy:

Zator typowy (prosty) – oderwana cząsteczka materiału zatorowego wędruje zgodnie z biegiem krwi lub limfy np. skrzelina z żyły udowej przepływa przez żyłę biodrową, żyłę główną dolną, prawą połowę serca oraz tętnicę płucną, gdzie grzędnicie. **Zatory żyłne** zaczynają się tworzyć w żyłach i są rozprowadzane krążeniem żylnym. Z reguły grzędnicę w rozgałęzieniach tętnicy płucnej, powodując **zatorowość płucną**.

Zatory tętnicze powstają w tętnicach lub lewej połowie serca. Przenoszone są krwią tętniczą i są ważną przyczyną **zawałów**, powstały w wyniku zatkania tętnic obwodowych.

Zator wsteczny – czop wędruje przeciwnie do kierunku przepływu krwi lub limfy. Jest to możliwe w układzie żylnym, gdy skrzelina jest duża i ciężka, a prąd krwi w żyłach zwolniony. Może więc się zdarzyć, że duża cząstka skrzeliny z żyły sztyjnej oderwie się i powędruje przez żyłę główną górną, prawy przedsionek, aż do żyły głównej dolnej i jej rozwidleń np. żyły nerkowej. W przypadku naczyń chłonnych łatwo dochodzi do zatoru wstecznego – rozwija się zastój i odwrócenie kierunku przepływu.

Zator skrzyżowany – do jego powstania potrzebne są szczególne warunki anatomiczne – nieprawidłowe połączenie między prawą a lewą połową serca lub między pniem płucnym i aortą. Połączenia występują w przypadkach **wad serca**, np. drożnego otworu ovalnego, ubytku przegrody międzykomorowej, czy przetrwałego przewodu tętniczego. Stanem ułatwiającym powstanie tego typu zatorów jest nadciśnienie prawej połowy serca (zmniejsza różnicę ciśnień w prawej i lewej komorze, umożliwiając zatorowi przepłynięcie między komorami lub tętnicami). Czop zatorowy z żyły dużego krwioobiegu (np. z żyły udowej) płynie najpierw zgodnie z prądem krwi do żyły głównej dolnej i do prawego przedsionka serca. Zamiast jednak przesuwać się dalej przez prawą komorę i tętnicę płucną, czop „przeskakuje” do lewej połowy serca i płynie aortą na obwód. Zakrzep płynący z obszaru prawej połowy serca do lewej omija w ten sposób krążenie płucne i dąży do tętnic dużego krwioobiegu.

Następstwami zatorów są:

- zatorowość płucna i układowa
- zmiany wsteczne, martwica narządów
- przekrwienie bierne (w przypadku zaczopowania żyły)
- obrzęki, krwinkotoki, zawały
- zmiany rozrostowe w zrębie narządu o utrudnionym odpływie żylnym

3.6.1 Zatorowość płucna

Występuje z częstotliwością 2-4 na 1000 hospitalizowanych pacjentów. W ponad 95% przypadków zatory żyłne pochodzą z zakrzepów zlokalizowanych w proksymalnych żyłach głębokich kończyn dolnych powyżej poziomu kolana (najczęściej z żyły podkolanowej). Fragmenty zakrzepów wędrują krwią żylną do prawej połowy serca, a z niej do krążenia płucnego. W zależności od rozmiaru skrzeliny może ona zamykać pień płucny, umiejscawiać się w jego rozwidleniu (tzw. zator jeździec – typ zatoru umiejscawiającego się w rozwidleniach pnia płucnego lub tętnicy płucnej, który blokuje napływ krwi do płuc. Wywołuje ostre niedotlenienie, często śmiertelny wskutek ostrej niewydolności prawokomorowej) lub przedostawać się do drobniejszych rozwidleń naczyń. Następstwa kliniczne zatorowości płucnej:

- Większość zatorów płucnych jest bezobjawowa z powodu niewielkich rozmiarów. Z czasem ulegają organizacji i zostają włączone w ścianę naczynia, tworząc charakterystyczne pasma.
- Wielki zator blokujący tętnicę płucną może skutkować zgonem
- Zatory średnich naczyń mogą powodować krwawienia płucne. Ze względu na podwójne ukrwienie płuc nie powodują one ich zawału.
- Niedrożność czynnościowo końcowych tętnic płucnych skutkuje zawałem krwotocznym płuca
- Mogą skutkować nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawokomorową

3. Zaburzenia w krażeniu

3.6.2 Zatorowość układowa

Wydodzi się głównie ze skrzelin przyściennych zlokalizowanych w jamach serca, z których 2/3 związanych jest z przebytym wcześniej zawałem lewej ściany mięśnia sercowego. Innymi stanami predysponującymi do tego typu zatorowości są poszerzenia lewego przedzionka (np. w chorobach zastawki mitralnej), tętniaki aorty, zakrzepy powstające ponad wrzodziejącymi blaszkami miażdżycowymi oraz zaburzenia w układzie żylnym (zatory paradoksalne). Zatory tętnicze ulegają mechanicznej fragmentacji przez szybko płynącą krew. Mają tendencję do blokowania średnich i małych tętnic. Najczęściej lokalizują się w kończynach dolnych, mózgu, jelitach, nerkach, śledzionie itp. Następstwa zależą od natężenia ukrwienia obocznego doprowadzającego krew do niedokrwionej tkanki. Mogą powodować zawały.

3.7 Niedokrwienie

Miejscowe zaburzenie w krażeniu polegające na zbyt małym wypełnieniu krwią naczyń tętnicznych i włosowatych, a więc na niedostatecznym dopływie krwi do tkanek. Przyczyny niedokrwienia mogą być **ogólne** (wiek, osłabienie pracy serca, miażdżycą tętnic) i **miejscowe**. Przyczyny miejscowe dzielmy na:

- **bezpośrednie** – wynikają z bezpośredniego działania na ścianę naczynia z zewnątrz lub od wewnętrz. Przykładem przyczyn zewnątrznaczyniowych są uciski wywołane przez guzy nowotworowe i zapalne, płyny, gazy, zrosty, opaski. Czynniki wewnętrznaczyniowe – to zakrzepy, zatory, zgrubienia ściany, miażdżycą, zarostowe zapalenie tętnic, zmiany kiłowe.
- **pośrednie** – wynikają z podrażnienie nerwów zwężających lub rozszerzających naczynia. Przykładem są niedokrwienia wywołane czynnikami emocjonalnymi (zblednięcia w przestrachu), nerwicowymi (choroba Raynauda – napadowy skurcz tętnic w obrębie rąk, wywołujący przemijające niedokrwienia) lub chemicznymi (nikotyna, adrenalina).

3.7.1 Niedokrwienie oboczne

Może być fizjologiczne lub patologiczne. Wynika z przemieszczenia się płynów w korycie naczyniowym:

- po spożyciu obfitego posiłku – więcej krwi dopływa do pracujących narządów trawiennych, wywołując ich przekrwienie, jednocześnie słabiej ukrwione są inne narządy m.in. mózg, co skutkuje sennością
- przemieszczenie się znacznej ilości krwi do zwiotczalnych naczyń krwionośnych jamy brzusznej po nagłym wypuszczeniu z niej dużej ilości zalegającego płynu

Następstwa kliniczne niedokrwienia

Zależą od miejsca występowania, stopnia zaawansowania, czasu trwania oraz od zdolności narządu do wytworzenia krażenia obocznego. Tkanki i narządy wykazują różny stopień wrażliwości na niedokrwienia. Jeżeli trwa ono krótko i nie dotyczy ważnego dla życia narządu – mija bez śladu. Jeżeli jednak trwa dłużej, prowadzi do zmian wstecznych, zaniku komórek narządu, a w przypadku całkowitego zatrzymania perfuzji narządu – do zawału. Najbardziej narażonymi narządami na powikłania związane z niedokrwieniem są mózg, śledziona oraz nerka. Wynika to z braku krażenia obocznego.

3. Zaburzenia w krążeniu

3.8 Zawał

Jest to ogniskowy obszar martwicy (najczęściej niedokrwiennej) wynikający z nagłego przerwania dopływu lub odpływu krwi. Przyczyny zawałów są w zasadzie takie same jak przyczyny niedokrwienia, z tym wyjątkiem, że czynnik zamkujący światło naczynia musi działać gwałtownie (bez czasu na wytworzenie krążenia obocznego). Większość zawałów powodują zakrzepy lub zatory czopujące małe naczynia. Nieliczne tylko wywołane są przedłużonym skurczem naczyń, powiększeniem płytki miażdżycowej, uciskiem naczynia z zewnątrz np. przez guz, skrętem naczyń np. w jądrach lub ugrzęźnięciem naczynia w worku przepuklinowym.

Podział zawałów

Zawały można podzielić ze względu na zakażenie (**zawał jałowy / zawał septyczny**) oraz ze względu na wygląd. Bardzo wczesny zawał nie jest widoczny na sekcji, gdyż nie różni się barwą od otaczających tkanek. Dopiero po pewnym czasie przybiera inne zabarwienie – ciemnoczerwone, albo szarobiałe – odzwierciedlające ilość wynaczynionej krwi. Z tego względu dzielimy zawały na:

- **Zawał czerwony (krwotoczny)** – występuje w:
 - ✓ zaburzeniach odpływu żylnego np. skrót **jajnika** lub **jądra**, wgłobienie, przepuklina **jelita**
 - ✓ tkance o luźnym utkaniu (np. **płucu**), które umożliwia gromadzenie krwi w obszarze zawału
 - ✓ tkankach o podwójnym krążeniu (m.in. płuca, jelita, **przedni płat przysadki**), gdzie krew napływa przez drożny układ naczyniowy w obszarze martwicy
 - ✓ tkankach objętych wcześniej zastojem (z powodu upośledzonego odpływu żylnego)
 - ✓ przypadkach przywrócenia przepływu w obszarze uprzedniego zawału (np. po angioplastyce niedrożnej tętnicy)
- **Zawał biały (blady)**
 - ✓ Następuje w przypadku zamknięcia tętnicy w narządach litych z krążeniem końcowym (**serce, śledziona, nerka**). Struktura tych narządów ogranicza ilość krwi mogącej się przedostać do obszaru martwicy niedokrwiennej (skrzepowej). Zawał początkowo jest słabo ograniczony i ma charakter krwotoczny. Z czasem jednak brzegi stają się bardziej widoczne dzięki wąskiemu rąbkowi przekrwienia na obrzeżu zmiany, ognisko zawału blednie oraz rozmięka na skutek dopłygnięcia krwi i leukocytów. Dzieje się tak, ponieważ ze strony innych tkanek otaczających ognisko martwicy występuje odczyn, wyrażający się poszerzeniem naczyń i wywędrowaniem z nich granulocytów. Dlatego na obwodzie ogniska zawału tworzą się dwa pasy: **zewnętrzny czerwony (przekrwienie)** oraz **wewnętrzny żółty (naciek granulocytów)**.

Czynniki wpływające na rozwój zawału

- ✓ **Typ unaczynienia tkanki** – jeśli czynnościowo narząd jest podwójnie ukrwiony, np. wątroba (tętnica wątrobową i żyła wrotną) i płuco (tętnice płucne i oskrzelowe), to zatkanie światła drobnej tętniczki nie spowoduje zawału. W nerkach czy śledzionie natomiast są tętnice końcowe, dlatego ich zatkanie skutkuje zawałem bladym. Nie spotyka się zawałów w narządach bardzo dobrze ukrwionych np. języku, tarczycy, prąciu, macicy i pęcherzu moczowym.
- ✓ **Szybkość zamknięcia naczynia** – powolne zamknięcie naczynia rzadziej wywołuje zawał, gdyż zapewnia czas na wytworzenie krążenia obocznego.
- ✓ **Wrażliwość tkanki na niedotlenienie** – komórki nerwowe mózgu umierają po 3-4 minutach niedotlenienia. Kardiomiocyty obumierają po 20-40 minutach. Fibroblasty zrębu serca pozostają żywe po wielu godzinach niedotlenienia.
- ✓ **Zawartość tlenu we krwi** – niskie utlenowanie krwi zwiększa ryzyko oraz zasięg zawału – nawet niewielkie zmniejszenie światła naczynia może nim skutkować

3. Zaburzenia w krażeniu

Morfologia i losy zawału

Głównym zjawiskiem histologicznym w zawałach jest **niedokrwienienna martwica skrzepowa**, za wyjątkiem mózgu, gdzie występuje **martwica rozpływna**. Odpowiedź zapalna pojawia się wzdłuż brzegów sfery zawału w pełni po 1-2 dniach. W przypadkach zawału zlokalizowanego powierzchownie (pod opłucną, pod nasierdziem) pojawia się nalot włóknikowy, pokrywający błonę surowiczą na obszarze zajętym przez zawał. Jest to odczynowe ograniczone zapalenie włóknikowe błony surowiczej, towarzyszące zawałowi. Zapalenie poprzedza procesy naprawy rozpoczęjące się w zachowanych brzegach tkanki:

- ✓ martwica niedokrwienienna narządów zbudowanych z komórek postmitotycznych, np. serca, zostaje zastąpiona tkanką włóknistą – blizną. Blizna w mięśniu sercowym jest miejscem słabszego oporu, uwypuklającym się pod naporem krwi - tworzy się tętniak serca.
- ✓ obumarłe, postmitotyczne komórki nerwowe nie odnawiają się – pozostaje jama wypełniona przejrzystym płynem lub tzw. blizna glejowa
- ✓ w niektórych tkankach może dojść do całkowitej odnowy komórek śródmiąższu na obrzeżach uszkodzenia, gdzie został zachowany szkielet zrębów tkankowych, albo zawał był bardzo niewielki np. w jelitach
- ✓ niekiedy w obrębie zawału mogą odkładać się sole wapnia (ogniska zawału wapnieją)
- ✓ jeżeli materiałem zatorowym jest kolonia bakterii, dochodzi do rozwinięcia **zawału septycznego**. W tym przypadku zawał przekształca się w ropień z odpowiednio większą reakcją zapalną.

3.9 Wstrząs

Jest stanem uogólnionego krytycznego upośledzenia perfuzji tkanek, na skutek dysproporcji pomiędzy pojemnością koryta naczyniowego a objętością krwi krążącej:

- **zwiększenia pojemności koryta naczyniowego przy zachowaniu stałej ilości krwi krążącej** – około 80% naczyń włosowatych ma zaciśnięte światło i krew przepływa. W stanie przestrachu, bólu oraz urazu może dojść do odruchowego rozszerzenia dotychczas nieczynnych naczyń. Krew przemieszcza się do ogromnej ilości drobnych naczyń, a tym samym nie dociera w dostatecznej ilości do innych okolic. Następuje niedokrwienie oraz zahamowanie czynności łykawionej tkanki (w przypadku mózgu – człowiek mdleje). Jest to tzw. wstrząs pierwotny. Jego objawy szybko przemijają i nie pozostawiają poważnych ubytków zdrowotnych.
- **zachowaniu stałej pojemności koryta naczyniowego przy zmniejszeniu ilości krwi krążącej** – tzw. wstrząs wtórny. Występuje przy wielu potencjalnie śmiertelnych stanach klinicznych (*patrz tabela poniżej*). Dochodzi do hipoperfuzji narządów spowodowanej:
 - ✓ niewydolnością serca pompującego krew – **wstrząs kardiogenny**
 - ✓ utratą płynu z krażenia – **wstrząs hipowolemiczny**
 - ✓ utratą napięcia naczyń obwodowych i gromadzeniem krwi żylnej na skutek odpowiedzi immunologicznej w przebiegu zakażenia drobnoustrojami – **wstrząs septyczny**
 - ✓ spadkiem napięcia ścian naczyń krwionośnych na skutek powikłań neurologicznych lub urazu rdzenia kręgowego – **wstrząs neurogenny**
 - ✓ uogólnioną reakcją nadwrażliwości IgE zależnej i poszerzeniem naczyń krwionośnych wraz ze zwiększeniem przepuszczalności ich ścian – **wstrząs anafilaktyczny**

Wspólnymi objawami klinicznymi dla tych wszystkich stanów wstrząsu wtórnego są osłabienie, zimne poty, płytki oddech, słabo wypełnione i szybkie tętno, obniżone ciśnienie krwi. Wskutek niedokrwienia nerek dochodzi do ostrej ich niewydolności. Rozwija się śpiączka i następuje zgon.

3. Zaburzenia w krążeniu

Rodzaj wstrząsu	Przyczyny kliniczne	Mechanizm patogenetyczny
Kardiogenny	Zawał lub zapalenie mięśnia sercowego, pęknięcie mięśnia komory serca, zaburzenie rytmu, tamponada serca, zatorowość płucna, choroby zastawek	Niewydolność serca jako pompy spowodowana uszkodzeniem, uciskiem z zewnątrz lub utrudnieniem odpływu krwi
Hipowolemiczny	Krwotok, wymioty, biegunki, oparzenia, urazy	Niewystarczająca objętość krwi lub osocza
Septyczny (endotoksyczny)	Masywne zakażenia, wstrząs endotoksyczny, posocznica wywołana grzybami lub bakteriami G+/G-, superantygeny, obniżenie odporności np. HIV, chemioterapia, immunosupresja	Rozszerzenie naczyń obwodowych i gromadzenie krwi na obwodzie, aktywacja lub uszkodzenie śródbłonka, uszkodzenie spowodowane działaniem leukocytów, DIC, aktywacja cytokin

Przebieg wstrząsu

Wstrząs stanowi wieloetapowe, postępujące zaburzenie, które ewoluuje przez 3 fazy:

- I. **Faza niepostępująca (wstrząs wyrównawczy)** – dochodzi do aktywacji mechanizmów wyrównawczych i zachowania perfuzji ważnych do życia narządów. Rzut serca i ciśnienie krwi jest utrzymywane dzięki odruchom z baroreceptorów, uwalnianiu katecholamin, aktywacji układu RAA, uwalnianiu hormonu antydiuretycznego oraz uogólnionego pobudzenia układu współczulnego. Sumarycznym efektem fazy niepostępującej są:
 - ✓ **tachykardia** – serce stara się „nadrobić” częstością skurczów
 - ✓ **skurcz obwodowych naczyń krwionośnych** – odpowiada za charakterystyczne dla wstrząsu ochłodzenie i bladość powłok skórnego (choć wstrząs septyczny może objawiać się początkowym rozszerzeniem naczyń oraz ociepleniem i zaróżowieniem skóry)
 - ✓ **zachowanie odpowiedniego przepływu krwi przez naczynia wieńcowe oraz mózgowe**, które są mniej wrażliwe na działanie układu współczulnego – **centralizacja krążenia**
 - ✓ **nerkowe zatrzymanie płynów** – zmniejszone wydalanie moczu
- II. **Faza postępująca (wstrząs niewyrównany)** – w tej fazie dominuje uogólnione niedotlenienie tkanek. Oddychanie tlenowe zostaje zastąpione glikolizą beztlenową, której produktem jest kwas mlekowy. Następuje metaboliczna kwasica mleczanowa, obniżenie pH tkanek i osłabienie odpowiedzi naczynioruchowej. Tętniczki poszerzają się, a krew zaczyna zalegać w mikrokrążeniu. Obwodowe gromadzenie krwi pogarsza rzut serca oraz naraża śródbłonek na urazy mechaniczne, wynikające z niedotlenienia oraz DIC. Powstają obrzęki np. płuc, krew zagęszcza się. Krwinki czerwone zlepiają się, tworząc zakrzepy w drobnych naczyniach. Przez rozszerzone i niedożywione ściany naczyń włosowatych przenikają do tkanek krwinki czerwone (krwinkotoki). Dochodzi do uszkodzenia i niewydolności narządów istotnych życiowo. Klinicznie – niedociśnienie oraz szybkie, płytkie oddechy. Ta faza wstrząsu jest ciągle odwracalna.
- III. **Faza nieodwracalna** – uogólnione uszkodzenie tkanek wyraża się wyciekiem enzymów lizosomalnych nasilających stan wstrząsu. Pogarsza się kurczliwość serca, synteza tlenku azotu, niedokrwione jelita zaczynają przepuszczać florę bakteryjną do krwioobiegu – rozwija się bakteriemia a z czasem niewydolność nerek. Ten stan zwykle kończy się śmiercią.

3. Zaburzenia w krążeniu

Morfologia wstrząsu

Makroskopowo widać uogólnione obrzęki (*anasarca*), a jamy ciała zawierają płyn przesiękowy. Narządy wewnętrzne są przekrwione i mokre od obrzęku.

- **Płuca** – zachodzą w nich największe zmiany. Są 2-3 razy cięższe od obrzęku. Dochodzi do rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych.
- **Wątroba** – powiększona, przekrwiona, a krew kapie z powierzchni przekroju. Mogą wystąpić ogniska martwicy krvotocznej.
- **Śledziona** – powiększona, wiotka, na przekroju wilgotna, „obiera się na nożu”.
- **Jelita** – ciemne od gromadzącej się w naczyniach krwi i wilgotne z powodu obrzęku ich ścian.
- **Nerki** – obrzmiałe o jasnej korze i przekrwionym rdzeniu (w korze wystąpił skurcz naczyń, czasem prowadzący do martwicy nerek). W kłębuszkach występują liczne zakrzepy włókniowe.
- **Mózg** – obrzękły o spłaszczonych zakrętach i płytowych rowkach. Dochodzi do ubytku neuronów.
- **Przewód pokarmowy** – z powodu DIC, w błonie śluzowej żołądka i jelit, można zaobserwować liczne wybroczyny krvawe
- **Nadnercza** – obserwuje się zmniejszenie ilości tłuszczów w komórkach korowych. Wyczerpane zostają zdolności produkcyjne nadnerczy (w stresie zgromadzone tłuszcze zostają zużyte na produkcję steroidów). Krvotoki obu nadnerczy w posocznicy meningokokowej (*Neisseria meningitidis*) prowadzą do zespołu Waterhouse-Friderichsena, który jest przyczyną wstrząsu występującego głównie u dzieci.

Zmiany komórkowe i tkankowe narządów wynikają ze zmniejszenia perfuzji oraz zakrzepicy drobnych naczyń krvionośnych.

Objawy poszczególnych wstrząsów

- **Wstrząs kardiogenny**
 - Skóra zimna, blada, sinawa obwodowo
 - Tętno szybkie, słabo wypełnione
 - Tony serca ciche
 - Skąpomocz lub bezmocz
- **Wstrząs hipowolemiczny**
 - Pacjent blady, złany zimnym, lepkim potem
 - Szybka czynność serca (tachykardia)
 - Sinica warg
 - Skąpomocz
 - Zaniepokojenie, splątanie
 - Spadek ciśnienia tętniczego, hipotonja ortostatyczna
- **Wstrząs anafilaktyczny** – pojawia się w ciągu sekund/godzin po narażeniu na czynnik wywołujący. **Objawy wstrząsu anafilaktycznego są niezależne od przyczyny:**
 - Chłodna, blada i spocona skóra
 - Zapadnięta żyły podskórne
 - Hipotensja
 - Tachykardia
 - Skąpomocz lub bezmocz
 - Bezwiedne oddanie stolca
 - Utrata przytomności
 - Niekiedy zatrzymanie krążenia

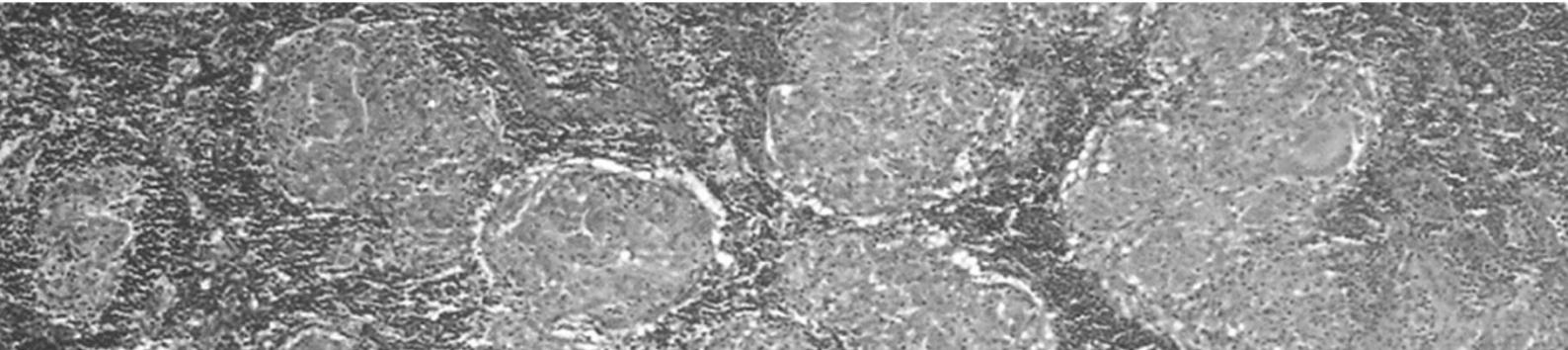
3. Zaburzenia w krażeniu

- **Wstrząs septyczny**

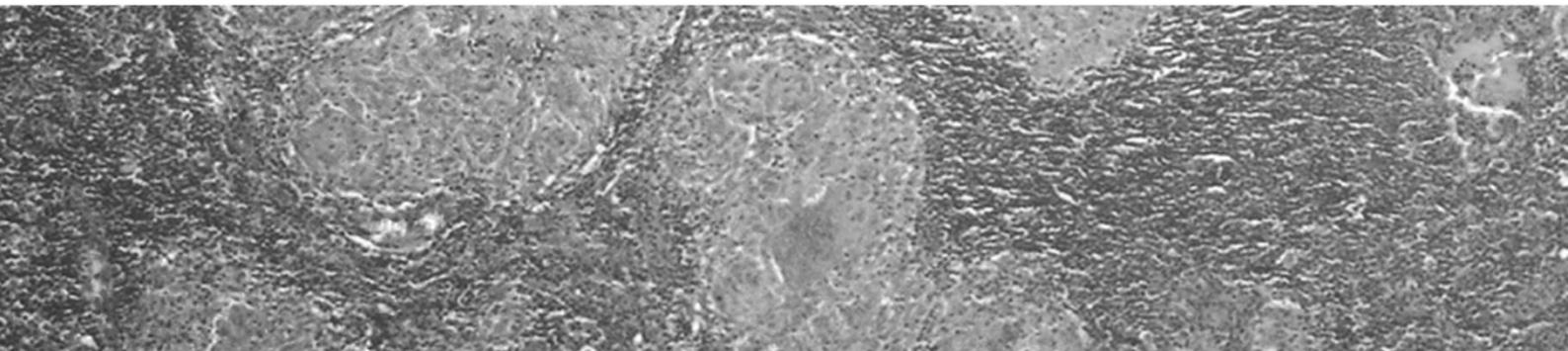
- Temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardia $>90/\text{min}$
- Tachypnoe $>30/\text{min}$
- Nagłe zaburzenia świadomości
- Znaczne obrzęki
- Hiperglikemia
- Obniżone ciśnienie tętnicze
- Hipoksemia
- Ostry skąpomocz
- Zaburzenia hemostazy (wylewy krwawe na skórze)
- Leukocytoza lub leukopenia ($>10\%$ niedojrzałych neutrofilów)

3.10 Limfotok

Polega na wydostaniu się limfy w pełnym składzie poza łożysko naczyniowe. Jej istota oraz przyczyna są analogiczne do istoty oraz przyczyn krwotoków. Chłonka może wylewać się do jam ciała, czyli jamy opłucnej, jamy otrzewnej oraz do worka osierdziowego. Znaczna utrata limfy prowadzi do wyniszczenia ustroju. Limfotoki zdarzają się rzadziej niż krwotoki.



ZAPALENIA



4. Zapalenia

SŁOWNICZEK

ZAPALENIA	ANGIELSKI	POLSKI
ŁACINA		
Rubor	redness	zaczernienienie
Calor	heat	podwyższone temperatury
Dolor	pain	ból
Tumor	swelling	guz (obrzemienie)
Functio laesa	impaired function	upośledzenie czynności
Inflammatio	inflammation	zapalenie
Inflammatio focalis	focal inflammation	z. ogniskowe
Inflammatio circumscripta	circumscribed inflammation	z. ograniczone
Inflammatio diffusa	diffuse inflammation	z. rozlane, rozległe
Inflammatio superficialis	superficial inflammation	z. powierzchniowe
Inflammatio profunda	deep inflammation	z. głębokie
Inflammatio interstitialis	interstitial inflammation	z. śródmiąższowe
Inflammatio parenchymatosa	parenchymal inflammation	z. miąższowe
I. non specifica/specifica	non-specific/specific i.	z. nieswoiste / swoiste
Inflammatio acuta	acute inflammation	z. ostre
Inflammatio subacuta	subacute inflammation	z. podostre
Inflammatio chronica	chronic inflammation	z. przewlekłe
Inflammatio chronica exacerbata	chronic exacerbated i.	z. przewlekłe zastrzone
Resolutio	resolution	rozejście
Ulcus, ulcerati	ulcer, ulceration	wrzód, owrzodzenie
Fistula	fistula	przetoka
Inflammatio exsudativa	exudative inflammation	zapalenie wysiękowe
Exsudatio	exudation	wysiękaniem
Exsudatum	exudate	wysięk
Transsudatum	transudate	przesięk
Inflammatio serosa	serous inflammation	zapalenie surowicze
Inflammatio catarrhalis	catarrhal inflammation	zapalenie nieżytowe
Catarrhus	catarrh	nieżyt
Inflammatio fibrinosa	fibrinous inflammation	zapalenie włóknikowe
i. fibrinosa superficialis	superficial fibr. i.	z. w. powierzchowne
i. fibrinosa profunda	deep fibrinous i.	z. włóknikowe głębokie
I. pseudomembranosa (diphtheroides)	pseudomembranous i. (diphtheroid i.)	zapalenie rzekomobłoniaste (błonicowe)
Inflammatio escharotica	escharotic infl.	zapalenie zestrupiające
inflammatio purulenta (inflammatio suppurativa)	purulent inflammation (suppurative inflammation)	zapalenie ropne
Pus	pus	ropa
Suppuratio	suppuration	ropienie
inflammatio purulenta superficialis	superficial purulent inflammation	zapalenie ropne powierzchowne
Empyema	empyema	ropniak
Empyema pleurae (pyothorax)	pleural empyema (pyothorax)	ropniak opłucnej
Pyoarthrosis	pyoarthrosis	ropniak stawu
Pyometra	pyometra	ropniak jamy macicy

4. Zapalenia

Pyosalpinx	pyosalpinx	ropniak jajowodu
Pyonephrosis	pyonephrosis	roponercze
Pyocephalus internus	internal pyocephalus (cerebral ventricular empyema)	obecność ropy w układzie komorowym mózgu
Pyorrhoea	pyorrhea	ropotok
inflammatio purulenta profunda	deep purulent inflammation	zapalenie ropne głębokie
Abscessus	abscess	ropień
A. immaturus	immature abscess	ropień niedojrzały
Abscessus maturus	mature abscess	ropień dojrzały
A. metastaticus	metastatic abscess	ropień przerzutowy
Furunculus	furuncle (furunculus)	czyrak
Carbunculus	carbuncle	czyrak mnogi, karbunkuł
Hordeolum	hordeolum	jęczmień
Phlegmone	phlegmon	ropowica
Panaritium	panaris (whitlow)	zastrzał
Paronychia	paronychia	zanokcica
Inflammatio gangraenosa (ichorosa)	gangrenous inflammation (ichorous inflammation)	zapalenie zgorzelinowe (posokowane)
Gangraena	gangrene	zgorzel
Ichor	ichor	posoka
Inflammatio haemorrhagica	hemorrhagic inflammation	zapalenie krvotoczne
Inflammatio alterativa	destructive inflammation	zapalenie uszkadzające
Alteratio	damage	uszkodzenie
Inflammatio proliferativa (productiva)	proliferative inflammation (productive inflammation)	zapalenie rozplemowe (wytwórcze)
Proliferatio	proliferation	rozolem
Granulatio	granulation tissue	ziarnina, ziarninowanie
Granulatio non specifca	unspecific granulation t.	ziarnina nieswoista
Fibrosis	fibrosis	włóknienie
Organisatio	organization	organizacja
Cicatrix	scar	blizna
Adhaesiones (synechiae)	adhesions	zrosty
Adhaesiones funiculares	cohesive a. (dense a.)	zrosty powrózkowate
Adhaesiones planiformes	filmy adhesions	zrosty płaszczynowe
Obliteratio	obliteration	zarośnięcie
Cirrhosis hepatis	liver cirrhosis	marskość wątroby
Inflammatio granulomatosa	granulomatous inflammation	zapalenie ziarniniakowe
Granuloma	granuloma	ziarniniak
Tuberculosis	tuberculosis	gruźlica
Sarcoidosis	sarcoidosis	sarkidoza

PRZYKŁADY NAZW ZAPALEŃ W RÓŻNYCH LOKALIZACJACH

Obowiązuje znajomość zasad nomenklatury łacińskiej zapaleń i umiejętności tworzenia nazw zapaleń różnych (nawet niepodanych) struktur.

Angina (pharyngotonsillitis acuta streptococcica)	(acute) streptococcal pharyngotonsillitis	angina (ostre paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków podniebiennych)
Appendicitis	appendicitis	zapalenie wyrostka robaczkowego
Arthritis	arthritis	zapalenie stawów
Balanitis	balanitis	zapalenie żołędzi
Bronchitis	bronchitis	zapalenie oskrzeli

4. Zapalenia

Cervicitis	cervicitis	zapalenie szyjki macicy
Cholangitis	cholangitis	zapalenie dróg żółciowych
Cholecystitis	cholecystitis	zapalenie pęcherzyka żółciowego
Cholecystitis calculosa/acalculosa	calculous/acalculous cholecystitis	kamicze/bezkamicze z. pęcherzyka żółciowego
Colitis	colitis	z. jelita grubego (okrężnicy)
Cystitis (urocystitis)	cystitis	z. pęcherza moczowego
Dermatitis	dermatitis	zapalenie skóry
Encephalitis	encephalitis	zapalenie mózgu
Encephalomyelitis	encephalomyelitis	zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego
Endocarditis	endocarditis	zapalenie wsierdzia
Enteritis	enteritis	zapalenie jelita cienkiego
Duodenitis	duodenitis	zapalenie dwunastnicy
Ileitis	ileitis	zapalenie jelita krętego
Enterocolitis	enterocolitis	z. jelita cienkiego i grubego
Epididymitis	epididymitis	zapalenie najadrza
Gastritis	gastritis	zapalenie żołądka
Gingivitis	gingivitis	zapalenie dziąseł
Glossitis	glossitis	zapalenie języka
Hepatitis	hepatitis	zapalenie wątroby
Laryngitis	laryngitis	zapalenie krtani
Epiglottitis	epiglottitis	zapalenie nagłośni
Leptomeningitis	leptomeningitis	zapalenie opon miękkich
Lymphadenitis (lymphonodulitis)	lymphadenitis (lymphonodulitis)	zapalenie węzłów chłonnych
Lymphangitis	lymphangitis	zapalenie naczyń chłonnych
Mastitis	mastitis	zapalenie gruczołu piersiowego
Meningitis	meningitis	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Myelitis	myelitis	zapalenie rdzenia kręgowego
Poliomyelitis	poliomyelitis	z. istoty szarej rdzenia kręgowego
Leucomyelitis	leucomyelitis	z. istoty białej rdzenia kręgowego
Myocarditis	myocarditis	z. mięśnia sercowego
Myositis	myositis	zapalenie mięśni
Nephritis	nephritis	zapalenie nerek
Glomerulonephritis	glomerulonephritis	kłębuszkowe z. nerek
Pyelonephritis	pyelonephritis	odmiedniczkowe z. nerek
Oesophagitis	esophagitis	zapalenie przełyku
Oophoritis	oophoritis	zapalenie jajnika
Orchitis	orchitis	zapalenie jądra
Pancarditis	pancarditis	z. osierdzia, mięśnia sercowego i wsierdzia
Pancreatitis	pancreatitis	zapalenie trzustki
Pericarditis	pericarditis	zapalenie osierdzia
Pericarditis constrictiva	constrictive pericarditis	zaciskające z. osierdzia
Cor villosum (cor hirsutum)	,,bread and butter pericarditis" (,,hairy heart")	,,serce kosmate"
Peritonitis	peritonitis	zapalenie otrzewnej

4. Zapalenia

Pharyngitis	pharyngitis	zapalenie gardła
Pleuritis	pleuritis	zapalenie opłucnej
Pneumonia	pneumonia	zapalenie płuc
Pneumonia lobaris (p. fibrinosa, p. crouposa, pleuropneumonia)	lobar pneumonia (pleuropneumonia)	zapalenie płuc płatowe (włóknikowe, krupowe, zapalenie płuc i opłucnej)
Carnificatio pulmonis	carnation of the lung	zmięsowacenie płuca
Bronchopneumonia (pneumonia lobularis, p. multifocalis)	bronchopneumonia (lobular pneumonia, multifocal p.)	z. płuc odoskrzelowe (plątakowe, wielogniskowe)
Pneumonia interstitialis	interstitial pneumonia	z. płuc śródmiąższowe
Proctitis	proctitis	zapalenie odbytnicy
Proctocolitis	proctocolitis	z. jelita grubego
Prostatitis	prostatitis	z. gruczołu krokowego (prostaty)
Rhinitis	rhinitis	zap. błony śluzowej nosa
Salpingitis	salpingitis	zapalenie jajowodu
Sialoadenitis	sialoadenitis	zapalenie ślinianki
Parotitis	parotitis	zapalenie ślinianki przyusznej
Stomatitis	stomatitis	zapalenie jamy ustnej
Thyroiditis	thyroiditis	zapalenie tarczycy
Tonsilitis	tonsilitis	zapalenie migdałków
Tracheitis	tracheitis	zapalenie tchawicy
Ureteritis	ureteritis	zapalenie moczowodu
Urethritis	urethritis	zapalenie cewki moczowej
Vaginitis	vaginitis	zapalenie pochwy
Vasculitis	vasculitis	zapalenie naczyń
Vulvitis	vulvitis	zapalenie sromu

4. Zapalenia

4.1 Zapalenie

Jest to złożona, nieswoista, miejscowa oraz obronna reakcja układu krwionośnego i mezenchymalnego na czynnik uszkadzający (zapaleniotwórczy). Ma ona na celu zniszczenie, rozcieńczenie lub odseparowanie tego czynnika oraz usunięcie uszkodzonych tkanek, co umożliwia odnowę lub naprawę. Do czynników zapaleniotwórczych zaliczamy:

- **czynniki zewnętrzpochodne**
 - **biologiczne** (wirusy, chlamydie, riketsje, mykoplasmy, bakterie, grzyby, pierwotniaki, robaki, owady)
 - **toksykczne** (egzo- i endotoksyny, toksyny bakteryjne, metale ciężkie – ołów, rtęć)
 - **chemiczne** (kwasy, zasady, terpentyna, alkohol, leki, fagi)
 - **fizyczne** (promieniowanie jonizujące, UV, niskie i wysokie temperatury, nierozpuszczalne ciała obce np. talk, węgiel, krzem, azbest, nici chirurgiczne)
 - **mechaniczne** (tarcie, nacisk)
- **czynniki wewnętrzpochodne**
 - **biologiczne** (martwe tkanki, ogniska martwicze, autoantygeny)
 - **chemiczne** (żółć, azot niebiałkowy, enzymy hydrolityczne trzustki, kryształy cholesterolu, kompleksy antygen-przeciwciało, wysokie stężenia mocznika)

Jeżeli bodziec jest zbyt silny, nie rozwija się zapalenie, lecz powstaje martwica. Natomiast jeśli podnietą zapaleniotwórczą jest zbyt słaba, zapalenie może objawiać się tylko zaburzeniami w krążeniu, np. zaczerwienieniem skóry w przypadku lekkiego oparzenia.

4.1.1 Miejscowe objawy zapalenia

- 1) **zaczerwienienie**
- 2) **podwyższona temperatura**
- 3) **obrzmienie**
- 4) **ból**
- 5) **upośledzenie czynności**

Pierwsze trzy objawy wynikają z zaburzeń naczyniowych - naczynia nadmiernie się poszerzają, zwiększa się przepływ krwi i wynaczynia osocze. Ból jest skutkiem wzmożonego napięcia tkankowego oraz ucisku, które uszkadzają końcowe odcinki czuciowych włókien nerwowych oraz przez działanie mediatorów zapalenia.

4.1.2 Ogólnoustrojowe objawy zapalenia

- **Podwyższona temperatura ciała (gorączka)** – rozwija się wskutek działania substancji pirogennych, wpływających na ośrodek termoregulacji w mózgu. Chemicznie są to lipopolisacharydy (LPS), lipoproteiny i prostaglandyny. Dzielimy je na:
 - Pirogeny egzogenne – wytwarzane przez bakterie albo uwalniane przy ich rozpadzie np. LPS. Działają na ośrodki termoregulacyjne i indukują działanie pirogenów endogennych
 - Pirogeny endogenne – powstają w przebiegu różnych zmian patologicznych, jak: miejscowe procesy zapalne, choroby zakaźne, ogniska martwicy i stany pooperacyjne. Są uwalniane z wysięków zapalnych, neutrofilów, makrofagów, limfocytów, komórek śledziony oraz z białek surowicy. Są to np. cytokiny IL-1 oraz TNF
- **Leukocytoza** – w stanach zapalnych zwiększa się ilość leukocytów we krwi obwodowej. Ich poziom sięga od 15000 do 20000 w mm³ (norma 4000-10000 w mm³). Granulocyty te pochodzą z trzech źródeł:
 - z puli przybrzeżnej drobnych naczyń z ustroju (zwłaszcza płuc) – granulocyty dojrzałe
 - z rezerwy szpiku – granulocyty częściowo niedojrzałe
 - z nadmiernej proliferacji prekursorów granulocytów – zwiększa się ilość młodych granulocytów we krwi tzw. przesunięcie w lewo.

4. Zapalenia

W przypadku zakażeń bakteryjnych dochodzi do wzrostu liczby neutrofilów (neutrofilia). Wzrost liczby limfocytów obserwujemy w zakażeniach wirusowych (limfocytoza). Astma, katar sienny oraz zakażenia pasożytnicze przebiegają ze zwiększeniem ilości eozynofilów (ezynofilia).

W niektórych zakażeniach (dur brzuszny, riketsje, pierwotniaki) zmniejsza się liczba leukocytów (leukopenia).

- **Przyspieszona czynność serca (tachykardia)** – przyspiesza oraz zwiększa ukrwienie organizmu, co ułatwia przejście leukocytów, monocytów i cał odpornościowych do ogniska zapalnego
- **Zwiększone stężenie białek ostrej fazy** – głównie białka C-reaktywnego, fibrynogenu oraz osoczowego amyloidalu A (SAA). Stymulują reakcję stresową oraz działają jako opsoniny.
- **Przyspieszone opadanie krwinek czerwonych (OB)** – związane jest ze zwiększoną stężeniem białka ostrej fazy – fibrynogenu. Łączy się on z erytrocytami, powodując ich rulonizację
- **Podwyższone ciśnienie i tętno**
- **Zmniejszona potliwość** z powodu redystrybucji krwi do narządów wewnętrznych
- **Drgawki, dreszcze, anoreksja, senność, złe samopoczucie**
- **Bakteriemia, posocznica, ropnica, toksemia** – opisane w dalszej części działa

4.1.3 Drogi szerzenia się zapalenia

Zapalenie może szerzyć się w ustroju od ogniska pierwotnego drogą:

- 1) **Naczyń krwionośnych** - przenoszenie czynnika zapaleniotwórczego drogą krwi jest bardzo częste
 - **Tętnicami** – zapalenie ściany tętnic powstaje od zewnątrz za pośrednictwem naczyń odżywcznych, lub od wewnętrznych przez zakażone zatory zakrzepowe. Zapalenie tą drogą rozprzestrzenia się głównie do wątroby, płuc i szpiku.
 - **Żylami** – cienkość ścian żył, powolniejszy prąd krwi i częste powstawanie zakażonych zakrzepów przyściennych ułatwiają rozwój zapalenia tą drogą, np.:
 - wielogniskowe zapalenie wątroby może powstać na skutek ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, za pośrednictwem żył krejkowych i żyły wrotnej
 - ropne zapalenie migdałków i tkanek około migdałkowych mogą spowodować zapalenie żyły szyjnej wewnętrznej oraz ropnie w płucach
- 2) **Naczyń limfatycznych** – czynnik szerzy się szybko, zajmuje węzły chłonne, powiększając je.
- 3) **Przewodami** – sposób szerzenia zapalenia głównie dróg moczowych, żółciowych i trzustkowych, oskrzeli, przewodów gruczołowych oraz ślinianek (zwłaszcza przyusznicy). Stan zapalny może rozprzestrzeniać się:
 - **Wstępującą** – często spotykany, wstępnie szybko i wcześnie, tam gdzie jest utrudniony odpływ moczu, żółci, wydzielin z oskrzeli lub ślinianek
 - **Zstępującą**
- 4) **Bezpośredniego kontaktu** – szerzenie zapalenia na tkanki graniczące z ogniskiem zapalnym np.:
 - przejście ropnia wątroby przez przeponę do jamy opłucnej lub osierdzia
 - przejście ropnia nerki do tkanki tłuszczowej pozaotrzewnowej
 - ropne zapalenie ucha środkowego może prowadzić do zapalenia opon MR
 - wywołanie stanu zapalnego w tkankach otaczających ognisko martwicze

Zależnie od zdolności zarazków i możliwości obrony ustroju przerzutowane ogniska zapalne mogą powstać drogą krwi lub limfy równocześnie w licznych tkankach i narządach. Ważne jest też miejsce wtargnięcia drobnoustroju np. dwojka rzeżączki, wnikając do błony śluzowej cewki moczowej i wywołując jej ropne zapalenie, natomiast dostając się do krążenia powoduje zapalenie zastawek lewej połowy serca.

4. Zapalenia

4.1.4 Komórki biorące udział w zapaleniu

- **Komórki krążące w łożuśku naczyniowym**
 - Granulocyty obojętnochłonne
 - Granulocyty kwasochłonne
 - Granulocyty zasadochłonne
 - Monocyty / makrofagi
 - Limfocyty
 - Płytki krwi
- **Komórki tkanki łącznej**
 - Komórki tuczne
 - Fibroblasty
 - Miofibroblasty
 - Makrofagi osiadłe
 - Limfocyty
- **Elementy macierzy zewnątrzkomórkowej**
 - Błona podstawną
 - Włókna kolagenowe
 - Włókna sprężyste
 - Proteoglikany
 - Glikoproteiny

4.2 Nomenklatura zapaleń

Zapalenia tkanek i narządów określamy końcówką „*-itis*”. Większa część określeń zapaleń nosi pełne nazwy greckie np. zapalenie mózgu to *encephalitis*, zapalenie żołądka – *gastritis*, zapalenie nerki – *nephritis*, czyli mamy grecki rdzeń + końcówka „*-itis*”. Nowożytnie poznane zapalenia określane są **łacińskim rdzeniem + końcówką „-itis”** np. zapalenie wyrostka robaczkowego – *appendicitis*, a zapalenie dziąseł – *gingivitis*. Występują też wyjątki w nazewnictwie: *pneumonia* (zapalenie płuc), *angina* (zapalenie pierścienia tkanki limfatycznej gardzieli), *tuberculosis* (gruźlica), *panaritium* (zastrzał) itp. Często w nazewnictwie dodajemy przedrostki do nazwy zapalenia, m.in.:

Przedrostek	Użycie	Przykłady
Poly-	Zmiany zapalne występujące w kilku lub wielu odcinkach tego samego układu narządowego lub tkankowego	Polymyositis – zapalenie wielomięśniowe Polyarthritis – zapalenie obejmujące wiele stawów
Mono -	Zmiany zapalne obejmują tylko jeden narządz	Monoarthritis – zapalenie jednego stawu
Leuco - / Polio-	Zmiany zapalne w OUN	Leucoencephalitis, poliomielitis – zapalenie białej istoty rdzenia
Peri-	Zmiany zapalne rozwijające się naokoło niektórych narządów lub w ich torebce	Periappendicitis – stan zapalny wokół wyrostka Perihepatitis – stan zapalny w torebce wątroby
Para-	Zmiany zapalne występujące w otoczeniu niektórych narządów	Parametritis – stan zapalny wokół macicy Paranephritis – stan zapalny w otoczeniu nerki

Polskie nazwy zapaleń posiadają słowo „**zapalenie**” oraz nazwę narządu. Dodatkowo mogą zawierać określenie procesu zapalnego dotyczące: **czasu, morfologii przez słowem „zapalenie”**.

4.3 Klasyfikacja zapaleń

Zapalenia dzielimy ze względu na:

- **Czas trwania**
 - Zapalenie ostre – trwa do 4 tygodni
 - Zapalenie podostre – trwa od 4 do 6 tygodni
 - Zapalenie przewlekłe – trwa więcej niż 6 tygodni
- **Czynnik etiologiczny**
 - Zapalenie bakteryjne, wirusowe, toksyczne, pourazowe, martwicze
- **Dominującą zmianę morfologiczną**
 - Zapalenie uszkadzające, wysiękowe, wytwarzające

4. Zapalenia

4.4 Zapalenie ostre

Jest to proces zapalny trwający poniżej 4 tygodni. Stanowi natychmiastową wczesną reakcję na uszkodzenie, której celem jest dostarczenie leukocytów do miejsca uszkodzenia. Leukocyty eliminują szkodliwe drobnoustroje i inicują rozkład martwicznych tkanek. Obejmuje dwa typy zmian:

- **zmiany naczyniowe**
 - zaburzenia średnicy naczynia
 - wzrost przepływu krwi
 - zwiększenie przepuszczalności ściany naczynia – powstanie obrzęku i następowego wysięku
 - pobudzenie adhezji leukocytów oraz ich migracji do ogniska zapalnego
- **zmiany komórkowe**
 - emigracja leukocytów z krążenia, ich kumulacja w ognisku zapalnym
 - aktywizacja komórek zapalnych (szczególnie neutrofilów)

4.4.1 Przyczyny zapalenia ostrego

- **Infekcje** (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze) – najczęstsza przyczyna
- **Urazy** (oparzenia, odmrożenia, napromieniowanie, zatrucie, uraz tępy, uraz przenikający)
- **Martwica tkanek** (np. z powodu niedokrwienia)
- **Ciała obce** (odłamki, odpryski, drobiny kurzu, szwy, złogi kryształów)
- **Reakcja immunologiczna** (tzw. reakcje nadwrażliwości)

4.4.2 Rozpoznanie czynników zapaleniotwórczych

Fagocyty, komórki dendrytyczne, komórki śródbłonkowe wyczuwają czynniki chorobotwórcze oraz substancje wydzielane przez komórki martwicze. Proces rozpoznania czynników zachodzi za pośrednictwem receptorów:

- **Receptory Toll-podobne (TLR)** – rozpoznają produkty bakteryjne (endotoksyny, bakteryjne DNA) oraz inne czynniki chorobotwórcze. Znajdują się na błonie komórkowej, endosomach, gdzie wykrywają drobnoustroje pozakomórkowe i pochłonięte, a także na innych cytoplazmatycznych lub błonowych receptorach. Rozpoznając patogen aktywują czynniki transkrypcji oraz stymulując produkcję białek (mediatorów stanu zapalnego, cytokin przeciwwirusowych).
- **Inflamason** – wielobiałkowy kompleks enzymatyczny rozpoznający produkty komórek martwiczych np. kwas moczowy, pozakomórkowy ATP, kryształy cholesterolu, wolne kwasy tłuszczyzne. Jego aktywizacja powoduje uaktywnienie kaspazy-1, która rozcina prekursorowy fragmenty interleukiny IL-1 β na formy biologicznie czynne. Cytokina ta jest ważnym mediatorem zapalenia ostrego – rekrutuje leukocyty, biorące udział w fagocytozie oraz uprzędzaniu ogniska martwiczego. Nadmierna aktywność inflamasonu może występować w:
 - **Chorobie stawów (dna moczanowa)** – odkładanie kryształków moczanu, które pochłaniane przez fagocyty aktywują interleukinę
 - **Arteriosklerozie** – odkładanie kryształków cholesterolu w ścianach naczyń
 - **Cukrzycy typu 2** na tle otyłości

4.4.3 Fazy zapalenia ostrego – wyróżniamy fazę zmian naczyniowych i fazę procesów komórkowych.

I. Zmiany naczyniowe

W pierwszym momencie podniesiona zapaleniotwórcza wywołuje skurcz tętniczek (efekt działania nagłego wyrzutu adrenaliny), przez co tkanka blednie. Po 2-3 minutach tętniczki i naczynia włosowate rozszerzają się (przez działanie mediatorów chemicznych, np. histaminy). Obserwowane miejsce staje się zaczerwienione oraz cieplejsze w następstwie wzmożonego napływu krwi (przekrwienie czynne).

Wzrasta ciśnienie hydrostatyczne krwi w kapilarach i żyłkach, co wymusza wzmożoną filtrację osocza

4. Zapalenia

przez ścianę naczynia do tkanek. Powstaje przesiąk zawierający niewielkie ilości białek osoczowych. Krew gęstnieje, a drobne żyły kurczą się. Przepływ w naczyniach zwalnia wskutek utrudnionego odpływu, a nawet zatrzymuje się. W warunkach zastoju erytrocyty układają się w rulony, predysponując powstanie zakrzepów przyściennych, a leukocyty (głównie neutrofile) ulegają marginalizacji i przywierają do śródbłonka. Dzięki zdolności do diapedezji i chemotaksji, przechodzą przez śródbłonek do ogniska zapalnego. Wzrasta przepuszczalność ścian naczyń i powstaje wysięk.

Przyczynami zwiększenia przepuszczalności naczyń są:

- ✓ zwiększone ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach
- ✓ spadek w naczyniach i wzrost w przestrzeni pozanaczyniowej ciśnienia onkotycznego
- ✓ zaburzenia śródbłonka naczyniowego
 - **niedotlenienie** śródbłonka naczyń (z powodu zastoju przepływu)
 - **uszkodzenie** komórek śródbłonka przez przyleganie leukocytów i płytek krwi
 - **martwica i oddzielenie się** komórek śródbłonka
 - działanie na naczynia **mediatorów zapalenia** np. histamina i serotonina prowadzą do skurcza komórek śródbłonka i powstania szczelin w ścianie żyłek
 - **toksyczne związki tlenu oraz enzymy proteolityczne** wydzielone przez leukocyty, uszkadzają śródbłonek
 - **wzmożona transcytoza** leukocytów
 - **wzmożona przepuszczalność nowo utworzonych naczyń**, w których śródbłonek nie jest wystarczająco zróżnicowany

II. Procesy komórkowe

Polegają głównie na rekrutacji i aktywacji leukocytów, które pochłaniają czynniki uszkadzające, unicestwiają drobnoustroje oraz eliminują tkankę martwiczą i ciała obce. Leukocyty mogą też niszczyć samą tkankę i powodować przejście zapalenia ostrego w przewlekłe.

• **Rekrutacja leukocytów** – proces przechodzenia leukocytów ze światła naczynia do tkanek okołonaczyniowych, który można podzielić na następujące etapy:

1. **Marginalizacja i toczenie się leukocytów** – fizjologicznie elementy morfotyczne krwi płyną w jej centralnym strumieniu. Jednak w zapaleniu, gdzie dochodzi do zaburzenia hemodynamiki płynów, zostają one wypchnięte na obwód, gromadzą się w pobliżu ściany naczynia i osiadają na śródbłonku naczyniowym. **Zatem marginalizacja to gromadzenie się leukocytów w pobliżu ściany naczynia**. Tam dzięki pomocy cząsteczek adhezyjnych (selektyn), luźno przywierają do śródbłonka i następnie **toczą się** po jego powierzchni. W warunkach prawidłowych ilość selektyn wewnętrznych jest niewielka. Po zadziałaniu swoistych mediatorów ich liczba rośnie. Mechanizm ten zapewnia określona swoistość wiązania, ograniczoną do miejsc, w których doszło do uszkodzenia tkanki.
2. **Adhezja** – etap ścisłego przylegania leukocytów do śródbłonka, gdzie leukocyt pełza między jego komórkami i przenika przez błonę podstawną naczynia. Jest to możliwe dzięki związaniu się białek (integryny) na powierzchni leukocytów z receptorami z grupy immunoglobulin (VCAM-1, ICAM-1) na powierzchni śródbłonka. W warunkach fizjologii integryny znajdują się na powierzchni leukocytów, lecz nie łączą się z receptorami. Dzieje się to wyłącznie w momencie jego aktywacji przez czynniki chemotaktyczne (chemokiny – cytokiny wydzielane w miejscu zakażenia, które „wabią” leukocyty).

4. Zapalenia

3. **Przechodzenie** – migracja leukocytów przez ścianę naczynia, przeciskanie pomiędzy jego komórkami w miejscach wiązań międzykomórkowych. Dochodzi do wynaczynienia leukocytów, czyli tzw. **diapedezy**. Aby przejść przez błonę podstawną naczyń wydzielają one kolagenazy. Proces ten zachodzi głównie w żyłkach krążenia układowego oraz krążenia płucnego. Chemokiny oraz cząsteczka adhezyjna CD31 (znajdująca się na powierzchni leukocytów) pobudzają ten proces.
4. **Chemotaksja** – po opuszczeniu łożyska naczyniowego leukocyty migrują zgodnie z gradientem chemicznym w kierunku miejsca uszkodzenia. Działanie chemotaktyczne wykazują substancje egzogenne oraz endogenne:
 - rozpuszczalne produkty komórek bakteryjnych
 - cytokiny (głównie chemokiny)
 - składowe układu dopełniacza (zwłaszcza C5)
 - metabolity kwasu arachidonowego (zwłaszcza LTB4)

Leukocyty poruszają się za pomocą wysuwanych pseudopodiów kotwiczących w macierzy pozakomórkowej i pociągających komórkę w odpowiednim kierunku. Rodzaj migrujących leukocytów zależy od czasu trwania reakcji zapalnej oraz rodzaju bodźca. **Na ogół w ciągu pierwszych 6-24 godzin w nacieku przeważają neutrofile, zastępowane następnie (po upływie 24-48 godzin) przez monocyty (makrofagi).** Dzieje się tak, ponieważ neutrofile są najbardziej czułe na cheomokinę i najmocniej przylegają do cząsteczek adhezyjnych. Ich spadek liczebności wynika z czasu przeżycia. Po przejściu przez łożysko naczyniowe neutrofile żyją 24-48 godzin, po czym ulegają apoptozie. Istnieją też wyjątki od tej reguły:

- przy zakażeniu pałeczką ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) neutrofile utrzymują się w nacieku przez kilka dni
- w zakażeniach wirusowych najpierw pojawiają się limfocyty
- w reakcjach nadwrażliwości oraz zakażeniach pasożytniczych – eozynofile.

- **Aktywacja leukocytów** – po rekrutacji leukocytów do miejsca zapalenia muszą zostać one aktywowane. Bodźcami aktywacji są m.in. drobnoustroje, produkty martwych tkanek oraz mediatory zapalne. Na ten proces składa się:

1. **Fagocytoza** – zachodzi w trzech etapach:

- rozpoznanie i związanie cząsteczki docelowej przez makrofaga lub mikrofaga
- wchłonięcia cząstki z utworzeniem wakuoli fagocytarnej (fagosomu)
- neutralizacji i rozkładu pochłoniętego materiału przez przyłączenie lizosomu do wakuoli fagocytarnej (wytworzenie fagolizosomu)

Proces ten może zostać ułatwiony przez **opsoniny**, które otaczają drobnoustroje. Zaliczamy do nich przeciwciała z klasy G (IgG), składniki dopełniacza, białko C-reaktywne oraz lektyny.

2. **Wewnętrzkomórkowe niszczenie fagocytowanych drobnoustrojów i martwych komórek** – w fagolizosomie uwolnione zostają enzymy lizosomalne oraz enzymy lityczne pochodzące z degranulacji ziarnistości leukocytu. Skutkują zabiciem drobnoustroju za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów:

- **Mechanizm tlenowy** – podczas fagocytozy dochodzi do tzw. „wybuchu tlenowego”, stymulującego powstanie reaktywnych form tlenu (RFT) – głównie jonusa nadtlenkowego. Podlega on samoistnej dysmutacji do nadtlenku wodoru. Sam H_2O_2 w fagolizosomie nie wystarcza do skutecznego zabicia bakterii. Konieczne jest współdziałanie mieloperoksydazy (MPO) pochodzącej z ziarnistości granulocytów. MPO w obecności anionu chlorkowego tworzy rodnik podchlorawny ($HOCl^+$). **Układ H_2O_2 -MPO-HOCl jest najsilniejszym systemem bakteriobójczym granulocytów.**

4. Zapalenia

- **Mechanizm beztlenowy** – polega na działaniu białek (zasadowych) ziarnistości granulocytów. Są to:
 - Białko kationowe ziarnistości granulocytów – degradowało fosfolipidy głównie osłonek bakteryjnych
 - Lizozym – trawi glikopeptydowe komponenty otoczki bakterii
 - Białko kationowe eozynofilów – słabo oddziałuje na bakterie, silnie działa na pasożyty
 - Defenzyne kationowe – zabijają bakterie nisząc ich błony
 - Enzymy lizosomalne
 - Aktywne formy tlenu
 - Pochodne kwasu arachidonowego (prostaglandyny i leukotrieny)

3. Uwalnianie substancji niszczących pozakomórkowe drobnoustroje – leukocyty wydzielają również składniki ziarniste (w tym enzymy np. elastazę), które niszczą drobnoustroje pozakomórkowe i tkanki martwe. Wydzielają je one za pośrednictwem następujących mechanizmów:

- pozostawienia przez jakiś czas otwartej wakuoli fagocytarnej przed całkowitym zamknięciem fagolizosomu
- zetknięcia z materiałem trudnym do wchłonięcia - nieudane próby fagocytozy powodują aktywację leukocytów i uwolnienie enzymów lizosomalnych do środowiska tkankowego
- uszkodzenia błony fagolizosomu

4. Wytwarzanie mediatorów potęgujących reakcję zapalną oraz rekrutujących i aktywujących leukocyty

Wiele granulocytów obumiera w czasie walki z bakteriami, ulegając apoptozi. Są one usuwane przez drenaż limfatyczny lub sfagocytowanie przez makrofagi. Nagromadzenie obumarłych i obumierających leukocytów zmieszanych z enzymami uwolnionymi z ich ziarnistości, martwymi komórkami, bakteriami i toksynami bakteryjnymi tworzy ciągnący się, lepki, żółty płyn zwany **ropą**.

NET (zewnętrzkomórkowe pułapki tworzone przez neutrofile) – proces, w którym neutrofile wyrzucają z siebie „sieć” mającą na celu wyłapywanie patogenów. Zbudowana jest ona z białek (peptydów i enzymów przeciwbakteryjnych) uwolnionych z ziarnistości granulocytów oraz chromatyny związanej z histonami (pochodzącymi z jądra komórkowego oraz mitochondriów). Dzięki takim „pułapkom” w miejscu infekcji dochodzi do nagromadzenia znacznej ilości substancji przeciwbakteryjnych. **NEToza nie jest formą apoptozy**, gdyż brak tu aktywności układu kaspaz. W momencie uwalniania siatki z DNA neutrofil traci DNA i dużą część cytoplazmy, a zarazem w dużym stopniu narusza ciągłość błony komórkowej, co skutkuje jego śmiercią.

4.4.4 Mediatorzy zapalenia

Pośredniczą w reakcji zapalnej. Dzielimy je na mediatorzy pochodzenia komórkowego oraz osoczowego.

Mediatorzy pochodzenia komórkowego – wytwarzane są przez makrofagi tkankowe, komórki tuczne, komórki śródbłonkowe oraz leukocyty rekrutowane z krwioobiegu do miejsca zapalenia. Mogą być wydzielane od razu po wytworzeniu lub zgromadzone w ziarnistościach płytek krwi i leukocytów. Mediatorzy zgromadzone w ziarnistościach są wydzielane szybko, ponieważ nie wymagają czasu na syntezę „de novo”. W produkcji niektórych związków komórki współpracują przekazując sobie półprodukty. Do tej grupy mediatorów zaliczamy:

4. Zapalenia

	Mediator	Pochodzenie	Działanie
Zawarte w ziarnistościach	Histamina	Mastocyty, bazofile, płytki krwi	Rozkurcz naczyń, zwiększoną przepuszczalność naczyń, aktywacja komórek śródbłonka
	Serotoninina	Płytki krwi, mastocyty	Skurcz naczyń, regulacja motoryki jelit
	Enzymy lizosomalne	Leukocyty	Podtrzymują uszkodzenie tkanki - nasilając odczyn zapalny, zabijają drobnoustroje
Utworzone „de novo”	Prostaglandyny	Mastocyty, leukocyty, komórki śródbłonka, płytki	Rozkurcz naczyń, ból, gorączka
	Leukotrieny	Mastocyty, leukocyty, komórki śródbłonka, płytki	Zwiększoną przepuszczalność naczyń, chemotaksja, adhezja, aktywacja leukocytów
	Lipoksyny	Przekształcenie leukotrienów	Hamowanie procesu zapalonego, chemotaksji oraz adhezji
	PAF ¹	Leukocyty, mastocyty	Rozkurcz naczyń, chemotaksja, adhezja i aktywacja leukocytów, biorą udział w wybuchu oksydacyjnym, wpływają na przepuszczalność naczyń
	RFT ²	Leukocyty	Zabijanie drobnoustrojów, uszkodzenie tkanek
	Tlenek azotu	Śródbłonek, makrofagi	Relaksacja mięśniówki gładkiej naczyń, zabijanie drobnoustrojów, przeciwdziałanie aktywacji płytek, hamuje rekrutację leukocytów w ognisku zapalnym
	Cytokiny (TNF, IL-1, IL-6)	Makrofagi, śródbłonek, mastocyty	Miejscowe - aktywacja śródbłonka (ekspressoja cząsteczek adhezyjnych); Uogólnione - gorączka, zaburzenia metaboliczne, wstrząs
	Chemokiny	Leukocyty, aktywowane makrofagi	Chemotaksja, aktywacja leukocytów

¹PAF – czynnik aktywujący płytki

²RFT – reaktywne formy tlenu

Mediatorzy pochodzenia osoczowego – są produkowane w wątrobie. Krążą fizjologicznie we krwi w postaci nieaktywnej. Występują liczne specyficzne i niespecyficzne aktywatory, które posiadają analogiczny antyaktywator, aby zachować stan równowagi. Zaliczamy do nich:

Mediator	Pochodzenie	Działanie
Dopełniacz C3a, C5a, C3b	Osocze (produkcja w wątrobie)	Chemotaksja i aktywacja leukocytów, zabijanie drobnoustrojów, rozkurcz naczyń, stymulacja mastocytów
Kininy		Zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń, skurcz mięśni gładkich, rozkurcz naczyń, ból
Proteazy aktywowane podczas krzepnięcia		Aktywacja śródbłonka, rekrutacja leukocytów
Układ fibrynowy		Wzrost przepuszczalności naczyń, rozszerzenie naczyń

4.4.4.1 Rola mediatorów w różnych reakcjach zapalenia

Składowa zapalenia	Mediatorzy
Rozszerzenie naczyń	Prostaglandyny, tlenek azotu, histamina
Wzrost przepuszczalności naczyń	Histamina i serotoninina, C3a, C5a, bradykinina, PAF, leukotrieny C ₄ , D ₄ , E ₄
Chemotaksja, aktywacja leukocytów	TNF, IL-1, chemokiny, C3a, C5a, leukotrien B4, produkty bakteryjne
Gorączka	IL-1, TNF, prostaglandyny
Ból	Prostaglandyny, bradykinina
Uszkodzenie tkanek	Enzymy lizosomalne leukocytów, RFT, tlenek azotu

4. Zapalenia

4.4.5 Zejście zapalenia ostrego

Konsekwencje zapalenia ostrego zależą od charakteru oraz intensywności uszkodzenia, rodzaju uszkodzonej tkanki oraz zdolności organizmu do inicjacji reakcji obronnej. Wyróżniamy:

- **Rozejście** – pełne wygojenie bez pozostawienia śladów morfologicznych (tkanka wraca pod względem histologicznym i czynnościowym do stanu sprzed uszkodzenia). Występuje, jeżeli czynnik zapaleniotwórczy został całkowicie zneutralizowany oraz działał krótko, a uszkodzenia tkanek są niewielkie. Dochodzi do uprątnienia ogniska zapalnego przez neutrofile i makrofagi oraz rozplemu komórek rezerwowych. Tworzą się odrosty.
- **Bliznowacenie lub włóknienie** – następstwo rozległego uszkodzenia tkankowego lub procesu zapalnego w tkankach niezdolnych do regeneracji. Dochodzi do uprątnienia ogniska zapalnego oraz organizacji (rozplemu włóśniczek, fibroblastów i miofibroblastów), z wytworzeniem blizny łącznotkankowej. Jest to proces naprawy.
- **Progresja do zapalenia przewlekłego** – występuje w przypadku utrzymywania się czynnika zapaleniotwórczego i stałego uszkadzania tkanek. Neutrofile nie zdołały usunąć czynnika uszkadzającego.

4.5 Zapalenie przewlekłe

Jest to proces zapalny o długim czasie trwania (powyżej 6 tygodni), w którym jednocześnie zachodzi aktywne zapalenie, uszkodzenie tkanek oraz ich gojenie. W przeciwieństwie do zapalenia ostrego, charakteryzującego się zmianami wysiękowymi, naczyniowymi, obrzękiem i naciekami neutrofilowymi. Zapalenie przewlekłe cechują:

- nacieki z komórek jednojądrowych – makrofagów, limfocytów i plazmocytów
- niszczenie tkanek związane głównie z obecnością komórek zapalnych
- naprawa z tworzeniem nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) i włóknieniem (zmiany wytwarzające) – dochodzi do rozplemu fibroblastów i komórek naczyń włosowatych szczególnie na obwodzie ogniska zapalnego, które w ten sposób zostaje odgraniczone od otaczających go tkanek nieuszkodzonych.

4.5.1 Przyczyny zapalenia przewlekłego:

- **progresja zapalenia ostrego** w przypadku, kiedy czynnik zapaleniotwórczy nie może zostać zneutralizowany lub występuje zaburzenie gojenia np. owrzodzenie trawienne dwunastnicy
- **przewlekłe zakażenia** (wirusowe, grzybicze, śródmiąższowe choroby płuc)
- **reakcje immunologiczne:**
 - choroby nadwrażliwości głównie typu IV (późnego)
 - choroby autoimmunologiczne np. RZS, nieswoiste zapalenie jelit, łuszczyca
 - reakcje alergiczne np. astma oskrzelowa
- **przedłużona ekspozycja na substancje potencjalnie toksyczne** np. pylica krzemowa, podwyższone stężenie lipidów osoczowych prowadzących do miażdżycy

4.5.2 Komórki i mediatory zapalenia przewlekłego

- ✓ **Makrofagi** – czyli monocyty, które opuściły łożysko naczyniowe. Fizjologicznie występują w tkance łącznej oraz tworzą skupiska w tkankach i narządach:
 - w wątrobie tworzą tzw. komórki Browicza–Kupffera
 - w śledzionie oraz węzłach chłonnych – histiocity zatokowe
 - w OUN – komórki mikrogleju
 - w płucach – makrofagi pęcherzykowe / komórki vad serca

Razem tworzą tzw. układ siateczkowo-śródbłonkowy, który w wyżej wymienionych narządach wychwytuje materiał cząsteczkowy, mikroorganizmy oraz starzejące się komórki.

4. Zapalenia

Do funkcji makrofagów zaliczamy:

- pochłaniają i eliminują drobnoustroje lub martwe tkanki
- zapoczątkowują naprawę tkanek oraz biorą udział w procesie bliznowacenia i włóknienia
- wydzielają mediatory zapalne – TNF, IL-1 oraz eikozaonoidy
- prezentują抗原 to limfocytom T i odpowiadają na sygnały z komórek T

- ✓ **Limfocyty** – aktywowane są w procesach immunologicznych oraz nieimmunologicznych. Są mediatorami zapalenia. Migrują z naczyń do ogniska zapalnego, dzięki działaniu chemokin oraz cząsteczek adhezyjnych. W tkankach limfocyty B przekształcają się w plazmocyty - wydzielające przeciwciała, natomiast limfocyty T produkują cytokiny (TNF-γ, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17).
- ✓ **Eozynofile** – występują w ogniskach zapalenia przewlekłego toczącego się wokół pasożytów lub w trakcie reakcji immunologicznych IgE-zależnych. Zachowują zdolność do fagocytozy. Migrują do ogniska zapalnego za pomocą cząsteczek adhezyjnych oraz specyficznych chemokin (eotaksyny). Ziarnistości eozynofilii zawierają **główne kationowe białko zasadowe (MBP)**, które działa toksycznie na pasożyty, a także enzymy np. elastazę, katalazę oraz histaminazę.
- ✓ **Komórki tuczne** – są to osiadłe w tkance łącznej bazofile. Biorą udział w zapaleniu ostrym oraz przewlekłym. W swych ziarnistościach zawierają histaminę, serotoninę, heparynę, metabolity kwasy arachidonowego oraz czynniki chemiczne (ECF, NCF).

4.6 Porównanie zapalenia ostrego i przewlekłego

Cecha	Zapalenie ostre	Zapalenie przewlekłe
Dominując zmiana morfologiczna	Zmiany wysiękowe – zwiększoną przepuszczalność naczyń, wysięk surowiczy, odkładanie włóknika w miejscu uszkodzenia	Zmiany wytwórcze – proliferacja fibroblastów i komórek śródbłonka
Dominujący typ komórki	Najpierw neutrofile, później monocyty i limfocyty	Limfocyty, komórki plazmatyczne, makrofagi, rzadko neutrofile
Mediatorzy	Główne egzogenne (bakteryjne), histamina, serotoninina, prostaglandyny, proteazy, układ kinin, dopełniacz, układ krzepnięcia	Limfokininy: czynnik hamujący migrację makrofagów, czynniki chemiczne, czynnik mitogenny limofytów
Swoistość reakcji	Odczyn wywołany przez wszystkie czynniki zapaleniotwórcze	Reakcja komórkowa nieswoista, wywołana przez reakcje immunologiczne typu komórkowego
Czas trwania	Krótki (do 4 tygodni)	Długi (powyżej 6 tygodni)
Zejście	Zwykle całkowite, bez powikłań	Długotrwałe, zwykle pozostawia rozległe bliznowacenia

4. Zapalenia

4.7 Bakteriemia, toksemia, posocznica (sepsa), ropnica

Bakteriemia – stan obecności bakterii we krwi, **bez towarzyszących objawów chorobowych**. Bakterie nie rozmnażają się, układ odpornościowy nosiciela jest sprawny. Może mieć charakter:

- przejściowy (incydentalny) – występuje podczas przedostania się bakterii z fizjologicznych siedlisk do łożyska naczyniowego, np. podczas mycia zębów
- stały – występuje u chorych z zaburzeniami odporności. Droboustroje nie zostają całkowicie usunięte z krwi i kolonizują tkanki wchodzące w stały kontakt z kwiąą np. zastawki serca, cewniki naczyniowe. Może być podstawą do rozwoju posocznicy.
- okresowy (nawracający)

Toksemia – stan, w którym toksyny bakteryjne, a nie bakterie, dostają się do krwi. Przykładami są błonica i tężec.

Posocznica (sepsa) – zespół objawów klinicznych wywołanych wpływem wysoce zjadliwych patogenów, bądź ich toksyn na narządy. Droboustroje dostają się do krwioobiegu bezpośrednio przez uszkodzone naczynie, lub drogą naczyń chłonnych. Tam (w przeciwieństwie do bakteriemii) rozmnażają się i wywołują objawy chorobowe, a nawet skutkują śmiercią. W zależności od wieku jest najczęściej wywoływana przez:

Grupa	Patogen wywołujący posocznice
Noworodki	<ul style="list-style-type: none">• <u>Bakterie Gram-ujemne</u>: <i>E. Coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>• <u>Bakterie Gram-dodatnie</u>: <i>Streptococcus grupy B</i> (<i>S. agalactiae</i>), <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>• Grzyby: <i>Candida</i>
Dzieci starsze	<ul style="list-style-type: none">• <u>Bakterie Gram-dodatnie</u>: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>• <u>Ziarenkowce Gram-dodatnie</u>: <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Listeria</i>, <i>Neisseria</i>
Dorośli	<ul style="list-style-type: none">• <u>Pałeczki Gram-ujemne</u>: <i>Enterobacteriae</i>, <i>Pseudomonas</i>

W badaniu pośmiertnym osoby zmarłej na sepsę stwierdza się makroskopowo:

- ✓ pierwotne ognisko zakażenia
- ✓ zakrzepowe zapalenie żył drenujących okolicę ogniska zakażenia
- ✓ obrzmienie, przekrwienie i odczyn zapalny węzłów chłonnych z martwicą grudek chłonnych
- ✓ zakrzepowe zapalenie naczyń chłonnych
- ✓ obrzmienie septyczne śledziony - narząd miękki, rozpływny, powiększony, grudki obrzmiałe
- ✓ DIC
- ✓ skazy krvotoczna skóry, błon śluzowych i surowiczych, nadnerczy
- ✓ żółtaczkę
- ✓ przyćmienie miąższowe i stłuszczenie narządów wewnętrznych,
- ✓ ogniska martwicze i obrzęk toksyczny wątroby
- ✓ zapalenie mięśnia sercowego
- ✓ upośledzenie czynności szpiku z ogniskami martwicy toksycznej
- ✓ szybko postępujący rozkład gnilny
- ✓ czerwone podbarwienie wsierdzia

Ropnica – rodzaj posocznicy, w której wysoce zjadliwe bakterie osiedlają się w różnych narządach, tworząc liczne i na ogół drobne „**ropnie przerzutowe**”. Mogą one lokalizować się w płucach, mięśniu sercowym, wątrobie, mózgu, skórze, tkance podskórnej, śledzionie, nerkach.

4. Zapalenia

4.8 Klasyfikacja morfologiczna zapaleń

W każdym zapaleniu współistnieją trzy zmiany morfologiczne: **uszkodzenie, wysiękanie i rozplem**. Zależnie od przewagi jednej zmiany nad dwiema pozostałymi, zapalenia dzielimy na **uszkadzające, wysiękowe oraz wytwarzające**.

Zapalenia uszkadzające

Przewaga zmian uszkadzających (przyćmienie miaższowe, zmiany wodniczkowe, stłuszczenie, martwica) nad zmianami wysiękowymi oraz rozplemowymi. Zwykle występuje w mięśniu sercowym i wątrobie, dlatego zwana jest także **zapaleniem miaższowym**. Przebieg i zejście zapalenia uszkadzającego zależą od stopnia i rozległości uszkodzenia oraz lokalizacji zmiany. Może ono ustępować bez pozostawienia śladu lub być przyczyną obszernego włóknienia. Najczęstszymi przyczynami tego typu zapalenia są:

- toksyny bakteryjne – toksyna botulinowa wywołuje w mięśniu sercowym liczne zmiany wsteczne, w tym martwicę włókien. Towarzyszą im obrzęki, krwinkotoki i nacieki neutrofilowe.
- wirusy – choroba Heidnego-Medina uszkadzająca komórki nerwowe przednich rogów rdzenia kręgowego oraz wirusowe zapalenie wątroby powodujące martwicę hepatocytów
- związki chemiczne

Zapalenie wysiękowe

Cechuje się przewagą wysięku nad uszkodzeniem i rozplemem. W przypadku niewielkiego uszkodzenia śródbrązka pojawia się wysięk surowiczy, w razie większego uszkodzenia w wysięku znajdują się: włókniak, neutrofile obojętnochłonne i erytrocyty. Zależnie od charakteru gromadzącego się wysięku zapalenia wysiękowe dzielimy na surowicze, włóknikowe, ropne, krvotoczne, zgorzelinowe oraz mieszane np. surowiczo-włókniakowe, włókniakowo-ropne itd.

Zapalenie surowicze

Cechuje się wysiękaniem przez ścianę naczynia płynu o gęstości $>1,016$ (surowica). Płyn ten zawiera albuminy, globuliny, śladowe ilości włókniaka oraz neutrofile. Stanowi **wykładnik niewielkiego nasilenia czynnika chorobotwórczego** np. delikatnego oparzenia. Może cofać się bez śladu lub stanowić fazę wstępную innych postaci zapalenia. Płyn może gromadzić się w jamach surowicznych, pęcherzykach płucnych, przestrzeni podpajęczynówkowej lub wydobywać się na powierzchnię błon śluzowych. Czasem do wysięku dochodzi domieszka erytrocytów (zapalenie surowiczo-krvotoczne). W skórze wysięk surowiczy unosi naskórek, tworząc pęcherz. Płyn surowiczy może ulec resorpcji lub trwając długo pobudzić rozplem tkanki łącznej powodując powstanie zrostów.

Zapalenie nieżytowe – podtyp surowicznego zapalenia błon śluzowych. Wysięk surowiczy miesza się ze śluzem wytwarzanym w nadmiernej ilości przez komórki kubkowe. W ostrej fazie zapalenia wysięk jest lepki i szklisty. Może podbiegać ropą. W zapaleniu przewlekłym błona śluzowa jest ścieńczała i wygładzona, bądź pogrubiała w zapaleniu nieżytowym przerostowym.

Zapalenie włókniakowe

Powstaje, gdy uszkodzenie bariery naczyniowej jest tak duże, że możliwe jest wynaczynienie fibrynogenu. Wysięk włókniakowy gromadzi się na powierzchni błon surowicznych, w świetle pęcherzyków płucnych, błonach śluzowych i rzadziej na powierzchni błon maziowych. Występując w nadmiarze na powierzchniach błon surowicznych, skutkuje powstaniem szmerów np. tarcie o siebie blaszek opłucnej lub osierdzia. Masy włókniaka odkładają się przeważnie w nasierdziu („**serce kosmate**”), opłucnej, otrzewnej, torebce wątroby i śledziony. W obrazie histologicznym tworzą one kwasochłonną sieć nitek, czasami amorficzny żel. Złogi włókniaka mogą być rozpuszczane przez enzymy neutrofilów lub plazminę (**rozejście**). Zwykle jednak dochodzi do jego **organizacji** i wytworzenia zrostów, bądź plam mlecznych. Zapalenie to dzielimy na powierzchowne i głębokie.

4. Zapalenia

- **Zapalenie włóknikowe powierzchowne** – włóknik osadza się na powierzchni błon śluzowych, tworząc delikatną błonkę. Może ona być łatwo zerwana, co powoduje krwawienia. Zapalenie goi się łatwo, bez blizny. Przykładem tego typu zapalenia jest **płatowe zapalenie płuc**
- **Zapalenie włóknikowe głębokie** – wyróżniamy dwa rodzaje tego typu zapalenia
 - ✓ rzekomobłoniaste (błonicowate) – włóknik przepaja martwiczo zmieniony powierzchowny podkład podłożu tkankowego (nabłonek powierzchowny i górna warstwa blaszki właściwej błony śluzowej). Tworzą się błony rzekome, po których usunięciu pozostaje płaski ubytek błony śluzowej – **nadżerka**. Ta postać zapalenia występuje w błonie śluzowej gardła, krtani, tchawicy, jelita grubego i końcowego odcinka jelita cienkiego. Często towarzyszy zakażeniom gronkowcowym oraz pacjentom na immunosupresji.
 - ✓ zestrupiające – występuje, gdy zapalenie włóknikowe zajmuje błonę śluzową i podśluzową. W obrębie ogniska zapalonego błona śluzowa obumiera i zostaje pokryta grubym nalotem włóknika (strupem). Martwa tkanka ze strupem ulega wydzieleniu, pozostawiając owrzodzenie (zapalenie wrzodziejące). Tego typu zmiany występują np. w układzie pokarmowym (błonie śluzowej jelit w durze brzusznym), oddechowym i moczowym. Zapalenie to goi się przez ziarninowanie, pozostawiając bliznę. Może skutkować perforacjami.

Zapalenie ropne

Zachodzi, kiedy w wysięku występuje bardzo duża liczba granulocytów obojętnochłonnych. Ropa stanowi gęstą, lepką ciecz, składającą się z neutrofilów, bakterii, ich toksyn, martwych komórek, enzymów proteolitycznych i rozpadłych tkanek. Jest przeważnie żółta. Zapalenie ropne wywołują bakterie ropotwórcze - dwoinka okrężnicy, dwoinka rzeżączki, promieniowce, pałeczka ropy błękitnej, gronkowce, *N. meningitidis*, *E. coli*, *H. influenzae*. W ropie nie ma włóknika, ponieważ ulega on degradacji enzymatycznej. Zapalenia ropne dzielimy na powierzchowne i głębokie oraz rozlane i ograniczone.

	Powierzchowne	Głębokie
Rozlane	ROPOTOK	ROPOWICA
Ograniczone	ROPNIAK	ROPIEŃ

- **Ropotok – zapalenie wysiękowe ropne powierzchowne rozlane**

Zapalenie ropne toczy się na powierzchni błon śluzowych, jam surowiczych i innych zamkniętych anatomicznie przestrzeni. Często występuje na powierzchni błon śluzowych górnych dróg oddechowych, dróg moczowych oraz w obrębie ucha środkowego. Przykładem jest ropne zapalenie błony śluzowej cewki moczowej w rzeążczce.

- **Ropniak – zapalenie wysiękowe ropne powierzchowne ograniczone**

Ropa gromadzi się w jamach surowiczych lub narządach jamistych (we wcześniej istniejących strukturach) np. w opłucnej, osierdziu, jajowodzie, pęcherzyku żółciowym, wyrostku, jamie macicy, miedniczce nerkowej (roponercze) lub komorach mózgu.

- **Ropowica – zapalenie wysiękowe ropne głębokie rozlane**

Ropa występuje w ścianie narządów lub w strukturach bogatych w luźną tkankę łączną np. ropowica wyrostka, pęcherzyka żółciowego, śródpiersia, mięśni szkieletowych, skórze. Początkową fazą ropowicy jest **cellulitis** – stan przed rozpłygnięciem się nacieku.

- **Ropień – zapalenie wysiękowe ropne głębokie ograniczone**

Zbiorowisko ropy występuje w sztucznie powstałej jamie wskutek zniszczenia przez enzymy proteolityczne fragmentu narządu mięszo-włosowego (**martwica rozpływna**), np. ropień mózgu, płuca, wątroby. Wyróżniamy 3 stadia rozwoju ropnia:

4. Zapalenia

1. **Nacieczenie ropne** – mediatory bakteryjne powodują zmiany w śródbłonku i umożliwiają wydobywanie się wysięku zapalnego bogatego w granulocyty obojętnochłonne
2. **Ropień niedojrzały** – uwolnione zostają enzymu oraz mediatory zapalne z rozpadłych neutrofilów. Powstaje ognisko zniszczenia, obrzeżone niezmienioną tkanką narządu
3. **Ropień dojrzały** – powstaje w chwili rozprzynięcia się ogniska zniszczenia

Na obwodzie ropnia dojrzałego dochodzi do rozplemu fibroblastów oraz naczyń. Tworzy się ziarnina, będąca barierą dla dalszego szerzenia się zakażenia. Z czasem ziarnina włóknienie i powstaje łącznotkankowa otoczka tzw. **błona ropotwórcza**. Warunkiem zejścia ropnia jest usunięcie z niego ropy. Może ulec ona samoistnej ewakuacji, jeżeli znajduje się on powierzchownie, lub enzymatycznemu strawieniu z pozostawieniem blizny (gdy ropień był nieduży), albo torbieli rzekomej (gdy był duży). Czasem głęboko zlokalizowany ropień lub ropniak przebija się samoistnie, tworząc kanał (**przetokę**) łączący go z powierzchnią skóry lub innym narządem. Pęknięcie ropnia skutkuje owrzodzeniem.

Zmiany ropne mają specyficzne nazwy zależne od ich lokalizacji:

Zastrzał – ropowica w skóry właściwej dystalnej części palca

Zanokcica – ropowica podminowująca paznokieć prowadząca do jego obumarcia i odpadnięcia

Czyrak – ropne zapalenie torebki włosia

Karbunkuł – konglomerat czyraków

Jęczmień – czyrak torebki rzęs

Zapalenie krwotoczne

Jeżeli w reakcji zapalnej dochodzi do przerwania ciągłości drobnych naczyń krwionośnych, zwykle żył, to w wysięku zapalnym znajduje się duża liczba erytrocytów. Ten typ zapalenia występuje w posocznicy meningokokowej, zapaleniu płuc w grypie, zakażeniach riketsjami oraz przy niektórych nowotworach złośliwych.

Zapalenie zgorzelinowe (posokowane)

Do martwiczej tkanki w ognisku zapalnym dostają się bakterie gnilne. Powstaje zgorzel (*rodzaje zgorzeli na stronie 14*). Zwykle masy zgorzelinowe mają konsystencję półpłynną. Z czasem jest zastępowany posoką. Przykładami tego typu zapalenia są zgorzelinowe zapalenie wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego oraz miazgi zębowej.

Zapalenie wytwórcze

Rodzaj zapalenia, w którym rozolem dominuje nad uszkodzeniem i wysiękaniem. Może wystąpić wkrótce po, lub po długim czasie od zadziałania czynnika uszkadzającego. Z tego powodu dzieli się je na **ostre** oraz **przewlekłe**.

Zapalenie wytwórcze ostre

Przykładem tego zapalenia jest ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, w którego przebiegu mnożą się komórki mezangium i śródbłonka, zmiany w tkance limfatycznej w przebiegu duru brzusznego oraz odczynowe zapalenie węzłów chłonnych.

Zapalenie wytwórcze przewlekłe

Dzieli się na zapalenie z:

- **rozplemem tkanki nabłonkowej** – np. brodawkowate rozrosty komórek naskórka o etiologii wirusowej (kłykiny kończyste), polipowate zapalenie błony śluzowej żołądka lub nosa.
- **rozplemem tkanki łącznej śródmiąższowej, z równoczesnym zanikiem komórek miąższowych** – np. marskość wątroby, włóknienie płuc, nerek, trzustki. Dochodzi do przewlekłego włóknienia oraz przebudowy architektoniki narządów.

4. Zapalenia

Zapalenie ziarniniakowe

Szczególny typ zapalenia wytwarzego przewlekłego. **Jest wyrazem udziału w procesie zapalnym reakcji nadwrażliwości typu późnego (IV).** Charakteryzuje się ogniskowym skupianiem tkanki złożonej z pobudzonych makrofagów, komórek nabłonkowatych, komórek olbrzymich, limfocytów, komórek plazmatycznych, fibroblastów oraz pączkujących naczyń – czyli tworzeniem ziarniniaka. Wyróżniamy:

- **ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe**, powstają:
 - w warunkach utrzymującej się odpowiedzi limfocytów T na niektóre drobnoustroje (np. krętek blady, prątek gruźlicy oraz niektóre grzyby). Makrofagi po pochłonięciu czynnika sprawczego prezentują抗原y limfocytom T, pobudzając je. Wydzielają one IL-2 (aktywującą kolejne limfocyty T) oraz interferon gamma – stymulujący makrofagi do przekształcenia się w:
 - komórki nabłonkowe – o obfitej cytoplazmie, zmniejszonej zdolności do fagocytozy oraz produkujące dużą liczbę cytokin
 - komórki olbrzymie (Langhansa) – powstałe z połączenia się ze sobą licznych (zwykle około 20) makrofagów. Cechują się niewielkimi jądrami układającymi się wianuszkowato lub podkowiasto na obwodzie komórki.
 - w chorobach immunologicznych np. chorobie Leśniowskiego–Crohna
- **ziarniniaki resorpcyjne**
 - powstają w odpowiedzi na niektóre ciała obce np. szwy chirurgiczne, drzazgi, implanty piersi, ziarna talku. Cechują się obecnością komórek olbrzymich typu wokół ciała obcego

Morfologia zapalenia ziarniniakowego

W preparacie barwionym H+E pobudzone makrofagi w obrębie ziarniniaków mają różową, ziarnistą cytoplazmę i niewyraźne granice komórek. Skupiska komórek nabłonkowatych oraz olbrzymich otoczone są pasmem limfocytów wydzielających cytokiny odpowiedzialne za przewlekłe pobudzenie makrofagów. Pod wpływem tych cytokin wokół dugo utrzymującego się zapalenia ziarniniakowego dochodzi do rozplemu fibroblastów i tkanki łącznej na obwodzie ziarniniaka. Odgranicza to czynnik sprawczy od reszty tkanek, niemniej jednak może być przyczyną upośledzenia czynności narządów np. płuc w gruźlicy. W centralnej części ziarniniaków może występować **martwica serowata**. Z tego powodu ziarniniaki możemy podzielić na:

- **ziarniniaki serowaciejące** – występują m.in. w gruźlicy, chorobie kociego pazura. W swojej centralnej części posiadają martwicę serowatą, powstającą na skutek niedotlenienia oraz uszkodzenia tkanki przez wolne rodniki. Martwicza masa makroskopowo jest ziarnista, przypominająca biały ser. Mikroskopowo tkanka jest różową, bezpostaciową masą, z elementami komórkowymi o zatartych granicach i szczegółach morfologicznych.
- **ziarniniaki nieserowaciejące** – nie mają centralnie zlokalizowanej martwicy. Powstają m.in. w sarkoidozie, chorobie Crohna, trądzie i w reakcjach wokół ciała obcego (pylica krzemowa, beryloza).

Zapalenie ziarniniakowe może zostać wywołane przez:

- **bakterie** – gruźlica, trąd, kila, choroba kociego pazura
- **pasożyty** – schistosomatoza
- **grzyby** – histoplazmoza, blastomykoza, kryptokokoza, kokcydiodomykoza
- **choroby immunologiczne** – choroba Leśniowskiego–Crohna
- **metale nieorganiczne i pyły** – pylica krzemowa, berylowa
- **ciała obce** – szwy chirurgiczne, implanty piersi, protezy naczyniowe
- **czynniki nieznane** – sarkoidoza

4. Zapalenia

4.9 Omówienie preparatów na praktyczny, pominiętych w części teoretycznej

Sarkoidoza

Wieloukładowa choroba o nieustalonej etiologii, zaliczana do restrykcyjnych chorób płuc. Przypuszcza się, że w jej patomechanizmie powstania biorą udział zaburzenia regulacji immunologicznej, predyspozycje genetyczne oraz wpływ czynników środowiskowych. Częściej występuje u osób niepalących, poniżej 40 roku życia. Cechuje się obecnością **nieserowacującymi ziarniniaków** w wielu narządach i tkankach. Najczęściej obejmuje **płuca i węzły chłonne**.

Morfologia

Niezależnie od zajętego narządu sarkoidoza objawia się wyraźnie odgraniczonym ziarniniakiem nieserowacującym otoczonym przez limfocyty T. W skład ziarniny wchodzą komórki nabłonkowe, komórki olbrzymie oraz zewnętrznie ułożone fibroblasty. Z biegiem czasu ziarniniaki mogą się cofać, włóknieć lub szkliwieć. Niekiedy w gruzełku mogą występować dwie charakterystyczne komórki:

- **ciążka Schaumanna** – warstwy zagęszczenia składające się z wapnia i białek
- **ciążka asteroidne** – gwiazdkowe wtręty w obrębie komórek olbrzymich

Zmiany najczęściej lokalizują się w:

- **płucach** – 90% przypadków. Ziarniniaki zajmują tkankę śródmiąższową, z tendencją do występowania wokół oskrzeli i żyłek płucnych. Długotrwała choroba powoduje rozlane śródmiąższowe włóknienie. Najczęściej objawia się jako choroba restrykcyjna płuc.
- **węzłach chłonnych** – powodują limfadenopatię obwodową. Węzły są niebolesne o twardej, gumowej strukturze, niezespolone i niewrzodziejące.
- **skórze** – rumień guzowy (uniesione, czerwone, tkliwe guzki na podudziach)
- **oczach i gruczołach tzwowych** – zajęcia narządu może przybierać postać zapalenia tęczówki, naczyniówka, siatkówki lub ciała rzęskowego. Skutkować może jaskrą, zmętnieniem rogówki i ślepotą. Dochodzi do zahamowania produkcji lez.
- **śliniakach** – bolesne powiększenie jedno- lub obustronne ślinianki przyusznej, prowadzi do suchości ust
- **śledzionie** – powiększona ze zmianami ziarniniakowymi
- **wątrobie** – powiększona ze zmianami ziarniniakowymi
- **szpiku kostnym**

Przebieg kliniczny

U wielu pacjentów zakażenie bezobjawowe, chociaż może się manifestować:

- **Triadą Löfgrena**
 - zapaleniem wielostawowym, bólami stawów
 - rumieniem guzowatym
 - powiększeniem węzłów chłonnych wnęki płuc
- **Zespołem Heerfordta (Mikulicza)** – jednocześnie występujące:
 - zajęcie błony naczyniowej oka
 - zapalenie przyusznic (suchość w jamie ustnej)
 - gorączka
 - porażenie nerwu wzrokowego
- zmianami skórnymi
- powiększeniem śledziony
- hiperkalciemią i hiperkalciurią
- zmęczeniem, utratą masy ciała, anoreksją, nocnymi potami
- zadyszką, suchym kaszlem, dyskomfortem zamostkowym

4. Zapalenia

Ropne zapalenie opon MR

Przykład **ropotoku** (zapalenie wysiękowe ropne powierzchowne rozlane). Może być spowodowane:

- szerzeniem się ogniska ropnego w okolicy głowy i szyi (np. zapalenia zatok, ucha środkowego, jamy ustnej, zęba)
- różnymi patogenami, w zależności od wieku pacjenta:
 - noworodki – *Escherichia coli* i paciorkowce grupy B (*Streptococcus agalactiae*)
 - nastolatki i młodzi dorosli – *Neisseria meningitidis*
 - wiek późniejszy – *Streptococcus pneumoniae* i *Listeria monocytogenes*
- powikłaniem urazu głowy

Niezależnie od grupy wiekowej występują charakterystyczne objawy:

- Światłowstręt
- Ból głowy
- Drażliwość
- Zaburzenia świadomości
- Sztywność karku

Metodą diagnostyczną jest punkcja lędźwiowa i pobranie płynu MR, który w rozmazie posiada liczne neutrofile, podwyższone stężenie białka i obniżony poziom glukozy. Nieleczone kończy się zgonem.

Morfologia

Widoczny wysięk na oponach miękkich pokrywających mózg. Naczynia krwionośne przepełnione krwią oraz powiększone. Pasma ropy ciągną się na powierzchni mózgu wzdłuż naczyń. Komórki zapalne mogą naciekać na żyły opon MR i wnikać do mózgu lub do jego komór. Mikroskopowo duża liczba neutrofilów w przestrzeni podpajęczynówkowej. Bakteryjne zapalenie opon może być związane z tworzeniem ropni w mózgu. W przypadkach nieleczonych obserwuje się zawały krwotoczne mózgu.

Marskość wątroby

Choroba będąca zaburzeniem architektury wątroby polegająca na tworzeniu guzków regeneracyjnych otoczonych przez tkankę łączną włóknistą. Włóknienie to zwykle proces nieodwracalny, który wiąże się ze zmianą przebiegu łożyska naczyniowego i powstaniem anastomoz. Do przyczyn marskości zaliczamy:

- Marskość alkoholową ze stłuszczeniem (najczęstsza)
- Wirusy – WZW-B, WZW-C
- Zaburzenia odpływu żółci
- Hemochromatozę pierwotną (zbyt duże nagromadzenie żelaza)
- Choroby autoimmunizacyjne
- Chorobę Willsona
- Niedobór α-1-antitrypsyny

Jej główne powikłania są związane z zaburzeniami funkcji wątroby (np. wodobrzusze), nadciśnieniem wrotnym (najczęstsza przyczyna żyłaków przełyku, pajęczynki naczyniowe na skórze) oraz ze zwiększym ryzykiem zachorowania na raka wątrobowokomórkowego. Marskość jest przykładem **zapalenia wytwórczego przewlekłego z rozplemem tkanki łącznej śródmiąższowej oraz równoczesnym zanikiem komórek miąższowych**.

Morfologia

Wątroba pomniejszona, twarda, na powierzchni pokryta licznymi guzkami. Hepatocyty tworzą guzki regeneracyjne otoczone pasmami tkanki łącznej. Nadmiernie pobudzone (przez toksyczne działanie metanolu i cytokiny) **komórki okołozatokowe** wydzielają duże ilości kolagenu. Wyróżniamy dwa typy morfologiczne marskości – wielko- i drobnoguzkowa. Do barwienia używamy **H+E i van Gieson**.

4. Zapalenia

Płatowe (krupowe) zapalenie płuc

Płatowe zapalenie płuc – ostry proces zapalny, w który zmiany obejmują cały płat lub całe płuco.

Pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) są najczęstszym czynnikiem etiologicznym tego typu zapalenia. Morfologicznie jest przykładem zapalenia wysiękowego włóknikowatego powierzchownego.

Morfologia

Na płatowe zapalenie płuc składają się cztery fazy:

1. **Stadium nawału (przekrwienia)** – trwa kilka godzin. We wszystkich pęcherzykach płucnych stwierdza się wysiek surowiczy z bakteriami. Naczynia w płucach są poszerzone i wypełnione erytrocytami.

Klinicznie towarzyszy mu wysoka temperatura i trzeszczenia. Płuco jest ciężkie i niepowietrzne.

2. **Stadium zwątrobienia czerwonego** – trwa do 2 dni od zakażenia. W świetle pęcherzyków płucnych pojawiają się włóknik, erytrocyty i neutrofile. Makroskopowo płuco przypomina konsystencją wątrobę (stąd nazwa), zajęte płaty są czerwonoszare. Klinicznie utrzymuje się wysoka temperatura, pojawiają się duszności, zanika trzeszczenie i szmer pęcherzykowy, a słychać szmer oskrzelowy i świdły. Pojawia się tarcie opłucnowe i bolesność oddechowa.

3. **Stadium zwątrobienia szarego** – trwa 3-5 dni nieleczone kilka tygodni. W świetle pęcherzyków obecny jest głównie włóknik (stadium to stanowi przykład zapalenia włóknikowego). Płuco przybiera barwę szarą, miąższ staje się drobnoziarnisty.

4. **Stadium zwątrobienia żółtego i rozejścia** – występuje po około 7 dniach. Włóknik ulega trawieniu przez enzymy proteolityczne napływających neutrofilów i fagocytozę przez makrofagi. Jeżeli do tego nie dojdzie, ulega organizacji, czyli przekształceniu w tkankę łączną (tzw. **zmiesowacenie płuc**). Klinicznie spada temperatura, chory odpluwa ropną plwocinę, nad płucami pojawiają się trzeszczenia.

We wczesnym okresie zapaleniu płuc może towarzyszyć włóknikowe zapalenie opłucnej, którego następstwem mogą być zrosty lub częściowe zarośnięcie opłucnej.

Ostre poinfekcyjne (popaciorkowcowe) kłębuszkowe zapalenie nerek

Jedna z najczęstszych glomerulopatii. Zwykle jest wywołana przez odkładanie w kłębuszku kompleksów immunologicznych z następującą proliferacją i uszkodzeniem elementów komórkowych kłębuszka – **przykład reakcji nadwrażliwości typu III**. W klasycznej postaci do rozwoju zapalenia dochodzi u dziecka w ciągu 1-4 tygodni od ustąpienia objawów infekcji paciorkowcem z grupy A. Zdolność wywoływanego glomerulopatii mają tylko niektóre szczepy β-hemolizujące. Zakażenie pierwotne dotyczy w większości przypadków gardła i skóry.

Morfologia

W obrazie mikroskopowym występuje wzrost komórkowości w niemal wszystkich kłębuszkach. Dochodzi do proliferacji i obrzęku komórek śródbłonka, a także nacieku neutrofilowego. W niektórych przypadkach dochodzi do martwicy ścian naczyń włosowatych. W kłębuszkach nadmiernie gromadzą się kompleksy immunologiczne pod postacią „garbików” zlokalizowanych podśródbłonkowo oraz podnabłonkowo.

Przebieg kliniczny

Początek choroby jest nagły i towarzyszą mu:

- Gorączka, ogólne osłabienie, nudności
- Zespół nefrytyczno-nerczycowy
 - Skąpomocz
 - Nadciśnienie
 - Białkomocz i krwiomocz o ciemnobrązowym zabarwieniu
 - Azotemia i obrzęki uogólnione

4. Zapalenia

Ropowicze zapalenie wyrostka robaczkowego

Może powstać na skutek zamknięcia światła wyrostka zaledającymi masami kałowymi, kamieniami żółciowymi, nowotworem lub pasożytami np. owsikiem. Uszkodzenie niedokrwienne i zastój zawartości w świetle wyrostka sprzyja namnażaniu się bakterii, co wywołuje odpowiedź zapalną wraz z obrzękiem i naciekiem neutrofilowym.

Morfologia

Ściany wyrostka zostają nacieczone neutrofilami. Reakcja zapalna zmienia lśniącą błonę surowiczą w matową, ziarnistą, zaczerwienioną błonę. Mogą współwystępować owrzodzenia, krwotoki oraz obszary martwicy. Przy zapaleniu zgorzelinowym wyrostka często powstają perforacje i ropne zapalenia otrzewnej.

Przebieg kliniczny

Zazwyczaj pierwszy objaw choroby to ostry, nagły ból brzucha, trudny do umiejscowienia (zwykle rozlany w okolicach pępka), który ostatecznie lokalizuje się w prawym dolnym kwadracie jamy brzusznej. Często pojawiają się nudności, brak łaknienia, wymioty, gorączka, a we krwi **leukocytoza**. Klasycznym objawem diagnostycznym jest wzmożona bolesność po ucisku w **punkcie McBurneya**, zlokalizowanym w 1/3 odległości od prawego kolca biodrowego przedniego górnego na linii łączącej ten punkt z pępkiem.



PATOLOGIA CHORÓB ZAKAŹNYCH

5. Patologia chorób zakaźnych

SŁOWNICZEK

CHOROBY ZAKAŹNE I PASOŻYTNICZE

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Infectio	infection	zakażenie
Infectio ascendens	ascending infection	zakażenie wstępujące
Infectio descendens	descending infection	zakażenie zstępujące
Infectio haematogenes	hematogenous infection	zakażenie krwiopochodne
Bacteriaemia	bacteraemia	obecność bakterii we krwi
Sepsis, septicaemia	sepsis, septicemia	posocznica
Sepsis cryptogenes	cryptogenic sepsis	p. o nieznanym punkcie wyjścia
Pyaemia	Pyemia	Ropnica
Toxaemia	toxemia	obecność toksyn (bakteryjnych) we krwi
Actinomycosis	actinomycosis	Promienica
Amoebiasis	amebiasis	czerwonka pełzakowa
Angina	angina	ostre paciorkowcowe z. migdałków podniebiennych i gardła
Anthrax	anthrax	Waglik
Brucellosis	brucellosis	Brucellosa
Cholera	cholera	cholera
Condyloma acuminatum	condyloma acuminatum	kłykcinia kończysta
Cytomegalia	cytomegaly (cytomegalic inclusion disease)	cytomegalia
Diphtheria	diphtheria	błonica
Myocarditis diphtherica	diphtheric myocarditis	błonicze zapalenie m. sercowego
Dysenteria	bacterial dysentery	czerwonka
Influenza	influenza	grypa
Lepra	leprosy	trąd
Lepra tuberculoides	tuberculoid leprosy	postać trądu o charakterze zapalenia ziarniniakowego
Lepra lepromatosa	lepromatous leprosy	postać trądu bez tworzenia ziarniniaków
Lues (syphilis)	syphilis	kiła
Endarteriolitis obliterans	obliterative endarteriolitis	zarostowe zapalenie tętniczek
Lues congenita	congenital syphilis	kiła wrodzona
Pneumonia alba	(syphilitic) white pneumonia	(kiłowe) białe zapalenie płuc
Pemphigus lueticus	syphilitic pemphigus	pęcherzyca kiłowa
Osteochondritis luética	syphilitic osteochondritis	kiłowe zapalenie kości i chrząstki
Nasus sellaris	saddle nose	nos siodełkowy
Lues acquisita	acquired syphilis	kiła nabыта
Lues primaria	primary syphilis	kiła pierwszorzędowa
Affectio primaria	primary lesion	objaw pierwotny
Sclerosis primaria	initial sclerosis	stwardnienie pierwotne
Ulcus durum	chancre	wrzód twardy
Lues secundaria	secondary syphilis	kiła drugorzędowa

5. Patologia chorób zakaźnych

Exanthema luetica	syphilitic exanthem (s. exanthema, s. rash, maculopapular syphilides)	osutka kiłowa skóry
Enanthema luetica	syphilitic enanthem (syphilitic enanthema)	osutka kiłowa błon śluzowych
Condyloma latum	condyloma latum	kłykcinia płaska
Alopecia luetica	syphilitic alopecia	wyłysienie kiłowe
Lues tertaria	tertiary syphilis	kiła trzeciorzędowa
Gumma	gumma	kilak
Mesoaortitis luetica	syphilitic mesoaortitis	kiłowe zapalenie błony środkowej aorty
Tabes dorsalis	tabes dorsalis	wiad rdzenia
Paralysis progressiva	general paresis	porażenie postępujące
Morbilli	measles	odra
Mycosis	mycosis	grzybica
Aspergillosis	aspergillosis	grzybica kropidlakowa, aspergiloza
A. bronchopulmonalis (allergica)	bronchopulmonary (allergic) aspergillosis	aspergiloza oskrzelowo-płucna (alergiczna)
Aspergillosis invasiva	invasive aspergillosis	aspergiloza inwazyjna
Aspergilloma	aspergilloma	grzybniak kropidlakowy
Candidiasis	candidiasis	bielnica
Aphta	aphtha, thrush, soor	pleśniawka
Cryptococciosis (torulosis)	cryptococciosis	kryptokokoza (toruloza)
Pneumocystosis	pneumocystosis	pneumocystoza, zakażenie <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Pneumonia pneumocystica (pneumonia plasmacellularis)	pneumocystis pneumonia (plasma cell pneumonia, interstitial plasma cell p.)	Pneumocystozowe (plasmatycznonokomórkowe) zapalenie płuc
Pertussis	pertussis (whooping cough)	krztusiec
Poliomyelitis anterior acuta	(acute anterior) poliomyelitis	ostre zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego (choroba Heinego-Medina)
Rhinoscleroma	rhinoscleroma (scleroma)	twardziel
Toxoplasmosis	toxoplasmosis	toksoplazmoza
Tuberculosis	tuberculosis	gruźlica
Tuberculum	tubercle	gruzełek
Focus tuberculosus primarius	primary tuberculous focus (initial focus of primary tuberculosis, Ghon focus)	gruźlicze ognisko pierwotne
Complexus tuberculosus primarius	primary tuberculous complex (Ghon complex)	gruźliczy zespół pierwotny
Tuberculosis miliaris	miliary tuberculosis	gruźlica prosowata
Tuberculosis cavernosa	cavitory tuberculosis	gruźlica jamista
Caverna tuberculosa	tuberculous cavity	jama gruźlicza
Tuberculosis fibrosa	fibrous tuberculosis	gruźlica włóknista
Tuberculosis acinosa	acinar tuberculosis	gruźlica groniasta
Tuberculosis nodosa	nodular tuberculosis	gruźlica guzkowa
Tuberculosis caseosa	caseous tuberculosis	gruźlica serowata
Pneumonia gelatinosa	tuberculous (gelatinous) bronchopneumonia	gruźlicze galaretowate zapalenie płuc
Pneumonia caseosa	caseous pneumonia	gruźlicze serowate zapalenie płuc
Abscessus frigidus (abscessus hypostaticus)	cold abscess (hypostatic abscess)	ropień zimny (opadowy)

5. Patologia chorób zakaźnych

Tularaemia	tularemia	tularemia
Typhus abdominalis	typhoid fever	dur brzuszny
Typhus exanthematicus	epidemic typhus	dur plamisty
Variola vera	smallpox	ospa prawdziwa
Oxyuriasis	enterobiasis (oxyuriasis)	owsica
Schistosomiasis	schistosomiasis	schistosomatoza
Taeniasis	teniasis	tasiemczyca
Cysticercosis	cysticercosis	wągrzyca
Trichinosis, trichinellosis	trichinosis (trichinellosis)	włośnica

5. Patologia chorób zakaźnych

5.1 Podstawowe definicje

Zakażenie – powstaje po wniknięciu patogenu (bakterii, wirusa, grzyba) do organizmu przez wrota zakażenia np. uszkodzone błony śluzowe i skórę. Należy różnicować z **zarażeniem**, które występuje przy przedarciu się do ustroju robaków lub pierwotniaków.

Choroby zakaźne – zespół objawów związanych z uszkodzeniem ciągłości lub zaburzeniem funkcji tkanki na skutek zakażenia lub zarażenia patogenem. Są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Skutkiem ich działania są długotrwałe (w przeciwieństwie do krótkotrwałego działania mediatorów chemicznych) stany zapalne. Dzielimy je na choroby zaraźliwe (np. kiła, gruźlica) oraz niezaraźliwe (np. legionelloza i toksoplazmoza). W zależności od rodzaju patogenu wyróżniamy różne źródła zakażenia: glebę, zanieczyszczoną wodę, powietrze, owady, innego człowieka, a także (w zakażeniach oportunistycznych) własną florę bakteryjną.

5.2 Kategorie czynników zakaźnych

Priony – są to białka PrP^C. Uważa się, że w wyniku zmian konformacyjnych białka (struktura α-helisy zmienia się w β-harmonijkę) białko PrP^C przekształca się w białko PrP^{SC} – tzw. „**czynnik scrapie**” – odporny na działanie proteinaz. Powoduje to jego nadmierną akumulację w neuronach mózgu i ich uszkodzenie. Człowiek zaraża się nimi przez spożycie zarażonego mięsa. Są przyczyną:

- ✓ gąbczastego zwydrodnienia mózgu
- ✓ choroby kuru (związanej z kanibalizmem)
- ✓ choroby Creutzfeldta-Jakoba i jej odmiany choroby wściekłych krów
- ✓ encefalopatii gąbczastej bydła
- ✓ zespołu Gerstmann–Straussler–Scheinkera

Wirusy – obligatoryjne wewnętrzkomórkowe „pasożyty”, które nie posiadają zdolności metabolicznych. Ich cykl życiowy zależy całkowicie od zasobów komórek gospodarza. Zbudowane są z jednoniciowego, albo dwuniciowego materiału genetycznego (DNA lub RNA – nigdy oba jednocześnie) otoczonego białkowym kapsydem, który dodatkowo może być opłaszczony lipidową osłonką. Posiadają wąski lub szeroki zakres swoistości (bakteriofagi zarażają tylko bakterie, natomiast wirus wściekliźny obejmuje wiele gatunków ssaków). Wywołują choroby ostre (przeziębienia, epidemie grypy) oraz przewlekłe (WZW C). Jeden typ patogenu może być przyczyną różnych chorób (HPV, EBV, wirus opryszczki), a z kolei różne typy wirusów mogą powodować te same objawy chorobowe np. w zakażeniu górnych dróg oddechowych. Mogą brać udział w transformacji normalnej komórki gospodarza do komórki łagodnego bądź złośliwego nowotworu. Zakażenie wirusowe może się rozprzestrzeniać w sąsiedztwie wrót zakażenia lub dotrzeć drogą krwi do narządu docelowego, gdzie poprzez swoiste receptory wiąże się z komórkami i wnika do ich cytoplazmy. Tam następuje synteza jego białek, replikacja genomu i składanie nowych podjednostek wirusa. Wyróżniamy zakażenia:

- **Objawowe** – w komórkach zarażonych (**permisywnych**) następuje rozmnożenie i wytworzenie zakaźnych wirusów potomnych
- **Poronne** – wirus namnaża się w komórce, lecz ona ginie zanim skończy się jego cykl
- **Przetrwałe** – ustala się nowa równowaga między wzrostem komórki a namnażaniem wirusa. Zakażone komórki mnożąc się, tworzą zakażone potomstwo. Wkrótce wszystkie komórki stają się zakaźne, wytwarzając duże ilości wirusów. Nie prowadzi to do śmierci komórek, lecz może skutkować zaburzeniem niektórych ich funkcji, co wywołuje objawy kliniczne
- **Latentne (utajone)** – choroba ujawnia się tylko od czasu do czasu, gdy następuje osłabienie odporności nosiciela np. cytomegalia, opryszczka.
- **Bezobjawowe**

5. Patologia chorób zakaźnych

Morfologia chorób wirusowych

Typową cechą dla zakażeń wirusowych są tzw. **ciążka wtrętowe**. W zakażeniu wirusem cytomegalii komórki są powiększone i wykazują obecność dużych kwasochłonnych i małych zasadochłonnych wtrętów w cytoplazmie. Oprócz tego wtręty cytoplazmatyczne występują w zakażeniu wirusem wścieklizny (**ciążka Negriego** w neuronach) oraz ospą. W zakażeniu wirusem *Herpes* powstają wtręty jądrowe otoczone jasnym halo. Podczas choroby wirusowej może dochodzić do śmierci komórek (leukocytów w HIV, neuronów motorycznych w polio), zaników np. mięśni szkieletowych oraz do wytworzenia nacieków z limfocytów i makrofagów. Charakterystyczną zmianą są **koiocyty**, czyli zwydrodnenie wodniczkowe w komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego **przy zakażeniu HPV**. W obrazie histologicznym mogą pojawić się komórki olbrzymie wielojądrowe oraz martwica.

Bakterie – organizmy prokariotyczne, czyli nieposiadające jądra komórkowego oraz organelli błoniastych np. siateczki śródplazmatycznej. DNA jest jedną, kolistą, dwuniciową cząsteczką, tworzącą tzw. nukleoid. Otoczone są osłonką składającą się z:

- **ściany komórkowej** – zbudowana z peptydoglikanów. Wyjątek stanowi laseczka wąglika, którego ściana składa się wyłącznie z peptydów. Zapewnia ochronę i nadaje kształt komórce bakteryjnej. Komórki różnią się grubością ściany komórkowej. Ściana nie występuje u kilku nietypowych bakterii (np. mikoplazm).
- **błony cytoplazmatycznej** – fizyczna i metaboliczna bariera między wnętrzem komórki bakteryjnej a środowiskiem zewnętrznym. Stanowi dwuwarstwę białkowo-lipidową. Cechuje się selektywną przepuszczalnością.

W cytoplazmie wielu bakterii znajdują się plazmidy (pozachromosomalne cząsteczki DNA), które kodują czynniki zdolności bakterii (np. toksyny, adhezyny, enzymy inaktywujące antybiotyki). Geny oporności na leki przeciwbakteryjne mogą znajdować się również na transpozonach, czyli fragmentach DNA zdolnych do samodzielnej integracji z plazmidami lub chromosomami bakterii. Komórki mogą być pokryte nitkowatymi fimbriami (odgrywającymi rolę w adhezji komórki do podłożu), albo posiadać wić lub rzęski (wymagane do ruchu). Bakterie są klasyfikowane według:

- **barwienia metodą Grama:**
 - bakterie Gram-dodatnie – mają prostszą, ale grubszą ścianę komórkową, która składa się z wielu warstw peptydoglikanu z rozsianymi w nim polimerami kwasu tejchojowego. Barwią się na kolor fioletowy i nie można ich odbarwić alkoholem.
 - bakterie Gram-ujemne – mają ciejszą ścianę komórkową z dwucząsteczkową warstwą peptydoglikanów i nie zawierają kwasów tejchojowych. Ich powierzchnię otacza dodatkowa błona zewnętrzna, która składa się z podwójnej warstwy lipidów, białek i lipopolisacharydu (LPS, endotoksyna). Barwią się na czerwono, ponieważ odbarwiają się (z koloru fioletowego) wskutek płukania alkoholem.
- **kształtu**
 - ziarenkowce, dwoinki, przecinkowce, pałczki, laseczki, krętki, pakietowce, gronkowce
- **zapotrzebowania na tlen**
 - bakterie beztlenowe / tlenowe
- **zdolności i sposobu poruszania**
 - nieruchliwe / ruchliwe – posiadają wić lub pilie
- **miejscy bytowania**
 - zewnętrzkomórkowe
 - względnie wewnętrzkomórkowe – *Bartonella, Brucella, Legionella, Listeria, Mycobacterium, Mycoplasma, Salmonella*
 - bezwzględnie wewnętrzkomórkowe – *Chlamydia, Rickettsia*

5. Patologia chorób zakaźnych

Nie wszystkie bakterie są przyczyną chorób. Niektóre wchodzą w skład fizjologicznej flory na skórze, drogach moczowych, rodnych, oddechowych i w przewodzie pokarmowym. Mikrobiom odpowiada za:

- absorpcję i trawienie pokarmów,
- utrzymanie integralności nabłonka,
- prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego,
- produkcję witaminy z grupy B i K,
- blokowanie kolonizacji układów przez bakterie potencjalnie patogenne.

Dopiero obniżenie odporności gospodarza osłabia ich funkcję, umożliwiając inwazję patogenów oraz wywołanie choroby.

Grzyby – należą do eukariotów, które mają grubą, chitynową ścianę komórkową oraz ergosterol w błonie komórkowej. Mogą rosnąć jako okrągłe komórki drożdży lub jako wysmukłe, wydłużone strzępki. Strzępki mogą być podzielone albo pozbawione granic podziału, co jest cechą różnicującą w materiale klinicznym. Niektóre z grzybów patogennych ujawniają dymorfizm cieplny, co oznacza, że mogą wzrastać w postaci strzępek w temperaturze pokojowej albo w postaci drożdżaków w temperaturze ciała. Grzyby tworzą zarodniki płciowe oraz konidia (zarodniki bezpłciowe). Przebieg zakażeń grzybiczych zależy do odporności gospodarza oraz właściwości grzybów. Dzielimy je na:

- **zakażenia powierzchowne** – wywołują je dermatofity. Zajmują skórę, włosy i paznokcie. Niektóre mogą też atakować tkankę podskórную, tworząc ropnie lub ziarniniaki.
- **zakażenia głębokie** – występują u osób z upośledzeniem odporności. Są wywoływane przez grzyby oportunistyczne, które wywołują m.in. aspergilozę, mukormykozę, kandydiazę

Pierwotniaki – należą do eukariotów zbudowanych z pojedynczych komórek zdolnych do ruchu.

Występują w postaci **trofozoidu** (czynnej) i **cysty** (przetrwalnikowej). Mogą rozmnażać się wewnętrzkomórkowo w różnych komórkach (np. *Plasmodium* w erytroцитach, *Leishmania* w makrofagach) lub zewnętrzkomórkowo w układzie moczowo-płciowym, jelitach lub krwi. Mogą być przenoszone drogą płciową, pokarmową, przez insekty oraz przez łożysko.

Robaki pasożytnicze – organizmy wielokomórkowe o wysokim stopniu zróżnicowania. Posiadają złożone cykle życiowe z fazą płciową (u żywiciela ostatecznego) oraz bezpłciową (u żywicieli pośrednich). Postać dorosła, po zasiedleniu człowieka, produkuje jaja lub larwy uwalniane wraz z kałem. Robaki pasożytnicze można podzielić na grupy:

- obleńce
- tasiemce
- przywry
- ektopasozyty (owady, pajęczaki)

5.2.1 Sposoby szerzenia się drobnoustrojów

- **Skóra** – naturalna bariera przed drobnoustrojami. Jej niskie pH (<5,5) i obecność kwasów tłuszczykowych blokuje rozrost patogennych mikroorganizmów. Większość drobnoustrojów wnika przez uszkodzoną skórę (ukłucia, oparzenia, odleżyny, owrzodzenia). Długo utrzymywane cewniki dożylne mogą powodować bakteriami. Ukłucia zanieczyszczonymi igłami zwiększą ryzyko zakażenia HIV, HBV, HCV. UKąszenia owadów grożą przeniesieniem boreliozy, gorączki Górnego Skalistego, malarii, leiszmaniozy, filariozy oraz dżumy. Natomiast ukąszenia zwierząt mogą wiązać się z zainfekowaniem bakteriami lub wirusami np. wścieklizny. Niektóre organizmy samoistnie penetrują skórę. Grzyby infekują niezmienioną warstwę rogową skóry, włosy i paznokcie.

5. Patologia chorób zakaźnych

- Układ pokarmowy – patogeny dostają się do układu głównie z pożywieniem zanieczyszczonym fekaliami. Barierę ochronną przed drobnoustrojami w przewodzie pokarmowym stanowią:
 - kwaśne pH żołądka
 - warstwa lepkiego śluzu pokrywająca błonę śluzową żołądka
 - lityczne enzymy trzustkowe i detergenty żółci
 - bakteryjne białka błony śluzowej (defensyny)
 - flora jelitowa
 - wydzielania immunoglobulina IgA przez limfocyty B w MALT

Infekcje rozwijają się w przypadku osłabienia mechanizmów obronnych np. zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego, antybiotykoterapii uszkadzającej florę, zmniejszenia perystaltyki przewodu, obecności przeszkody mechanicznej. Wirusy mogą samoistnie wnikać drogą jelitową np. WZW-A, rotawirusy. Bakterie uszkadzają układ pokarmowy różnymi mechanizmami:

- uwalniają endo- lub egzotoksyne, bez konieczności przeniknięcia przez ściany układu,
- penetrują ścianę przewodu pokarmowego, skutując uszkodzeniami, owrzodzeniami, krwotokami i zapaleniami
- przenikają do krwi drogą układu chłonnego wywołując uogólnione zakażenie

Grzyby atakują głównie przy niedoborach odporności (np. HIV), powodują grzybice jamy ustnej, zapalenie przełyku, żołądka i jelit. Pasożyty dzięki wytwarzaniu cyst mogą pokonać większość mechanizmów obronnych.

- Układ oddechowy – drobnoustroje dostają się do organizmu głównie przez ich inhalację (droga kropelkowa). Mechanizmem obronnym tego układu jest aparat śluzowo-rzęskowy. Jednakże wiele patogenów wykształciło mechanizmy unikania tej linii obrony, silnie kotwicząc się w błonie śluzowej gardła, wydzielając toksyny zaburzające działanie aparatu albo go niszczące oraz unikając sfagocytowania lub zniszczenia po sfagocytowaniu.
- Układ moczowo-płciowy – zakażenia układu są niemal zawsze wstępujące i zachodzą drogą przez cewkę moczową, penetrując jej błonę śluzową. Wiąże się to z częstszym występowaniem tego typu zakażeń u kobiet, których cewka moczowa ma długość około 5 cm (u mężczyzn 20 cm). Zablokowanie odpływu moczu lub jego cofanie (refluks) zmniejsza mechanizmy obronne i predysponuje do zakażenia. Nieleczona infekcja może skutkować odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Odnośnie układu płciowego kobiet – pochwa jest chroniona kwaśnym pH.

Czyli w skrócie drobnoustroje szerzą się:

- ✓ drogą płciową,
- ✓ drogą kropelkową (przez krople wydzielin z układu oddechowego),
- ✓ drogą pokarmową (np. przez zanieczyszczenia kałowe),
- ✓ przez transmisję pionową (z matki na płód przez łożysko, w kanale rodny lub poprzez mleko matki),
- ✓ drogą krwiopochodną,
- ✓ za pośrednictwem transmitterów (ukąszenia owadów, stawonogów, zwierząt).

5. Patologia chorób zakaźnych

5.3 Metody wykrywania czynników zakaźnych w tkankach

Niektóre patogeny mogą być bezpośrednio uwidocznione w barwieniu hematoksyliną i eozyną (H+E) w skrawkach tkankowych np. wtręty jądrowe i cytoplazmatyczne tworzone w komórkach zakażonych wirusami CMV (cytomegalii) oraz HSV (opryszczki), barwiące się na niebiesko skupiska bakterii, grzyby oraz większość pierwotniaków i wszystkie robaki pasożytnicze. Wiele innych patogenów można uwidoczyć barwieniami specjalistycznymi, które identyfikują ich ścianę komórkową bądź płaszcz lub przez znakowanie swoistymi przeciwciałami. Przykłady technik zostały podane w tabeli.

Technika	Czynnik Zakaźny
Barwienie metodą Gramma	Większość bakterii
Barwienie Ziehla-Neelsena	Prątki, nocardia
Srebrzenie	Grzyby, <i>Legionellae</i> , <i>Pneumocystis</i>
PAS	Grzyby, ameby
Mucyzkarmin	Kryptokoki
Giemza	<i>Leishmaniae</i> , <i>Plasmodium</i>
Swoiste przeciwciała	Wszystkie czynniki
Hodowla	Wszystkie czynniki
Sondy DNA	Wszystkie czynniki

Do wykrywania patogenów można też wykorzystywać analizę kwasów nukleinowych, czyli **diagnostykę molekularną**. Zaliczamy tu m.in. techniki PCR i TMA wykorzystywane do diagnostyki rzeżaczki, gruźlicy, zakażeń chlamydiami, opryszczkowego zapalenia mózgu, HIV i WZW.

5.4 Zakażenia oportunistyczne

Występują u osób z zaburzeniami odporności. Wywoływane są przez patogeny oportunistyczne (wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty), które w warunkach prawidłowego działania układu immunologicznego nie powodowałyby choroby. Niektóre z nich mogą być elementem flory fizjologicznej.

Zakażenie...	Patogen oportunistyczny	Choroba oportunistyczna
Pierwotniakami i robakami	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Kryptosporydia (zapalenie jelit)
	<i>Isospora belli</i>	Izosporoza (zapalenie jelit)
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumocystoza (zapalenie płuc)
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toksoplazmoza (zapalenie płuc lub zakażenie OUN)
Grzybicze	<i>Candida albicans</i>	Bielnica (przełyku, tchawicy, jamy ustnej, płuc)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Kryptokokoza (przewlekłe biegunki)
	<i>Coccidioides immitis</i>	Kokcydiodomykoza (rozsiana)
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplazmoza (rozsiana)
	<i>Aspergillus</i>	Aspergiłoza
Bakterijne	<i>Mycobacterium avium</i>	Mykobakteriozy, atypowa gruźlica
	<i>Nocardia</i>	Nokardioza (zapalenie płuc, opon, rozsiana)
	<i>Salmonella</i>	Salmonelloza (rozsiana)
	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	Twardziel
	<i>Escherichia coli</i>	Zapalenia pęcherza, wyrostka, płuc, opon MR
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Zakażenie pałeczką ropy błękitnej
	<i>Clostridium difficile</i>	Poantybiotykowe zapalenie jelit
Wirusowe	CMV	Cytomegalia (postać płucna, jelitowa, oczna, OUN)
	HSV-1, HSV-2	Opryszczka (postać miejscowa lub rozsiana)
	VZV	Półpasiec (postać miejscowa lub rozsiana)

5. Patologia chorób zakaźnych

5.4.1 Czynniki predysponujące do wystąpienia zakażeń oportunistycznych

- **Czynnościami upośledzenie układu immunologicznego**
 - Pierwotne niedobory odporności (spowodowane mutacją genów związanych z dojrzewaniem lub czynnością limfocytów bądź z odpornością wrodzoną)
 - Wtórne niedobory odporności w przebiegu:
 - AIDS
 - Nowotworów złośliwych (białaczek, chłoniaków złośliwych)
 - Niedożywienia
 - Ciężkich i rozległych oparzeń
 - Marskości wątroby
 - Resekcji śledziony
 - Leczenia napromieniowaniem całego ciała
- **Niektóre zabiegi terapeutyczne**
 - Zabiegi chirurgiczne na otwartym sercu i sztuczne zastawki serca
 - Częste i długotrwałe cewnikowanie pęcherza moczowego
 - Długotrwałe leczenie antybiotykami oraz lekami immunosupresyjnymi
- **Inne przyczyny**
 - Cukrzyca (wysokie stężenie glukozy ułatwia wzrost grzybów)
 - Nadużywanie dożylnych narkotyków
 - Długotrwałe żywienie pozajelitowe

5.5 Wybrane choroby bakteryjne

Gruźlica

Zakaźna przewlekła choroba ziarniniakowa powodowana przez ***Mycobacterium tuberculosis*** (prątek gruźlicy) lub ***Mycobacterium bovis*** (bydlęcy prątek gruźlicy). Głównym rezerwuarem patogenu są ludzie zakażeni bakteriami. Do zakażenia dochodzi drogą:

- **Egzogenną:**
 - ✓ kontakt z osobą chorą na gruźlicę, która wydała prątki najczęściej drogą kropelkową
 - ✓ spożycie mleka krów chorych na gruźlicę (droga pokarmowa)
 - ✓ wniknięcie prątków do ustroju przez uszkodzoną skórę
- **Endogenną:**
 - ✓ ponowne wystąpienie ostrych objawów choroby w wyniku unaczynienia i rozpadu starych zmian gruźliczych
 - ✓ ponowne zakażenie się gruźlicą u osób prątkujących
 - ✓ zakażenie płodu drogą łóżyskową (bardzo rzadko)

Człowiek może zostać zakażony również przez inne gatunki prątków np. *M. avium* oraz *M. intracellulare*. Nie wywołują one objawów chorobowych u ludzi z prawidłową odpowiedzią immunologiczną. Są natomiast przyczyną gwałtownego rozwoju gruźlicy u osób z AIDS lub osób z immunosupresją (patogeny oportunistyczne). Ryzyko zachorowania zwiększa się także w: cukrzycy, ziarniniaku Hodkinga, przewlekłej chorobie płuc (zwłaszcza pylica krzemowa), przewlekłej niewydolności nerek, niedożywieniu, alkoholizmie oraz w stanach przemęczenia i biedy. Proces gruźliczy może się szerzyć:

- przez ciągłość, obejmując otaczającą tkankę
- drogami naturalnymi np. oskrzelami z części górnej do dolnej płuca
- drogą naczyń limfatycznych do węzłów chłonnych (droga typowa dla zakażenia pierwotnego)
- drogą krwionośną, powodując **gruźlicę prosowaną**
- przez implantację w jamach surowiczych np. gruźlicze zapalenie otrzewnej przy gruźlicy jajowodu

5. Patologia chorób zakaźnych

Patogeneza gruźlicy

Polega na wytworzeniu celowanej odporności komórkowej, której istotą jest reakcja nadwrażliwości (**typu IV**, nadwrażliwość opóźniona) na antygeny gruźlicze.

1. Wniknięcie do płuc prątków gruźliczych i ich **fagocytoza przez makrofagi**.
2. Zaburzenie powstawania fagolizosomów – prątki upośledzają funkcje makrofagów, przez co utrudniają im ich niszczenie.
3. Prątki, dzięki zaburzonej funkcji makrofagów, nadmiernie rozmnażają się w zakażonych fagach.
4. Makrofagi drogą limfy przenoszą bakterie do węzłów chłonnych i prezentują je komórkom odpornościowym.
5. Rozpoczęcie procesu tworzenia ziarniniaka, który trwa od 21 do 28 dni.
 - a. Uwolnienie cytokin prozapalnych przez makrofagi i limfocyty T (szczególnie **TNF, INF-γ, IL-2, IL-12**). Działają one chemotaktycznie, pobudzają inne makrofagi oraz stymulują ich przemianę do **komórek nabłonkowatych albo olbrzymich**. Aktywne makrofagi stają się też źródłem TNF, co indukuje dalsze makrofagi do różnicowania.
6. Powstanie **gruzełka gruźliczego**

Reakcja nadwrażliwości **typu IV** prowadzi do znacznego uszkodzenia tkanki, jednak jednocześnie ogranicza zakażenie prątkami. Nie mogą one rozmnażać się w pozakomórkowym środowisku martwicy serowej (o odczynie kwaśnym). W procesach nadwrażliwości oraz odporności komórki efektorowe są takie same, zatem **pojawienie się nadwrażliwości sygnalizuje również nabycie odporności na patogen**.

Rodzaje gruźlicy

Gruźlica pierwotna

Rozwija się u osób, które nigdy nie miały kontaktu z patogenem. Wyjątek stanowią osoby starsze i z niedoborami odporności – uczuleniu na prątki może zaniknąć i umożliwić rozwinięcie więcej niż jeden raz gruźlicy pierwotnej. Wdychane bakterie lokalizują się w **dolnej części płata górnego i górnej części płata dolnego**, zwykle **podopłucnowo**. Powstaje niewielkie pole szarobiałego nacieku, tzw. **ognisko zapalne (ognisko pierwotne lub ognisko Ghona)**, którego centrum stanowi **martwica serowata**. Prątki gruźlicze wolne oraz będące wewnątrz fagocytów drogą limfy przedostają się do węzłów chłonnych, które również serowacją. Połączenie ogniska pierwotnego oraz zmienionych zapalnie węzłów i naczyń chłonnych określa się mianem **zespołu Ghona albo pierwotnego zespołu gruźliczego**. Niekiedy zespół Ghona lokalizuje się w przewodzie pokarmowym (głównie jelitach), błonie śluzowej jamy ustnej lub w migdałku. W jelitach zespół ogranicza się do obrzmienia węzłów chłonnych krezkowych, bez wytworzenia ogniska pierwotnego. Węzły krezkowe serowacją i powstaje obraz **suchot krezkowych**. W razie umiejscowienia w jamie ustnej lub migdałku serowaceniu ulegają węzły podżuchwowe. Pakiety zmienionych węzłów chłonnych określa się jako **zoły**. Następnie dochodzi do rozsiewu prątków po całym organizmie. W 95% przypadków rozwija się odporność komórkowa kontrolująca infekcję. Ognisko Ghona po pewnym czasie zostaje otoczone tkanką łączną (włóknieje) i ulega zwapieniu (w radiologii – **zespół Rankego**), co stanowi schronienie dla żywych prątków przez lata i predysponuje do wystąpienia **reaktywacji** choroby. U osób o obniżonej odporności występuje **gruźlica niereaktywna** (bez wytworzenia charakterystycznych ziarniniaków). Rzadko obserwuje się objawy kliniczne gruźlicy pierwotnej.

Gruźlica wtórna (popierwotna, reaktywowana)

Pojawia się u poprzednio uczulonego gospodarza. Może nastąpić krótko po gruźlicy pierwotnej, a także w wyniku reaktywacji długo uśpionych ognisk pierwotnych (zwłaszcza przy osłabieniu odporności). Wtórna gruźlica lokalizuje się w **szczycie jednego albo obu górnych płatów** i występuje pod postacią **wczesnego nacieku Assmana**. Ze względu na istniejącą już uprzednio nadwrażliwość – prątki wywołują natychmiastową i silną reakcję tkankową, która prowadzi do otoczenia ogniska tkanką łączną. Łatwo tworzą się jamy pogruźlicze.

5. Patologia chorób zakaźnych

Gruźlica prosowata (uogólniona)

Stan, kiedy bakterie *M. tuberculosis* dostają się do **krwi**, głównie przez uszkodzone naczynie w zespole pierwotnym. Objawia się usianiem drobnymi gruzełkami (o kształcie ziaren prosa) licznych narządów, m.in. **wątroby, szpiku, śledziony, najądrzy, jajowodów, nerek, opon MR, nadnerczy, siatkówki oka, otrzewnej, serca, mięśni, trzustki i tarczycy**. Wysiew bakterii do krwi powoduje **posocznice gruźliczą**.

Izolowana gruźlica narządów

Może pojawić się w jednym narządzie lub tkance, podczas rozsiewu przez układ krwionośny. Narządami najczęściej zajętymi są **opony MR, nerki, nadnercza, kości oraz jajowody**. Kiedy zajęte są **kręgi**, chorobę określamy mianem **choroby Potta**. Niekiedy powstają tzw. **zimne ropnie**, które mogą przesuwając się po płaszczynach tkanek tworzyć masy w jamie brzusznej.

Zapalenie węzłów chłonnych – najczęstsza postać pozapłucna gruźlicy. Występuje głównie w obrębie szyi, głównie jednoogniskowo (u osób HIV ujemnych), albo wieloogniskowo (u osób HIV+).

Gruźlicze zapalenie wewnętrzskrzelowe, wewnętrzchawicze, gruźlica krtani – rozwijają się w przypadku rozsiewu bakterii drogą limfatyczną lub przez wykrztuszanie. Dochodzi do powstania licznych, drobnych ziarniniaków w błonie śluzowej zajętej struktury.

Gruźlica jelitowa – spowodowana piciem zakażonego mleka. Niegdyś bardzo częsta postać ogniska pierwotnego, teraz występuje rzadko (głównie jako postać zaawansowana gruźlicy wtórnej)

Morfologia

Mikroskopowo widoczne zapalenie ziarniniakowe. Ziarnina gruźlicza tworzy **gruzełki** zbudowane z komórek nabłonkowatych (aktywne makrofagi), limfocytów (na obwodzie zmiany) i komórek olbrzymich Langhansa. W obrębie gruzełka występuje **martwica serowata (skrzepowa)**, w której można wykryć obecność prątków. Gruzełki mogą ulegać zwłóknieniu lub serowaceniu. Masy serowate z kolei wapnieją, rozmiękkają (z tworzeniem jam) lub otorbiają się tkanką łączną.

W gruźlicy prosowej makroskopowo widoczne liczne, szaro białawe, dobrze odgraniczone zmiany o średnicy paru milimetrów, przypominające ziarno prosa. Mikroskopowo stwierdza się pojedyncze lub zgrupowane gruzełki.

Objawy kliniczne

Zlokalizowana gruźlica wtórna może przebiegać bezobjawowo. Początkowo występują podstępne objawy, które stopniowo przechodzą w objawy ogólne, jak i miejscowe:

- Złe samopoczucie i niewysoka gorączka
- Brak łaknienia (anoreksja), utrata masy ciała
- Nocne poty – **bardzo charakterystyczne**
- Krwioplucie
- Ból opłucnowy
- Niepłodność w przypadku gruźliczego zapalenia jajowodów
- Bóle głowy, zaburzenia neurologiczne w gruźliczym zapaleniu opon MR
- Chorobę Potta – zmiany serowate niszczą trzon kręgów kręgosłupa
- Amylidoza narządów wewnętrznych

Próba tuberkulinowa – badanie przesiewowe służące do rozpoznania gruźlicy. Polega na podskórny wstrzyknięciu antygenu *M. tuberculosis* (**tuberkuliny**). Wynik odczytuje się po 48-72 godzinach.

Wystąpienie stwardniałego rumienia mierzącego co najmniej 10 mm jest uważane za wynik dodatni testu. Jednakże nie zawsze oznacza on, że pacjent jest chory. Może wykazywać wcześniejszą ekspozycję pacjenta na patogen, zaszczepienie przeciwko gruźlicy oraz aktualną chorobę.

5. Patologia chorób zakaźnych

Twardziel

Przewlekły proces zapalny górnych dróg oddechowych. Wywoływany jest przez oportunistyczną Gram-ujemną pałeczkę ***Klebsiella rhinoscleromatis***. Wchodzi ona w skład fizjologicznej flory bakteryjnej gardła. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą oddechową. Zmiany umiejscawiają się w błonie śluzowej nosa, krtani, tchawicy i jamy ustnej (rzadziej w oczodole, zatokach przynosowych i węzłach chłonnych szyi), przybierając kształt twardych guzkowatych zgrubień z owrzodzeniami i zmianami bliznowatymi. Bliznowacenia mogą spowodować groźne dla życia zwężenia krtani oraz tchawicy.

Morfologia

Mikroskopowo widoczna jest charakterystyczna ziarnina zbudowana z komórek Mikulicza, czyli dużych makrofagów o obfitej piankowej cytoplazmie oraz komórek plazmatycznych i limfocytów. Fagocyty w swojej strukturze posiadają zwydrodnenia wodniczkowe, w których występują sfagocytowane pałeczki twardzieli. Niektóre z komórek plazmatycznych ulegają zmianom szklistym, tworząc komórki Cornila. Są one okrągłymi, eozynochłonnymi kulami, złożonymi z rozdętych zbiorników szorstkiej siateczki śródplazmatycznej wypełnionymi gęstą, białkową substancją. Gdy komórka Cornila pęka, omawiane kule leżą pojedynczo lub po kilka pomiędzy komórkami ziarniny, tworząc ciało Russela.

Promienica

Przewlekłe, postępujące zapalenie ropne z towarzyszącym włóknieniem. Wywołują ją Gram-dodatnie nitkowce z rodzaju ***Actinomyces*** (najczęściej ***A. israeli***). Patogen ten należy do drobnoustrojów oportunistycznych, występuje fizjologicznie w jamie ustnej, gardle, przewodzie pokarmowym oraz pochwie. Do zakażenia zazwyczaj dochodzi w jamie ustnej, bowiem *Actinomyces* bytują w kryptach migdałków, zagębieniach dziąseł oraz w płytce nazębnej. Uszkodzenie błony śluzowej (podczas wyrywania zęba, urazów żuchwy, zabiegów chirurgicznych) umożliwia drobnoustrojom wniknięcie do tkanek. Promienica szerzy się powoli, głównie przez ciągłość, rzadko drogą krwi lub limfy.

Morfologia

Makroskopowo stwierdza się ogniska zapalenia ropnego, łączące się ze sobą i tworzące większe ropnie, które mogą przebijać się na zewnątrz, tworząc przetoki. Przez przetoki wydalane są wraz z ropą jasnożółte ziarenka, będące kolonią promieniowca (druzy). W miarę upływu czasu ziarnina znajdująca się wokół ognisk zapalenia ropnego włóknieje i bliznowacenie (rozwija się tkanka włóknista), nadając zmianom deskowatą twardość. Choroba nie zajmuje węzłów chłonnych oraz nie powoduje owrzodzeń.

Mikroskopowo zbite oraz nieregularne kolonie promieniowca składają się z Gram-dodatniego środka i Gram-ujemnych tworów kolbowatych ułożonych promieniście na obwodzie. Wokół znajduje się ropny naciek granulocytów obojętnochłonne i komórek żółtakowych, czyli makrofagów obładowanych dużą ilością ciał tłuszczowych. W zależności od lokalizacji zmian, wyróżnia się cztery postacie promienicy:

- **Szyjno-twarzową** – spowodowana najczęściej urazami żuchwy, bądź zaawansowaną próchnicą. Zmiana lokalizuje się w kącie żuchwy, wokół zębów lub na wewnętrznej powierzchni policzka. Proces chorobowy prowadzi do zapalenia okostnej, kości żuchwy oraz otaczających tkanek miękkich (często dochodzi do szczękosciszku). Może zstępować na szyję.
- **Płucną** – powstaje wskutek szerzenia promienicy przez ciągłość na płuco, albo zachłyśnięcia materiałem zakaźnym w przebiegu postaci szyjno-twarzowej.
- **Brzuszną** – powstaje przy uszkodzeniu jelita, szczególnie w okolicy wyrostka robaczkowego lub kątnicy. Zmiany mogą szerzyć się przez ciągłość do powłok brzucha.
- **Miedniczą** – następstwo zbyt długiego pozostawienia spiral wewnętrzmacicznych. Może rozprzestrzeniać się z jamy macicy na jajowody i jajniki.

Promienica w innych narządach występuje rzadko.

Kiła

Przewlekła uogólniona choroba weneryczna wywołana przez ***Treponema pallidum*** (krętek blady). Wyróżniamy **kiłę nabytą**, w której do zakażenia dochodzi najczęściej drogą płciową oraz **kidę wrodzoną**, gdzie płód zaraża się przez łożysko. Choroba może trwać wiele lat z okresami występowania charakterystycznych zmian klinicznych (kiła objawowa) i okresami bezobjawowymi (kiła utajona). Rezerwarem krętka i źródłem zakażeń jest człowiek chory na kiłą. Kiłą dzielimy na następujące okresy:

1. Kiła nabyta

a. Wczesna

- I okresu (**pierwotna, pierwszorzędowa**) – do 9 tygodnia od zakażenia
- II okresu (**wtórna, drugorzędowa**) – od 9 tygodnia do 2 roku od zakażenia
 - **Wczesna** – od 9 do 16 tygodnia
 - **Nawrotowa** – od 16 tygodnia do 2 roku

b. Późna (**trzeciorzędowa**) – trwa powyżej 2 lat od zakażenia

- **Objawowa**
- **Bezobjawowa (utajona)**

2. Kiła wrodzona

a. Wczesna – do 2 roku życia

b. Późna – po 2 roku życia

Kiła nabyta

- **Kiła pierwszorzędowa** – trwa do 9 tygodnia. W 3-4 tygodniu od zakażenia krętkiem (okres inkubacji) powstaje charakterystyczny, niebolesny **objaw pierwotny (wrzód twardy / wrzód Huntera)**. Lokalizuje się on w miejscu wniknięcia krętków. Ma powstać **twardego nacieku**, który **wrzodzieje**. U mężczyzn często umiejscawia się w rowku założydym, na wewnętrznej blaszce napletka i na żołądzi, a u kobiet na wargach sromowych, pochwie i sztyjce macicy. Poza narządami płciowymi objawy pierwotne mogą znajdować się na wargach, języku i błonach śluzowych jamy ustnej (kontakty oralne), w okolicy odbytu (kontakty analne) i na palcach rąk. Okoliczne węzły chłonne ulegają bezbolesnemu powiększeniu, są twarde i niezrośnięte ze sobą. Objaw pierwotny ustępuje bez śladu (czasami samoistnie) w ciągu 4-6 tygodni. Niekiedy zmiana pierwotna może nie występować, a kiła ujawnia się dopiero w swoim drugim stadium. W pierwszym okresie kiły rozwija się odporność przeciwko zakażeniu. Powstają dwa rodzaje przeciwciał: przeciwciała niespecyficzne (przeciwko kardiolipinie) oraz specyficzne przeciwko krętkom. Wykrywanie tych przeciwciał (testami serologicznymi) stanowi podstawę diagnostyki kiły. **Jednakże przeciwciała powstają dopiero po okresie 6 tygodni od zakażenia** (a co z tym idzie po tym okresie dopiero można ufać testom serologicznym).
- **Kiła drugorzędowa** – objawia się w 9 tygodni od zakażenia, a jej objawy są wyrazem posocznicy krętkowej. Dochodzi do zmian chorobowych na skórze i błonach śluzowych, oraz pojawiają się zmiany narządowych i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Współtwarzyszą im **objawy ogólne** (ból głowy, gorączkę, bóle stawów, powiększenie węzłów chłonnych i migdałków). Najbardziej charakterystyczne dla kiły II okresu są osutki skórne. **Ze względu na odmienny charakter zmian skórnego wyodrębniono kidę drugiego okresu wczesną i nawrotową (opisane w morfologii)**. Kiła drugorzędowa trwa tak długo jak posocznica krętkowa. Objawy mogą ustąpić nawet bez leczenia. Następnie kiła przechodzi w okres utajenia, który dzielimy na okres utajenia wczesny (do 2 lat) oraz późny (do 10 lat od pierwotnego zakażenia). Pacjenci nie posiadają objawów chorobowych, a o zakażeniu świadczą wyłącznie dodatnie testy serologiczne

5. Patologia chorób zakaźnych

- **Kiła trzeciorządowe (kiła późna)** – charakteryzuje się wieloletnim przewlekłym przebiegiem z rozległymi zmianami destrukcyjnymi w narządach oraz niewystępowaniem krętków we krwi.

Ujawnia się pod postacią:

- **Kiły sercowo-naczyniowej** - zapalenie kiłowe (wytwórcze) błony śródskórnej aorty i serca
- **Kiłowych zmian OUN** – występują po wielu latach nieleczonego zakażenia
 - Wiąz rdzenia
 - Porażenie postępujące
- **Kilaków w różnych narządach**
- **Zarostowego zapalenia tętniczek** – powoduje ogniskowe niedokrwienie narządów, co jest główną przyczyną wszystkich zmian w kile trzeciorządowej

Morfologia kiły nabytej

- **Kiła pierwszorzędowa** – zmiana pierwotna jest niebolesnym stwardnieniem pod postacią płasko-wyniosłego nacieku, zlokalizowanego najczęściej w rowku założydym, wardze sromowej lub ścianie pochwy. Naciek ulega owrzodzeniu w części śródskórnej i w ten sposób powstaje **wrzód twardy Huntera**. Ma on postać guzka o średnicy do 2cm. Zazwyczaj jest pojedynczy oraz okrągły. Brzegi owrzodzenia są wyniosłe, niepodminowane, dno równe, gładkie i błyszczące, a tkanka otaczająca twarda. Z powierzchni owrzodzenia sączy się nieropna wydzielina zawierająca liczne krętki. Mikroskopowo widoczny jest naciek z komórek plazmatycznych, limfocytów, makrofagów, rozplem komórek śródblonka i fibroblastów. **Charakterystyczną cechą zmian kiłowych niezależnie od okresu kiły jest zarostowe zapalenie tętnic.** Ogniskowo można stwierdzić ziarniniaki.

- **Kiła drugorzędowa** – objawia się zmianami na skórze, błonach śluzowych i w węzłach chłonnych.

- **Osutka skóry:**
 - **w fazie wczesnej** – osutka plamista z wykwitami podobnej wielkości, jednakowego kształtu (okrągawe) i średnicy kilku milimetrów. Wykwity rozsiane równomiernie na całym ciele (szczególnie tułów i kończyny).
 - **w fazie nawracającej** – zmiany bardzo różnorodne, wielopostaciowe. Pojawiają się głównie w okolicy narządów płciowych i odbytu, twarzy, skórze owłosionej, na dloniach i stopach. Zmiany niszczą przydatki skórne oraz powodują zaburzenia barwnikowe. Przy zejściu pozostawiają **kiłowe plamy bielacze** (głównie w okolicy szyi i ramion – tzw. „szal Wenery”) oraz **kiłowe tysienie plackowate**. Nie pozostawiają blizn.
- Osutka błon śluzowych – białawe plamy w jamie ustnej, pochwie i na prąciu. Są bardzo zakaźne.
- **Kłykiny płaskie** – płaskie, twarde, brodawkowate wykwity w okolicach narządów płciowych i odbytu. Wysoko zakaźne.
- Angina kiłowa, kiłowe zapalenie gardła i krtani
- Rzadko zapalenia wątroby, zajęcie nerek, zapalenie tęczówki, zaburzenia żołądkowo-jelitowe

- **Kiła trzeciorządowa** – najczęściej wywołuje zmiany w aortie, OUN, wątrobie, jądrach, kościach, płucach i sporadycznie w innych narządach.

- **Kiła sercowo-naczyniowa** – objawia się w 80% **kiłowym zapaleniem aorty** (najczęściej część wstępująca oraz łuk aorty, nigdy poniżej przepony). Błona wewnętrzna zmienionego odcinka jest pomarszczona, przypomina korę drzewa. Dochodzi do zwężenia światła oraz zapalenia tętnic odżywczących aorty. Prowadzi to do ogniskowego niedotlenienia, martwicy i włóknienia błony śródskórnej naczynia. Aorta staje się nieelastyczna, jej błona wewnętrzna zastąpiona zostaje tkanką włóknisto-bliznowatą. Powstaje **tętniak workowy**, który może pękać, uciskać sąsiadujące struktury (np. płuco, kręgosłup, mostek), zniekształcać pierścienie zastawkowe (prowadzi do niedomykalności zastawek serca). Czasami występuje **kiłowe zapalenie naczyń wieńcowych**, a jeszcze rzadziej kiłowe śródmiąższowe zapalenie mięśnia sercowego.

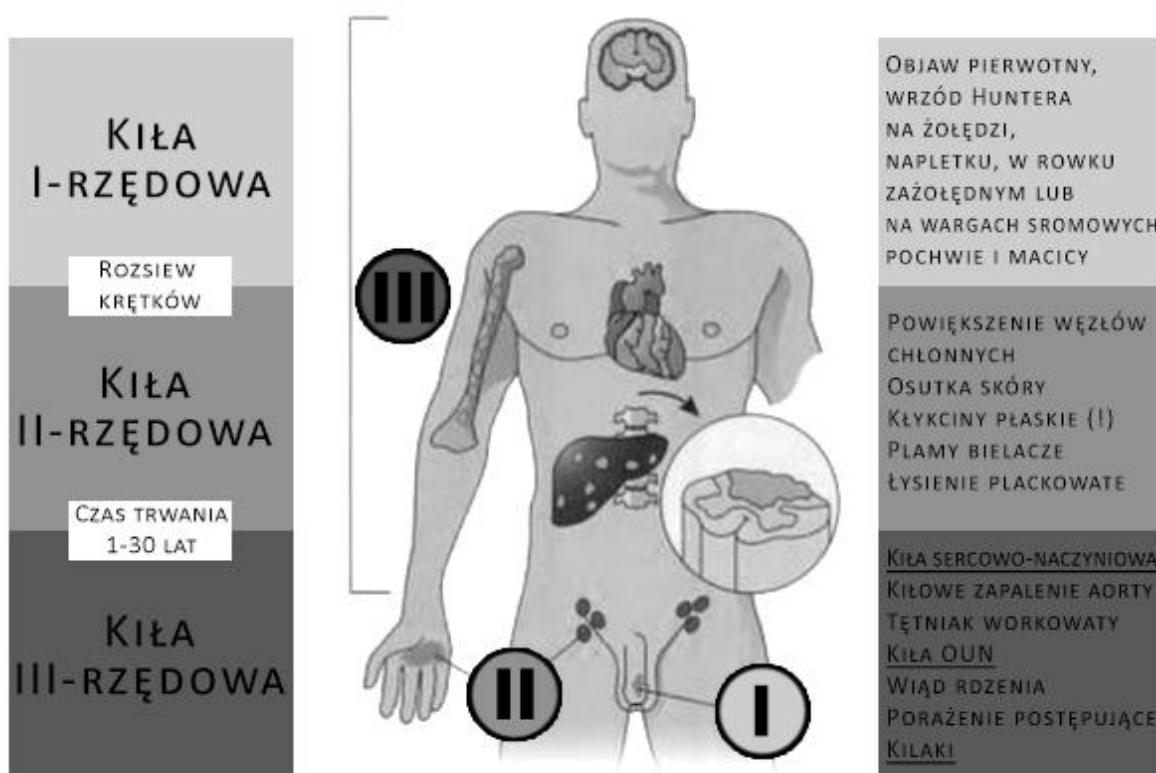
5. Patologia chorób zakaźnych

- **Kiła OUN** – uszkadza opony MR, korę mózgu, rdzeń kręgowy i nerwy czaszkowe

- **Wiąd rdzenia** – histologicznie obserwuje się zanik aksonów oraz demielinizację osłonek mielinowych sznurów i korzeni tylnych (czuciowych) rdzenia kręgowego, skutkując utratą czucia głębokiego, zatraniem odruchów ścięgnistych, dodatnią próbą Romberga (brak kontroli wzroku uniemożliwia utrzymanie stabilnej, pionowej postawy), ataksją, utratą czucia bólu, dotyku i temperatury, przeczulicą, parestezjami i zaburzeniami oddawania moczu. U 10% chorych może dojść do zaniku nerwu wzrokowego.

Charakterystyczny dla wiądu rdzenia jest **objaw Argylla-Robertsona** polegający na braku reakcji źrenic na światło, przy zachowanej reakcji na zbieżność i akomodację.

- **Porażenie postępujące** – najczęstsze powikłanie kiły OUN. Dochodzi do zaniku komórek istoty szarej i włókien nerwowych, szczególnie płatów czołowych i ciemieniowych. Mikroskopowo obserwujemy atrofię neuronów i komórek zwojowych oraz rozplem komórek mikrogleju. Opony miękkie są nacieczone komórkami plazmatycznymi i limfocytami. Człowiek staje się otępiały i traci sprawność fizyczną.
- **Kiłowe zapalenie opon MR** – przewlekłe zapalenie prowadzące do pogrubienia opon. Makroskopowo przybierają one kolor biały (zmleczzenie opon). Obraz mikroskopowy typowy dla zakażenia kiłą.
- **Kilak (ziarniniak kiłowy)** – pojedynczy lub mnogi, okrągły, szarobiały guz, o konsystencji gumy i średnicy 2-3cm. Jego środek stanowi martwica skrzepowa otoczona ziarniną, w której skład wchodzą histiocity, komórki nabłonkowate, komórki Langhansa, plazmocyty, limfocyty i ułożone najbardziej zewnętrznie fibroblasty. Mogą lokalizować się w wątrobie (tzw. wątroba płatowa), kościach, jądrach, sutku, języku lub w OUN. Pozostawiają blizny. Ziarniniak powstał w kile różni się od gruzełka gruźliczego brakiem charakterystycznego układu warstwowego komórek oraz zachowaniem cieni struktury narządów i elementów sprężystych w ognisku martwicy.



5. Patologia chorób zakaźnych

Kiła wrodzona

Krętki blade mają zdolność penetracji do łydki, lecz płyta zarazić mogą nie wcześniej niż w 5. miesiącu ciąży (zanikają kosmków łydskowych). Największe ryzyko zakażenia występuje w kile I i II okresu, kiedy krętków jest najwięcej. Zajście w ciąży w tym okresie grozi obumarciem płydu lub martwym porodem. W sekcji zwłok martwych noworodków zauważamy powiększenie wątroby, nieprawidłowości w układzie kostnym, włóknienie trzustki oraz śródmiąższowe zapalenie płuc. łydka w kile jest obrzęknięte, blade oraz nie posiada kosmków łydskowych. Wyróżniamy dwa rodzaje kiły wrodzonej:

- **kiłą wrodzoną wczesną** – rodzaj kiły u żywego urodzonych dzieci. Ujawnia się w okresie płodowym, a po urodzeniu najpóźniej do drugiego roku życia. Zmianami patologicznymi w tym typie kiły są:

1. Nacieczenie kilakowe (rozległe zapalenia wytwórcze narządów) m.in.:

- wątroby - zaniku beleczek i zaburzenia architektoniki zrazików (**marskość kiłowa, wątroba krzemionkowa**). Wątroba twarda, w przekroju szarawa, niekiedy z kilakami.
- płuc – rozległe śródmiąższowe zapalenie płuc – tzw. **zapaleniem białe**. Makroskopowo płuco jest blade i bezpowietrzne.
- grasicy – tworzą się jamy wyścielone nabłonkiem i wypełnione ropą (**ropnie Dubios**).
- nadnerczy – rozległe zapalenie śródmiąższowe z ogniskami martwicy
- kości długich – powstanie ziarniniaków kiłowych, które ulegają martwicy. Kości stają się łamliwe, ich złamania np. kręgów kręgosłupa mogą skutkować kalectwem.

2. Obfite osutki skórne na całym ciele

3. Pęcherze kiłowe na skórze dłoni i podeszew

4. Sapka kiłowa – wynika ze zmian kiłowych błony śluzowej nosa, utrudnia dziecku ssanie

- **kiłą wrodzoną późną** – manifestuje się po drugim roku życia, najczęściej w wieku 4-14 lat, przy czym dziecko mogło wcześniej nie okazywać zmian kiły wrodzonej wcześniejszej. Jej objawami są:

1. Triada Hutchinsona:

- pokarbowanezęby
- śródmiąższowe zapalenie rogówki, z następującą ślepotą
- głuchota błędniakowa spowodowana uszkodzeniem VIII nerwu czaszkowego

2. Blizny Parrota – promieniste blizny skórne wokół ust i skrzydełek nosa, następstwo linijnych pęknień skóry w kile wrodzonej wcześniejszej

3. Przewlekłe zapalenie opon miękkich mózgu – prowadzi do zaników nerwów czaszkowych

4. Zaburzenia kostne i stawowe:

- czaszka kwadratowa – przerost guzów czołowych oraz ciemieniowych
- szablaste podudzia – nawarstwianie kości na przedniej powierzchni piszczeli
- objaw Higoumenakisa – pogrubienie nasad przyczepkowych obojczyków
- culo olimpijskie – nawarstwienia okostnowe w okolicy kości czołowej
- nos lornetkowy – zmiany destrukcyjne przegrody nosa
- nos siodełkowy – zniszczenie części chrzestnej i kostnej nosa
- stawy Cluttona – niebolesne, wysiękowe zajęcie stawów kolanowych
- kiłowe zapalenie okostnej

5. Zaburzenia użebienia

- Zęby Hutchinsona – siekacze górne, głównie środkowe o beczułkowatym kształcie, z ząbkowaniem na powierzchni siecznej
- Zęby Fourniera – pierwsze trzonowce z zanikiem części wierzchołkowej korony oraz ubytkiem szkliwa

6. Zaburzenia wzroku

- Śródmiąższowe zapalenie rogówki – objaw kiły wrodzonej, który nie jest spotykany w kile nabytej!!!

5.6 Wybrane choroby wirusowe

Cytomegalia

Zakażenie wirusem CMV powoduje niewielkie objawy lub przebiega bezobjawowo u osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym. Może jednak wywołać groźną chorobę, jeżeli układ odpornościowy nie jest dobrze rozwinięty lub osłabiony (choroba oportunistyczna). Wtedy objawia się śródmiąższowym zapaleniem płuc (często współwystępującym z pneumocystozowym zapaleniem płuc), zapaleniem wątroby, kanalików nerkowych, przełyku, jelita grubego, mózgu, opon MR oraz siatkówki. Rezerwarem patogenu jest tylko człowiek. CMV szerzy się:

- drogą kropelkową
- śliną
- moczem
- drogą płciową
- nasieniem
- wydzieliną pochwową
- przez kontakt z zakażoną krwią
- przez łożysko
- przez zakażenia okołoporodowe - podczas przejścia płodu przez kanał rodny chorej matki
- przez mleko matki
- przeniesienie jatrogenne np. transfuzje, przeszczepieniem zakażonego narządu

Pierwotne zakażenie CMV powoduje zespół mononukleozopodobny. W tych przypadkach występuje gorączka, bóle stawowo-mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, wątroby i śledziony. Przy zakażeniu drogą pionową (z matki na dziecko) w 90% przebiega bezobjawowo. U pozostałych 10% zakażonych noworodków, szczególnie często występuje **zapalenie mózgu**. Do pozostałych objawów wrodzonej cytomegalii zaliczamy: żółtaczkę, niedokrwistość hemolityczną, hepatosplenomegalie, zapalenie płuc, głuchotę, plamicę małopłytkową oraz wodogłowie ze zwapnieniami okołokomorowymi. Może ona skutkować zgonem.

Patogeneza

CMV jest wirusem DNA należącym do *Herpes* wirusów. Jego materiałem genetycznym jest dwuniciowe DNA. Po zakażeniu pierwotnym CMV może pozostać w komórkach gospodarza (leukocytach, monocybach, limfocytach B i komórkach nabłonkowych) w postaci utajonej. Obniżenie odporności może wtedy skutkować wznowieniem (reaktywacją) choroby. Sam wirus CMV obniża odporność, ułatwiając innym patogenom oportunistycznym wywołanie choroby.

Morfologia

Cechą charakterystyczną zakażenia CMV jest znaczne powiększenie komórek, duży polimorfizm jąder komórkowych oraz występowanie ciałek wtrętowych śródjądrowych i śródplazmatycznych w komórkach śródblonka i nabłonka kanalików nerkowych, przewodów żółciowych, pęcherzyków płucnych oraz w makrofagach płucnych i hepatocytach. Śródjądrowe ciała wtrętowe są duże, różowe, otoczone przez pas przejaśnienia (halo). Są to tzw. „**sowie oczy**”. Wtręty śródplazmatyczne są mniejsze, bazofilne oraz słabiej widoczne. Stanowią skupienia otoczek wirionów CMV. W nerkach, śliniankach, wątrobie, płucach, trzustce i mózgu może występować ogniskowo martwica ze skąpym odczynem zapalnym. Obserwuje się również śródmiąższowe zapalenie płuc z białkowym wysiękiem w pęcherzykach płucnych, niekiedy z obecnością błon szklistych. W zapaleniu mózgu (częstym u noworodków) obecne są komórki olbrzymie, ogniska martwicze oraz zwapnienia. Zmiany te należy różnicować z toksoplazmą. Zapalenie siatkówki może prowadzić do ślepoty.

5. Patologia chorób zakaźnych

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) posiada bardzo zróżnicowany genotyp. Wyróżniamy ponad 60 typów wirusa, które mogą powodować różne choroby:

Choroba	Typ wirusa HPV
Brodawki zwykłe	1, 2, 4, 7
Kłykiny kończyste	6, 11, 42 43, 44
Rak szyjki macicy	16, 18, 31, 33, 35
Brodawki stóp	1, 2

Kłykiny kończyste – powstają na skutek nadmiernych rozrostów nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Wywołane są przez wirus HPV typu 6 lub 11 (typy nisko onkogenne). Występują najczęściej na powierzchni prącia - w rowku założonym lub na wewnętrznej powierzchni napletka, w okolicach okołoodbytniczych, na sromie, pochwie oraz szyjce macicy. Należy je różnicować z kłykcinami płaskimi występującymi w kile drugorzędowej!

Zmiany rakowe powstają w przypadku zakażenia wirusami HPV 16, 18, 31, 33, 35 (typy onkogenne). Lokalizują się na prąciu, sromie oraz ustnej części gardła.

Do zakażenia wirusem HPV dochodzi:

- drogą kontaktu bezpośredniego – zakażenie miejsca niewielkich otarć naskórka
- drogą płciową
- drogą zakażenia okołoporodowego

Morfologia

W obrazie makroskopowym widoczny jest brodawkowy rozrost nabłonka. Mikroskopowo w nabłonku (zarówno w przypadku kłykcin kończystych i płaskich) stwierdza się **koilocyty**. Są to komórki warstwy pośredniej lub powierzchownej, charakteryzujące się obecnością przejaśnienia (halo) wokół powiększonych jąder o nierównych obrysach. Koilocytoza jest morfologicznym objawem replikacji wirusa HPV w komórkach nabłonkowych. W warstwie przypodstawnej znajduje się wiele figur podziałów mitotycznych.

5.7 Wybrane choroby grzybicze

Kandydoza (bielnica)

Grzybica spowodowana najczęściej przez gatunek **Candida albicans**. *Candida* rośnie bardzo dobrze w środowisku ciepłym i wilgotnym, stąd często wywołuje zapalenia pochwy (szczególnie w czasie ciąży), błony śluzowej jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego. Należy do chorób oportunistycznych, zatem do zakażenia predysponują obniżenia odporności (np. neutropenia, AIDS, długotrwała antybiotykoterapia, złośliwy nowotwór). Często występuje u cukrzyków (wysokie stężenie glukozy ułatwia wzrost grzybów) oraz u osób ciężko poparzonych.

Patogeneza

U ludzi zdrowych *Candida* bytuje na powierzchownych warstwach nabłonka skóry oraz jamy ustnej, lecz nie wywołuje choroby. Dzieje się tak, ponieważ fizjologiczna flora bakteryjna uniemożliwia im rozplem, adhezję do komórek nabłonkowych oraz transformację w formy inwazyjne (strzępki prawdziwe lub rzekome). W przypadku osłabienia odporności lub uszkodzenia błon śluzowych rozwija się kandydoza. Komórki grzyba przyczepiają się do podłoża, uwalniają liczne czynniki ułatwiające im wnikanie do tkanek (np. proteinazy) oraz hamujące degranulację granulocytów i tworzenie przez nie reaktywnych form tlenu.

5. Patologia chorób zakaźnych

Morfologia

W wycinkach tkankowych obecność *C. albicans* ujawnia się jako struktury drożdżakopodobne (blastokonidia), grzybnie rzekome i grzybnie prawdziwe. Grzybnia rzekoma ułatwia rozpoznanie bielnicy, stanowi połączone ze sobą pączkujące komórki drożdżaków, co imituje grzybnie prawdziwą. W obrazie mikroskopowym zauważa się ubytki nabłonka. *Candida* może wywołać stany alergiczne lub odczyny ropne, a czasami ziarniniakowe. W zakażeniach głębokich w narządach mogą tworzyć się mikroropnie, które w centrum posiadają postacie drożdżakowe i pseudogrzybnie otoczone warstwą martwicy i nacieku neutrofilowego. Patogen można uwidocznić barwieniami **H+E, PAS** lub **Gomri**.

Przebieg kliniczny

Kandydoza może objawiać się w skórze, błonach śluzowych oraz narządach wewnętrznych. Wyróżniamy dwie postacie choroby:

1. **Kandydoza powierzchowna** – najczęstsza postać przy zakażeniu *Candida*. Manifestuje się zmianami na skórze oraz błonach śluzowych:
 - ✓ **pleśniawki** – najczęstszy objaw choroby. Tworzą się w jamie ustnej dzieci, osób chorujących na HIV oraz pacjentów o osłabionej odporności. Makroskopowo stanowią szarobiaławie „przybrudzone” błony rzekome, złożone z komórek grzyba oraz mas zapalnych. Pod ich powierzchnią śluzówka staje się niedokrwiona, objęta zapaleniem. Pacjenci z objawem pleśniawek bez wyraźnej przyczyny, powinni być diagnozować pod kątem zakażenia HIV
 - ✓ **upławy** – objaw kandydozy pochwy u kobiet (szczególnie ciężarnych, chorych na cukrzycę, stosujących doustną antykoncepcję).
 - ✓ **zapalenie sromu**
 - ✓ **kandydoza przełyku** – występuje często u chorych na AIDS i u osób z zaburzeniami układu chłonnego. Typowe objawy to odynofagia (ból w czasie przełykania) i ból zamostkowy. Makroskopowo błona śluzowa przełyku pokryta jest białawymi nalotami i błonami rzekomymi, które przypominają pleśniawki.
 - ✓ **kandydoza skórnna** – zakażenia paznokci, wałów paznokciowych, mieszków włosowych, wilgotnych zagłębień skóry (pach, skóra między palcami), a także skóry członka.
 - ✓ **wysypka pieluszkowa** – ostre zakażenie kandydazowe krocza niemowląt, wywołane kontaktem z mokrą pieluszką
2. **Kandydoza głęboka** – rozwija się u chorych z głęboką immunosupresją, albo poprzez omyłkowe wszczepienie patogenu do krwioobiegu (predyspozycja do zapalenia wsierdzia). Stanowi manifestację kandydozy uogólnionej, w której drożdżaki dostają się do krwi z owrzodziałych ognisk powierzchownych. Na skutek posocznicy kandydazowej powstają liczne ropnie w narządach - najczęściej nerkach (90%), płucach, wątrobie, mózgu, skórze, sercu, oponach MR, oku i kościach. Zmianom może towarzyszyć martwica tkanek. Podczas choroby często dochodzi do wzmożonego wykrzepiania śródnowaczyniowego (DIC), wstrząsu oraz krwotoków (w płucach).

Aspergiłoza (grzybica kropidlakowa)

Chorobę wywołuje *Aspergillus fumigatus*, który jest rozpowszechniony w przyrodzie. Występuje w glebie oraz w rozkładających się produktach żywieniowych (rezerwuarze patogenu). Do zakażenia dochodzi drogą oddechową, poprzez zakażone narzędzia lub protezy chirurgiczne lub u chorych z immunosupresją (choroba oportunistyczna).

Patogeneza

Kropidlaki wydzielają toksyny, które hamują syntezę białek w komórce oraz powodują reakcje alergiczne (poprzez indukcję IgE – nadwrażliwość typu I).

5. Patologia chorób zakaźnych

Morfologia

Wyróżniamy trzy postacie aspergilozy:

1. **Grzybniaka kropidlakowego (aspergilloma)** – najczęstsza postać. Powstaje w wyniku kolonizacji przez grzyb jam gruźliczych, ropni, starych zawałów lub pęcherzyków rozedmowych. Może działać jako zastawka, zamkająca jamę, co zwiększa ryzyko zakażenia lub krwioplucia. W niewielkim stopniu wnika do sąsiednich tkanek. Mikroskopowo widoczne są kuliste grzybnie z licznymi strzępkami, które rozwidlają się pod kątem ostrym. Odczyn zapalny słaby, czasami występuje naciek z limfocytów, komórek plazmatycznych z towarzyszącym włóknieniem.
2. **Postać inwazyjna** – jest następstwem rozsiewu patogenu drogą krwi. Występuje niemal wyłącznie u pacjentów o obniżonej odporności. Grzyb najczęściej umiejscawia się w płucach, mózgu, nerkach oraz zastawkach serca. Łatwo nacieka na naczynia krwionośne, co prowadzi do zmian krewotocznych, zakrzepowych oraz zawałów, a także do szerzenia drogą krewioną. W płucu dochodzi do zmian martwiczo-krewotocznych (martwicze zapalenie płuc), w których zmiany martwicze (zawały) lokalizują się w środku, a zmiany krewotoczne na obwodzie (obraz tarczy strzelniczej). W mózgu tworzy się odczyn zapalny oraz zmiany martwiczo-krewotoczne.
3. **Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna** – występuje u pacjentów z astmą, u których zaoszczepienia choroby są spowodowane reakcją nadwrażliwości typu I na grzyb rosnący w oskrzelach. Mikroskopowo widoczne jest nacieczenie oskrzeli i oskrzelików przez limfocyty i komórki plazmatyczne. We krwi występuje wysoka eozynofilia oraz wysokie miano przeciwiciela IgE. Ta postać aspergilozy prowadzi do zaburzeń wentylacji **typu obturacyjnego**.

Kryptokokoza (toruloza)

Wywołana jest przez *Cryptococcus neoformans*, który jako zakażenie oportunistyczne przebiega pod postacią przewlekłego zapalenia opon MR i mózgu. Objawy mogą występować w skórze, wątrobie i innych narządach. Rzadko występuje u osób z prawidłowym układem odpornościowym. Rezerwumem patogenu jest wysuszone **guano gołębi** oraz gleba. Do zakażenia dochodzi drogą oddechową.

Patogeneza

Patogen zostaje zaaspirowany do płuc, gdzie jest niszczony przez makrofagi lub wywołuje reakcję ziarniniakową u osób immunokompetentnych. Natomiast u osób z obniżoną odpornością namnaża się i drogą krewioną dostaje do centralnego układu nerwowego (zwłaszcza do opon MR). Grzyb rośnie pod postacią galaretowatych mas w obrębie opon lub zajmuje okołonaczyniowe przestrzenie, wywołując zmiany typu baniek mydlanych.

Morfologia

Makroskopowo widoczny jest obrzęk mózgu i galaretowy wysięk w oponach miękkich.

Mikroskopowo obraz jest różny. W odróżnieniu od infekcji *Candida*, w obrazie morfologicznym kryptokokozy nie zauważa się form strzępków ani strzępków rzekomych. U chorych z głęboką immunosupresją widoczne są duże kolonie kryptokoków w oponach miękkich, korze mózgu oraz w bańkowato powiększonych przestrzeniach okołonaczyniowych Virchowa-Robina. Narządy mogą być objęte odczynami ropnymi lub ziarniniakami zbudowanymi z makrofagów, limfocytów i komórek olbrzymich typu wokół ciała obcego. Obraz histologiczny płuc w przypadku choroby pozostaje zazwyczaj bez zmian, rzadko mogą pojawić się pojedyncze ziarniniaki.

C. neoformans posiada polisacharydową otoczkę, którą można uwidoczyć barwieniami **mucyzkarminem**, **tuszem indyjskim** lub **PAS**. Wykrywa się go też za pomocą odczynu aglutynacji lateksu.

5. Patologia chorób zakaźnych

Pneumocystoza

Choroba oportunistyczna wywołana przez bardzo powszechny patogen – ***Pneumocystis jiroveci*** (dawniej ***P. carini***). Zakażenia nim są powszechnie. Objawia się śródmiąższowym zapaleniem płuc u wcześniaków i niedożywionych dzieci oraz pneumocystozowym zapaleniem płuc u osób z osłabioną odpornością. Do zakażenia dochodzi drogą wziewną.

Patogeneza

P. jiroveci przyczepia się w płucach do pneumocytów I-rzędu i namaga się w świetle pęcherzyków. Liczebność mikroorganizmów kontrolują limfocyty T. Zmniejszenie liczby tych limfocytów poniżej $200/\text{mm}^3$ (np. w HIV-1) umożliwia wystąpienie zakażenia. U osób z prawidłowym stanem odporności komórkowej nie występują objawy zakażenia. Występują dwie teorie dotyczące rozpoczęcia choroby:

1. **Reaktywacja** zakażenia utajonego
2. Przeminięcie (zwalczenie) utajonej infekcji i następowa **reinfekcja**

Morfologia

Makroskopowo płuca są sine, bezpowietrzne i bardziej spoiste.

Mikroskopowo w barwieniu H+E zajęte obszary płuc mają charakterystyczny różowo wybarwiony, piankowy wysięk typu „waty cukrowej”. Przegrody pęcherzykowe są pogrubione z obrzękiem i nieznacznym naciekiem z komórek jednojądrowych. Specjalne barwienia (metoda Papanicolaou, Grocotta i srebrzenie) umożliwia ujawnienie w plwocinie, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych lub wycinku tkankowym okrągłych cyst o średnicy $4\text{-}6\mu\text{m}$. Dodatkowo do diagnostyki można zastosować badania immunofluorescencyjne oraz PCR.

Objawy kliniczne

- gorączka, suchy kaszel, duszności
- restrykcyjne uszkodzenie płuca
- nieprawidłowy obraz radiologiczny płuc

5.8 Wybrane choroby pasożytnicze

Włośnica

Zakaźna choroba odzwierzęca wywołana przez **włośnia krętego** (*Trichinella spiralis*). Człowiek zaraża się jedząc niedogotowane mięso wieprzowe zwierząt zarażonych wołosiem.

Patogeneza

Zakażenie przebiega w trzech fazach:

1. **Faza jelitowa** – po spożyciu mięsa z larwami inwazyjnymi kwas solny i pepsyna w żołądku uwalniają je z otoczki. Po kilku dniach w jelicie rozwijają się postacie dojrzałe, które kopulują.
2. **Faza migracji** – zapłodnione samice zagłębiają się w kryptach jelita i kępkach Pleyera, gdzie rodzą żywe larwy, które wswidrowują się do naczyń włosowatych i chłonnych, roznosząc się drogą krwi i limfy po całym organizmie.
3. **Faza mięśniowa** – larwy wnikają do mięśni poprzecznie prążkowanych (z wyjątkiem serca), szczególnie do bardzo aktywnych np. języka, przepony, mięśni międzyżebrowych, okoruchowych, krtaniowych. Po wniknięciu do mięśni stają się pasożytami wewnętrzkomórkowymi, rosną i otorbiają się. Mogą przetrwać latami oczekując na spożycie przez kolejnego żywiciela. U człowieka przeżywają w mięśniach kilkanaście lat, ostatecznie obumierają i wapnieją.

5. Patologia chorób zakaźnych

Morfologia

W komórkach mięśniowych larwy włośnia rosną, zwijają się oraz tworzą **komórkę odżywczą (opiekuńczą)**. Powstaje ona na skutek modyfikacji miocytów. Tracą one poprzeczne prążkowanie, otaczają się siecią naczyń krwionośnych i wytwarzają torebkę łącznotkankową. Wewnątrz tej komórki larwa otoczona jest wodniczką. Na zewnątrz komórki widoczny jest naciek zapalny – początkowo mniej intensywny, złożony z komórek plazmatycznych i limfocytów, a następnie (przed otorbieniem larwy) bardziej intensywny i zawierający eozynofile, makrofagi i neutrofile. W fazie migracji, larwy powodują obrzęk i zmiany krvotoczne w płucach, nacieki z limfocytów i eozynofilów z ogniskową glejzą w mózgu oraz ogniskowe śródmiąższowe zapalenie mięśnia sercowego z naciekami z eozynofilów i komórek olbrzymich. Może współwystępować alergiczne zapalenie naczyń.

Przebieg kliniczny

Objawy włośnicy zależą od liczby pasożytów i lokalizacji zmian. Zakażenie może być bezobjawowe lub cechować się:

- biegunką i bólami brzucha (faza jelitowa)
- wysoką gorączką i bólami mięśni (głównie po okresie wylegania larw)
- wysoką leukocytozą i eozynofilią
- alergicznym zapaleniem naczyń
- obrzękiem wokół oczu
- wybroczynami krvotocznymi pod paznokciami i na spojówkach
- ciężkie powikłania: zapaleniem płuc, mózgu oraz serca

Owsica

Przewlekła choroba pasożytnicza spowodowana przez **owsika ludzkiego** (*Enterobius vermicularis*), który jest pasożycem jelita ślepego i okrężnicy. Stanowi najczęstszą robaczyce u ludzi.

Patogeneza

Do zakażenia dochodzi poprzez:

- spożycie jaj owsika np. z zanieczyszczonymi jarzynami
- aspiracje jaj owsika
- samozakażenie – przeniesienia jaj brudnymi rękami z okolicy swędzącego odbytu do ust

Larwa uwalnia się z otoczki w żołądku i dojrzewa w jelcie cienkim. Dorosłe osobniki kopulują w końcowym odcinku jelita krętego. Samce następnie giną, a samice składają jaja przy odbycie.

Morfologia

Owsica nie powoduje istotnych zmian morfologicznych. W jelcie stwierdza się nadżerki, zapalenia i wylewy, a w przypadku wtórnych zakażeń bakteryjnych zmiany ropne. Mogą rozwijać się ziarniniaki składające się głównie z eozynofilów i limfocytów. Ich centrum może stanowić martwicza tkanka.

Objawy kliniczne

- świad okolicy odbytu pojawiający się w nocy
- bezsenność, podenerwowanie, pobudzenia ruchowe, drgawki, zgrzytanie zębami
- spadek apetytu i masy ciała
- zapalenie pochwy, macicy, sromu, jajowodu, pęcherza, **wyrostka robaczkowego** – spowodowane przez przemieszczenie się owsika (powikłania zapalne układu moczowego są częstsze u kobiet)
- poronienia u ciężarnych
- bóle, nudności, wymioty
- nieżyt jelita

5. Patologia chorób zakaźnych

Toksoplazmoza

Wrodzona lub nabyta choroba zakaźna wywołana przez pierwotniaka **Toxoplasma gondii**. U osób zdrowych przebiega bezobjawowo lub z niewielkim powiększeniem węzłów chłonnych. Natomiast zakażenie płodu lub osób z niedoborami odporności komórkowej prowadzi do wystąpienia agresywnej postaci choroby – **neurotoksoplazmozy** (najczęstsze wtórne zakażenie układu nerwowego u osób z AIDS), toksoplazmozy ocznej lub toksoplazmozy uogólnionej. Człowiek w cyklu rozwojowym pasożyta jest żywicielem pośrednim (ostatecznym jest kot).

Patogeneza

Postaciami zakaźnymi pasożyta są sporozoity i bradyzoity. Człowiek zaraża się przez:

1. spożycie pokarmu zanieczyszczonego kałem chorego kota
2. spożycie surowego mięsa (baraniny i wieprzowiny)
3. wypicie wody z oocystami pasożyta
4. zanieczyszczone ręce
5. przeniknięcie przez łożysko do płodu
6. transfuzje i przeszczepy (rzadko)

W przewodzie pokarmowym pasożyt wnika w śluzówkę i dostaje się drogą krwionośną do narządów oraz tkanek w całym organizmie. Tam namnaża się i zakaża kolejne komórki, aż do momentu wytworzenia odpowiedniej odpowiedzi komórkowej. Choroba słabnie. Zarażone komórki wytwarzają cysty prawdziwe, zawierające liczne bradyzoity otoczone grubą ścianą. W ten sposób pasożyt może przetrwać nawet okres całego życia człowieka w utajeniu. Niedobory odporności (szczególnie typu komórkowego) mogą powodować uczynnienie cyst tkankowych i ostre objawy toksoplazmozy.

Morfologia i objawy choroby

Toksoplazmoza nabyta u osób immunokompetentnych

Cechuje się powiększeniem węzłów chłonnych (najczęściej szyjnych i karkowych). Mikroskopowo widoczne jest zapalenie węzłów, rozrost grudek chłonnych i obecność aktywowanych makrofagów nabłonkowatych i plazmocytów. Komórki nabłonkowe nie tworzą ziarniniaków. Mogą wystąpić objawy ogólne (gorączka, bóle głowy i mięśni).

Toksoplazmoza u chorych z zaburzeniami odporności

Najczęściej jest wynikiem reaktywacji wcześniejszego zakażenia. Ma przebieg ciężki, najczęściej jako:

- **neurotoksoplazmoza** – dotyczy kory mózgu, jąder podstawy, mózdku, pnia mózgu i rzadko rdzenia kregowego. Makroskopowo widoczne są ogniska martwicy otoczone rąbkiem przekrwienia, cystami i tachyzoitami. Mikroskopowo ogniska martwicze otoczone są naciekiem zapalnym. Może dochodzić do martwicy włóknikowej i zmian zakrzepowych w naczyniach.
- **toksoplazmoza oczna**
- **śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie mięśnia sercowego**

Toksoplazmoza wrodzona

Występuje wskutek zakażenia drogą pionową. Zmiany patologiczne zależą od okresu ciąży, w którym doszło do zakażenia. W pierwszym trymestrze dochodzi do śmierci płodu i poronienia. W drugim trymestrze pojawia się triada objawów – tzw. **triada Sabina-Pinkertona**:

1. zapalenie siatkówki i naczyniówka oka
2. zwarczenia śródmiąższowe
3. wodoglowie lub małoglowie

Powstają ogniska martwicze, odczyn ziarniniakowy i blizny siatkówki. Następstwami toksoplazmozy wrodzonej mogą być zaburzenia psychomotoryczne, upośledzenia umysłowe, padaczka, zaburzenia widzenia i ślepota. Ogniska martwicze mogą występować w płucach, wątrobie i nadnerczach.

Schistosoma

Choroba zakaźna wywołana przez **przywry** z rodzaju ***Schistosoma***. Człowiek jest żywicielem ostatecznym, a ślimak pośrednim w cyklu życiowym pasożyta. Do patogennych dla człowieka gatunków przywry wyróżniamy:

- ***S. mansoni*** – źródłem zakażenia jest człowiek i szczur
- ***S. haematobium*** – źródłem zakażenia jest tylko człowiek
- ***S. japonicum*** – źródłem zakażenia jest człowiek i inne ssaki (konie, psy, koty, świnie, szczury)

Patogeneza i cykl życiowy

Cerkarie (larwy) wydostają się ze ślimaka i pływają w spokojnych wodach (np. jeziorach), skąd przyczepiają się do skóry człowieka i penetrują ją za pomocą enzymów proteolitycznych. Dostają się do naczyń krwionośnych, wędrują do wątroby i płuc, gdzie dojrzewają. Połączone ze sobą osobniki męskie i żeńskie wędrują „pod prąd” krwi i osiedlają się w naczyniach miednicy mniejszej. Tutaj samice *S. haematobium* składają jaja. *S. mansoni* składają jaja w rozgałęzieniach żyły krezkowej dolnej, a *S. japonicum* w obszarze żyły krezkowej górnej.

Jaja przebijają ściany naczynia i mogą przedstawać się do

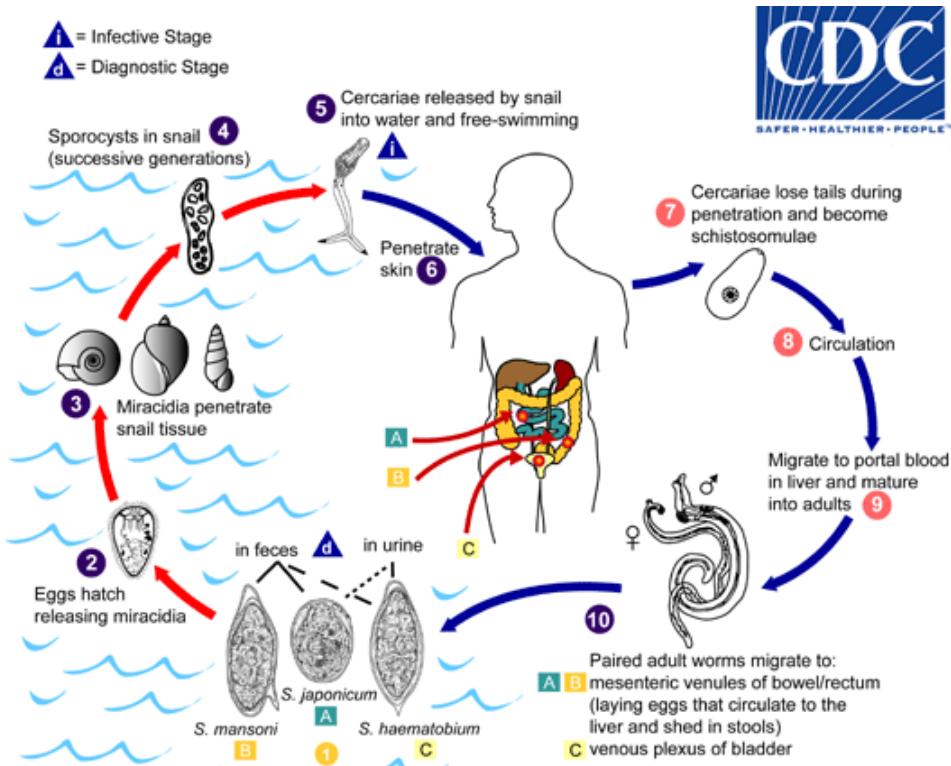
światła pęcherza lub światła jelita (szczególnie do wyrostka robaczkowego). Stąd zostają usunięte z moczem (*S. japonicum*, *S. haematobium*) lub z kałem (wszystkie trzy). Jaja mogą wywoływać stany zapalne i alergiczne w narządach, tworzyć zatory w naczyniach oraz wydzielać toksyczne związki dla wątroby. Wokół żywych postaci przywry nie powstaje odczyn zapalny. Odczyn tworzy się wokół obumarłych pasożytów i jaj. Może rozwijać się zapalenie ziarniniakowe z następującym rozplemem tkanki łącznej. Zwłoknienie skutkuje nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku. We krwi występuje eozynofilia, wysoki poziom IgE i mastocytoza.

Morfologia

Główną zmianą mikroskopową są okrągłe **ziarniniaki** zbudowane z **eozynofilów**, makrofagów, limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych. Tworzą się wokół jaj lub obumarłych postaci dorosłych.

W wątrobie mikroskopowo widoczny jest brunatny pigment w komórkach Kupfera, drobne i rozsiane ziarniniaki, włóknienie przestrzeni bramno-żółciowych oraz uciśnięcie i zarost żył wątrobowych. Skutkuje to nadciśnieniem wrotnym oraz wytworzeniem anastomoz.

W układzie moczowym jaja *S. haematobium* złożone zostają w ścianie pęcherza (mięśniówka gładka). Początkowo wywołują drobne ziarniniaki, żółte guzki, nadżerkę błony śluzowej i krwiomocz. Z biegiem czasu dochodzi do włóknienia ściany pęcherza. Jaja pasożyta ulegają zwapnieniu. Schistosoma jest predyspozycją do raka pęcherza.



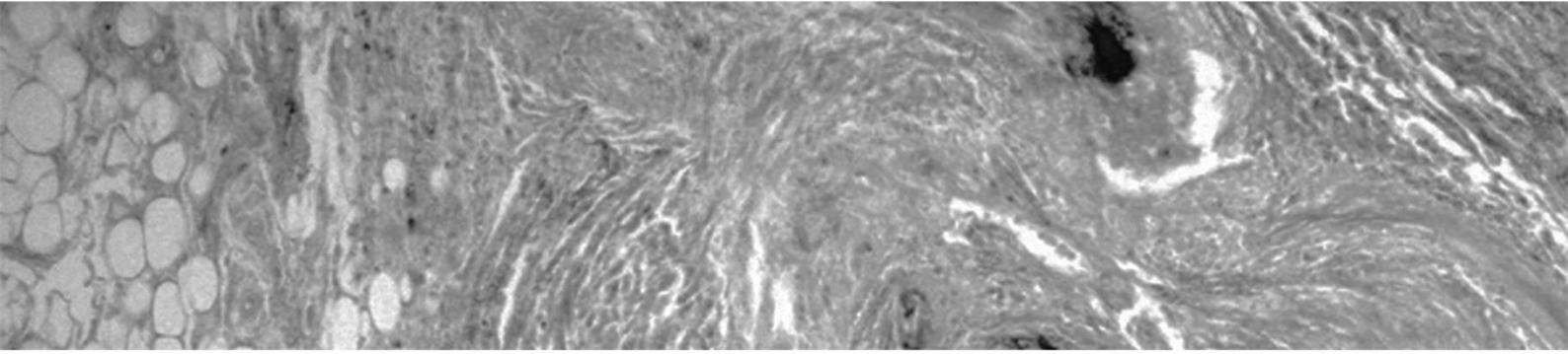
5. Patologia chorób zakaźnych

Zmiany w płucach obejmują drobne, rozsiane ziarniniaki, zakrzepy w świetle naczyń oraz ogniska bliznowacenia.

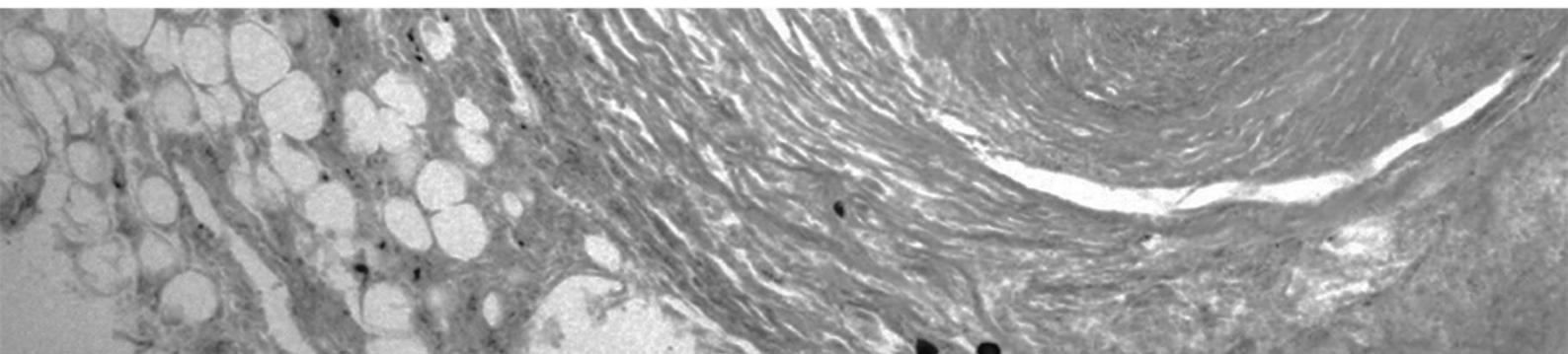
Zmiany w jelicie grubym – ogniskowe ziarniniaki (z jajami pasożytów) w błonie śluzowej i podśluzowej, z wytworzeniem pseudopolipów oraz miejscowych zwłóknień. Obumarłe jaja mogą czopować wrostek robaczkowy, powodując jego zapalenie.

Objawy kliniczne:

- Zapalenie skóry
- Gorączka
- Krwiomocz
- Krwawa biegunka
- Nadciśnienie wrotne
- Niewydolność wątroby, nerek
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Wodonercze
- Pękanie żylaków (krwotoki)
- Rak płaskonabłonkowy pęcherza



CHOROBY UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO



6. Choroby układu odpornościowego

SŁOWNICZEK

CHOROBY ZWIĄZANE Z ZABURZENIAMI IMMUNOLOGICZNYMI

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Amyloidosis	amyloidosis	skrobiawica
Amyloidosis circumscripta lienis	circumscribed amyloidosis of the spleen ("sago spleen")	s. ograniczona śledziony („śledziona sagowata”)
Amyloidosis diffusa lienis	diffuse amyloidosis of the spleen ("lardaceous spleen")	s. rozlana śledziony („śledziona sadłowa”)
Anaemia perniciosa	pernicious anemia	niedokrwistość złośliwa
Arthritis rheumatoidea (morbus rheumatoideus)	rheumatoid arthritis	reumatoidalne zapalenie stawów (choroba reumatoidalna)
Nodus rheumatoideus	rheumatoid nodule	guzek reumatoidalny
Dermatomyositis	dermatomyositis	zapalenie skórno-mięśniowe
Lupus erythematosus disseminatus	systemic lupus erythematosus	toczeń (liszaj) rumieniowaty układowy (trzewny)
Glomerulonephritis luposa	lupus nephritis (lupus glomerulonephritis)	toczniowe kłębuszkowe zapalenie nerek
Melasma suprarenale	primary chronic adrenal insufficiency (Addison disease)	pierwotna przewlekła niewydolność kory nadnerczy (choroba Addisona)
Morbus rheumaticus	rheumatic fever	choroba reumatyczna
Endocarditis rheumatica	rheumatic endocarditis	reumatyczne z. wsierdzia
Myocarditis rheumatica	rheumatic myocarditis	reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego
Pericarditis rheumatica	rheumatic pericarditis	reumatyczne z. osierdzia
Pancarditis rheumatica	rheumatic pancarditis	reumatyczne zapalenie całego serca
Chorea minor	Sydenham chorea (chorea minor)	plasawica mała (Sydenhama)
Myasthenia gravis	myasthenia gravis	miastenia, męczliwość (nużliwość) mięśni
Pemphigus vulgaris	pemphigus vulgaris	pęcherzyca zwykła
Periarteriitis (polyarteriitis, panarteriitis) nodosa	polyarteritis nodosa	guzkowe zapalenie tętnic
Polymyositis	polymyositis	zapalenie wielomięśniowe
Scleroderma	scleroderma	twardzina
Sclerosis multiplex	multiple sclerosis	stwardnienie rozsiane
Struma parenchymatosa (diffusa) toxica	diffuse toxic goiter (Graves disease)	wole miąższowe (rozlane) nadczynne (choroba Gravesa-Basedowa)
Thyreoiditis lymphocytica (thyreoiditis Hashimoto)	chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto thyroiditis)	zapalenie limfocytowetarczycy (choroba Hashimoto)

6. Choroby układu odpornościowego

6.1 Komórki układu immunologicznego

Wszystkie komórki układu odpornościowego wywodzą się od macierzystych komórek krwionośnych (CD34+) obecnych w szpiku kostnym. Wyróżniamy:

Limfocyty – niewielkie komórki z kolistym jądrem i skąpą cytoplazmą. Na swojej powierzchni zawierają receptory dla tylko jednego antygenu, chociaż cała populacja limfocytów rozpoznaje ich setki milionów. Jest to możliwe dzięki somatycznej rearanżacji receptora dla antygenu podczas dojrzewania limfocytów. Receptory te nie występują na powierzchni innych komórek. W zależności od miejsca dojrzewania wyróżniamy limfocyty grasiczozależne (limfocyty T) oraz szpikozależne (limfocyty B). Dojrzałe limfocyty przenikają do krwi i kolonizują wtórne narządy limfatyczne (migdałki, węzły chłonne i śledzionę).

Limfocyty T

Stanowią 2/3 populacji limfocytów we krwi krążącej. Charakteryzują się obecnością na ich powierzchni receptorów **TCR** (biorą udział w rozpoznawaniu antygenu), markerów CD2, **CD3**, CD4, CD5, CD7, CD8, CD28, CD40L, a także cząsteczki MHC klasy I. Młode formy limfocytów T nazywamy tymocytami.

Dojrzewają one w grasicy, gdzie następuje ich selekcja, w której ginie około 90% populacji komórek.

Zasiedlają strefę przykrojową węzłów chłonnych oraz tworzą mufki wokół tętniczek śledzionowych.

Komórki T nie rozpoznają wolnych lub krążących抗原ów, aby je „zauważły”抗原 musi połączyć się z białkiem głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC), które prezentują limfocytom T. Występuje tzw. zjawisko **restrykcji MHC**, czyli umiejętności limfocytów T do rozpoznawania wyłącznie cząsteczek MHC, dzięki receptorom TCR. Komórki T dzielimy ze względu na:

- **Budowę receptora TCR**

- Zbudowane z łańcucha α i β – 85% populacji limfocytów T
- Zbudowane z łańcucha γ i δ – 5% populacji limfocytów T

- **Ekspresję cząsteczek CD4 i CD8**

- Limfocyty T CD4+ łączą się z MHC II
- Limfocyty T CD8+ łączą się z MHC I

- **Funkcje:**

- Limfocyty pomocnicze (Th) (CD4+)

- ✓ działają poprzez bezpośredni kontakt między komórkami, a także poprzez wydzielanie odpowiednich cytokin,
- ✓ stanowią komórki efektorowe odpowiedzi typu komórkowego (**Th1** wydzielają IL-2, która stymuluje cytotoxiczność i interferon γ - aktywujący makrofagi, pobudzając odpowiedź na patogeny wewnętrzkomórkowe)
- ✓ są komórkami pomocniczymi w odpowiedzi typu humoralnego (**Th2** wytwarza IL-4,5,10 i 13 - aktywujące wzrost i różnicowanie limfocytów B),
- ✓ limfocyty Th2 stymulują odpowiedź przeciw robakom → pobudzają syntezę IgA i IgE
- ✓ limfocyty Th17 działają obronnie przeciwko grzybom i bakteriom zewnętrzkomórkowym

- Limfocyty cytotoxiczne (Tc) (CD8+)

- ✓ eliminacja komórek nowotworowych i zakażonych patogenami
- ✓ hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach bez ich niszczenia

- Limfocyty regulatorowe/supresorowe (Treg) (CD8+)

- ✓ hamowanie aktywności autoreaktywnych limfocytów T
- ✓ tolerancja na antygeny podane doustnie, „tolerancja pokarmowa”
- ✓ tolerancja na przeszczepy allogeniczne, „tolerancja transplantacyjna”
- ✓ ochrona płodu przed odrzuceniem przez układ odpornościowy matki
- ✓ hamowanie nadmiernej reakcji przeciwiźródłowej i reakcji nadwrażliwości

6. Choroby układu odpornościowego

Stosunek ilości limfocytów wykazujących determinant powierzchniowy CD4+ do CD8+ wynosi **2:1**.

Nasilenie tej proporcji sugeruje sarkoidozę, a obniżenie wartości - AIDS (głównym celem wirusa HIV są limfocyty Th CD4+).

Limfocyty B

Stanowią 10-20% limfocytów krążących. Na swojej powierzchni posiadają determinanty: BCR (gen immunoglobulinowy podobny do TCR), cząsteczki MHC klasy I i II, **CD19, CD20, CD21, CD22, CD32, CD35, CD40, CD72, CD80 i CD86**. Wyróżniamy dwie subpopulacje: B1 - nieklasyczną i B2 - klasyczną. Główną funkcją tych komórek jest różnicowanie się w kierunku plazmocytów produkujących przeciwciało. Dzieje się to za pośrednictwem związania antygenu przez receptor BCR, w którego skład wchodzi swoiste dla danej komórki przeciwciało. Zachodzi przetworzenie antygenu i wystawienie go na powierzchni komórki w postaci kompleksu z białkami MHC. Kompleks ten jest rozpoznawany przez swoisty względem danego antygenu limfocyt Th. Dopiero po takim rozpoznaniu dochodzi do **transformacji blastycznej** i powstania komórki plazmatycznej produkującej przeciwciało. Proces ten wspomagają cytokiny produkowane przez limfocyty Th2 (np. INF-γ). Znaczna ilość limfocytów B oraz T (poza tymi w pierwotnych i wtórnego narządach limfatycznych) znajduje się w:

- błonie śluzowej ścian dróg układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego – **MALT**, przybierając formę grudek chłonnych lub rozlanych nacieków limfatycznych
- w jelicie krętym pod postacią **kępek Peyer'a**, w przesyku tworząc grudki chłonne, układzie żołądkowo-jelitowym, w wyrostku robaczkowym oraz migdałkach – **GALT**
- ścianie oskrzeli, głównie w rejonach, w których oskrzela i oskrzeliki rozgałęziają się – **BALT**

Komórki NK

Stanowią 10-15% limfocytów obwodowych, podobnych do limfocytów T, lecz bez markerów TCR i CD3. Są tzw. „naturalnymi zabójcami”. Wykazują zdolność do spontanicznej cytotoxiczności wobec komórek nowotworowych, zakażonych wirusem lub bakteriami wewnętrzkomórkowymi (np. *Chlamydia* i *Rickettsia*). Uczestniczą w procesach immunoregulacji. Pobudzone wydzielają cytokiny: TNF-β, INF-γ, IL-2, czynnik aktywujący makrofagi (MAF) i perforyny.

Komórki plazmatyczne (plazmocyty)

Małe, owalne komórki powstające z limfocytów B. Występują szczególnie obficie w tkance narażonej na kontakt z antygenami (np. w przewodzie pokarmowym). Jądra są okrągłe z charakterystycznym szprychowatym układem chromatyny. Cytoplazma silnie zasadowa, ponieważ zawiera obfitą siateczkę endoplazmatyczną szorstką, liczne rybosomy oraz rozbudowany aparat Golgiego. Główną funkcją jest produkcja glikoprotein – przeciwciał. Należą do odpowiedzi nieswoistej.

Makrofagi i komórki prezentujące抗原 (APC)

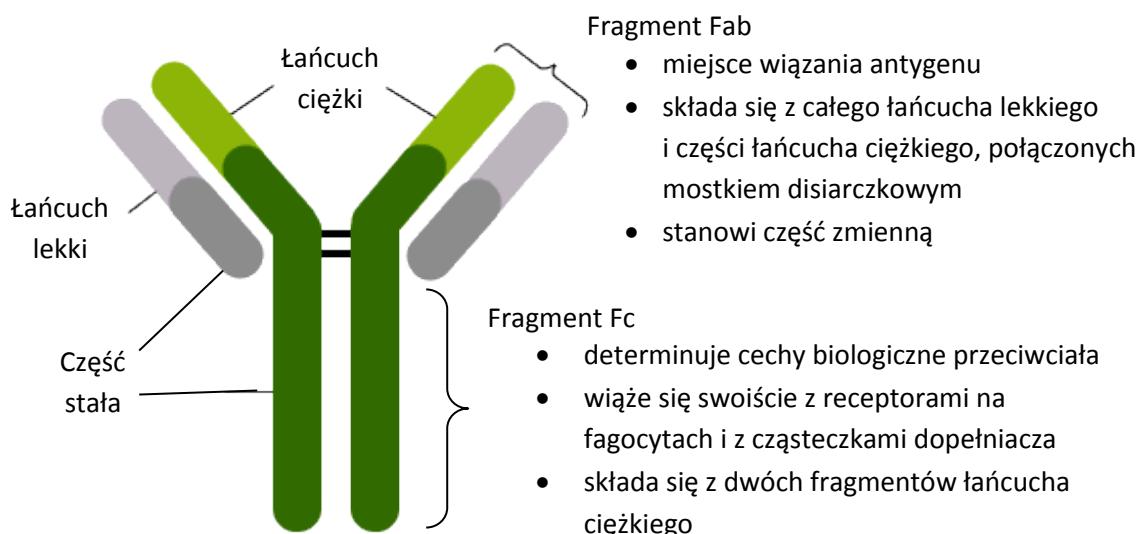
Wywodzą się z monocytów, które po opuszczeniu łożyska naczyniowego zasiedlają tkankę łączną wielu narządów. Są zaangażowane w procesy odpowiedzi komórkowej poprzez prezentowanie antygenu limfocytom T. Ponadto makrofagi fagocytują opsonizowane mikroorganizmy. Przykładem komórek dendrytycznych są **komórki Langerhansa** w naskórku oraz nabłonkach np. przewodu pokarmowego, komórki welonowate w chłonce, komórki dendrytyczne rdzenia grasicy, grudek chłonnych, krwi oraz śródmiąższowe komórki dendrytyczne znajdujące się w tkance łącznej różnych narządów.

Przeciwciała

Główne cząsteczki układu immunologicznego. Są białkami (immunoglobulinami) syntetyzowanymi przez limfocyty B oraz plazmocyty. Wykazują zdolność do swoistego wiązania się z antygenem – stanowią główny czynnik odpowiedzi humoralnej. Składają się z czterech łańcuchów polipeptydowych – dwóch

6. Choroby układu odpornościowego

łańcuchów lekkich i dwóch ciężkich. Wszystkie przeciwciała zbudowane są z tych samych łańcuchów lekkich: kappa lub lambda, nigdy oba jednocześnie. łańcuchy ciężkie wykazują zróżnicowanie antygenowe, przez co determinują właściwości, a także klasę immunoglobuliny (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD). Poniżej przedstawiono schemat budowy przeciwciała IgG.



Pomiędzy dwoma łańcuchami ciężkimi występuje **region zawiasowy**, natomiast między łańcuchami lekkimi i ciężkimi leżącymi po jednej stronie znajduje się wiążące je wiązanie disiarczkowe. W obu łańcuchach wyróżniamy części stałe (o stałym składzie ilościowym i jakościowym aminokwasów) oraz zmienne (w których występują duże różnice w układzie aminokwasów).

6.2 Rodzaje odpowiedzi immunologicznej

Odpowiedź typu komórkowego

Polega na niszczeniu komórek docelowych przez komórki efektorowe, czyli limfocyty T (CD4+ i CD8+) oraz komórki NK. W procesie mogą współdziałać makrofagi, neutrofile, eozynofile oraz bazofile.

Dziewicze limfocyty są aktywowane przez antygeny w obwodowych narządach limfatycznych. Następnie namnażają się, dojrzewają i przemieszczają do miejsca występowania swoistego dla nich antygenu.

W stanie aktywacji komórki T wydzielają cytokiny, które działają jako:

- IL-2 – prowadzi do zwiększenia liczby swoistych antygenowo limfocytów
- INFy – aktywuje makrofagi i stymuluje produkcję przeciwciał
- IL-4 – pobudza komórki B do przemiany w plazmocyty wydzielające IgE
- IL-5 – pobudza eozynofile
- IL-13 – pobudza produkcję śluzu, proces wydalania drobnoustrojów oraz makrofagi
- IL-17 – pobudza neutrofile i reakcje zapalne

Bardzo ważnym mediatorem aktywności pomocniczych limfocytów T jest cząsteczka **CD40L**, wiążąca się z receptorem CD40 obecnym na komórkach B oraz makrofagach. Dojrzała komórka T_H rozpoznaje peptydy drobnoustrojów sfagocytowanych przez makrofagi. Stymuluje ją to do ekspresji CD40L na swojej powierzchni, który łącząc się ze swoim receptorem pobudza komórki B i makrofagi oraz stymuluje komórki T do wydzielania INF-y (silny aktywator makrofagów). Inny mechanizm działania wykazują komórki NK i limfocyty cytotoxiczne (CD8+). Zawierają perforyny wytwarzające kanały w błonie komórki docelowej, powodując jej zniszczenie.

6. Choroby układu odpornościowego

Odpowiedź typu humoralnego

Aktywne limfocyty B namnażają się, a następnie różnicują w komórki plazmatyczne. Każda z komórek plazmatycznych wydzieła przeciwciało mające tę samą swoistość co przeciwciało powierzchniowe (receptory komórek B), które służą do pierwszego rozpoznania antygenu. Istnieją dwa mechanizmy aktywacji limfocytów B:

- **Droga niezależna od limfocytów T** – antygeny polisacharydowe i lipidowe bezpośrednio oddziałują na receptory limfocytów B i wzbudzają proces ich aktywacji
- **Droga zależna od limfocytów T** – antygeny białkowe nie są w stanie związać się z receptorami komórek B. Wymagają pomocy komórek T CD4+ dotworzenia pełnej odporności. Limfocyty B pochłaniają antygeny, rozkładają je i prezentują peptydy związane z cząsteczkami MHC klasy II na swojej powierzchni, tak by mogły je rozpoznać pomocnicze limfocyty T (w skrócie prezentują im antygen). Limfocyty T_H rozpoznają je i wykazują ekspresję CD40L oraz wydzielają cytokiny, które wspólnie pobudzają komórki B do różnicowania.

FUNKCJE PRZECIWIAŁ

Główne przeciwciało wtórnej odpowiedzi humoralnej. Stanowi 75% przeciwciał w surowicy.

IgG Bierze udział w opsonizacji bakterii, przez co ułatwia ich fagocytzę. Wiąże dopełniacz, przyczyniając się do zabicia drobnoustrojów. Neutralizuje endo- oraz egzotoksyne. Przechodzi przez łożysko, dzięki czemu u noworodków występuje **odporność bierna**.

IgA Występuje w wydzielinach, przez co zapobiega przyleganiu bakterii i wirusów do błon śluzowych. Nie wiąże dopełniacza. Stanowi 15% przeciwciał w surowicy.

IgM Wytwarzane jako odpowiedź pierwotna na kontakt z antygenem. Wiąże dopełniacz oraz jest opsoniną. Tworzy receptor antygenowy na powierzchni limfocytów B. Stanowi 9% przeciwciał w surowicy.

IgD Najmniej poznane. Występuje razem z IgM na powierzchni limfocytów. Stanowi 0,2% przeciwciał.

IgE Bierze udział w reakcjach nadwrażliwości, odpowiedzi przeciwko pasożytom oraz stanach alergicznych. Może powodować degranulację ziarnistości mastocytów, bazofilów oraz eozynofilów. Nie wiąże dopełniacza. Stanowi 0,004% przeciwciał w surowicy.

Pierwotna aktywacja limfocytów (przebyta choroba, szczepienia) prowadzi do powstania **komórek pamięci**, które przeżywają wiele lat od zakażenia. Umożliwiają one o wiele szybszą i efektywniejszą reakcję komórek plazmatycznych na antygen.

6.3 Reakcje nadwrażliwości

Nadwrażliwość – sytuacja, w której odpowiedź immunologiczna występuje w nadmiernej lub nieodpowiedniej formie, co prowadzi do uszkodzenia tkanek i narządów. Nieprawidłowa odpowiedź może być skierowana przeciw różnym typom antygenów i może wynikać z różnych zaburzeń.

- **Autoreaktywność (reakcja przeciwko własnym antygenom)**

Fizjologicznie układ oporności nie odpowiada na własne antygeny. Zjawisko to nazywamy **tolerancją**. Czasem tolerancja na własne antygeny zanika, przez co dochodzi do reakcji przeciwko własnym tkankom (chorób autoimmunologicznych).

- **Reakcje na antygeny środowiskowe**

Wytworzenie nieprawidłowej reakcji immunologicznej na antygeny niezakaźne (np. pyłki, zanieczyszczenia), które u osób zdrowych nie wywołują objawów choroby – **alergie**.

6. Choroby układu odpornościowego

• Reakcja na drobnoustroje

Występuje, kiedy reakcja w stosunku do drobnoustroju jest nadmierna albo antygen jest bardzo przetrwały. Wyróżniamy różne mechanizmy uszkodzeń:

- Nadmiar wytworzonych przeciwciał, może związać się z antygenami, tworząc liczne kompleksy immunologiczne. Odkładają się one w tkankach i wzmagają zapalenie (np. paciorkowcowe zapalenie nerek).
- Nadmiernie pobudzone limfocyty T wzniecają reakcję zapalną oraz tworzą ziarniniaki (np. w gruźlicy).
- Z rzadka limfocyty T oraz przeciwciała mogą reagować krzyżowo z tkankami gospodarza (choroba reumatyczna serca)
- Reakcja immunologiczna może przebiegać prawidłowo, ale w procesie eliminacji zakażenia dochodzi do uszkodzenia tkanek np. w WZW, gdzie wirus nie niszczy hepatocytów, lecz zakażone komórki wątroby są rozpoznawane jako obce przez limfocyty cytotoksyczne i przez nie niszczone.

Wyróżniamy 4 typy nadwrażliwości. Trzy z nich to odmiany uszkodzenia wywoływanych przez przeciwciało, natomiast czwarty jest wywołany przez komórki T.

Reakcja nadwrażliwości natychmiastowej(typu I)

Nazywana reakcją alergiczną lub alergią. Stanowi gwałtownie następującą reakcję (wykole w przeciągu kilku minut) po interakcji antygenu (alergenu) z przeciwciałami IgE związanymi z powierzchnią komórek tucznych oraz bazofilów. Wywoływana jest wniknięciem antygenu do ustroju, który dla większości ludzi jest niegroźny (pyłki, drobiny sierści zwierząt, roztocza, kurz, zanieczyszczenia). U ludzi podatnych, dochodzi do silnej aktywizacji limfocytów T_H2, wydzielających liczne cytokiny (IL-4, IL-5, IL-13), odpowiedzialne za niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości natychmiastowej. Dochodzi do pobudzenia plazmocytów oraz zwiększonej produkcji swoistych przeciwciał IgE, które osiadają na powierzchni mastocytów. Połączenie antygenu z przeciwciałem, aktywuje komórki tuczne do wydzielania:

• Mediatorów gromadzonych w ziarnistościach

- ✓ Naczynioruchowe aminy (histamina) - powoduje rozszerzenie naczyń, zwiększenie przepuszczalności ich ścian, skurcz mięśni gładkich oraz wzrost wydzielania śluzu
- ✓ Adenozyna - rozkurcz oskrzeli oraz zahamowanie agregacji płytek krwi
- ✓ Czynniki chemotaktyczne dla eozynofilów oraz neutrofilów
- ✓ Proteazy uszkadzające tkanki
- ✓ Kwaśne proteoglikany

• Syntezowanych *de novo* mediatory lipidowe

- ✓ Prostaglandyny (szczególnie PGD₂) - skurcz oskrzeli, zwiększenie produkcji śluzu
- ✓ Leukotrieny – skurcz oskrzeli, wzrost przepuszczalności naczyń, czynnik chemotaktyczny

• Cytokin

Często reakcje nadwrażliwości typu I mają dwie dobrze zdefiniowane fazy:

1. **Faza natychmiastowa** – charakteryzuje się rozszerzeniem naczyń, zwiększeniem ich przepuszczalności oraz skurczem mięśni gładkich. Jest widoczna w ciągu 5-30 minut od ekspozycji na alergen i trwa około 1 godziny. Głównie wynika z działania mediatorów komórek tucznych.
2. **Faza późnej reakcji** – rozpoczyna się od 2 do 8 godzin później i może trwać wiele dni. Charakteryzuje się zapaleniem oraz niszczeniem tkanek. Przeważającymi komórkami w tej fazie są neutrofile, eozynofile oraz limfocyty. Wydzielają one związki toksyczne dla komórek nabłonka, czynniki podtrzymujące stan zapalny oraz cytokiny. Dlatego zrekrutowane leukocyty mogą zwiększać i podtrzymywać reakcję zapalną, nawet gdy nie ma alergenu. Zmiany w tej fazie w dużej mierze pobudzają cytokiny

6. Choroby układu odpornościowego

Objawy kliniczne nadwrażliwości typu I

- Pokrzywka
- Swędzenia
- Zaczernienie skóry
- Zaburzenia oddychania spowodowane zwężeniem oskrzeli
- Nadmierne wydzielanie śluzu
- Obrzęk krtani
- Wymioty, biegunki, bóle brzucha

Atopia – genetycznie uwarunkowana podatność na nadmierną oraz nieprawidłową reakcję odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko małym dawkom antygenów. W jej wyniku dochodzi do wzmożenia produkcji swoistych przeciwciał IgE oraz wytworzenia nadwrażliwości typu I.

Reakcja nadwrażliwości typu I może powodować następujące stany kliniczne:

- Atopowe zapalenie skóry (egzema)
- Alergiczny nieżyt nosa (katar sienny)
- Astmę atopową
- Pokrzywkę
- Wstrząs anafilaktyczny

Reakcje nadwrażliwości cytotoxicznej (typu II)

Choroby nadwrażliwości typu II są wywołane przez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom na powierzchni komórek lub innych składowych tkanek. Antygeny mogą być prawidłowymi cząsteczkami np. wewnętrzni składnikami błon komórkowych i macierzy pozakomórkowej, adsorbowanymi antygenami zewnętrznymi (np. metabolitami leków), produktami bakteryjnymi wykazującymi podobieństwo antygenowe do komórek organizmu (reakcje krzyżowe), albo wytworami komórek (hormonami). Przeciwciała wywołują choroby poprzez:

- **Opsonizację i lizę komórki** – w procesie pośredniczą przeciwciała IgG oraz IgM (opsoniny). Opłaszczały one komórki, które stają się bardziej podatne na fagocytozę (np. erytrocyty w autoimmunologicznej anemii hemolitycznej), a także tworzą kompleksy antygen-przeciwciało, które silnie aktywują układ dopełniacza w sposób klasyczny. Pobudzone składowe dopełniacza rekrutują neutrofile oraz monocyty, co powoduje wzrost reakcji zapalnej oraz stymuluje je do fagocytozy. Leukocyty mogą być również pobudzane, przez włączenie receptorów Fc, rozpoznających antygeny (zespół Goodpasture'a, pęcherzyca zwykła)
- **Zaburzenie czynności komórek** – przeciwciała skierowane przeciwko określonym receptorom mogą zaburzyć lub rozregulować pracę komórek bez wywołania ich uszkodzenia. Przeciwciała przeciwko hormonom oraz innym ważnym białkom mogą neutralizować lub blokować ich działanie, powodując zaburzenia czynnościowe.
- **Reakcję cytotoxiczną** – przeciwciała związane z antygenem mogą wywoływać reakcję cytotoxiczną (ADCC). Przeciwciało IgG wiąże się z antygenem fragmentem Fab, podczas gdy fragment Fc pozostaje wolny i służy do przyczepiania do różnych komórek efektorowych np. komórek NK, limfocytów T, neutrofilów oraz makrofagów. Liza komórki zachodzi bez fagocytozy. Taki mechanizm (ale z udziałem IgE) dotyczy też cytotoxicznego niszczenia pasożytów.

6. Choroby układu odpornościowego

Przykłady stanów klinicznych związanych z nadwrażliwością typu II:

Choroba	Docelowy抗原	Mechanizm choroby	Objawy
Niedokrwistość hemolityczna	Białka błony komórkowej erytrocytów	Opłaszczenie i fagocytoza erytrocytów	Niedokrwistość
Plamica małopłytkowa	Białka błonowe płytek	Opłaszczenie i fagocytoza płytek	Krwawienia
Pęcherzyca zwykła	Białka połączeń międzykomórkowych w komórkach naskórka	Aktywacja proteaz przez przeciwciało i niszczenie połączeń międzykomórkowych	Pęcherzeskorne
Zapalenie naczyń	Białka ziarnistości neutrofilów	Degranolacja neutrofilów oraz zapalenie	Zapalenie naczyń
Zespół Goodpasture'a	Niekolagenowe białka w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i pęcherzyków płucnych	Zapalenie wywołane przez dopełniacz i receptor Fc	Zapalenie nerek, krwotoki płucne
Ostra gorączka reumatyczna	Antygeny ściany komórkowej paciorkowców	Krzyżowa reakcja przeciwciał z tkankami miokardium	Zapalenie mięśnia sercowego
Nużliwość mięśni (miastenia)	Receptor dla acetylocholiny	Przeciwciała blokują łączenie się acetylocholiny z receptorem	Osłabienie mięśni, porażenie
Choroba Gravesa-Basedowa	Receptor TSH	Wywołana przeciwciałami stymulacja receptora TSH	Nadczynność tarczycy
Cukrzyca oporna na insulinę	Receptor dla insuliny	Przeciwciała hamują przyłączanie się insuliny	Hiperglikemia, kwasica ketonowa
Niedokrwistość złośliwa	Czynnik wewnętrzny komórek okładzinowych żołądka	Neutralizacja czynnika wewnętrznego, zmniejszona absorpcja witaminy B12	Niedokrwistość

Reakcje nadwrażliwości typu III (choroba kompleksów immunologicznych)

Choroba wywołana przez nadmierne wytwarzanie w naczyniach oraz odkładanie w narządach (np. nerce, stawach, skórze) kompleksów antygen-przeciwciało. Powstawanie kompleksów immunologicznych w niewielkiej ilości nie wywołuje choroby nadwrażliwości, są one szybko fagocytowane i niszczone. Ten typ nadwrażliwości należy do najczęstszych schorzeń immunologicznych. Patogenezę choroby można podzielić na trzy fazy:

1. Powstanie kompleksów immunologicznych
2. Odkładanie kompleksów w narządach i tkankach
3. Wytworzenie odpowiedzi zapalnej w organizmie

Na to czy kompleksy immunologiczne wywołają chorobę ma wpływ:

- Wielkość kompleksów – bardzo duże kompleksy są szybko usuwane z krążenia przez fagocytozę zachodzącą w śledzionie. Gorzej usuwane są małe i średnie kompleksy, przez co dłużej znajdują się w krążeniu.
- Ładunek elektryczny kompleksów
- Liczba determinant w antygenie
- Dostępność przeciwciał
- Hemodynamika łożyska naczyniowego

6. Choroby układu odpornościowego

Aby kompleksy mogły zostać zdeponowane w ścianie naczynia lub poza nimi, musi dojść do zwiększonej przepuszczalności naczyń. Osiadły w tkankach rozpoczęta reakcja zapalna. Około 10 dni po ekspozycji na antygen pojawiają się objawy kliniczne w postaci gorączki, pokrzywki, bólu stawów, powiększenia węzłów chłonnych oraz białkomoczu. Dochodzi do uszkodzenia tkanek oraz narządów.

Kompleksy:

- aktywniąją dopełniacz, co skutkuje uwolnieniem anafiloksyn (C3a, C5a), które zwiększą przepuszczalność naczyń oraz działają chemotaktycznie na neutrofile i monocyty
- wiążą się z receptorami na neutrofilach i monocytach, aktywując je
- pobudzają agregację płytek
- powodują uwolnienie wielu dodatkowych substancji prozapalnych – prostaglandyn, peptydów rozszerzających naczynia, substancji chemotaktycznych, enzymów lizosomalnych

W skrócie prowadzą do zwiększenia procesów zapalnych i tworzenia mikroskrzeplin. Przykładami stanów klinicznych związanych z III typem nadwrażliwości są:

- **toczeń rumieniowaty układowy (SLE)**
- **popaciorkowcowe kłębuszkowe zapalenie nerek**
- **guzkowe zapalenie tętnic**
- odczynowe zapalenie stawów
- choroba posurowicza
- reakcja Arthusa

Morfologia

Obraz morfologiczny uszkodzenia wywołanego przez kompleksy immunologiczne jest zdominowany przez **ostre zmartwiające zapalenie naczyń**, mikrozakrzepy i martwicę niedokrwieniową, której towarzyszy zapalenie. Ściana naczynia staje się kwasochłonna o zatartej strukturze, jest objęta **martwicą włóknikową**, wynikającą z odkładania białek. W ścianie naczyń można uwidoczyć kompleksy antygen-przeciwciało. Zmiany mogą zanikać, lub być przetrwałe.

Nadwrażliwość typu IV (komórkowa / późna)

Jest reakcją z udziałem uczulonych komórek T (głównie T_H1 oraz T_H17), będącą odpowiedzią na antygen u wcześniej uczulonego na niego osobnika. W przeciwieństwie do nadwrażliwości typu pierwszego (natychmiastowego), jest opóźniona o 12-48 godzin. Jest to czas potrzebny na zrekrutowanie komórek T do miejsca wniknięcia antygenu oraz do produkcji odpowiednich cytokin.

Typowym przykładem nadwrażliwości typu późnego jest **próba tuberkulinowa**, wywołana przez podrażnienie **tuberkuliną** (białkiem *M. tuberculosis*) wcześniej uczulonego na gruźlicę pacjenta. Po 8-12 godzinach od śródskórznego wstrzyknięcia tuberkuliny powstaje miejscowy obrzęk oraz naciek, który osiąga szczytową formę po 24-72 godzinach. Mikroskopowo widać okołonaczyniowe nagromadzenie limfocytów T_H oraz makrofagów, tworzących „mufkę”. Uwalniane przez komórki cytokiny zwiększają przepuszczalność naczyń, skutkując obrzękiem i odkładaniem włóknika.

Przedłużająca się reakcja typu IV może powodować zapalenie ziarniniakowe. Wówczas pierwotny naciek okołonaczyniowy jest stopniowo zastępowany przez makrofagi, które mogą przekształcać się w komórki nabłonkowe oraz ulegać fuzji do komórek olbrzymich, tworząc ziarniniaka.

Innym sposobem uszkodzenia tkanki w tym typie nadwrażliwości cechują się limfocyty CD8+. Zabijają one komórki docelowe poprzez reakcję cytotoksyczności (głównie za pomocą układu perforyna-granzym przechowywanych w ziarnistościach). Powodują śmierć komórki poprzez jej apoptozę.

6. Choroby układu odpornościowego

Przykładami stanów klinicznych związanych z nadwrażliwością typu IV są:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Stwardnienie rozsiane
- Cukrzyca typu I
- Zapalenie tarczycy Hashimoto
- Zapalenie jelit
- Choroby z wytworzeniem ziarniniaków np. gruźlica, sarkoidoza
- Autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego
- Nadwrażliwość kontaktowa (kontaktowe zapalenie skóry)
- Odczyn po śródskórny podaniu tuberkuliny
- Ostre odrzucenie przeszczepu

Tabela na szybkie powtórzenie nadwrażliwości

Typ nadwrażliwości	Mechanizm immunologiczny	Zmiany histopatologiczne
Natychmiastowa (typ I)	Produkcja przeciwciał IgE gwałtowne wydzielanie amin naczynioruchowych oraz mediatorów z mastocytów; później rekrutacja komórek nacieku zapalnego	Rozszerzenie naczyń, obrzęk, skurcz mięśni gładkich, produkcja śluzu, uszkodzenie tkanek, zapalenie
Cytotoksyczna (typ II)	Produkcja IgG i IgM wiążanie się z antygenem na powierzchni docelowej komórki lub tkanki fagocytoza lub liza komórki docelowej przez aktywację dopełniacza, receptory Fc lub cytotoxiszność przeciwciał	Fagocytoza i liza komórki, zapalenie, czasami zaburzenia czynności bez uszkodzenia tkanki
Wyrożniana kompleksami (typ III)	Odkładanie kompleksów immunologicznych aktywacja dopełniacza zwabienie neutrofilów wydzielanie enzymów lisosomalnych i innych toksycznych cząsteczek	Zapalenie, zmartwiające zapalenie naczyń, martwica włóknikowa
Komórkowa (typ IV)	Swoiste uczulone limfocyty T, po kontakcie z alergenem uwalniają cytokiny, które stymulują: zapalenie, aktywację makrofagów oraz cytotoxiszność zależną od limfocytów CD8+	Okołonaczyniowe nacieki komórkowe, obrzęk, ziarniniaki, niszczenie komórek

6.4 Tolerancja immunologiczna

Jest brakiem odpowiedzi na antygen, która powinna wystąpić po jego zadziałaniu na swoiste limfocyty. W przypadku tolerancji na własne antygeny organizm nie wytwarza odpowiedzi immunologicznej na antygeny własnych tkanek. Wyróżniamy tolerancję centralną oraz obwodową.

- **Tolerancja centralna** – głównym mechanizmem tego typu tolerancji jest eliminacja autoreaktywnych limfocytów T i B - drogą apoptozy - podczas ich dojrzewania w centralnych narządach limfatycznych (grasica i szpik). W przypadku autoagresywnych komórek B nie musi dochodzić do ich zniszczenia. Mogą ulegać one procesowi rearanżacji genu dla receptorów, przez co będą miały nowy receptor, który nie jest już autoreaktywny (tzw. prezentacja receptorów).
- **Tolerancja obwodowa** – polega na wyciszaniu działania autoreaktywnych limfocytów T, poprzez:
 - **Anergię** – czynnościowe zablokowanie limfocytów, które weszły w kontakt z antygenem
 - **Zahamowanie przez regulatorowe limfocyty T**
 - **Apoptozę** dojrzałych limfocytów w efekcie rozpoznania własnych抗原ów – w procesie tym bierze udział aktywacja receptora Fas (zewnętrzny szlak apoptozy)

6. Choroby układu odpornościowego

6.5 Choroby autoimmunizacyjne

Spowodowane są przełamaniem tolerancji immunologicznej na własne antygeny. Prowadzą do niewłaściwej i nadmiernej reakcji układu odpornościowego przeciwko tkankom gospodarza, doprowadzając do ich zniszczenia (tzw. **autoagresja**). Stanowią szeroki zakres schorzeń miejscowych oraz wielonarządowych, w których występują liczne **autoprzeciwciała** (przeciwko antygenom normalnie występującym w ustroju), **autoreaktywne limfocyty T** oraz zmiany wielonarządowe. Zaburzenia najczęściej powstają w obrębie tkanki łącznej oraz naczyń zajętego narządu. Przykłady chorób autoagresji:

Choroba	Wywołana przez autoprzeciwciała	Wywołana przez autoreaktywne limfocyty T
Miejscowa	Autoimmunologiczna anemia hemolityczna, autoimmunologiczna małopłytkowość, autoimmunologiczne zapalenie żołądka z anemią złośliwą, nuzliwość mięśni, choroba Gravesa-Basedowa, zespół Goodpasture'a	Cukrzyca typu I, stwardnienie rozsiane zapalenie tarczycy Hashimoto, choroba Leśniowskiego-Crohna
Układowa	Toczeń rumieniowy układowy	Reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina uogólniona, zespół Sjögrena

Do chorób prawdopodobnie wywołanych przez autoagresję zaliczamy pierwotną marskość żółciową wątroby, przewlekłe aktywne zapalenia wątroby, niektóre kłębuszkowe zapalenia nerek, miopatie, guzkowe zapalenie tętnic.

Czynniki wpływające na zaburzenia autotolerancji i rozwój autoreaktywności obejmują:

- wrodzoną predyspozycję genetyczną – niektóre haplotypy HLA (ludzkie MHC) predysponują do wywołania choroby
- zakażenia i zmiany tkankowe, które prowadzą do ekspozycji własnych antygenów i aktywacji komórek APC oraz limfocytów w tkankach
- czynniki środowiskowe np. promieniowanie ultrafioletowe
- płeć żeńska (choroby te częściej występują u kobiet, ma to najprawdopodobniej związek z hormonami)

6.6 Przykładowe choroby autoimmunizacyjne

Toczeń rumieniowy układowy (SLE / TRU)

Wieloukładowa choroba autoimmunizacyjna, która może rozpoczętać się w sposób ostry lub podstępny. Przebiegająca nieprzewidywalnie z okresami poprawy i nawrotów. Manifestuje się zmianami głównie w skórze, nerkach, stawach i błonach surowiczych oraz obecnością dużej liczby **przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)**. Choroba rozwija się z częstotliwością 1:2500 osób, w tym częściej u kobiet (9:1) około 30 roku życia.

Patogeneza

Nie jest dokładnie poznana. Podstawowym zaburzeniem w SLE jest niezdolność utrzymania autotolerancji, co prowadzi do produkcji wielu autoprzeciwciał, które mogą zniszczyć tkankę w sposób bezpośredni lub z wytworzeniem kompleksów immunologicznych. U podstawy tej choroby leżą:

- **predyspozycje genetyczne**
 - uwarunkowania rodzinne
 - związek z nieprawidłowym haplotypem HLA
 - genetyczne niedobory w klasycznej drodze białek dopełniacza (głównie C1q, C2 i C4)
 - zaburzenia związane z receptorem Fc, powodujące nieprawidłową kontrolę aktywacji komórek B

6. Choroby układu odpornościowego

- **czynniki środowiskowe**
 - promieniowanie UV
 - palenie papierosów
 - hormony płciowe
 - leki (prokainamid, hydralazyna)
- **zaburzenia immunologiczne**
 - nadmierna ilość INF- α
 - nadmierne pobudzenie receptorów TLR przez DNA i RNA, które aktywują limfocyty B swoiste dla własnych antygenów jądrowych
 - niewydolność tolerancji komórek B

Prawdopodobny patomechanizm choroby:

1. Czynniki środowiskowe prowadzą do nadmiernej apoptozy komórek
2. Z powodu osłabionych mechanizmów oczyszczających organizm (niedobory dopełniacza, zaburzenia receptorów leukocytów) dochodzi do nadmiernego obładowania ustroju antygenami jądrowymi
3. Zaburzenia genetyczne prowadzą do nieprawidłowości w utrzymaniu autotoleracji, przez co własne antygeny jądrowe pobudzają limfocyty T oraz B
4. Komórki B produkują autoreaktywne przeciwciała, które niszątkę, a także wzmacniają odpowiedź immunologiczną (np. przez stymulację komórek dendrytycznych do produkcji INF- α).

Autoprzeciwciała w SLE

Wykrywane są za pomocą testów immunofluorescencji, ELISY oraz cytometrii przepływowej.

Wyróżniamy:

1. **Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)**
 - Przeciwciała przeciw DNA
 - ✓ **Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (anti-dsDNA)**
 - ✓ **Przeciwciała przeciwko antygenowi Smitha (anti-Sm)**
 - Przeciwciała przeciw histonom
 - Przeciwciała przeciw niehistonowym białkom związanym z RNA
 - Przeciwciała przeciw antygenom jąderkowym
2. **Przeciwciała przeciwko komórkom krwi** (erytrocytom, płytkom, limfocytom)
3. **Przeciwciała antyfosfolipidowe** – niektóre wiążą się z antygenem kardiolipinowym, dlatego trzeba różnicować ją z kiłą

Mechanizm uszkodzenia tkanek

- Większość uszkodzeń narządów w przebiegu SLE jest wywołana odkładaniem kompleksów immunologicznych (reakcje nadwrażliwości typu III). Powodują one nadmierną aktywację klasycznej drogi dopełniacza, szybko zużywając jego składowe.
- Autoprzeciwciała o różnej swoistości mają wpływ na zmiany patologiczne i objawy kliniczne (II typ nadwrażliwości).
 - Przeciwciała skierowane przeciwko komórkom krwi spłaszcza je i powodują cytopenię
 - Autoprzeciwciała przeciwko fosfolipidom prowadzą do wzmożonego wykrzepiania
 - Autoprzeciwciała dla neuroprzekaźników w OUN prowadzą do zaburzeń neuropsychicznych
- Przeciwciała ANA nie przenikają do nieuszkodzonych komórek. Jeżeli dojdzie do udostępnienia jądra komórki, ANA wiążą się z nim. Jądra układ chromatyny, stają się homogenne i produkują **ciałka LE (ciałka hematoksylinowe)**. Komórkom tym *in vivo* odpowiadają makrofagi, które pochłonęły zdenaturowane jądro innej komórki.

6. Choroby układu odpornościowego

Objawy kliniczne SLE

Obraz kliniczny tocznia jest tak zróżnicowany, że celowo zostały opracowane szczegółowe kryteria diagnostyczne. Często przybiera postać choroby z gorączką o nieustalonej etiologii. SLE u pacjenta rozpoznaje się w przypadku wystąpienia przynajmniej czterech objawów spośród jedenastu:

Kryterium	Definicja
Rumień w postaci motyla	Utrwalone zaczernienie skóry, płaskie lub uniesione, zajmujące wyniosłości policzków z pozostaniem nietkniętych fałdów nosowo-gardłowych
Liszaj krążkowy	Zaczernione uniesione plamy z łuszczeniem się i czopami mieszkowymi na obwodzie; może występować zanikowe bliznowacenie i nieodwracalne łysienie
Nadwrażliwość na światło	Rumień jako nieprawidłowa reakcja na światło
Orzodzenia w jamie ustnej	Pod postacią niebolesnych stwardnień w jamie ustnej oraz noso-gardle
Zapalenie stawów	Zapalenie stawów bez ich zniszczenia, zajmuje dwa lub kilka stawów obwodowych (dłoni, nadgarstków, kolan, stóp, łokciach, ramionach), charakteryzuje się tkliwością obrzękiem oraz wysiękiem
Zapalenie błon surowiczych	Zapalenie opłucnej – bóle opłucnowe, tarcie opłucnowe lub wysięk w opłucnej stwierdzony w badaniu; zapalenie osierdzia – udokumentowane zapisem EKG, tarciem osierdziowym lub wysiękiem (objawy choroby wieńcowej)
Choroby nerek	Przetrwały białkomocz $>0,5 \text{ g/l}$; wałczki komórkowe obecne w moczu np. z krwinek czerwonych lub hemoglobiny
Choroby neurologiczne	Napady padaczkowe oraz psychozy (po wykluczeniu wywołujących je leków oraz chorób metabolicznych np. mocznicy, kwasicy ketonowej)
Choroby hematologiczne	Niedokrwistość hemolityczna z retykulocytozą Leukopenia $<4,0 \times 10^9/\text{l}$ ($4000/\text{mm}^3$) w dwóch lub większej liczbie badań Limfopenia $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($1500/\text{mm}^3$) w dwóch lub większej liczbie badań Trombocytopenia $<100 \times 10^9/\text{l}$ ($100 \times 10^3/\text{mm}^3$) bez stosowania leków
Zaburzenia immunologiczne	Przeciwciała anty-dsDNA przeciwko natywnemu DNA, Przeciwciała anty-Sm przeciwko jądrowemu antygenowi Smitha, Dodatnie oznaczenia obecności przeciwciał antyfosfolipidowych
Przeciwciała przeciwyądrowe	Nieprawidłowe stężenie przeciwciał przeciwyądrowych w testach immunofluorescencyjnych lub innych testach równoważnych

Morfologia SLE

- **Naczynia krwionośne** – ostre zmartwiające zapalenie naczyń może dotknąć małe tętnice i tętniczki w każdym narządzie. Zapalone tętniczki charakteryzują się martwicą i złogami włóknika w ścianie naczynia zawierającego przeciwciała DNA, fragmenty dopełniacza oraz fibrynogen. Często jest obecny okołonaczyniowy i śródścienny naciek białokrwinkowy. W stanach przewlekłych dochodzi do włóknistego pogrubienia naczyń ze zwężeniem ich światła.
- **Skóra** – zajęta u większości pacjentów (występuje w 90%). Charakteryzuje się rumieniowatym lub grudkowo-plamkowym wykwitem na wyniosłościach jarzmowych oraz grzbietie nosa („**obraz motyla**”). Rumień wzmagany ekspozycja na światło słoneczne (tzw. fotowrażliwość), przez co może występować w miejscach narażonych na działanie promieni UV (ramiona, tułów). Zmiany histologiczne obejmują rozpływne zwyrondnienie błony podstawnej naskórka, obrzęk w miejscu połączenia skórno-naskórkowego oraz naciek komórek jednojądrzastych wokół naczyń i przydatków skóry. Metodami immunofluorescencyjnymi można uwidoczyć złogi immunoglobulin oraz dopełniacza w skórze (nawet pozornie niezajętej).

6. Choroby układu odpornościowego

- **Nerki** – zajęcie nerek stanowi najważniejszą cechę kliniczną SLE, a ich niewydolność główna przyczyna zgonów. Zajęcie objawia się zazwyczaj patologią kłębuszków nerkowych, choć pojawiają się też zmiany w cewkach i tkance śródmiąższowej. Patogena **kłębuszkowych zapaleń** w SLE obejmuje złogi kompleksów DNA i anty-DNA w kłębuszkach. Powodują one odpowiedź zapalną, która może powodować nadmierną proliferację śródbłonka, mezangium lub nabłonka, a nawet martwicę kłębuszków. Zmiany w nerkach da się zobaczyć pod mikroskopem świetlnym, fluorescencyjnym oraz elektronowym. Wyróżniamy 6 postaci chorób kłębuszkowych w SLE:

Klasa I – minimalne toczniowe mezangialne zapalenie kłębuszków nerkowych

Rzadko widoczne w biopsji nerki. Kompleksy immunologiczne są obecne w mezangium, bez współwystępujących zaburzeń widocznych w mikroskopie świetlnym.

Klasa II – toczniowe rozoplemowe mezangialne zapalenie kłębuszkowe nerek

Występuje w 10-25% przypadków i wiąże się z niewielkimi objawami klinicznymi. Złogi kompleksów znajdują się w mezangium, z nieznacznym wzrostem ilości macierzy mezangialnej oraz liczby komórek

Klasa III – ogniskowe toczniowe zapalenie kłębuszkowe nerek

Występuje w 20-35% przypadków. Zmiany pojawiają się w nieco mniej niż połowie kłębuszków. W każdym zajętym natomiast zmiany mogą być segmentalne lub globalne. Zmiany cechują się obrzmieniem, rozplemem śródbłonków i mezangium, naciekami neutrofilów oraz złogami włóknikowymi i skrzepinami we włośniczkach. Może dochodzić do krwotoków, białkomoczu, krwinkomoczu oraz ostrej niewydolności nerek.

Klasa IV- rozlane toczniowe zapalenie kłębuszków nerek

Najcięzsza i najczęściej spotykana postać kłębuszkowego zapalenia nerek w SLE. Występuje od 35% do 60% przypadków i **obejmuje ponad połowę kłębuszków nerkowych**. W mikroskopii świetlnej widoczne jest zwiększenie komórkowości struktury, poprzez rozolem śródbłonków i mezangium. W niektórych kłębuszkach powstają **półksiężyce** wypełniające przestrzeń Bowmana. W mikroskopii elektronowej ujawniamy obfite **podśródbłonkowe** złogi kompleksów immunologicznych, o ziarnistym typie świecenie w mikroskopii fluorescencyjnej. Pogrubione ściany włośniczek tworzą obraz tzw. **pętli drutu**, widocznych w mikroskopie świetlnym. Zmienione chorobowo kłębuszki mogą bliznowacieć. Większość chorych ma krwiomocz, białkomocz, nadciśnienie oraz niewydolność nerek.

Klasa V – błoniaste toczniowe zapalenie kłębuszków nerek

Występuje w 10-15% przypadków. Cechuje się rozlanym pogrubieniem ścian włośniczek ze względu na odkładanie w nich kompleksów immunologicznych oraz materiałów podobnych do błon podstawnych. Chorzy posiadają masywny białkomocz z wyraźnym zespołem nerczycowym.

Klasa VI – zaawansowane toczniowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Całkowita sklerotyzacja ponad 90% kłębuszków i odpowiada krańcowej niewydolności nerek.

- **Stawy** – zajęcie stawów jest częste (80% przypadków) i wiąże się z ich zniekształceniami. Powstają w nich obrzęki, nacieki z komórek jednojądrzastych w błonach maziowych, nadżerki maziówki oraz zniszczenie chrząstki stawowej
- **OUN** – występują ogniskowe ubytki neurologiczne. Nadmiernie produkowane przeciwciała antyfosfolipidowe prowadzą do zakrzepicy. Dochodzi przez do zmian naczyniowych, skutkujących niedokrwieniem oraz wieloogniskowym zawałem mózgu. Inna teoria uszkodzeń OUN odnosi się do powstania przeciwciał skierowanych przeciwko neuronom gospodarza.

6. Choroby układu odpornościowego

- **Śledziona** – może być powiększona. Często występuje włókniste pogrubienie torebki oraz rozrost grudek z licznymi komórkami plazmatycznymi w miazdze czerwonej. Tętniczki wykazują charakterystyczne pogrubienie i włóknienie okołonaczyniowe, tworząc zmiany przypominające **łupiny cebuli**.
- **Błony surowicze** – powstaje surowiczny wysięk w obrębie osierdzia lub opłucnej, który z czasem może włóknieć i matowieć.
- **Serce** – jego zajęcie w SLE objawia:
 - głównie zapaleniem osierdzia
 - zapaleniem wsierdzia Libmana-Sacksa, które stanowi nieswoisty proces zapalny mięśnia sercowego w postaci nieswoistego nacieku z komórek jednojądrzastych oraz zmian zastawkowych
 - Niebakteryjnym zapaleniem wsierdzia, gdzieauważalne są nieregularne brodawkowate zmiany na zastawkach
 - Zmianami miażdżycowymi (dochodzi do przyspieszenia tworzenia płytka miażdżycowej)
- **Płuca** – ostre zapalenie małych naczyń, naciek jednojądrzasty, może wystąpić włóknienie śródmiąższowe z zapaleniem opłucnej
- **Wątroba** – zapalenie małych naczyń, naciek jednojądrzasty, złogi włókniaka nieswoiste zapalenie przestrzeni bramnej

Twardzina (sklerodermia, SS)

Choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się nadmiernym włóknieniem w wielu narządach, zarastaniem naczyń krwionośnych oraz licznymi autoprzeciwciałami. Zmiany chorobowe mogą występować w całym organizmie. Głównym objawem jest zajęcie skóry (95% przypadków) oraz zajęcie przewodu pokarmowego, płuc, nerek, serca i mięśni szkieletowych. Twardzinę dzielimy na:

- **Twardzinę uogólnioną** – rozległe zajęcie skóry i szybka progresja z zajęciem trzewi
- **Twardzinę miejscową** – stosunkowo niewielkie zajęcie skóry, często ograniczone do twarzy i palców. Zmiany w narządach wewnętrznych następują późno, dlatego choroba ma przebieg łagodny.

Taka prezentacja kliniczna jest nazywana zespołem **CREST**, ze względu na często występujące objawy:

- C – calcinosis – patologiczne wapnienie
- R – objaw Raynauda
- E – esophagus – zaburzenia ruchomości przełyku
- S – sclerodactyly – twardzina skóry palców
- T – teleangiectasia – rozszerzenia drobnych naczyń

Objaw Raynauda – choroba naczyń skórnich charakteryzująca się odwracalnym skurczem tętnic. Ręce stają się blade, po ekspozycji na zimno, co odzwierciedla skurcz naczyń. Następnie stają się sine – objaw niedotlenienia i zastoju krwi. Ostatecznie stają się ponownie różowe, gdy nastąpi reaktywne rozszerzenie naczyń.

Patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dokładnie poznana. Na jej rozwój mają wpływ czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Sekwencja zmian prowadzących do SS przedstawia się następująco:

1. **Uszkodzenie komórek śródblonka** przez nieznany czynnik powoduje pobudzenie śródblonków i zwiększoną ekspresję cząsteczek przylegania i migrację do tkanek okołonaczyniowych pobudzonych komórek T
2. **Komórki T (głównie T_H2) odpowiadają na niektóre własne antygeny** i produkują cytokiny (TGF-β, IL-13, płytka wzrostu) pobudzające makrofagi oraz fibroblasty do produkcji kolagenu.

6. Choroby układu odpornościowego

3. Nadmierna ilość wyprodukowanego kolagenu powoduje **włóknieniem błony wewnętrznej naczyń**, co skutkuje niedokrwieniami
4. Nadmiernie aktywują się również komórki B, na co wskazuje hipergammaglobulinemia oraz ANA (przeciwciała przeciwjądrowe). Przykładami ANA w SS są:
 - a. **przeciwciało przeciw topoziomerzie I DNA (anty Scl-70)** – często spotykane w twardzinie uogólnionej
 - b. **przeciwciała antycentromerowe** – często u pacjentów z twardziną miejscową (czyli z zespołem CREST). Wskazują na łagodny przebieg.

Morfologia i objawy kliniczne

- **Skóra** – rozległe stwardniałe zaniki skóry rozpoczętające się na palcach i dystalnych częściach kończyn górnych, które szerzą się proksymalnie aż do zajęcia ramion, barków, szyi oraz twarzy. We wczesnych stadiach zajęte obszary są nieznacznie obrzęknięte i mają ciasutową konsystencję. Występują tam nacieki z komórek T CD4+. Włośniczki i małe tętnice wykazują pogrubienie blaszki podstawnej, uszkodzenie śródblonka oraz częściowe zamknięcia światła. Z postępem choroby obrzęk zastępowany jest następującym włóknieniem skóry. Kolagen gromadzi się w skórze właściwej, naskórek ulega ścieńczeniu, zanikają przydatki skórne, grubieją ściany naczyń. U osób z zespołem CREST mogą współwystępować podskórne zwapienia. W zaawansowanym stadium palce stają się węższe, szponiaste, z ograniczeniem ruchomości w stawach. Twarz przybiera maskowy wygląd. Zanik odpowiedniego ukrwienia prowadzi do owrzodzeń skórnich, zmian zanikowych w paliczkach dalszych oraz autoamputacji. Zmiany chorobowe rzadko występują w dolnych partiach ciała.
- **Przewód pokarmowy** – dochodzi do zastąpienia błony mięśniowej przewodu pokładem kolagenowo-włóknistym. Skutkuje to zaburzeniem czynności dolnego zwieracza przełyku (LES), które prowadzi do zarzucania żołądkowo-przełykowego oraz przełyku Barreta i zwężenia jego światła. Kolagenizacja blaszki właściwej i błony śluzowej powoduje zanik kosmków i mikrokosmków jelitowych, co jest podstawą zespołu złego wchłaniania u chorujących osób.
- **Układ mięśniowo-szkieletowy** – początkowo dochodzi do rozrostów oraz stanów zapalnych maziówki. Później pojawia się włóknienie. Mimo zmian rzadko spotyka się zniszczenie stawów. U niewielkiej ilości pacjentów może rozwinąć się zapalenie mięśni.
- **Płuca** – ich zajęcie w SS objawia się nadciśnieniem płucnym oraz śródmiąższowym włóknieniem. Dochodzi do skurczów naczyń płucnych.
- **Nerki** – zmiany najczęściej mają postać pogrubienia średnich tętniczek (międzypłacikowych). Dochodzi w nich do proliferacji błony wewnętrznej oraz nadmiernego odkładania się w ich ścianie złogów glikoprotein i kwaśnych mukopolisacharydów. W 30% przypadków ze zmianami współwystępuje nadciśnienie, z rzadka typu złośliwego, wtedy dochodzi do martwicy włóknikowej w tętniczkach, zakrzepów oraz zawałów.
- **Serce** – ogniskowe włóknienie oraz pogrubienie tętniczek śródmięśniowych, spowodowane przez uszkodzenia mikronacyj i następne niedokrwienia (**sercowy objaw Raynauda**). Może wystąpić przerost i niewydolność prawej komory serca (**serce płucne**)

Narząd	Objawy kliniczne w SS
Skóra i stawy	Unieruchomienie palców, zanik ruchów mimicznych twarzy i skóry dłoni, objaw Raynauda
Przełyk	Dysfagia, ból przy połykaniu (odynofagia)
Jelito cienkie	Zaburzenie wchłaniania i perystaltyki, spadek masy ciała, niedokrwistość, ból brzucha
Płuca	Zaburzenia oddychania, nadciśnienie płucne, przerost i niedomoga prawej komory serca
Serce	Zaburzenia rytmu serca, upośledzenie funkcji serca, serce płucne
Nerki	Proteinura, nadciśnienie złośliwe, niewydolność nerek

6. Choroby układu odpornościowego

Guzkowe zapalenie tętnic (PAN, choroba Kussmaula)

Układowe zapalenie małych lub średnich tętnic typu mięśniowego o nie do końca poznanej etiologii. Częściej występuje u mężczyzn. Dochodzi do uszkodzenia ścian naczyń poprzez nacieki komórkowe oraz kompleksy antygen-przeciwciało. W 1/3 przypadków współwystępuje z **wirusowym zapaleniem wątroby typu B**. Antygeny WZW-B łączą się z odpowiednimi przeciwciałami i odkładają w ścianach naczyń, powodując uszkodzenia (**III typ nadwrażliwości**). Choroba młodych dorosłych, chociaż może występować w każdej grupie wiekowej. Przebieg ostry lub przewlekły, nawracający z długimi przerwami.

Morfologia

W jednym naczyniu występują różne stadia choroby. Dochodzi do odcinkowego zapalenia naczyń z towarzyszącą martwicą, która obejmuje całą grubość ścian naczyń średniego i małego kalibru. Dochodzi do destrukcji ścian tętnic, głównie na ich obwodzie lub przy rozwidleniach. W miejscach gdzie warstwa elastyczna i mięśniowa uległy zniszczeniu powstają mikrotętniaki. Zajęte naczynia mają zwiększoną tendencję do wytwarzania zakrzepów oraz bliznowacenia, przez co predysponują do krvotoków i zawałów. W fazie ostrej stwierdza się mieszany naciek zapalny, złożony z neutrofilów i komórek jednojądrowych, któremu często towarzyszy **martwica włóknikowa** i zakrzepica w świetle naczynia. Zmiany występują w naczyniach nerek (główna przyczyna zgonów), serca, wątroby, jelita, móżgu, trzustki, jądra, mięśni szkieletowych oraz skóry, **nie występują w tętnicach płucnych (!).**

Objawy kliniczne

- Gorączka, złe samopoczucie, utrata wagi
- Nadciśnienie (wynika z zajęcia tętnic nerkowych)
- Niewydolność wieńcowe, zawał serca, niewydolność krążenia, zapalenie osierdzia, krvotoki, tętniaki (wynikają z zajęcia tętnic wieńcowych)
- Ból brzucha, perforacje jelit, krwawe stolce, krwawe wrzody żołądka, martwica trzustki (spowodowane zmianami naczyniowymi przewodu pokarmowego)
- Zapalenia nerwów (głównie ruchowych), co skutkuje bólami oraz zanikiem mięśni

Miopatie zapalne

- **Zapalenie wielomięśniowe** – zaburzenie autoimmunologiczne związane z nadmierną ekspresją HLA klasy I na włóknach mięśniowych. Dochodzi do martwicy włókien mięśniowych oraz nacieków z limfocytów cytotoxycznych. Osłabieniu ulegają mięśnie tułowia, szyi, kończyn i szczególnie często **mięśnie pośladków**, co objawia się trudnością z wchodzeniem po schodach. Dodatkowo pacjenci mogą uskarżać się na objawy płucne np. suchy kaszel, bóle stawów, zwapnienia skóry i tkanki podskórnej. Zapalenie to może stanowić **zespoł paraneoplastyczny raka żołądka lub jelita grubego**. Diagnostyka – biopsja mięśni oraz badania laboratoryjne (\uparrow poziom kinazy kreatyninowej we krwi).
- **Zapalenie skórno-mięśniowe** – choroba autoimmunologiczna. Stanowi najczęstszy typ miopatii zapalnych u dzieci, gdzie pojawia się jako izolowana jednostka. **U dorosłych może być zespołem paraneoplastycznym**. Zmiany dotyczą szczególnie mięśni pasa barkowego i biodrowego, a zmiany skórne (rumieniowo-obrączkowe) są umiejscowione głównie na twarzy i kończynach:
 - **Rzekome okulary** – rumień w kształcie okularów wokół oczu, niekiedy z obrzękiem powiek. Objaw patognomoniczny.
 - **Grudki Gotrona** – sinawe grudki z przerostem naskórka zlokalizowane po wyprostnej stronie stawów (najczęściej międzypaliczkowych i śródramienne-paliczkowych), nadgarstka, stawów łokciowych, kolanowych i skokowych. Objaw patognomoniczny.
 - **Objaw szala** – rumień karku i barków
 - **Objaw kabury** – rumień bocznej powierzchni ud i bioder
 - **Ręka mechanika** – pogrubienie, łuszczenie i pękanie skóry na opuszczakach palców

6. Choroby układu odpornościowego

Mikroskopowo występują okołonaczyniowe nacieki jednojądrzaste, zmniejszenie liczby włóśniczek, wtręty tubuloretikularne w śródłonkach oraz uszkodzenie włókien mięśniowych na obwodzie pęczków i przy przegrodach. W chorobie pojawiają się autoprzeciwciała:

- **Przeciwciało przeciwko helikazie jądrowej (anty Mi-2)**
- **Przeciwciało przeciwko ligazie histydylowej (anty Jo-1)**

• **Wtrętowe zapalenie mięśni** – najczęstsza miopatia zapalna u ludzi powyżej 60 roku życia.

Charakterystyczną cechą morfologiczną są **wakuole obrzeżone**, zawierające skupiska tych samych protein co u ludzi chorych na choroby neurodegeneracyjne (nadmiernie fosforyzowane białko tau, β-amyloid, TDP-43). Najprawdopodobniej są to zwyrodnienia związane z wiekiem. Innymi cechami mikroskopowymi są nacieki jednojądrzaste, włóknienie omięsnej i rozolem tkanki tłuszczowej zastępującej zanikające mięśnie (atrofia tłuszczakowa).

Zapalenie tarczycy Hashimoto

Stanowi najczęstszą przyczynę **niedoczynności tarczycy** w rejonach świata, gdzie jedynie jest dostępny na wystarczającym poziomie. Niewydolność stanowi wtórny objaw autoimmunologicznego uszkodzenia tarczycy. Przeważnie występuje u kobiet (10-20:1) oraz w wieku 45-65 lat. Może objawiać się u dzieci i jest u nich przyczyną wola nieendemicznego.

Patogeneza

Powstaje poprzez złamanie tolerancji na autoantygony tarczycy. Dochodzi do postępującego ubytku nabłonkowych komórek tarczycy (tyreocytów) i pojawienia się nacieku jednojądrzowego oraz włóknienia. Przykładami mechanizmów uszkodzenia tyreocytów są:

- **Niszczanie komórek przez cytotoksyczne limfocyty T**
- **Śmierć komórkową, w której pośredniczą cytokiny** – nadmierna aktywacja limfocytów T prowadzi do wytwarzania w tarczycy cytokin prozapalnych np. INF-γ, które nadmiernie rekrutują i pobudzają makrofagi, skutkując uszkodzeniem narządu
- **Wiązanie przeciwciał antytańczycowych:**
 - **anty-Tg (TgAb)** – przeciwko tyreoglobulinie
 - **anty-TPO** – przeciwko tarczycowej peroksydazie

Morfologia

Tarczycy równomiernie i symetrycznie powiększona. Powierzchnia przekroju blada i szarobrązowa, tkanka jest twarda i krucha. W badaniu mikroskopowymauważalny rozlany naciek miąższu przez komórki zapalne (limfocyty, komórki plazmatyczne) oraz grudki chłonne z **ogniskami rozmnażania**. Pęcherzyki tarczycowe atroficzne i wyścielone przez **komórki Hürthle'a** (komórki oksofilne). Są to komórki nabłonkowe o obfitej, kwasochłonnej i ziarnistej cytoplazmie oraz wydatnych mitochondriach. Stanowią one metaplastyczną odpowiedź adaptacyjną na uszkodzenie prawidłowego sześciennego nabłonka pęcherzyków. Tkanka śródmięsza tarczycy rozrasta się i jest obfita. Rzadko może dochodzić do pomniejszenia narządu w wyniku nasilonego włóknienia.

Objawy kliniczne

Tarczycy powiększona, niebolesna i o zaburzonej czynności (niedoczynność). Choroba może być poprzedzona **przejściową tyreotoksikoza** wskutek pękania pęcherzyków tarczycy i nadmiernego uwalniania się z nich hormonów. Zwiększa się stężenie T3 i T4 oraz zmniejszenie ilości TSH. U pacjentów z chorobą Hashimoto często współwystępują inne zaburzenia autoimmunologiczne oraz zwiększa się ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego z limfocytów B i raka brodawkowatego tarczycy.

6. Choroby układu odpornościowego

Guzek reumatoidalny

Objaw reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Rozwija się pod skórą lub na ścięgnach, głównie na powierzchni prostowników przedramienia lub na innych powierzchniach narażonych na ucisk mechaniczny. Czasami może występować w płucach, śledzionie, sercu, aortie i innych narządach wewnętrznych. Są twarde, niebolesne, owalne lub okrągłe o średnicy około 2cm. Mikroskopowo jego centrum zajmuje martwica włóknikowa otoczona przez palisadowato ułożone makrofagi oraz ziarninę. We krwi stwierdza się bardzo wysoki poziom czynnika reumatoidalnego.

Choroba autoimmunizacyjna	Główne autoprzeciwciała
Toczeń rumieniowy układowy SLE	<ul style="list-style-type: none">• Anty-dsDNA• Anty-Sm
Twardzina	<ul style="list-style-type: none">✓ Anty-Scl-70✓ Antycentromerowe
Miopatie zapalne	<ul style="list-style-type: none">• Anty-Mi-1• Anty-Jo-2

6.7 Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS)

AIDS jest chorobą retrowirusową wywołaną przez ludzki wirus niedoboru odporności (HIV). Zakażenie charakteryzuje się drastycznym spadkiem liczby limfocytów CD4+, niedoborami odporności oraz chorobami oportunistycznymi. Wirusem można się zarazić poprzez kontakt z:

1. Krwią
2. Nasieniem
3. Wydzieliną z pochwy
4. Mlekiem zarażonej matki
5. Płynem mózgowo-rdzeniowym
6. Płynem owodniowym
7. Płynem opłucnowym
8. Ropą
9. Śliną (bardzo rzadko)

Do zakażenia dochodzi drogami:

- **kontaktów seksualnych** – dominujący sposób zakażenia u mężczyzn homoseksualnych oraz osób heteroseksualnych współżyczących z innymi grupami ryzyka. Wirus wnika z nasienia lub z wydzieliny pochwowej do ciała biorcy przez naderwania i otarcia śluzówek odbytu, jamy ustnej, pochwy i szyjki macicy. Tej drodze zakażenia sprzyja współwystępowanie chorób wenerycznych, gdyż powodują owrzodzenia genitaliów (kiła, wrzód miękki, zakażenie *Herpers*) oraz zwiększą liczbę komórek zapalnych w nasieniu (zakażenie gonokokami i chalmydiami).
- **wszczepień pozajelitowych** – narkomani, biorcy krwi, chorzy na hemofilię
- **pasażu wirusa z matek na noworodki** – przełożyskowo, w czasie porodu lub przez mleko matki

Wyróżniamy dwa rodzaje wirusa HIV: **HIV-1** oraz **HIV-2**.

	HIV-1	HIV-2
Drogi zakażenia	Brak różnic	Brak różnic
Rozmieszczenie geograficzne	Globalnie	Afryka, Portugalia, Indie
Częstość zakażeń a wiek	Szczyt między 20-40 rokiem życia	Wzrost wraz z wiekiem
Przenoszenie drogą pionową	15-40%	<5%
Zakażenia heteroseksualne	Częściej	Rzadziej
Czas do AIDS	Około 10 lat	Znamiennie dłuższy niż HIV-1

6. Choroby układu odpornościowego

Budowa HIV

Wirion HIV-1 jest kulisty. Na jego powierzchni, która stanowi fragment „skradzionej” błony zainfekowanej komórki, wystają dwie glikoproteiny – **gp120** i **gp41** – kluczowe dla zakażenia innych komórek. Rdzeń wirusa zawiera:

- **główne białko kapsydu p24** – wykorzystywane jest w testach diagnostycznych HIV, ponieważ stanowi najłatwiej oznaczalny antygen wirusa
- białko nukleokapsydu p7/p9
- dwie kopie genomowego RNA
- trzy enzymy wirusowe (proteazę, **odwrotną transkryptazę** i integraszę)

Rdzeń wirusa otoczony jest przez białko macierzy nazwane p17, leżące pod otoczką winionu. Genom HIV-1 stanowi podwójna cząsteczka kolistego RNA. Zawiera ona geny:

- **gag** – koduje poliproteinę, która po zsyntezowaniu dzieli się na kilka immunogennych białek strukturalnych
- **pol** – koduje odwrotną transkryptazę
- gen zlokalizowany **na pograniczu genów gag i pol** koduje proteazę
- **env** – koduje glikoproteyny osłonki
- **geny regulacyjne (tat, rev, vif, nef, vpr i vpu)** – regulują syntezę i składanie zakaźnych cząsteczek wirusa np. nef zmniejsza ekspresję cząsteczek CD4 i MHC na zakażonych komórkach

Geny z obu stron ograniczone są przez sekwencje LTR.



Genom różnych wirusów HIV cechuje się wysoką różnorodnością. Jest to wynikiem działania **polimerazy wirusowej**, która średnio popełnia jeden błąd na 10^5 replikowanych nukleotydów. Większość zmian lokalizuje się w genach glikoprotein otoczki, a ponieważ odpowiedź immunologiczna jest skierowana przeciwko otoczce - utrudnia to wytworzenie szczepionki.

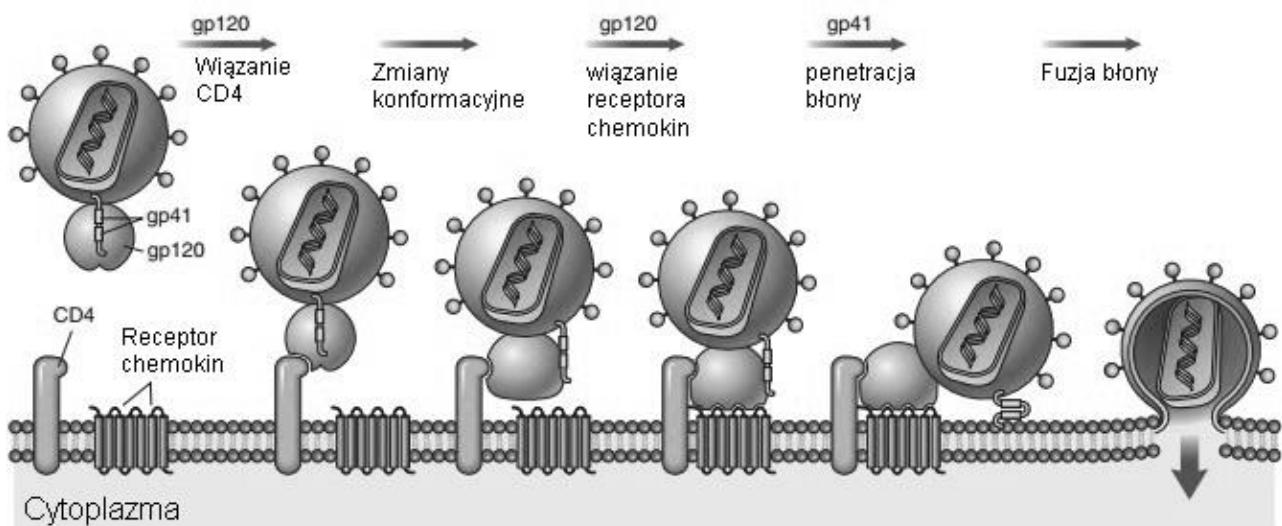
Cykł życiowy HIV

Do wniknięcia HIV do komórki potrzebne są cząsteczki CD4, które działają jako receptory o wysokim powinowactwie dla wirusa. Mechanizm ten tłumaczy tropizm wirusów do **limfocytów T CD4+** oraz ich zdolność do zakażenia innych komórek CD4+, zwłaszcza **makrofagów i komórek dendrytycznych**. Jednakże wiązanie z CD4 nie wystarcza do zakażenia. Białko gp120 otoczki wirusa (niekowalentnie przyłączone do przebłonowego gp41) musi połączyć się z koreceptorem na powierzchni komórki, by umożliwić wirusowi wniknięcie. **Mechanizm wnikania HIV do komórek:**

1. Połączenie gp120 z CD4 na powierzchni komórki.
2. Białko gp120 ulega zmianom konformacyjnym
3. Białko gp120 łączy się z koreceptorami (receptory dla chemokin)
4. Białko gp41 ulega zmianom konformacyjnym
5. Białko gp41 penetruje błony komórkowe, ułatwiając fuzję wirusa z komórką
6. Fuzja wirusa z błoną, wejście genomu do cytoplazmy

Wewnątrz komórki wirusowe RNA za pomocą odwrotnej transkryptazy zostaje przepisane na cDNA, które integruje się jej genomem. Zakażenie przybiera formę latentną i może trwać przez wiele lat, aż do momentu aktywacji komórek przez抗原 lub cytokiny. Wtedy wirusowe DNA ulega transkrypcji. Powstają nowe cząsteczki wirusa, które pączkują z powierzchni komórki (opłaszczały się fragmentem jej błony komórkowej), co prowadzi do lizy komórki permisywnej (zakażonej).

6. Choroby układu odpornościowego



Fazy zakażenia wirusem HIV

Wyróżniamy trzy następujące po sobie fazy choroby przy zakażeniu wirusem HIV:

- Ostry zespół retrowirusowy** – występuje u 40-90% chorych, w okresie od 1 do 8 tygodni od zakażenia wirusem HIV i ustępuje samoistnie w terminie kilku tygodni. **Przebiega w postaci zespołu objawów przypominających mononukleozę zakaźną.** Zakażone zostają komórki pamięci T CD4+ oraz komórki dendrytyczne we krwi lub śluzówkach. Komórki APC przenoszą patogen do węzłów chłonnych, gdzie prezentują go limfocytom T CD4+. Dochodzi do nadmiernej replikacji HIV, prowadzącej do rozsiewu patogenów po całym organizmie. Na tym etapie układ immunologiczny funkcjonuje prawidłowo. Wytwarza odpowiedź komórkową oraz humorальną, co chwilowo zmniejsza wiremię.
- Faza przewlekła (utajona)** – zazwyczaj bez objawów choroby, może trwać 7-10 lat. Wirusy namnażają się w komórkach śledziony oraz węzłów chłonnych i niszczą limfocyty T CD4+, co prowadzi do powolnego, ale systematycznego zmniejszenia ich liczby.
- AIDS** – następuje znaczny wzrost wiremii, załamanie odporności immunologicznej oraz pojawiają się infekcje oportunistyczne, niektóre nowotwory i objawy neurologiczne. Faza rozpoczyna się długotrwałą gorączką (>1 miesiąc), utratą masy ciała i biegunkami wraz z uogólnioną limfadenopatią. Pełnoobjawowy AIDS występuje, gdy **liczba limfocytów T CD4+ wynosi $<200/\mu\text{L}$.**

Przebieg i objawy kliniczne

Zakażenie HIV przebiega w fazach definiowanych na podstawie objawów klinicznych (kategorie A-C) oraz immunologicznych (liczba limfocytów CD4+, kategorie 1-3).

Stadia zakażenia HIV i kryteria rozpoznania AIDS

Kategorie immunologiczne	Kategorie kliniczne		
	Kategoria A	Kategoria B	Kategoria C
Liczba limfocytów CD4+	Faza bezobjawowa lub ostra choroba retrowirusowa	Faza objawowa (nie A i nie C)	Choroby wskaźnikowe AIDS
$> 500/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
499 – 200/ μL	A2	B2	C2
$< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

* - do rozpoznania AIDS uprawnia każda z następujących kategorii: A3, B3, C1, C2, C3.

Objawy należące do poszczególnych kategorii klinicznych zostały podane na następnej stronie.

6. Choroby układu odpornościowego

Kategoria A – ostra choroba retrowirusowa (zespół mononukleozopodobny)

- Gorączka
- Uogólniona limfadenopatia
- Zapalenie gardła
- Osutka plamisto-grudkowa na skórze
- Ból mięśni i stawów
- Biegunka
- Ból głowy
- Hepatosplenomegalia
- Owrzodzenia śluzówek jamy ustnej oraz narządów płciowych
- Spadek masy ciała
- Kandydoza jamy ustnej

Kategoria B – faza objawowa (nie A i nie C)

- Półpasiec obejmujący >1 dermatom lub ponowne wystąpienie półpaśca
- Leukoplakia włochata
- Kandydoza gardła lub pochwy i sromu
- Gorączka utrzymująca się >1 miesiąca
- Przewlekła biegunka utrzymująca się >1 miesiąca
- Kliniczne objawy małopłytkowości

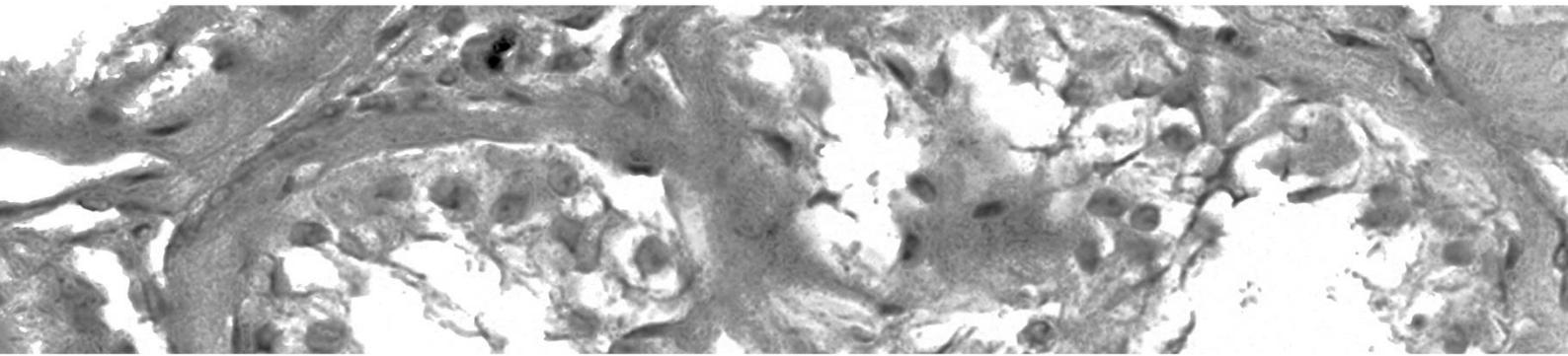
Kategoria C – choroby wskaźnikowe AIDS

- Infekcje oportunistyczne – dokładnie opisane na stronie 86
 - Nawracająca kandydoza (jamy ustnej, pochwy, przełyku, oskrzeli, tchawicy, płuc)
 - Zapalenie płuc spowodowane *P. jiroveci* (choroba wiodąca)
 - Neurotoksoplazmoza / toksoplazmoza mózgu (najczęstsza wtórna choroba OUN w AIDS)
 - Rozsiane zakażenie wirusem CMV (zapalenie siatkówki z utratą widzenia)
 - Ciężkie owrzodzenia w jamie ustnej oraz wokół odbytu spowodowane wirusem HSV
 - Atypowa gruźlica
 - Grzybice pozapłucne, np. kryptokokowe zapalenie opon MR
 - Przetrwała biegunka wywołana *Cryptosporidium* i *Isospora*
 - Ciężkie zatrucia pokarmowe wywołane przez *Salmonella* lub *Shigella*
 - Zakażenia wywołane przez *S. pneumoniae* i *H. influenzae*
- Nowotwory
 - Mięsak Kaposiego – nowotwór naczyń wywołany przez wirusa *Herpes HHV-8* (KSHV).
 - Chłoniaki nieziarnicze z komórek B – najczęściej występuje chłoniak mózgu, który jest związany z wirusem EBV
 - Rak szyjki macicy – wywołany przez onkogenne typy wirusa HPV
- Zajęcie OUN – częsty i ważny objaw AIDS, objawia się:
 - aseptycznym zapaleniem opon MR
 - mielopatią wodniczkową
 - neuropatią obwodową
 - encefalopatią (najczęstsza pierwotna choroba OUN w AIDS)

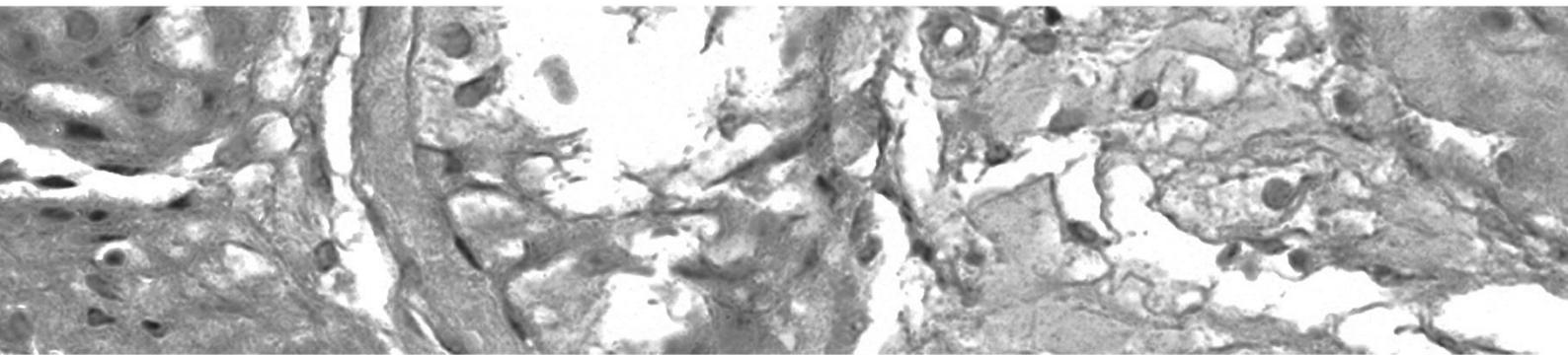
Morfologia AIDS

Zmiany morfologiczne nie są specyficzne. We wczesnym okresie choroby w węzłach chłonnych widoczna jest hiperplazja grudek chłonnych. Z upływem czasu następuje inwolucja grudek, dezorganizacja sieci komórek oraz szkliwienie. Węzły chłonne są pomniejszone i mogą zawierać patogeny oportunistyczne. Może zaobserwować zmiany morfologiczne chorób wskaźnikowych AIDS.

6.8 Skrobiawica (amyloidzoza) – patrz strona 20-22



ZMIANY ROZPLEMOWE NIENOWOTWOROWE



7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

SŁOWNICZEK

ZMIANY ROZPLEMOWE I NOWOTWORY (działy 7. i 8.)

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Proliferatio	proliferation	rozolem
Differentiatio	differentiation	różnicowanie
Dysplasia		dysplazja
Dysembrioplasia (hamartia)	dysembryoplasia	nieprawidłowe zestawienie tkanek spowodowane zaburzeniami organogenezы
Hamartoma	hamartoma	hamartia w formie odgraniczonego guza lub nowotwór łagodny złożony z nieprawidłowo zestawionych tkanek
Choristia	choristia	obecność fragmentu tkanki lub narządu w nieprawidłowym miejscu na skutek przemieszczenia się fragmentu zawiązka
Regeneratio	regeneration	odnowa, regeneracja
Reparatio	repair	naprawa
Organisatio	organization	organizacja
Granulatio	granulation, granulation tissue	ziarninowanie, ziarnina
Granulatio non specifca	non-specific granulation tissue (unspecific granulation tissue)	ziarninowanie nieswoiste
Granulatio resorptiva	resorptive granulation tissue (foreign body granuloma, resorptive granuloma)	ziarninowanie resorpcyjne
Corpus alienum	foreign body	ciało obce
Cicatrix	scar	blizna
Keloid	keloid	bliznowiec
Vulnus	wound	rana
Reunio per primam intentionem	healing by primary intention	zrośnięcie (rany) przez rychłozrost
Reunio per secundam intentionem	healing by secondary intention	zrośnięcie (rany) przez ziarninowanie
Hypertrophia	hypertrophy	przerost
Hypertrophia spontanea	spontaneous hypertrophy	przerost samoistny
Hypertrophia secundaria	secondary hypertrophy	przerost wtóry
Hypertrophia vicaria	vicarious hypertrophy	przerost zastępczy
Hypertrophia compensatoria	compensatory hypertrophy	przerost wyrównawczy
Hyperplasia	hyperplasia	rozrost
Hyperplasia compensatoria	compensatory hyperplasia	rozrost wyrównawczy
Hyperplasia nodularis prostatae	benign prostatic hyperplasia (nodular hyperplasia of the prostate)	rozrost guzkowy stercza (łagodny rozrost stercza)
Hyperplasia endometrii	endometrial hyperplasia	rozrost błony śluzowej jamy macicy
Metaplasia	metaplasia	metaplazja, przemiana zróżnicowanej tkanki w zróżnicowaną tkankę innego typu
Metaplasia planoepithelialis	squamous metaplasia	metaplazja płaskonabłonkowa
Metaplasia intestinalis	intestinal metaplasia	metaplazja jelitowa
Myositis ossificans	myositis ossificans	kostniejące zapalenie mięśni

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

Kataplasia

kataplasia

brak dojrzewania czynnościowego komórek nowotworowych przy zachowanym podobieństwie morfologicznym do komórek prawidłowych

Anaplasia	anaplasia	brak zróżnicowania komórek nowotworowych
Neoplasma	neoplasm	nowotwór
Neoplasma benignum	benign neoplasm	nowotwór łagodny
Neoplasma malignum	malignant neoplasm (cancer)	nowotwór złośliwy
Neoplasma malignum indifferentiatum (non differentiatum)	undifferentiated malignant neoplasm (high-grade malignant neoplasm, G4)	nowotwór złośliwy niezróżnicowany (n. złośliwy o wysokim stopniu złośliwości, G4)
Neoplasma malignum male differentiatum	poorly differentiated malignant neoplasm (high-grade malignant n., G3)	n. z. nisko zróżnicowany (n. z. o wysokim stopniu złośliwości, G3)
Neoplasma malignum mediocriter differentiatum	moderately differentiated malignant neoplasm (intermediate-grade m. n., G2)	n. z. o pośrednim stopniu zróżnicowania (n. z. o pośrednim stopniu złośliwości, G2)
N. m. bene differentiatum	well differentiated m. n. (highly differentiated m. n., low-grade m. n., G1)	n. z. wysoko zróżnicowany (n. z. o niskim stopniu złośliwości, G1)
Neoplasma semimalignum	locally malignant neoplasm (semimalignant neoplasm)	nowotwór miejscowo złośliwy (półzłośliwy)
Cellulae suspectae	suspicious cells	komórki podejrzane
Cellulae neoplasmatica	neoplastic cells	komórki nowotworowe
Morbus neoplasmaticus	neoplastic disease	choroba nowotworowa
Cachexia neoplasmatica	neoplastic cachexia	wyniszczenie nowotworowe
Status praecancerosus	precancerous lesion	stan przedrakowy
Neoplasia intraepithelialis	intraepithelial neoplasia	nowotworzenie śród nabłonkowe
Neoplasia intraepithelialis (dysplasia) gradus minoris	low-grade intraepithelial n. (low-grade dysplasia, mild d.)	n. śród nabłonkowe (dysplazja) małego stopnia
Neoplasia intraepithelialis (dysplasia) gradus mediocris	intermediate-grade i. n. (moderate dysplasia)	n. śród nabłonkowe (dysplazja) średniego stopnia
Neoplasia intraepithelialis (dysplasia) gradus maioris	high-grade intraepithelial neoplasia (high-grade dysplasia, severe dysplasia)	nowotworzenie śród nabłonkowe (dysplazja) dużego stopnia
„Carcinoma praeinvasivum”, „carcinoma intraepitheliale”, „c. in situ”	„carcinoma in situ” „intraepithelial carcinoma”, „preinvasive carcinoma”	„rak przedinwazyjny” „rak śród nabłonkowy”, „rak w miejscu”
Carcinoma	carcinoma	rak, nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego
Sarcoma	sarcoma	mięsak, nowotwór złośliwy pochodzenia mezenchymalnego
Tumor	tumor	guz, obrzmienie
Infiltratio (invasio)	invasion (infiltration)	naciekanie
Infiltratio macrofocalis	macrofocal invasion	naciekanie wielkoogniskowe
Infiltratio microfocalis	microfocal invasion	naciekanie drobnoogniskowe
Infiltratio dispersa	diffuse invasion	naciekanie rozproszone
Implantatio	implantation	wszczepienie
Recidiva	recurrence	wznowa
Metastasis	metastasis	przerzut
Neoplasma malignum metastaticum	metastatic malignant neoplasm	nowotwór złośliwy przerzutowy

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

Morbus neoplasticus disseminatus	disseminated neoplastic disease (generalized neoplastic disease)	Rozsiana (uogólniona) choroba nowotworowa
Metastases lymphogenes	lymphogenous metastases	przerzuty drogą naczyń chłonnych
Lymphangiosis carcinomatosa	lymphangitic carcinomatosis (carcinomatous lymphangitis, carcinomatous lymphangiosis)	zajęcie naczyń chłonnych przez raka (zrakowacenie naczyń chłonnych)
Metastases hematogenes	hematogenous metastases (blood-borne metastases)	przerzuty drogą naczyń krwionośnych
Carcinosis (carcinomatosis) peritonei	peritoneal carcinomatosis (peritoneal carcinosis)	rozsiew raka w otrzewnej (zrakowacenie otrzewnej)
Atypia	atypia	atypia
Mitoses atypicae	atypical mitotic figures (atypical mitoses)	nieprawidłowe podziały mitotyczne
Polypus	polyp	polip
Polyposis, polyposis	polyposis	polipowatość
Poliposis adenomatosa intestini crassi (poliposis adenomatosa coli)	adenomatous polyposis of the large intestine (a. polyposis of the colon)	polipowatość gruczolakowa jelita grubego
Adenoma	adenoma	gruczolak
Adenoma tubulare intestini crassi	tubular adenoma of the large intestine	gruczolak cewkowy jelita grubego
Adenoma tubulo-villosum i. crassi	tubulovillous adenoma of the large intestine	gruczolak cewkowo-kosmkowy jelita grubego
Adenoma villosum intestini crassi	villous adenoma of the large i. crassi	gruczolak kosmkowy j. grubego
Adenoma pleomorphicum glandulae salivariae	pleomorphic adenoma of the salivary gland	gruczolak wielopostaciowy ślinianki
Adenoma hepatocellulare	hepatocellular adenoma	gruczolak wątrobowokomórkowy
Adenoma folliculare glandulae thyroideae	follicular adenoma of the thyroid gland	gruczolak pęcherzykowy tarczycy
Cystadenoma	cystadenoma	gruczolakotorbielak
Papilloma	papilloma	brodawczak
Papilloma planoepitheliale	squamous cell papilloma	brodawczak płaskonabłonkowy
Papilloma uroepitheliale (transitionale)	urothelial papilloma (transitional cell papilloma)	brodawczak z nabłonka przejściowego dróg moczowych
Carcinoma solidum	solid carcinoma	rak lity
Carcinoma anaplasticum	anaplastic carcinoma	rak anaplastyczny
Carcinoma scirrhosum	scirrhous carcinoma	rak włóknisty
Desmoplasia	desmoplasia	włóknienie zrębów stymulowane przez naciek nowotworowy
Carcinoma medullare	medullary carcinoma	rak rdzeniasty
Carcinoma planoepitheliale	squamous cell carcinoma	rak płaskonabłonkowy
Carcinoma planoepitheliale keratodes	keratinizing squamous cell carcinoma	rak płaskonabłonkowy rogowaciejący
Carcinoma planoepitheliale akeratodes	non-keratinizing squamous cell carcinoma	rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący
Carcinoma basocellulare cutis	basal cell carcinoma of the skin	rak podstawnokomórkowy skóry
Carcinoma uroepitheliale (c. urotheliale, c. transitionale)	urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma)	rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych
Carcinoma microcellulare	small cell carcinoma	rak drobnokomórkowy
Carcinoidum	carcinoid	rakowiak
Adenocarcinoma	adenocarcinoma	gruczolakorak, rak gruczołowy
Adenocarcinoma mucinosum	mucinous adenocarcinoma	gruczolakorak śluzowy
Carcinoma mucocellulare	signet ring cell carcinoma	rak śluzowokomórkowy (sygnetytowatokomórkowy)

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

Linitis plastica	linitis plastica ("leather bottle stomach")	obraz makroskopowy rozległego śródściennego nacieku raka śluzowokomórkowego żołądka ("skórzana butelka")
Carcinoma hepatocellulare	hepatocellular carcinoma	rak wątrobowokomórkowy
Cholangiocarcinoma	cholangiocarcinoma	rak z nabłonka przewodów żółciowych wewnętrzno-wątrobowych
Adenocarcinoma ductale pancreatis	ductal adenocarcinoma of the pancreas	gruczolakorak przewodowy trzustki
Cystadenocarcinoma	cystadenocarcinoma	gruczolakotorbielakorak
Carcinoma ductale mammae	ductal carcinoma of the breast	rak przewodowy piersi
Carcinoma intraductale (carcinoma ductale in situ)	ductal carcinoma in situ	rak wewnętrzno-przewodowy (rak przewodowy przedinwazyjny)
Carcinoma lobulare mammae	lobular carcinoma of the breast	rak zrazikowy piersi
carcinoma lobulare in situ	lobular carcinoma in situ	rak zrazikowy przedinwazyjny
Carcinoma clorozellulare renis	clear cell carcinoma of the kidney	rak jasnonomówkowy nerki
Carcinoma folliculare glandulae thyroideae	follicular carcinoma of the thyroid gland	rak pęcherzykowy tarczycy
Carcinoma papillare gl. thyroideae	papillary carcinoma of the thyroid gland	rak brodawkowaty tarczycy
Carcinoma adenoplanoepitheliale (carcinoma adenosquamosum)	adenosquamous carcinoma	rak gruczołowo-płaskonabłonkowy
Mesothelioma	mesothelioma	miedzybłoniak
Fibroma	fibroma	włóknik
Fibromatosis	fibromatosis	włóknikowatość
Fibromatosis profunda (fibroma desmoides, tumor desmoides)	desmoid-type fibromatosis (deep fibromatosis, desmoid tumor)	włóknikowatość głęboka (włóknik powięziowy, włókniec)
Dermatofibroma	dermatofibroma	włóknik skory
Fibrosarcoma	fibrosarcoma	włóknikomiesak
Fibroadenoma mammae	fibroadenoma of the breast	gruczolakowłóknik piersi
Leiomyoma	leiomyoma	mięśniak gładkokomórkowy
Leiomyosarcoma	leiomyosarcoma	mięśniakomiesak gładkokomórkowy
Rhabdomyoma	rhabdomyoma	mięśniak prażkowanokomórkowy
Rhabdomyosarcoma	rhabdomyosarcoma	mięśniakomiesak prażkowanokomórkowy
Rhabdomyosarcoma embryonale	embryonal rhabdomyosarcoma	mięśniakom. p. zarodkowy
Rhabdomyosarcoma (embryonale) botryoides	(embryonal) botryoid rhabdomyosarcoma	mięśniakom. p. (zarodkowy) groniasty
Rhabdomyosarcoma alveolare	alveolar rhabdomyosarcoma	mięśniakom. p. pęcherzykowy
Rhabdomyosarcoma pleomorphicum	pleomorphic rhabdomyosarcoma	mięśniakom. p. pleomorficzny
Lipoma	lipoma	tłuszcza
Liposarcoma	liposarcoma	tłuszczaomiesak
Tumor lipomatous atypicus / liposarcoma bene differentiatum	atypical lipomatous tumor/ well differentiated liposarcoma	atypowy guz tłuszczaomiesak wysoko zróżnicowany
Liposarcoma myxoides	myxoid liposarcoma	tłuszczaomiesak śluzowaty
Liposarcoma pleomorphicum (l. pleomorphocellulare)	pleomorphic liposarcoma	tłuszczaomiesak pleomorficzny (t. różnokształtnokomórkowy)
Haemangioma	hemangioma	naczyniak krwionośny
Haemangioma capillare	capillary hemangioma	naczyniak krwionośny włosowaty
Haemangioma cavernosum	cavernous hemangioma	naczyniak krwionośny jamisty
Lymphangioma	lymphangioma	naczyniak chłonny
Angiosarcoma	angiosarcoma	naczyniakomiesak

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

Chondroma	chondroma	chrzestniak
Chondrosarcoma	chondrosarcoma	chrzestniakomięsak
Osteoma	osteoma	kostniak
Osteosarcoma, sarcoma osteogenes	osteosarcoma (osteogenic sarcoma)	kostniakomięsak
Sarcoma synoviale (synovioma malignum)	synovial sarcoma	mięsak maziówki (maziówczak złośliwy)
Myxoma	myxoma	ślużak
Mesenchymoma malignum	malignant mesenchymoma	złośliwy nowotwór mezenchymalny o wielokierunkowym różnicowaniu
Schwannoma (neurilemmoma)	schwannoma (neurilemmoma)	nerwiak osłonkowy
Neurofibroma	neurofibroma	nerwiakowlóknik
Neurofibromatosis	neurofibromatosis	nerwiakowlóknikowatość
Paraganglioma	paraganglioma	przyzwojak
Phaeochromocytoma	pheochromocytoma	barwiak, guz chromochłonny nadnercza
Neuroblastoma	neuroblastoma	nerwiak zarodkowy
Astrocytoma	astrocytoma	gwiaździak
Meningioma	meningioma	oponiak
Naevus melanocyticus (pigmentosus)	melanocytic nevus (pigmented nevus)	znamię melanocytowe (barwnikowe)
naevus melanocyticus junctionalis (n. m. marginalis)	junctional melanocytic nevus (marginal melanocytic nevus)	znamię melanocytowe brzeżne (znamię m. śródskórkowe)
Naevus melanocyticus compositus	compound melanocytic nevus	znamię melanocytowe złożone
Naevus melanocyticus dermalis	dermal melanocytic nevus	znamię melanocytowe skórne (z. melanocytowe śródskórne)
Melanoma	melanoma	czerniak złośliwy
Seminoma	seminoma	nasieniak
Dysgerminoma	dysgerminoma	rozrodczak
Teratoma	teratoma	potworniak
Cystis dermoidalis	dermoid cyst	torbiel skórzasta
Choriocarcinoma (chorioepithelioma)	choriocarcinoma	nabłoniak kosmówkowy (kosmówczak)
Lymphoma malignum	lymphoma	chłoniak
Leucaemia	leukemia	białaczka

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

7.1 Odrost (odnowa, regeneracja)

Cecha organizmów żywych, polegająca na zdolności odtwarzania ubytku komórek bądź tkanek na drodze proliferacji i różnicowania, bez pozostawienia trwałych następstw. Następuje zupełny powrót tkanek do stanu sprzed uszkodzenia pod względem czynnościowym i anatomicznym. Proces ten zachodzi wówczas, gdy nieuszkodzona pozostaje pula komórek zdolnych do podziałów (np. komórki macierzyste, komórki śródbłonka naczyniowego) oraz wydzielane są czynniki wzrostu, pobudzające je do proliferacji. Komórki organizmu dzieli się na trzy grupy w zależności od ich zdolności regeneracyjnych:

1. Tkanki labilne (stale się dzielące)

Posiadają zdolność regeneracji, dzięki populacji komórek macierzystych o niewyczerpanej zdolności do proliferacji. Komórki budujące te tkanki dzielą się w okresie całego życia, a ich cykl komórkowy trwa od kilku dni do paru miesięcy. Do tej grupy komórek zaliczamy:

- Komórki krwiotwórcze szpiku kostnego
- Komórki tkanki limfatycznej
- Komórki nabłonka powierzchniowego wielowarstwowego płaskiego naskórka, jamy ustnej, pochwy i szyjki macicy
- Komórki nabłonka jednowarstwowego sześciennego wyściełającego przewody wyprowadzające gruczołów wydzielania zewnętrznego (ślinianek, trzustki, przewodów żółciowych)
- Komórki nabłonka jednowarstwowego walcowatego przewodu pokarmowego, macicy oraz jajowodów
- Komórki nabłonka przejściowego dróg moczowych
- Mezotelium jam surowiczych

2. Tkanki stabilne (spoczynkowe, o bardzo małym potencjale replikacyjnym)

Komórki tej grupy w warunkach fizjologicznych bardzo rzadko dzielą się mitotycznie. Ich cykl komórkowy może trwać nawet parę lat. Komórki te w przypadku urazu uaktywniają się i bardzo szybko dzielą, jednakże mają ograniczoną zdolność do regeneracji. Zaliczamy do nich:

- Komórki śródmiąższu tkanek gruczołowych (nerki, wątroba, trzustka)
- Komórki śródbłonka wyściełającego naczynia
- Fibroblasty
- Mięśnie gładkie
- Kości i ścięgna
- Chrząstki

3. Tkanki ostatecznie zróżnicowane (niedzielające się)

Zbudowane są z komórek, które zatraciły zdolność do mitozy. Ich uszkodzenie jest nieodwracalne, postmitotyczne komórki uniemożliwiają inicjacji procesu regeneracji. W miejscu uszkodzenia powstaje blizna łącznotkankowa (zachodzi proces naprawy). Zaliczamy do nich:

- Mózg (neurony)
- Rdzeń kręgowy
- Nerwy
- Komórki mięśnia sercowego (kardiomiocyty)

Istnieją wyjątki od tej reguły:

- ✓ w niektórych przypadkach może dojść do odnowy pojedynczych włókien mięśnia sercowego pod warunkiem zachowania pochewek mięśniowych (zakażenie wirusem Coxsackie, w błonicy oraz martwica niedokrwienienna serca)
- ✓ niektóre rejony mózgu posiadają ograniczoną zdolność do regeneracji
- ✓ komórki satelitarne zapewniają mięśniom szkieletowym pełną zdolność do odnowy

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

7.2 Komórki macierzyste

Nieróżnicowany pokład komórek charakteryzujący się zdolnością do samoodtwarzania, podziałów asymetrycznych oraz różnicowania w kierunku różnorodnych typów komórek. Ich główną funkcją jest uzupełnienie braków (ubytków) po obumarciu komórek dojrzałych np. komórek naskórka lub nabłonka przewodu pokarmowego. Wyróżniamy dwie główne grupy:

- Embrionalne komórki macierzyste – najbardziej nieróżnicowane komórki macierzyste. Są obecne wewnętrznej warstwie komórek blastocysty i mają ogromne zdolność do odnowy. Mogą różnicować się w komórki wszystkich trzech listków zarodkowych (**są totipotentjalne lub pluripotentjalne**), np. w neurony, kardiomiocyty, hepatocyty i komórki wysepek trzustki.
- Dojrzałe (somatyczne/tkankowe) komórki macierzyste – występują w wielu narządach, gdzie mogą pozostać przez długi czas w stanie spoczynku. Do ich aktywacji dochodzi w stanach chorobowych, bądź w wyniku urazów. Posiadają bardziej ograniczone zdolności do samoodnawiania. Mogą różnicować się wyłącznie w komórki tkanki w obrębie której się znajdują. Są unipotentjalne np. komórki satelitarne mięśni lub **multipotentjalne** np. komórki krwiotwórcze.

Przykładami komórek macierzystych są **HSC** (hematopoetyczne komórki macierzyste) zlokalizowane we krwi i szpiku oraz **mezenchymalne komórki macierzyste** różnicujące się w osteocyty, chondrocyty i mioblasty.

7.3 Naprawa

Występuje w przypadku uszkodzenia tkanki o małej zdolności do odnowy lub ciężkiego uszkodzenia jej struktury podporowej. Zniszczony fragment narządu zastąpiony zostaje przez włókna tkanki łącznej, tworząc **ziarninę**, a następnie bliznę lub tzw. „dzikie mięso”. Chociaż włóknista blizna nie pełni żadnej funkcji, stanowi wystarczającą podporę łącznotkankową do pracy całego narządu. Proces naprawy występuje po każdym uszkodzeniu, niezależnie od powodującego czynnika. Wyróżniamy 3 fazy:

1. **Powstanie skrzepu i uprątnięcie miejsca uszkodzenia**- wynaczyniona krew wypełnia ubytki tkankowe. Krew krzepnie, a uformowany z włókniaka skrzep obkurcza się. Martwa tkanka zostaje uprątniona przez fagocyty, które wytworzą fibronektynę (czynnik chemiczny fibroblastów) i czynnik wzrostu dla fibroblastów (MDGF).
2. **Tworzenie nowych naczyń oraz powstanie ziarniny**- miofibroblasty, fibroblasty oraz leukocyty migrują do miejsca uszkodzenia, tam razem z komórkami śródbłonka naczyniowego proliferują. Odłożona zostaje młoda tkanka łączna obfita w nowopowstałe naczynia krwionośne – czyli **ziarnina**. Makroskopowo stanowi miękką, różową zmianę o ziarnistej strukturze, mikroskopowo zaś cechuje się proliferacją fibroblastów i obecnością cienkościennych naczyń włosowatych.
3. **Włóknienie**- dochodzi do stałego przybywania włókien kolagenowych w miejscu uszkodzenia. W ziarninie zmniejsza się liczba miofibroblastów, a sieć naczyń włosowatych ulega inwolucji. Włókna kolagenowe obkurczają się (dochodzi do ich reorganizacji). Powstaje blizna, która przywraca przerwaną ciągłość tkanki, jednak zmniejsza jej sprawność.

7.3.1 Rola macierzy pozakomórkowej

Macierz pozakomórkowa składa się z **macierzy międzymiędzykomórkowej** zbudowanej z kolagenu i wielu glikoprotein oraz z **błon podstawnych**, stanowiących podstawę dla komórek nabłonka i otaczających go naczyń, zbudowanych z kolagenu i lamininy. Macierz pozakomórkowa ulega ciągłemu przekształcaniu. Jej synteza i skład towarzyszą morfogenezie, gojeniu się ran, przewlekłemu włóknieniu, inwazji nowotworowej i powstawaniu przerzutów. Do jej funkcji zaliczamy:

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

- Stanowi mechaniczną podporę dla kotwiczenia komórek i określenia ich orientacji (polaryzacji)
- Regulację proliferacji oraz różnicowania komórek poprzez wiązanie i ekspozycję czynników wzrostu oraz przekazywanie sygnałów przez receptory komórkowe
- Pełnienie roli rusztowania w procesie odnowy tkanek
- Zapewne odpowiedniego mikrośrodowiska tkankowego

7.3.2 Czynniki wpływające na proces naprawy

- **Obecność zakażeń** - powodują opóźnienie procesów gojenia wskutek wydłużenia fazy zapalnej i przez miejscowe uszkodzenia tkanek
- **Stan odżywienia** - w stanie niedoborów witaminy C, niedożywienia, głodu utrudnione jest tworzenie ziarniny
- **Stosowanie glikokortykosteroidów** – działają przeciwzapalnie, a ich podawanie może spowodować zmniejszenie wytrzymałości blizny w wyniku zmniejszenia włóknienia (skutek blokowania produkcji TGF-β – kluczowej cytokiny we włóknieniu)
- **Ciała obce**
- **Cukrzyca**
- **Czynniki mechaniczne** – ucisk i rozciąganie może spowodować rozejście się brzegów rany
- **Rodzaj uszkodzonej tkanki** – całkowita odnowa jest możliwa tylko wtedy, gdy uszkodzona zostanie tkanka zbudowana z komórek stabilnych i labilnych
- **Umiejscowienie i wielkość uszkodzenia**
- **Zaburzenia wzrostu komórek i wytwarzania macierzy pozakomórkowej**
 - odkładanie nadmiernych ilości kolagenu, może powodować powstanie rozległych wyniosłych blizn, znanych jako **bliznowce**
 - gojące się rany mogą zawierać nadmierne ilości ziarniny wystającej ponad poziom otaczającej skóry i utrudniającej powstawanie nowego naskórka. Stan taki nazywamy **dzikim mięsem**. Może ono włóknieć z wytworzeniem **blizn przerostowych**.
- **Stan krążenia** – zła perfuzja spowalnia gojenie się ran
- **Wiek chorego**

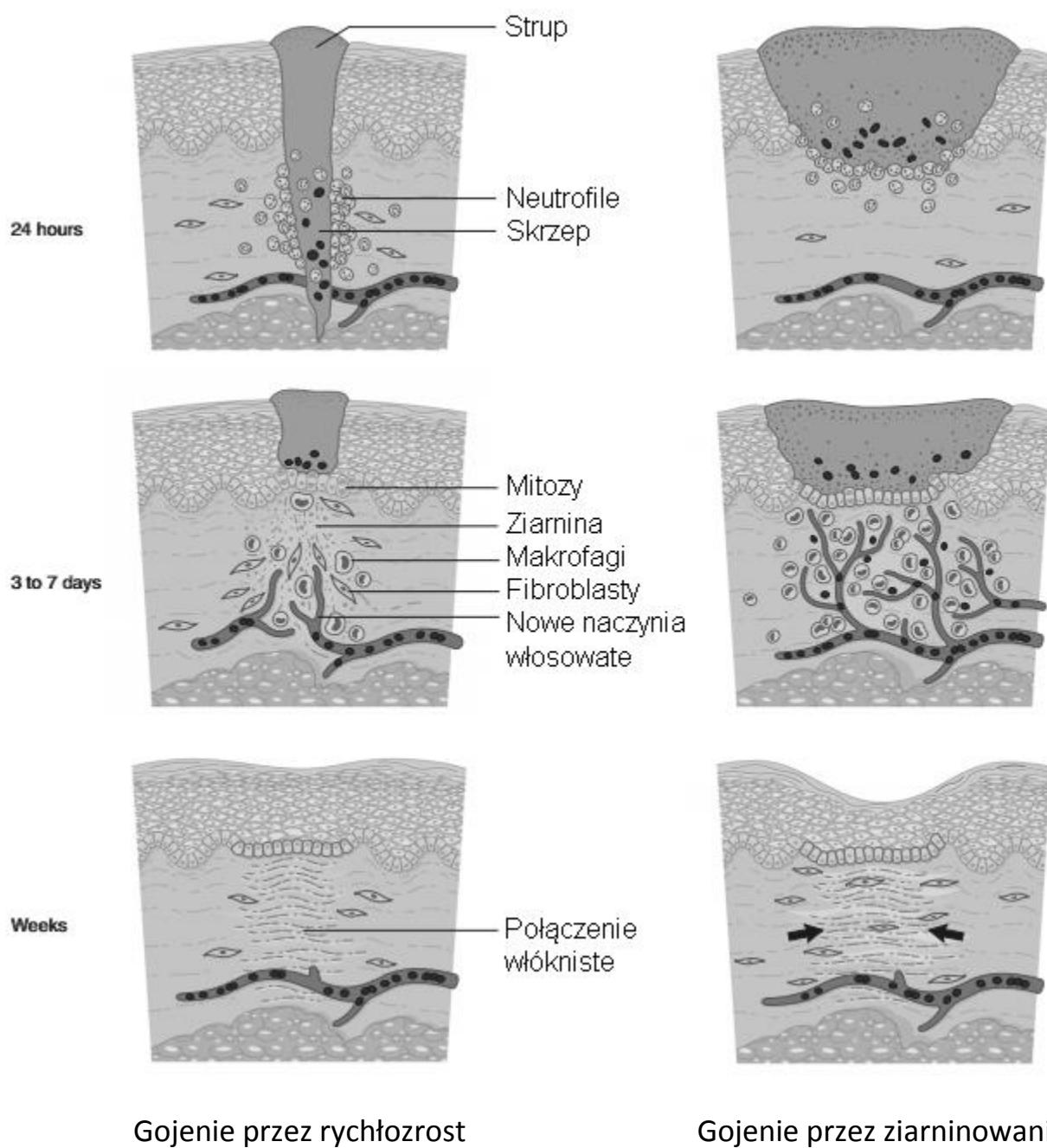
7.3.3 Gojenie ran skórnego przez rychłozrost

Niezakażone rany operacyjne, zaopatrzone szwem, goją się przez rychłozrost. Nacięcie chirurgiczne powoduje tylko miejscowe przerwanie ciągłości błony podstawnej naskórka i śmierć stosunkowo niewielkiej ilości komórek naskórka i tkanki łącznej. **Wynikiem tego jest przewaga regeneracji naskórka nad procesami włóknienia.** Wąska rana szybko wypełnia się skrzepią krvią tworzącą strup.

- W ciągu 24 godzin na brzegach rany pojawiają się neutrofile migrujące w kierunku skrzepu. Komórki podstawne w przeciętym naskórku zaczynają wykazywać zwiększoną aktywność mitotyczną. Komórki naskórka obu brzegów rany migrują i proliferują wzdłuż skóry właściwej, odkładając na swej drodze składowe błony podstawnej. Komórki spotykają się w linii pośrodkowej rany pod powierzchniowym strupem i tworzą cienką, nieprzerwaną warstwę naskórka.
- Do 3 dnia makrofagi całkowicie zastępują neutrofile, a przestrzeń rany zostaje stopniowo zajęta przez ziarninę. W brzegach uszkodzenia pojawiają się włókna kolagenowe ułożone pionowo i niełączące ze sobą brzegów nacięcia. Powstaje grubsza warstwa nabłonka pokrywającego, wskutek stałej proliferacji komórek naskórka.

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

- Do 5 dnia osiągnięta zostaje maksymalna szybkość powstawania nowych naczyń krwionośnych. Ziarnina wypełnia całą ranę. Włókna kolagenu zaczynają być bardziej widoczne i łączą ze sobą przeciwnie brzegi rany. Naskórek odzyskuje swoją grubość, a jego komórki różnicują się i pozyskują powłokę keratynizacyjną.
- Podczas drugiego tygodnia nadal proliferują fibroblasty oraz gromadzi się kolagen. Zmniejsza się naciek białko krwinkowy oraz obrzęk. Tkanka blednie i zmniejsza się liczba kanałów naczyniowych w bliźnie
- Pod koniec pierwszego miesiąca blizna składa się z tkanki łącznej, pokrytej prawidłowym naskórkiem. Przydatki skóry nie zostają odtworzone



7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

7.3.4 Gojenie przez ziarninowanie

W przypadku masywnej utraty komórek lub tkanek, jak w zawałach, owrzodzeniach zapalnych, ropniach oraz rozległej ranie, procesy naprawcze są bardziej złożone. Regeneracja komórek śródmiąższu nie wystarcza do przywrócenia pierwotnej architektoniki tkanek. W wyniku tego następuje intensywne wrastanie ziarniny, gromadzenie macierzy pozakomórkowej i bliznowacenie w miejscu uszkodzenia. Ten typ gojenia od rychłozrostów różni się następującymi cechami:

- Na powierzchni rany tworzy się skrzep lub strup bogaty we włókni i fibronektynę
- Reakcja zapalna jest bardziej nasilona, ponieważ przy rozległych ubytkach wzrost ilość mas martwiczych, wysięku oraz włóknika
- Większe ubytki wymagają większej ilości ziarniny do wypełnienia ubytku w strukturze macierzy, co pociąga za sobą powstanie większej ilości tkanki bliznowatej
- Rana się obkurcza, dzięki obecności miofibroblastów w ziarninie

7.3.5 Włóknienie w narządach miąższowych

Niekiedy w uszkodzonych narządach dochodzi do włóknienia, czyli nadmiernego odkładanie kolagenu oraz innych składników macierzy pozakomórkowej w np. płucach, wątrobie, nerkach i sercu. Stan ten może być powikłaniem przewlekłego procesu zapalnego, albo nadmiernej reakcji immunologicznej. Jeśli dochodzi do włóknienia w narządzie zajętym przez wysięk zapalny, następuje proces zwany organizacją.

Organizacja wysięku polega na pojawieniu się w jego obrębie komórek tkanki łącznej (fibroblastów), które wytwarzają włókna kolagenowe i powodują przekształcenie wysięku we włókniste pasma.

7.4 Przerost, rozrost i metaplastja – patrz strona 9-12

7.5 Opracowania preparatów na praktyczny

Przerost mięśnia sercowego

Polega na pogrubieniu włókien mięśniowych (wzrostu ich objętości) przy niezmienionej ich ilości.

Stanowi zmianę adaptacyjną lub patologiczną, spowodowaną:

- **Przeciążeniem ciśnieniowym** (nadciśnienie, zwężenie aorty)
 - nadciśnienie płucnej wywiera wpływ na prawą część serca (tzw. serce płucne)
 - nadciśnienie tętnicze wpływa na lewą część serca
- **Przeciążeniem objętościowym** (wady zastawek, przepływy wsteczne)

Przykładami stanów klinicznych prowadzących do rozwoju **serca płucnego** są:

- Choroby miąższu płucnego (POCHP, pylice płuc, mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli)
- Choroby naczyń płucnych
- Zaburzenie ruchomości klatki piersiowej
- Zaburzenia wywołujące skurcz naczyń płucnych (kwasica metaboliczna, niedotlenienie)

Przykładami stanów klinicznych prowadzących do **przerostu lewej połowy serca** są:

- Choroba nadciśnieniowa
- Przewlekłe choroby nerek
- Czynniki endogenne (nadczynność kory nadnerczy, niedoczynność i nadczynność tarczycy, działanie hormonów egzogennych, stan przedrzucawkowy w ciąży)
- Czynniki psychogenne, przewlekły stres

7. Zmiany rozplemowe nienowotworowe

Zanik jąder

Najczęstszą przyczyną zaniku jąder jest **wnętrstwo**, czyli niezstąpienie jąder do worka mosznowego. Może być także spowodowany czynnikami genetycznymi, nieprawidłowym rozwojem jąder, przewlekłym zapaleniem, podeszłym wiekiem, wyniszczeniem, awitaminozą, napromieniowaniem, niedoczynnością przysadki, utrudnieniem odpływu nasienia, uciskiem, zbyt wysoką temperaturą otoczenia, przewlekłym stosowaniem estrogenów (np. w raku prostaty), a nawet marskością wątroby (wydalanie estrogenów związane jest z ich utlenianiem oraz sprzęganiem z glukoronianami w wątrobie). Morfologicznie dochodzi do zaniku komórek szeregu spermatogenezy oraz kanalików nasiennych.

Kostniejące zapalenie mięśni

Jest przykładem metaplazji. Stanowi łagodną, kostniejącą, izolowaną i dobrze odgraniczoną zmianę tkanek miękkich. Zwykle rozwija się u aktywnych nastolatków lub młodych dorosłych, szczególnie w obszarach kończyn, ud, pośladków i mięśni zginaczy kończyny górnej. Podstawą jej rozwinięcia mogą być urazy, w których podczas naprawy dochodzi do powstania osteoblastów w procesie metaplazji (transformacji) komórek niezróżnicowanych lub fibroblastów.

Metaplazja nabłonka jelitowego (intestinalizacja)

Polega na zastąpieniu normalnej budowy śluzowej trzonu lub części przedodźwiernikowej żołądka przez komórki jelitowe, zarówno kubkowe (Panetha), jak i cylindryczne z rąbkami szczoteczkowatymi. Dzieje się tak z powodu zaburzenia różnicowania komórek rozrodczych, które zamiast przekształcać się w komórki żołądka, tworzą komórki jelitowe. Czynnikami predysponującymi metaplazji jelitowej jest zakażenie *H. pylori* oraz stany zapalne żołądka. Do barwienia stosujemy **PAS + błękit alcjanu**.

Rozrost prosty błony śluzowej macicy

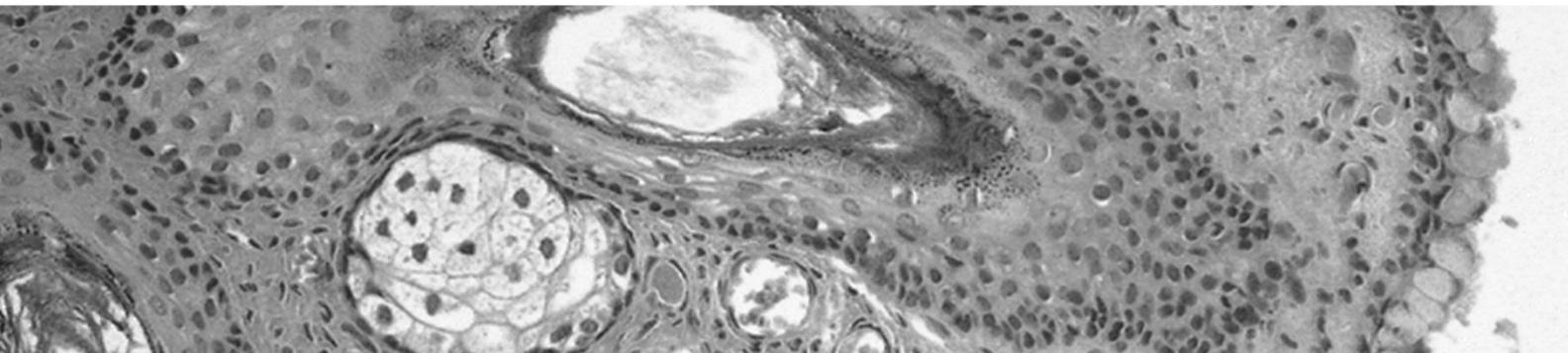
Polega na nadmiernej proliferacji komórek endometrium (zwiększenia ich ilości). Zmiana ta może powstawać w wyniku nadmiaru endogennego lub egzogennego estrogenu, dlatego często spotyka się go w okresie menopauzalnym oraz u osób otyłych (w tkance tłuszczowej zachodzą reakcje powstawania estrogenów). Hiperplazja endometrium jest ważnym prekursorem raka endometrialnego. Innymi narządami z rozrostem prostym są np. prosta i wątroba.

Ziarnina nieswoista

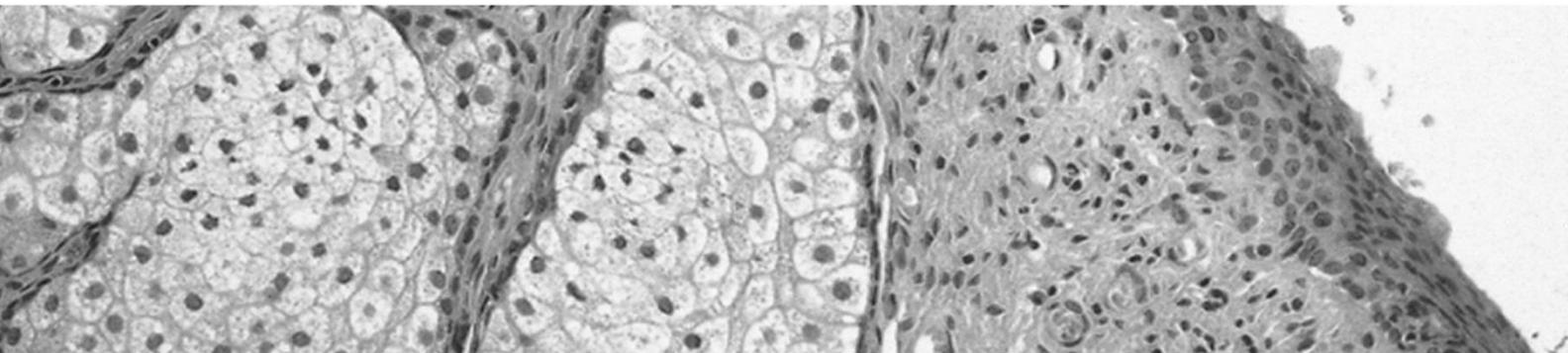
Młoda tkanka łączna obfita w nowe naczynia krwionośne. Bierze udział w procesach gojenia. Makroskopowo stanowi miękką, różową zmianę o ziarnistej strukturze, mikroskopowo zaś cechuje się proliferacją fibroblastów i obecnością nowych cienkościennych naczyń włosowatych. Ziarnina może powstawać w procesach organizacji zawałów, zakrzepów, gojeniu wrzodów trawiennych oraz ran.

Ziarnina resorpcyjna

Typ ziarniny powstający wokół ran spowodowanych przez ciała obce (szwy chirurgiczne, drzazgi, silikon, kryształki cholesterolu). Składem jest podobna do ziarniny nieswoistej, z tym wyjątkiem, że posiada komórki olbrzymie typu „dokoła ciała obcego”.



NOWOTWORY



8. Nowotwory

8.1 Neoplasja śród nabłonkowa (dysplazja)

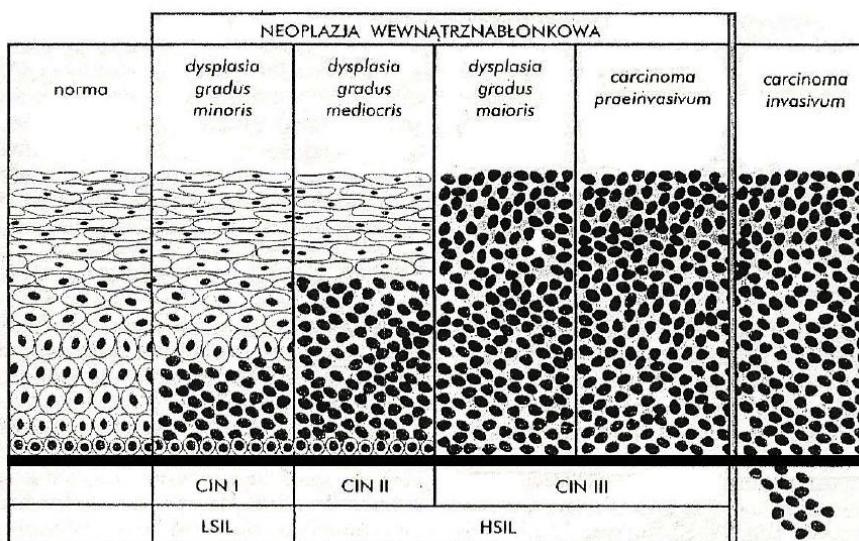
Stanowi narastające zaburzenia cytologiczne, histologiczne i architektoniczne, występujące wyłącznie w nabłonku, poprzedzające raka. W obrazie mikroskopowym komórki nabłonka wykazują cechy atypii:

- Powiększenie komórek oraz zwiększenie ich ilości
- Polimorfizm (pod względem kształtu, wielkości i zabarwienia)
- Hiperchromazję jąder
- Zwiększoną liczbę fizjologicznych lub patologicznych podziałów (figury podziału)

Wszystkie te zmiany występują ponad błoną podstawną nabłonków – nie naciekają jej. Jest to zjawisko korzystne dla pacjenta, ponieważ w nabłonku nie znajdują się naczynia krwionośne, ani naczynia limfatyczne (znajdują się one w błonie podstawnej). Zatem neoplasja wewnętrzna nabłonkowa nie daje przerzutów. Na etapie dysplazji usunięcie nowotworowo zmienionego nabłonka (z marginesem) daje nawet 100% szansę wyleczenia. Wyróżniamy 3 stopnie dysplazji:

1. **małego stopnia** – zmiany w nabłonku obejmują tylko dolną 1/3 jego struktury. Częściowo zostaje zachowane normalne dojrzewanie wyższych warstw nabłonka oraz jego architektura.
2. **średniego stopnia** – zmiany obejmują do 2/3 wysokości nabłonka.
3. **dużego stopnia (rak przedinwazyjny, carcinoma *in situ*, rak 0°)** – zmiany obejmują cały nabłonek oraz ciągle nie naciekają jego błony podstawnej. Dochodzi do całkowitej anarchii architektonicznej nabłonka, występują liczne patologiczne figury podziałów.

Wraz ze wzrostem stopnia neoplasji, wzrasta ryzyko transformacji nowotworowej, chociaż zmiana na każdym stopniu może ulegać także regresji (im stopień wyższy, tym mniejsza na to szansa).



Klasyfikacje specyficznych neoplasji wewnętrzno-nabłonkowych

Nabłonka wielowarstwowego płaskiego (SIN)

CIN – skala oceniająca zmiany w nabłonku wielowarstwowym płaskim szyjki macicy.

LaIN – skala dla krtani

BIN – skala dla oskrzeli

EIN – skala dla przełyku

VaIN – skala dla pochwy

VIN – skala dla sromu

Nabłonka gruczołowego (GIN)

EIN – skala dla endometrium

CoIN – skala dla jelita grubego

PIN – skala dla prostaty

MIN – skala dla sutka

- **DIN** – przewodowa neoplasja wew.
- **LIN** – zrazikowa neoplasja wew.

PaIN – skala dla trzustki

GaIN – dwustopniowa skala dla żołądka

Nabłonka przejściowego (UIN)

8. Nowotwory

8.2 Atypia komórkowa, anaplasja, kataplasja

Atypia

Zespół cech cytologicznych mogących sugerować nowotwór złośliwy.

- **Zwiększenie stosunku jądro-cytoplazmatycznego** – wzrost objętości jądra w stosunku do cytoplazmy, może osiągać nawet stosunek 1:1
- **Polimorfizm komórkowy** (różnorodność pod względem wielkości, kształtu i zabarwienia)
- **Hiperchromazja jąder** - nadmierna barwiwość spowodowana wzrostem zawartości DNA
- **Heterochromazja jąder** - różna intensywność zabarwienia chromatyny w różnych miejscach jądra
- **Nieregularny kształt jąder komórkowych**
- **Nieregularne pogrubiała błona jądrowa**
- **Ogromne, mnogie jąderka o nieregularnym kształcie**
- **Obecność patologicznych mitoz** – figur podziału (wzrasta indeks mitotyczny)
- **Anarchia architektoniczna**
- **Utrata bieguności komórek**
- **Obecność jednojądrowych lub wielojądrowych nowotworowych komórek olbrzymich**

Brak atypii nie zawsze upoważnia do rozpoznania nowotworu złośliwego np. w przypadku NET i GIST.

Obecność atypii nie zawsze upoważnia do rozpoznania nowotworu złośliwego, bowiem może ona występować w zmianach odczynowych spowodowanych zapaleniem, naświetlaniem, leczeniem hormonalnym, regeneracją, wcześniejszymi etapami naprawy, metaplastią, wzmożoną aktywnością tarczycy.

Anaplasja

Cecha złośliwości nowotworu. Polega na odróżnicowaniu lub utracie zdolności strukturalnego i funkcjonalnego różnicowania prawidłowych komórek, wskutek czego pojawiają się populacje komórek niezróżnicowanych (anoplastycznych). Zjawisko to można wytlumaczyć zużyciem całej energii na rozplem, bez pozostawienia zapasu na proces różnicowania. Mikroskopowo komórki wykazują cechy atypii.

Kataplasja

Określa zjawisko powstania komórek zróżnicowanym morfologicznie (przypominają budową komórki, z których się wywodzą), lecz **nienależycie zróżnicowanych czynnościowo**. Przykładem są nowotworowe fibroblasty, które nie są w stanie produkować kolagenu bądź proteoglikanów.

8.3 Nowotwory

Nowotwór jest to nadmierny, niekontrolowany rozplem określonej tkanki. Powstaje jako następstwo zaburzeń dynamizmu i prawidłowego przebiegu cyklu komórkowego, zaburzeń różnicowania się komórek oraz nieprawidłowej komunikacji międzykomórkowej. Nowotworzenie nie podlega ustrojowi oraz mechanizmom regulacyjnym. Jest nieskoordynowane z innymi tkankami i prawie zawsze nieodwracalne, nawet po ustaniu działania bodźca, który go wywołał. Wszystkie formy **wzrastają autonomicznie**, chociaż są zależne od gospodarza pod względem ukrwienia, odżywienia oraz z rzadka stymulacji hormonalnej. Nowotwory posiadają wiele form o różnych właściwościach biologicznych i obrazach morfologicznych. Różnorodność ta wynika ze **stopnia zróżnicowania** (podobieństwa komórek nowotworowych do tkanki macierzystej), wpływu otoczenia oraz spontanicznych mutacji (nagłego nabycia nowych cech). Nowotwory dzielimy ze względu na biologię na łagodne, miejscowo złośliwe oraz złośliwe, a także ze względu na pochodzenie na nowotwory nabłonkowe, mezenchymalne, germinalne, z zawiązków narządów oraz pochodzenia glejowego. Nowotwory w pochodzeniu mogą być monoklonalne lub odrębnie zróżnicowane (np. guzy mieszane ślinianek i gruczolakowlóknik piersi).

8. Nowotwory

8.4 Nazewnictwo nowotworów

Nowotwory łagodne

Po łacinie określa się je przez dodanie przyrostka **-oma** (w języku polskim **-ak**) do typu komórki, z której się wywodzi, np.

- Fibroma – włókniak
- Adenoma – gruczolak
- Lipoma – tłuszczak
- Papiloma – brodawczak

Nowotwory złośliwe

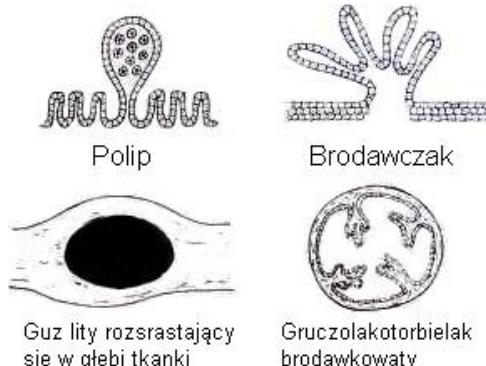
Po łacinie, w zależności z jakiej tkanki wywodzi się nowotwór stosujemy słowo lub przyrostek **-carcinoma** (w języku polskim **-rak**), jeżeli nowotwór jest pochodzenia nabłonkowego oraz przyrostek **-sarcoma** (po polsku **-mięsak**), jeżeli jest pochodzenia mezenchymalnego.

- Adenocarcinoma – gruczolakorak
- Carcinoma urotheliale – rak urotelialny
- Liposarcoma – tłuszczakomięsak
- Osteosarcoma – kostniakomięsak

8.5 Nowotwory łagodne

Są stosunkowo niegroźne. Można je usunąć chirurgicznie (z marginesem zmiany). Objawiają się pod postacią guzów litych, polipów, rozrostów nabłonka oraz torbieli. Cechy nowotworów łagodnych:

- Wzrastają powoli, równomiernie oraz w sposób ograniczony (nie przekraczają granic zajętego narządu). Wyróżniamy 3 typy ich wzrostu:
 - egzofityczny – do światła wolnej przestrzeni lub na powierzchni skóry, pod postacią np.:
 - rozprężający – w głąb tkanek litych, mogą powodować ucisk na narząd i jego atrofię
 - rozlany – występuje w przypadku naczyniaków, przypomina naciekanie
- Posiadają wysoki stopień zróżnicowania komórek- ściśle przypominają tkankę macierzystą, czasami są nie do odróżnienia. Mogą zachować funkcję komórek pierwotnych -ekotopowe wydzielanie hormonów, wydzielanie keratyny (**perły rogowe**), żółci
- Gładkie, owalne lub kuliste, bez „wąsów”
- Są wyraźnie odgraniczone włóknistą torebką od zdrowej tkanki
- Nie naciekają okolicznych tkanek oraz naczyń
- **Nie dają przerzutów i wznów**



Nowotwory łagodne pochodzenia nabłonkowego

- Gruczolak – nowotwór łagodny wywodzący się z nabłonka gruczołowego, np.:
 - ✓ gruczolak jelita grubego (wyróżniamy 3 typy: cewkowy, kosmkowy, cewkowo-kosmkowy)
 - ✓ gruczolak wielopostaciowy ślinianki
 - ✓ gruczolak wątrobowokomórkowy
 - ✓ gruczolak pęcherzykowy tarczycy
 - ✓ gruczolak kory nadnerczy
- Gruczolakotorbielak – gruczolak o budowie torbielowej (najczęściej w jajniku)
- Brodawczak – nowotwór łagodny nabłonka pokrywnego (skóry i błon śluzowych), rośnie egzofityczne, tworząc palczaste wypustki układające się w kształt liści paproci.
 - ✓ brodawczak płaskonabłonkowy (np. skóry)
 - ✓ brodawczak z nabłonka przejściowego (pęcherza moczowego)
 - ✓ brodawczak wewnętrzoprzewodowy piersi
 - ✓ brodawczak splotu naczyniówkowego mózgu
- Torbielakobrodawczaki

8. Nowotwory

Nowotwory łagodne pochodzenia mezenchymalnego

- Tłuszczak – nowotwór łagodny wywodzący się z tkanki tłuszczowej
- Włókniak – nowotwór łagodny wywodzący się z tkanki łącznej
- Naczyniak – nowotwór łagodny wywodzący się z układu naczyń. Często występuje w wątrobie, skórze, trzonach kręgów oraz w podstawie czaski. Wyróżniamy naczyniaki:
 - ✓ krwionośne (typy: włosowaty, jamisty)
 - ✓ chłonne
- Chrzęstniak – nowotwór łagodny wywodzący się z tkanki chrzestnej
- Mięśniak – nowotwór łagodny wywodzący się z mięśni:
 - ✓ mięśniak gładkokomórkowy
 - ✓ mięśniak prążkowanokomórkowy

Makroskopowe cechy nowotworów łagodnych:

1. Są wyraźnie odgraniczone włóknistą torebką (z wyjątkiem nieotorebkowanych mięśniaków macicy oraz naczyniaków)
2. Stanowią zmiany o kształcie okrągłym lub owalnym
3. Wyglądem mogą przypominać tkankę, w której się znajdują, lub znacznie się od niej różnić (naczyniaki wątroby)
4. W przypadku nowotworów łagodnych torbielowych można zauważać jedno- lub wielokomorowe torbiele różnej wielkości. Wyścierane są one nowotworowo rozrastającym się nabłonkiem, który może wydzielać treść surowiczą lub śluzową.
5. W przypadku powstania polipów, na jego szczytce mogą znaleźć się niewielkie nadżerki.
6. Zmiany martwicze zazwyczaj nie występują.
7. W przypadku **potworniaka dojrzałego**, makroskopowo można dostrzec charakterystyczną **torbiel skórzastą**.

Mikroskopowe cechy nowotworów łagodnych:

1. Wysokie zróżnicowanie komórek (niska atypia)
2. Często zachowują funkcje komórek pierwotnych, przez co mogą skutkować np. ekotopowym wydzielaniem hormonów
3. Niewielka ilość patologicznych figur podziału lub całkowity ich brak
4. Brak zmian martwiczych, krwotocznych, czasami na skutek zaburzenia ukrwienia występują zmiany włóknisto-szkliste
5. W miarę prawidłowa struktura architektoniczna zajętej tkanki

8.6 Nowotwory złośliwe

Wykazują zupełnie odmienne cechy, niż nowotwory łagodne:

- Szybki i niesymetryczny wzrost:
 - Egzofityczny – na powierzchni skóry pod postacią tworów kalafiorowatych/grzybiastych
 - Mezofityczny – rosną zarówno na powierzchni skóry pod postacią tworów kalafiorowych oraz naciekają w głąb tkanek (jednocześnie rosną na zewnątrz i do wewnętrz).
 - Endofityczny – w głąb tkanek (mogą tworzyć owrzodzenia)
- **Niski stopień zróżnicowania komórek (atypia)** – komórki nowotworowe nie przypominają tkanki pierwotnej.
- Nowotwór posiada nieregularny kształt, czasami odchodzą od niego charakterystyczne „wąsy”
- Nie są wyraźnie odgraniczone od tkanki - brak łącznotkankowej torebki (wyjątek np. gruczolak pęcherzykowy tarczycy)
- **Naciekają** okoliczne tkanki oraz naczynia, niszcząc je
- **Dają przerzuty i wznowy**

8. Nowotwory

Podczas naciekania tkanek, przez nowotwory złośliwe, dochodzi do procesu **desmoplazji**. Polega ona na odczynowym włóknieniu naciekanych tkanek. Na jej skutek spada ilość elementów łączących komórki np. adhezyn, co powoduje rozpad nowotworu i wytwarzanie przerzutów. Desmoplazja często występuje w rakach sutka oraz w rakach żołądka. Skutkuje powstaniem raka włóknistego lub raka rdzeniastego.

Nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego (raki)

- Rak płaskonabłonkowy np. skóry, oskrzeli, szyjki macicy, krtani i przełyku. Może on być rogowiejący lub nierogowiejący
- Rak podstawnokomórkowy skóry
- Rak z nabłonka przejściowego, np. pęcherza moczowego
- Gruczolakoraki – nowotwory złośliwe wywodzące się z nabłonka gruczołowego np.:
 - ✓ Gruczolakorak żołądka ([typy: śluzowokomórkowy/sygnetytawokomórkowy, brodawkowy, kosmkowy](#))
 - ✓ Gruczolakorak trzonu macicy ([typy: endometrialny, śluzowy, surowiczy](#))
 - ✓ Gruczolakorak przewodowy trzustki
 - ✓ Gruczolakorak stercza
 - ✓ Rak z nabłonka przewodów żółciowych wewnętrzno-wątrobowych
 - ✓ Rak wątrobowokomórkowy
 - ✓ Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (gruczolakorak płuca *in situ*)
 - ✓ Rak jasnonomórkowy nerki
 - ✓ Rak przewodowy lub zrazikowy piersi
 - ✓ Rak pęcherzykowy lub brodawkowy tarczycy
- Gruczolakotorbielakorak – gruczolakorak o budowie torbielowej
- Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy

Nowotwory złośliwe pochodzenia mezenchymalnego (mięsaki)

- Chrzęstniakomięsak – nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki chrzęstnej
- Tłusczakomięsak – nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki tłuszczowej. Wyróżniamy typy tłusczakomięsaków: [wysoko zróżnicowane, śluzowe, różnokształtno-komórkowe](#).
- Włókniamięsak – nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki łącznej
- Mięśniakomięsak gładkokomórkowy – nowotwór złośliwy pochodzący z mięśni gładkich
- Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy – n. złośliwy wywodzący się z mięśni poprzecznoprążkowanych. Wyróżniamy typy: [groniasty \(zarodkowy\), pęcherzykowy, pleomorficzny](#).
- Naczyniakomięsak – nowotwór złośliwy wywodzący się z układu naczyniowego
- Kostniakomięsak – nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki kostnej
- Chłoniaki i białaczki – nowotwory złośliwe wywodzące się (kolejno) z układu komórek limfoidalnych komórek szeregu hemopoezy

Makroskopowe cechy nowotworów złośliwych

1. Nie są odgraniczone torebką łącznotkankową (wyjątek gruczolakorak pęcherzykowy tarczycy!)
2. Nie przypominają pierwotnej tkanki, różnią się od niej spoistością i barwą. Spoistość guza nowotworowego zależy od stosunku ilości tkanki łącznej (wytworzonej w procesie desmoplazji) do ilości komórek nowotworowych w jego obrębie. Na tej podstawie wyróżniamy:
 - a. **Raki rdzeniaste** – zawierają dużo komórek nowotworowych i małą ilość włókien łącznotkankowych. Są kruche i miękkie.
 - b. **Raki twarde** (włókniste/desmoplastyczne) – zawierają znacznie większą ilość włókien łącznotkankowych, niż komórek nowotworowych. Są twarde. Rozrastają się w obrębie narządów kształtu rurowatego – przełyk, jelito – powodując ich zwężenie. W sutku prowadzą do bliznowatego zaciągnięcia całego gruczołu

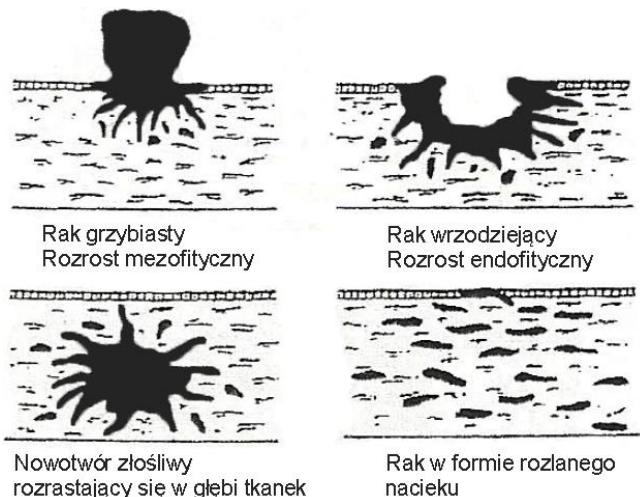
8. Nowotwory

3. Przybierają nieregularny kształt, często z „wąsami” odchodzący od głównej masy guza
4. Nowotwory złośliwe tkanek powierzchownych mogą objawiać się grzybiastymi rozrostami na powierzchni skóry, błon śluzowych
5. Podczas ich rozrostów może dochodzić do uszkodzeń tkanek, nabłonków, co skutkuje obecnością nadżerek, owrzodzeń, wrzodów, ognisk martwiczych, zmian krwotocznych
6. W obrębie raków galaretowatych można zaobserwować dużą ilość śluzu.
7. W przypadku raka sygnetowatokomórkowego żołądka można zaobserwować tzw. „skórzaną butelkę”. Jest to obraz rozległego nacieku i włóknienia ścian żołądka.

Mikroskopowe cechy nowotworów złośliwych

Komórki budujące nowotwory złośliwe wykazują się bardzo wysokim poziomem atypii.

1. Guz zbudowany jest z komórek niezróżnicowanych. Czasami nie można ustalić histogenezy nowotworu
2. Całkowite zaburzenie architektoniki tkanki
3. Duża ilość patologicznych figur podziału
4. Jądra hiperchromatyczne, grudkowate, z nierównomiernie rozmieszczoną chromatyną i pogrubiałą błoną
5. Ogromne, mnogie i nieregularne jąderka
6. Widoczne nacieki na okoliczne tkanki
7. Zwiększoną komórkowość
8. Liczne zmiany martwicze i krwotoczne
9. Obecne włóknienie podścieliska nowotworu (**desmoplasja**)
10. W przypadku raków płaskonabłonkowych rogowacujących widoczne są **perły rogowe** oraz **mostki międzykomórkowe**



8.7 Nowotwory miejscowo złośliwe

Stanowią nowotwory, które mają niektóre cechy nowotworów złośliwych, ale nie przerzutują, lub takie co mają histologiczne cechy nowotworów łagodnych, ale naciekają i dają wznowy. Podsumowując:

- **Są zdolne do naciekania**
- **Nie dają przerzutów**
- **Dają wznowy**

Do tej grupy nowotworów zaliczamy:

- Raka podstawnokomórkowego skóry
- Większość glejaków złośliwych mózgu
- Guzy mieszane ślinianek (gruczolaki wielopostaciowe ślinianek)
- Włókniaki powięziowe
- Szkliwiaki
- Guz olbrzymiokomórkowy kości (*osteoclastoma*)
- Mięsaka Kaposiego
- Śródbłoniaka naczyniakowego krwionośnego

N. łagodne	N. miejscowo złośliwe	N. złośliwe
Nie naciekają	Naciekają	Naciekają
Nie dają wznowy	Dają wznowy	Dają wznowy
Nie dają przerzutów	Nie dają przerzutów	Dają przerzuty

8. Nowotwory

8.8 Inne rodzaje nowotworów

- **Nowotwory mieszane** – pochodzą zwykle z jednego listka zarodkowego. Stanowią zmiany zróżnicowane w więcej niż jednym kierunku np. nabłonkowy np. rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, czy mezenchymalne naczyniakotłuszczaki, tłuszczakomięśniaki gładkokomórkowe
- **Nowotwory złożone** – stanowią twory nabłonkowo-mezenchymalne. Dzielą się na:
 - Zmiany łagodne – gruczolakowlóknik (najczęstszy nowotwór piersi kobiet), guz liściasty piersi
 - Zmiany złośliwe – mięsakorak
 - Zmiany z jednym składnikiem łagodnym i jednym złośliwym
- **Nowotwory zarodkowe (germinalne)** Powstają głównie w gonadach, z pierwotnych komórek płciowych lub komórek odpowiadających dalszym etapom ich rozwoju oraz wczesnym okresem rozwoju zarodka. Mogą różnić się w kierunku tkanek pozazarodkowych, np. guz zatoki endodermalnej (YST), nabłoniak kosmówkowy złośliwy (kosmówczak) i tkanek somatycznych dojrzałych lub niedojrzałych – **potworniaki**.
- **Nowotwory pochodzenia glejowego (glejaki)**
 - Gwiaździaki
 - Skąpodrzewiaki
 - Wyścółczaki
- **Nowotwory zawiązków narządów**
Naśladują różne etapy organogenezy:
 - *Nephroblastoma* – najczęstszy nowotwór w jamie brzusznej dzieci
 - *Hepatoblastoma* (wątrobiak)
 - *Ameloblastoma* (szkliwiak)
 - *Chordoma* (struniak)
 - *Neuroblastoma* (nerwiak)
 - *Medulloblastoma* (rdzeniak)
 - *Retinoblastoma* (siatkówczak)
- **Nowotwory sznurów płciowych i zrebu gonad**
 - *Folliculoma* (ziarniszczak)
 - *Androblastoma* (jądrzak)
 - *Gonadoblastoma* (rozrodczak zarodkowy)
 - Włókniak
- **Nowotwory tkanki barwnikówcej**
 - Znamię barwnikowe
 - Czerniak złośliwy
- **Nowotwory neuronalne**
 - Nerwiaki ośrodkowe
 - Zwojaki
 - Zwjakoglejaki

Czerniak złośliwy nie jest rakiem, ponieważ nie wywodzi się z tkanki nabłonkowej, lecz z melanocytów. To samo dotyczy np. nowotworów złośliwych krwi (białaczek), nowotworów mózgu, układu chłonnego.

8. Nowotwory

8.9 Typing – określenie typu histologicznego nowotworu oraz nazwanie go zgodnie z nomenklaturą obowiązującą w stosowanej klasyfikacji nowotworów (prawie zawsze WHO-wskiej, opartej na histogenezie). Sposób nazewnictwa został podany powyżej. Specyficzne nazwy częstych form nowotworowych przedstawiono w tabeli:

Tkanka pochodzenia	Łagodne	Złośliwe
Tkanka łączna i pochodne		
Włókniak		Włókniakomięsak
Tłuszczak		Tłuszczakomięsak
Chrzęstniak		Chrzęstniakomięsak
Kostniak		Kostniakomięsak
Śródbłonek i tkanki pochodne		
Naczynia krwionośne	Naczyniak	Naczyniakomięsak
Naczynia limfatyczne	Naczyniak limfatyczny	Naczyniakomięsak limfatyczny
Mezotelium	-	Międzybłoniak
Opony mózgu	Oponiak	Oponiakomięsak (oponiak inwazyjny)
Komórki krwi i pochodne		
Komórki krwiotwórcze	-	Białaczki
Tkanka limfatyczna	-	Chłoniaki
Mięśnie		
Gładkie	Mięśniak gładkokomórkowy	Mięśniakomięsak gładkokomórkowy
Poprzecznieprążkowane	Mięśniak prążkowanokomórkowy	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy
Nabłonki		
Wielowarstwowy płaski	Brodawczak	Rak płaskonabłonkowy lub epidermalny
Komórki podstawne skóry	-	Rak podstawnokomórkowy
Nabłonek gruczołowy	Gruczolak, brodawczak, torbielakogruczolak	Gruczolakorak, rak brodawkowy, torbielakogruczolakorak
Dróg oddechowych	Gruczolak z oskrzela	Rak oskrzelopodobny
Nabłonek nerki	Gruczolak z komórek kanalików nerkowych	Rak z komórek nerkowych
Komórki wątroby	Gruczolak wątrobowokomórkowy	Rak z komórek wątrobowych
Nabłonek przejściowy	Brodawczak z nabłonka przejściowego	Rak z nabłonka przejściowego
Nabłonek łożyska	Zaśniad	Kosmówczak
Nabłonek jąder	-	Nasieniak, rak zarodkowy
Melanocyty	Znamię barwnikowe	Czerniak złośliwy
Ślinianki	Guz mieszany ślinianek	Złośliwy guz mieszany ślinianek
Wielopotencjalne komórki w gonadach lub odpryskach embrionalnych	Dojrzały potworniak, torbiel skórzasta	Niedojrzały potworniak, potworniakorak

Dla utrudnienia życia istnieją mylące terminologie np. *chłoniak*, *międzybłoniak*, *czerniak*, *nasieniak*, które określają nowotwory złośliwe. Innymi przykładami takich nazw są:

- **Hamartoma** – wynika z zaburzeń organogenezy. Polega na nieprawidłowym ułożeniu tkanek względem siebie w narządzie. Powstają guzki hamartomatyczne, które składają się z nieprawidłowo zestawionych tkanek np. guzy z hepatocytów, przewodów żółciowych i naczyń w wątrobie, albo guzki z miąższu, naczyń i chrząstek w płucach.
- **Choristia** – obecność fragmentu tkanki lub narządu w nieprawidłowym miejscu na skutek przemieszczenia się fragmentu zawiązka (heterotropowych odprysków) np. fragment prawidłowo rozwiniętej trzustki zlokalizowany w błonie podśluzowej żołądka, dwunastnicy lub jelita cienkiego, albo guzek jajnika złożony z prawidłowo rozwiniętego fragmentu tarczycy.

8. Nowotwory

8.10 Sposoby wzrostu nowotworów

Przeważnie nowotwory łagodne rosną wolno, zaś złośliwe szybko. Istnieje jednak wiele wyjątków od tej reguły, np.:

- Mięśniak gładkokomórkowy macicy – jego wzrost jest uwarunkowany wpływem poziomu estrogenów krążących we krwi. Guzy te mogą gwałtownie się zwiększać w czasie ciąży (wysoki poziom estrogenów) oraz ulegać atrofii w okresie postmenopauzalnym (niski poziom hormonów)
- Gruczolak przysadki – może gwałtownie się kurczyć, wskutek nadmiernego powiększenia oraz ucisku ograniczającego dopływ krwi do masy guza

Tempo wzrostu nowotworów zależy od ich unaczynienia, odżywienia, reakcji odpornościowej gospodarza oraz od poziomu ich zróżnicowania. Im są bardziej anaplastyczne (niezróżnicowane), tym szybciej rosną. Jednak nie pojawiają się nagle, niektóre potrzebują nawet dziesięcioleci, aby uwidoczyć się klinicznie. Najszybciej rosnącym nowotworem jest chłoniak Burkitta (indeks mitotyczny 100%).

Szybkość wzrostu nowotworów patolog może ocenić na podstawie **indeksu mitotycznego (IM)**, czyli liczby figur podziału na 1, 10 lub 50 pól widzenia (HPF – pole widzenia przy powiększeniu 400x).

Często gwałtownie wzrastające guzy złośliwe w swoim centrum zawierają **martwicę niedokrwienią**. Dzieje się tak, ponieważ ustrój gospodarza nie jest w stanie pokryć pełnego zapotrzebowania na tlen (ukrwienia) rozrastającej się masy komórek. Nowotwory wzrastają w sposób:

- Egzofityczny – do światła wolnej przestrzeni lub powierzchni ciała. Powstaje tak np.:
 - Brodawczak
 - Polip (pojęcie kliniczne określające uwypuklający się twór ponad błonę śluzową np. jelita, tworzący makroskopowo widoczną strukturę. Jego powstanie może być spowodowane stanem zapalnym – polip nosa, nowotworem lub obrzękiem)
- Endofityczny – w głęb tkanki, powodując owrzodzenia np. rak wrzodziejący
- Mezofityczny – wzrost jednocześnie w głęb tkanki oraz uwypuklający się na jej powierzchni
- Rozprężający – wzrost w tkankach litych, powiększając się powoduje atrofię tkanki z ucisku. Tkanka łączna włóknista zagęszcza się na obwodzie guza, tworząc torebkę.
- Rozlany – wzrost przypominający naciekanie (występuje u naczyniaków)
- **Naciekający (naciekanie)** – cecha złośliwości nowotworów. Jest wzrostem niszczącym prawidłowe tkanki ustroju, skojarzonym z wnikaniem komórek nowotworowych do naczyń limfatycznych, krwionośnych oraz przestrzeniokoło pni nerwowych. Może mieć różne postacie morfologiczne:
 - Naciekanie **wielkoogniskowe** – najpomyślniejsze rokowanie dla pacjenta
 - Naciekanie **drobnoogniskowe**
 - Naciekanie **rozproszone** – rokowanie najmniej pomyślne dla pacjenta

Komórki nowotworu złośliwego dostawszy się do światła naczyń mogą rozsiewać się drogą krwi i limfy po całym organizmie. W sprzyjających okolicznościach zagnieżdzają się w odległych narządach, namnażają się i tworzą nowy guz, zwany **przerzutem**.

8.11 Sposoby szerzenia się nowotworów

Nowotwory szerzą się w organizmie zachowując łączność z guzem pierwotnym (naciekanie) lub przez przenoszenie się do innych narządów i tkanek odległych, w których powstają ogniska wtórne (przerzuty). Nowotwór może szerzyć się drogą:

- **Naczyn limfatycznych** – droga bardziej typowa dla raków. Komórki nowotworowe aktywnie migrują między komórkami śródbłonka do naczynia i przemieszczają się jak zatory. Mogą wypełniać światło naczyń i tworzyć sznurowate zgrubienia szczególnie pod opłucną lub otrzewną.

8. Nowotwory

- **Żyl** – ich ściany stosunkowo łatwo ulegają naciekowi nowotworowemu. Komórki nowotworowe po wniknięciu do światła żyły rozrastają się wewnętrznie. Raki nerki mogą naciekać żyłę nerkową, żyłę główną dolną, aż do prawej połowy serca. Rak wątrobowokomórkowy penetruje żyłę wrotną. Takiemu rozrostowi wewnętrz żył nie musi towarzyszyć rozsiew. Ta droga szerzenia szczególnie często występuje w rakach nerki, wątroby, trzustki, żołądka, tarczycy, potworniakach jądra i niektórych mięsakach.
- **Tętnic** – rzadko ulegają naciekowi (są odporne na inwazję). Jest to spowodowane dużą ilością włókien elastycznych w tętnicach oraz małą zawartością elastazy w komórkach nowotworowych
- **Przestrzeniokoło pni nerwowych** – szczególnie często w rakach przewodu pokarmowego. Stanowi wyraz zaawansowania choroby oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych
- **Jam surowiczych** (np. opłucna, otrzewna) – odbywa się przez bezpośrednie naciekanie lub implantację (samowszczepienie się komórek nowotworowych).
- **Przewodami** – w świetle przewodów wysłanych nabłonkami rozrastają się raki np. rak nerki może szerzyć się moczowodem aż do zajęcia pęcherza moczowego, rak macicy zajmuje światło jajowodu, rak jamy nosowo-gardłowej wrasta do trąbki słuchowej, nowotwory jądra szerzą się kanalikami nasiennymi, raki sutka – przewodzikami wyprowadzającymi gruczołu, a raki oskrzela „tapetują” przestrzenie pęcherzykowe.

Przerzuty – wtórne ogniska nowotworów, bez związku z guzem pierwotnym, które powstają zwykle w odległych tkankach. Zdolność do przerzutowania jest najważniejszą cechą złośliwości. Ich szansa wystąpienia jest tym większa, im nowotwór jest bardziej anaplastyczny, a jego ognisko pierwotne duże. Proces powstania przerzutów zachodzi w następujących etapach:

1. Wzrost zmienionych nowotworowo komórek w postaci nieinwazyjnej (komórki są ze sobą ścisłe związane, np. za pomocą cząsteczek adhezyjnych).
2. Rozpad połączeń międzykomórkowych (komórki nie są ze sobą związane) i odczepienie się komórek od ogniska pierwotnego.
3. Przyczepienie się zmienionych komórek do błony podstawnej za pomocą receptorów lamininy na swojej powierzchni.
4. Wydzielenie przez nowotwory enzymów proteolitycznych, rozkładających składniki błony podstawnej, w celu przecięnięcia się pomiędzy jej składnikami.
5. Migracja komórek nowotworowych w kierunku naczyń chłonnych lub krwionośnych. Produkty rozpadu kolagenu i proteoglikanów ułatwiają im ten proces, ponieważ stymulują angiogenezę (zwiększą liczbę naczyń) oraz mają działanie chemotaktyczne,
6. Komórki nowotworowe przedostają się do światła naczynia, gdzie zostają pokryte przez włókniak i zagregowane płytka. Pozwala im to uniknąć działania układu odpornościowego gospodarza (jednak większość oderwanych komórek ginie).
7. Przenoszenie komórek nowotworowych z prądem krwi do narządów, gdzie przyczepiają się do śródbłonka, migrują przez ścianę naczynia i błonę podstawną i tworzą ognisko przerzutowe.

Nowotwory złośliwe mogą rozsiewać się jedną z czterech dróg:

- **Rozsiew w obrębie jam ciała** – szczególnie często w rakach jajnika
- **Rozsiew przez układ limfatyczny** – bardziej typowy dla raków. Przepływ limfy jest bardzo wolny i tylko większe naczynia mają rozwiniętą błonę mięśniową, której skurcze mogą nadawać ruch cieczy. Ich ścianę stanowi zasadniczo tylko śródbłonek, a przepływ regulują ruchy tkanek otaczających. Chłonka przepływa przez węzły chłonne, gdzie komórki nowotworowe często zostają zatrzymane w zatokach lub strefie podtorebkowej węzła. Węzły są zajmowane wedle kolejności od najbliższego do najdalszego. Ważnym pojęciem jest **węzeł wartowniczy**, czyli pierwszy węzeł, do którego spływa chłonka z ogniska nowotworowego (jest zajmowany jako pierwszy podczas rozsiewu). Biopsja tych

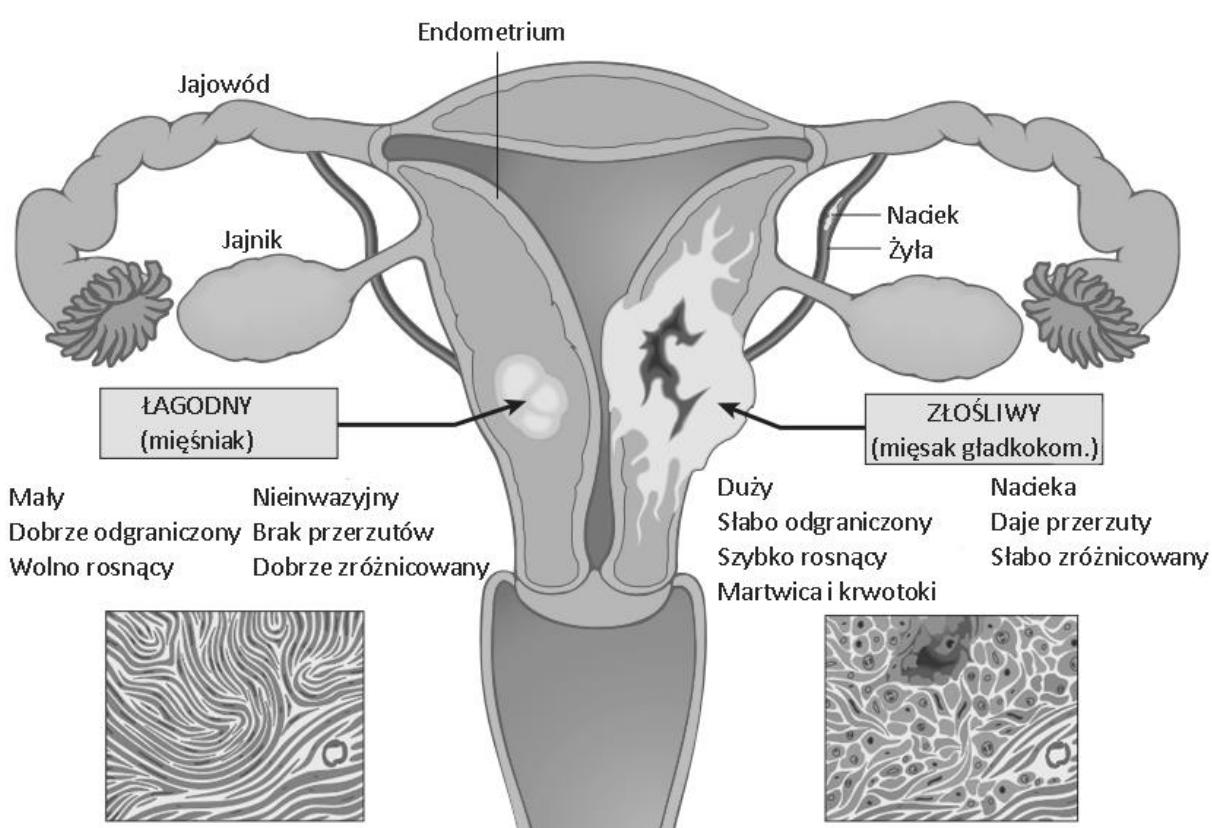
8. Nowotwory

węzłów umożliwia ustalenie zasięgu rozprzestrzenienia nowotworu oraz może być wykorzystana w planowaniu leczenia. Czasami w przypadku zwłóknenia pozapalnego węzła lub jego napromieniowaniu, przerzuty mogą szerzyć się wbrew zwyczajnej kolejności – są to tzw. **przerzuty skokowe**. Zajęte węzły chłonne stają się **powiększone**, na skutek zmian odczynowych (reakcja na antygeny nowotworów) lub dużej ilości zatrzymanych w nich komórek nowotworowych. Przerzuty w węzle niekiedy są jedynym uchwytnym objawem nowotworu (tzw. nowotwory utajone). W zatokach węzła dochodzi do rozrostu śródbrązka oraz histiocytów (tzw. histiocitoza zatok) wskutek odpowiedzi na produkty rozpadu komórek nowotworowych.

- **Rozsiew hematogeny** – droga bardziej typowa dla mięsaków, ale występuje też w przypadku raków (rak stercza, rak pęcherzykowy tarczycy). Nowotwory głównie zajmują żyły, rzadko zaś tętnice. Droga, którą komórki nowotworowe przedostają się do krążenia żylnego, zależy od miejsca ich wniknięcia do łożyska krwi. Ponieważ cały drenaż układu żyły wrotnej płynie do **wątroby**, a przypływ z jam ciała prowadzi do **płuc**, przerzuty najczęściej lokalizują się w wymienionych narządach. Niekiedy nowotwory płuc mogą wniknąć do żył płucnych oraz do anastomoz tętniczo-żylnych i tą drogą szerzyć się do narządów wewnętrznych i OUN. Nowotwory wywodzące się z okolic kręgosłupa często tworzą zatory naczyń przez sploty przykręgosłupowe (omijając krążenie małe), które mają połączenia ze wszystkimi żyłami ustroju.
- **Rozsiew przez płyn MR** – nowotwory centralnego układu nerwowego (rdzenia zarodkowego, wyściółczak) mogą penetrować komory mózgu i unoszone przez płyn MR tworzą na powierzchni opon wszczępy w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego.

8.12 Wznowy

Niedoszłotne wycięcie lub wycięcie guza ze zbyt małym marginesem często powoduje, że w pobliżu pooperacyjnej odrastają guzki nowotworowe. Stan ten określamy **nawrotem** lub **wznową**.



Porównanie nowotworów złośliwych oraz łagodnych

8. Nowotwory

8.13 Stany i zmiany przednowotworowe

Stanem przedrakowym nazywamy ogólnie proces patologiczny, na którego podłożu częściej rozwija się nowotwór, niż w tkankach prawidłowych tego samego narządu. Określenie to odnosi się do dużej liczby procesów patologicznych, z których nie wszystkie jednak ulegają transformacji nowotworowej.

- Polipowatość rodzinna jelita grubego
- Wrzodziejące zapalenie jelita
- Starcze rogowacenie skóry
- Skóra pigmentowa
- Rogowacenie czerwone i białe
- Róg skórny
- Nadżerka szyjki macicy

Zmiana przednowotworowa stanowi lokalną zmianę predysponującą rozwój nowotworu złośliwego.

- Metaplasja płaskonabłonkowa i dysplastyczna błony śluzowej oskrzela u palaczy – **czynnik ryzyka raka płuc**
- Hiperplazja endometrium i dysplazja u kobiet z niezrównoważoną stymulacją estrogenową – **czynnik ryzyka raka endometrium**
- Leukoplakia jamy ustnej, sromu i prącia – **zwiększone ryzyko raka płaskonabłonkowego**
- Gruczolaki kosmkowe jelita grubego – **50% szansy wystąpienia transformacji do gruczolakoraka jelita grubego**

W obrazie morfologicznym stanów oraz zmian przedrakowych widoczne są zmiany dysplastyczne. Kliniczne rozpoznanie i odpowiednie leczenie wyżej wymienionych przykładów może zapobiec powstaniu nowotworu.

8.14 Grading – ocena złośliwości i agresywności nowotworów

Na skojarzenie – jak pies jest złośliwy i agresywny, to warczy „**Grrrr**”, czyli wypowiada dwie pierwsze litery słowa „**Grrrr...ading**”.

Stanowi określenie stopnia złośliwości i agresywności nowotworu na podstawie cech cytologicznych (mikroskopowych) oraz architektonicznych. Do tych pierwszych zaliczamy (1) rozmiar i kształt jąder komórkowych, (2) stosunek objętości jąder komórkowych do cytoplazmy, (3) ilość figur podziału (indeks mitotyczny). Do cech architektonicznych natomiast (4) histologiczną organizację guza (np. procentowy stosunek nabłonka gruczołowego do zmienionego nowotworowo) oraz (5) wygląd granic nowotworu (czy jest dobrze i widocznie odgraniczony). Nowotwór może być określany jako stopnia I, II, III, IV wedle wzrastającej anaplastji. Najczęściej ma trójstopniową skalę (rzadko zdarza się skala 2- lub 4-stopniowa):

- G1 – niski stopień złośliwości, wysokie zróżnicowanie
- G2 – pośrednia złośliwość i zróżnicowanie
- G3 – wysoka złośliwość, niskie zróżnicowanie
- G4 – brak zróżnicowania

Przykłady kryteriów gradingu dla poszczególnych narządów/stanów klinicznych:

Rak płaskonabłonkowy – do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie cech rogowacenia

G1 – obecność pereł rogowych oraz mostków międzykomórkowych

Gruczolakorak endometrialny – najważniejsze kryterium to procentowa ilość utkania guza litego

G1 - do 5% utkania litego

G2 - do 50% utkania litego

G3 - powyżej 50% utkania litego

8. Nowotwory

Gruczolakoraki – najważniejsze kryterium stanowi stopień wykształcenia struktur gruczołowych

- G1 – obecne i dobrze wykształcone struktury gruczołowe w całym obrębie guza
- G2 – nieregularne, zlewające się struktury sitowate z nawarstwianiem komórek oraz średnio nasilonym pleomorfizmem
- G3 – obecne wyłącznie ogniska poronnych gruczołów, guz lity ze śluzem wykrywanym w komórkach, zaawansowany pleomorfizm

Rak przewodowy gruczołu piersiowego (kryterium Elstona-Elisa inaczej Blooma-Richardsona) - ocenie podlegają 3 czynniki, punktowane od 1 do 3pkt:

- 1/ tworzenie struktur gruczołowych
- 2/ indeks mitotyczny
- 3/ pleomorfizm komórek i jąder

G1 - od 3 do 5pkt

G2 - od 6 do 7pkt

G3 - od 8 do 9pkt

Rak prostaty (kryterium Gleasona) – 5 punktowa skala, która opiera się na ocenie histologicznej struktury nowotworu. Nowotwór wysoko zróżnicowany otrzymuje 1pkt, zaś nisko zróżnicowany 5pkt.

Skala Gleasona ocenia dwa przeważające typy histoarchitektoniczne nowotworu, a otrzymane punkty sumuje się podając końcowy wynik. Przykładowo jeżeli dominującym typem jest nowotwór nisko zróżnicowany, naciekający tkanki bez wyraźnej granicy (5pkt) a drugi dominujący typ to nowotwór średnio zróżnicowany, częściowo dobrze odgraniczony (3pkt) otrzyma wskaźnik Gleasona 8 (5 + 3). Należy pamiętać, że ważna jest kolejność cyfr, np. wskaźnik Gleason 8 (3 + 5) ma lepsze rokowanie.

Rak jasnoróżowy nerki (skala Fuhrmana) – skala czterostopniowa, opiera się na jakościowej ocenie cytoarchitektonicznych cech jądra komórkowego: jego wielkości, regularności obrysów oraz obecność jąderka. Rak jasnoróżowy jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerki.

Mięsaki są zazwyczaj klasyfikowane w dwustopniowej skali low / high.

8.15 Staging - ocena stadium zaawansowania nowotworu

Na skojarzenie – jak jaką gwiazdę jest w **zaawansowanym** stadium kariery to występuje **na scenie** (czyli „**on stage**” z angielskiego)

Stanowi ocenę stadium zaawansowania nowotworu (zasięgu procesu nowotworowego) w materiale operacyjnym. Ocena ta uwzględnia wielkość zmiany pierwotnej, rozprzestrzenianie się do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów. Bardzo często ocenia się również radykalność zabiegu (oznaczana literą R).

- R0 – nowotwór usunięty z marginesem tkanek niezmienionych
- R1 – nowotwór usunięty makroskopowo, jednak linia wycięcia (margines) jest nacieczona
- R2 - guz usunięty, jednak makroskopowo i mikroskopowo widoczne są zachowane części guza

W tym celu do badań dodatkowo pobieramy materiał graniczący z linią wycięcia np.:

- ✓ Przekroje poprzeczne końców usuniętego jelita
- ✓ Koniec powrózka nasiennego pobranego z jądrem
- ✓ Granice mankietu pochwy przy macicy usuniętej z powodu raka szyjki macicy
- ✓ Brzeg wycinka skóry ze zmianą

Radykalne usunięcie guza pierwotnego nie gwarantuje braku przerzutów (możliwość mikroprzerzutów).

8. Nowotwory

Obecnie stosowane są dwie metody stopniowania zaawansowania nowotworów:

1. Klasyfikacja TNM - najpowszechniej używana. Występują różne standardy oceny dla różnych narządów. System ten oparty jest na ocenie trzech cech:

T – tumor – określa cechy guza pierwotnego. Jego wartość zależy od średnicy guza, a w przypadku guzów przewodu pokarmowego od głębokości nacieczenia przez niego ściany.

N – nodulus – opiera się na ocenie regionalnych węzłów chłonnych. Jego wartość określa: liczby, zajętych węzłów chłonnych,

- Liczbę zajętych węzłów chłonnych
- Grupy zajętych węzłów chłonnych (np. pachowe, przymostkowe)
- Czy zajęte węzły znajdują się po jednej stronie ciała?
- Stan węzłów chłonnych - czy są pojedyncze / zrosnięte, ruchome / nieruchome, zrosnięte z otoczeniem, powiększone, twarde / miękkie...

M – metastasis – określa, czy obecne są przerzuty. **M0** - brak przerzutów ; **M1** - obecne przerzuty

2. Klasyfikacja AJC - mniej powszechnie stosowana. Nowotwory oceniane są na stopnie od 0 do IV w zależności od wielkości guza pierwotnego, przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych.

Przykłady klasyfikacji TNM

		Rak jelita grubego	Rak gruczołu piersiowego
T	Tis	-	Rak <i>in situ</i>
	T1	Naciek na błonę śluzową	Średnica guza do 2cm
	T2	Naciek na błonę mięśniową	Średnica guza wynosi od 2 do 5cm
	T3	Naciek na tkankę podsurowiczą	Średnica guza wynosi powyżej 5cm
	T4	Naciek przekracza błonę surowiczą lub nacieka bezpośrednio na inne narządy	Guz naciek na klatkę piersiową lub skórę (bez względu na średnicę)
N	N0	Brak przerzutów w węzłach regionalnych	Brak przerzutów w węzłach regionalnych
	N1	Przerzuty obecne w maksymalnie 3 węzłach	Przerzuty w węzłach pachowych po jednej stronie, węzły ruchome
	N2	Przerzuty w więcej niż 3 węzłach (w tym w węzłach pozaregionalnych)	Węzły w pakietach, zrosnięte z otoczeniem
	N3	-	Przerzuty w węzłach przymostkowych tej samej strony
M	M0	Brak przerzutów	Brak przerzutów
	M1	Obecne przerzuty dalekie	Przerzuty do węzłów strony przeciwnej

Ocena miejscowego zaawansowania czerniaka wg Clarka (poziom naciekania):

I - czerniak śród nabłonkowy

II - naciek na warstwę brodawkową skóry

III - wypełnia całą warstwę brodawkową i zatrzymuje się na granicy z warstwą siatkową

IV - naciek na warstwę siatkową

V - naciek na tkankę podskórную

Inna klasyfikacja dotycząca czerniaka (**skala Breslow**) ocenia grubość (głębokość) nacieku w milimetrach.

Klasyfikacja FIGO – staging nowotworów narządów rodnych kobiety.

Klasyfikacja Ann Arbor – staging chłoniaka Hodgkina

Skala Dukesa – staging raka jelita grubego

8. Nowotwory

8.16 Częstość występowania nowotworów – wedle Robbinsa

Częstość zachorowań na nowotwory		Śmiertelność spowodowana nowotworami	
Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Gruczoł krokowy	Pierś	Płuco i oskrzele	Płuco i oskrzele
Płuco i oskrzele	Płuco i oskrzele	Gruczoł krokowy	Pierś
Jelito grube i odbytnica	Jelito grube i odbytnica	Jelito grube i odbytnica	Jelito grube i odbytnica
Pęcherz moczowy	Trzon macicy	Trzustka	Trzon macicy
Czerniak skóry	Tarczyca	Wątroba	Tarczyca
Chłoniaki nieziarnicze	Chłoniaki nieziarnicze	Białaczka	Chłoniaki nieziarnicze
Nerka	Czerniak	Przełyk	Czerniak
Jama ustna	Nerka	Chłoniaki nieziarnicze	Nerka
Białaczka	Jajnik	Pęcherz moczowy	Jajnik
Trzustka	Trzustka	Nerka	Trzustka
Inne	Inne	Inne	Inne

Statystyki zachorowalności oraz umieralności na nowotwory złośliwe dla Polski znajdziecie w Krajowym Rejestrze Nowotworów - www.onkologia.org.pl

U dzieci najczęstszą przyczyną zgonów są: białaczki, nowotwory CUN, chłoniaki, mięsaki kości i tkanek miękkich oraz siatkówczaki.

8.17 Czynniki wpływające na rozwój nowotworu (czynniki rakotwórcze)

- ✓ Związki chemiczne

Czynniki	Lokalizacje nowotworów u ludzi
Arsen i związki arsenu	Płuca, skóra, naczyniakomięsak
Azbest	Płuco, międzybłoniak opłucnej, przewód pokarmowy (przełyk, żołądek, jelito grube)
Benzen	Białaczka, ziarnica złośliwa
Beryl i jego związki	Płuca
Kadm i jego związki	Gruczoł krokowy
Związki chromu	Płuca
Tlenek etylenu	Białaczki
Związki niklu	Nos, płuca
Radon	Płuca
Chlorek winylu	Wątroba, naczyniakomięsak
Dym papierosowy	Płuca, oskrzela, wątroba, żołądek
Alkohol	Płuca, układ pokarmowy

- ✓ Nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV - predyspozycja czerniaka złośliwego i raka skóry. Szczególnie niebezpieczne są fale UVB i UVC, które stanowią mutagen powodujący te zmiany
- ✓ Promieniowanie jonizujące - może powodować raka tarczycy, białaczki, nowotwory układu chłonnego, raki sutka i płuc
- ✓ Nabycie zmiany przednowotworowe (opisane na stronie 151)
- ✓ Dieta wysokotłuszczaowa i niskobłonnikowa - zwiększa ryzyko raka jelita grubego

8. Nowotwory

- ✓ **Wirusy i bakterie onkogenne** - wirusy indukują transformację nowotworową komórki poprzez oddziaływanie z protoonkogenami, genami supresorowymi lub ich produktami białkowymi, co zwiększa destabilizację genomu.

Wirusy i bakterie	Nowotwory
EBV	Chłoniak Burkitta, rak nosogardła, chłoniak z limfocytów B, choroba Hodgkina
HPV	Rak płaskonabłonkowy szyjki macicy, jamy ustnej i krtani
HBV, HCV	Rak wątrobowokomórkowy
KSHV (HHV-8)	Mięsak Kaposiego
SV40	Międzybłoniak, guzy mózgu
HTLV-1	Chłoniaki, białaczki z limfocytów T
<i>Helicobacter pylori</i>	Rak żołądka, chłoniak MALT żołądka

- ✓ **Wiek** - razem z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową (np. raka szyjki macicy). Jest to związane z osłabieniem odpowiedzi immunologicznej ustroju oraz z akumulacją mutacji somatycznych związanych z powstaniem nowotworu złośliwego.
- ✓ **Dziedziczność** - istnieją dowody na to, że wiele nowotworów jest nie tylko rezultatem wpływu środowiska, ale również jest uwarunkowane predyspozycjami wrodzonymi. Można wyodrębnić trzy kategorie dziedzicznych postaci nowotworów:

1. **Autosomalne dominujące zespoły nowotworowe** - odziedziczenie jednego zmutowanego genu znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu.

Geny	Wrodzone predyspozycje w przypadku mutacji genu
RB	Siatkówczak (40% ma charakter rodzinny)
TP53	Zespół Li-Fraumeni
P16/INK4A	Czerniak
APC	Rodzinna polipowatość gruczołowa, rak jelita
NF1, NF2	Neurofibromatoza typ 1 i 2
BRCA1, BRCA2	Nowotwory piersi i jajnika
MEN1, RET, MEN2A	Mnogie nowotwory 1 i 2
MSH2, MLH1, MSH6	Dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego
PATCH	Zespół newoidalnego raka podstawnokomórkowego
WT1, WT2	Guz Wilmsa (nerczak płodowy)

2. **Autosomalne recesywne zespoły defektywnej naprawy DNA**

- *Xeroderma pigmentosum* (skóra pergaminowa)
- Ataksja-telangiektazja
- Zespół Blooma
- Anemia Fanconiego

3. **Nowotwory rodzinne o niepewnym pochodzeniu** - cechami charakteryzującymi postacie rodzinne nowotworów są: występowanie we wczesnym wieku, występowanie u dwóch lub większej liczby bliskich krewnych i częsta wielogniskowość lub obustronność nowotworów. Zaliczamy do nich:

- Nowotwory piersi (niezwiązane z genami BRCA-1 i BRCA-2)
- Nowotwory jelita grubego, jajnika, trzustki, mózgu

8. Nowotwory

8.18 Onkogeneza

U podstawy karcinogenezy leżą nieletalne uszkodzenia materiału genetycznego komórki, spowodowanego przez m.in. promieniowanie UV, chemikalia lub wirusy. Genetyczna hipoteza nowotworzenia zakłada, że powstanie masy nowotworu jest wynikiem klonalnej ekspansji pojedynczej komórki progenitorowej, która posiada nieodwracalne genetyczne uszkodzenie (np. nowotwory monoklonalne). Transformacja nowotworowa jest wynikiem zmian głównie w obrębie czterech klas genów, które mają wpływ na proliferację komórek. Są to:

1. **Protoonkogeny** – stymulują proliferację
2. **Geny supresorowe** – hamują proliferację
3. **Geny kontrolujące apoptozę**
4. **Geny regulujące naprawę uszkodzonego DNA**

Stopniowo, w wyniku akumulacji wielu zmian DNA, w procesie zwanym **progresją**, nowotwór uzyskuje fenotypowe cechy złośliwości.

Protoonkogen

Prawidłowy gen, zaangażowany w regulację proliferacji i różnicowania komórek, który wskutek aktywacji może stać się onkogenem, czyli genem wywołującym nowotwory. Protoonkogeny znajdują się w spoczynku. Ich transkrypcja jest ścisłe kontrolowana, a białkowe produkty tego procesu mają krótki czas półtrwania i są związane z przekazywaniem sygnałów endo- i egzogennych (np. czynników wzrostu), które wpływają na proliferację i regulację cyklu komórkowego. Przykładami protoonkogenów są geny:

- RAS – **mutacje genu RAS są najczęstszą zmianą stwierdzaną podczas onkogenezy**
- ABL
- EGFR
- MYC
- ERBB2

Aktywacja protoonkogenów (do onkogenów) zachodzi poprzez:

- mutacje punktowe (najczęściej translokacje zrównoważone oraz delekcje)
- amplifikacje genów - zwielokrotnienie liczby kopii protoonkogenu w komórce
- translokacje chromosomalne - działają poprzez:
 1. Pozbawienie funkcji regulatorowych białek wobec protoonkogenów np. podczas powstawania chłoniaka z komórek B
 2. Wytwarzanie genów fuzyjnych tworzących białka chimeryczne, np. w przewlekłej białaczce szpikowej powstaje gen fuzyjny Philadelphia

Onkogeny wytwarzają onkoproteiny. Ich produkcja nie zależy od sygnałów regulacyjnych. Pełnią one funkcje:

- Czynników wzrostu, np.:
 - PDGF - występuje przy gwiaździakach, kostniakomiesakach
 - FGF - raki przewodu pokarmowego i piersi, czerniak
- Receptorów dla czynników wzrostu (GF)
 - EGFR - gwiaździaki, rak płaskonabłonkowy płuc, rak pęcherza, raki przewodu pokarmowego
 - CSF-1R - białaczki szpikowe
 - HER-2 - rak piersi
- Białek przenoszących sygnał
 - GTPazy
 - Kinazy tyrozynowe
- Jądrowych białek regulatorowych - inicjują transkrypcję DNA i podział komórki, najczęściej **myc**

8. Nowotwory

Geny supresorowe

Białka przez nie kodowane hamują proliferację i pobudzają proces apoptozy wadliwych komórek. Do rozwoju nowotworu konieczna jest utrata funkcji genu poprzez inaktywację obydwu jego alleli. Do tej grupy genów zaliczamy geny podane w tabeli na stronie 155. Spośród wielu genów supresorowych dwa - **RB** i **TP53** - odgrywają kluczową rolę w kontroli procesów proliferacji, apoptozy i dojrzewania. Gdy dochodzi do utraty ich funkcji „komórka dzieli się jak szalona”, gdyż utraciła kontrolę nad przebiegiem cyklu komórkowego. Dodatkowo traci ona zdolność do prawidłowej naprawy uszkodzeń genetycznych (główne zadanie TP53). Stan ten ułatwia propagację i wystąpienie nowotworu złośliwego.

Geny regulujące apoptozę

Proliferacja komórek kontrolowana jest również przez geny regulujące apoptozę, zarówno te, które hamują (np. **BCL-2**), jak i pobudzają ten proces (np. **BID** i **BAX**). Zahamowanie apoptozy wydłuża okres życia komórek, przez co zwiększa się liczebność populacji komórek narażonych na działanie czynników mutagennych oraz prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji.

Geny regulujące naprawę uszkodzonego DNA

Zmiany DNA występują bardzo licznie w komórkach człowieka. Gdyby nie ta grupa genów, człowiek rozwijałby nowotwory o wiele szybciej i w znacznie młodszym wieku. Inaktywacja obu alleli genów naprawy DNA prowadzi do niestabilności genomowej i ułatwia progresję.

W rozwoju nowotworu złośliwego wyróżniamy trzy etapy:

1. Inicjacja transformacji nowotworowej

W tym etapie powstają zmiany (mutacje) w DNA komórki. Mogą one dotyczyć protoonkogenów, genów supresorowych, genów regulujących apoptozę lub naprawę DNA. Zmiany w materiale genetycznym zostają utrwalone, jeżeli nastąpi przynajmniej jeden podział mitotyczny. Komórka z permanentną zmianą DNA to **komórka zainicjowana**.

2. Promocja

Polega na niekontrolowanej proliferacji i klonalnym rozroście komórek nowotworowych

3. Progresja

Końcowa faza transformacji nowotworowej. Dochodzi w niej do narastania złośliwości komórek nowotworowych, wskutek zwiększającej się ich populacji, niestabilności genomowej i unikania apoptozy. W tym etapie komórki nowotworu złośliwego mogą inicjować proces angiogenezy. Naczynia krwionośne dostarczają tlen i składniki odżywcze, umożliwiając rozwój nowotworu. Dodatkowo komórki śródbłonka wydzielają różne peptydy, które stymulują komórki rakowe do dalszego wzrostu. Na progresję składają się na dwa główne procesy:

- Naciekanie podścieliska
- Odległe przerzuty

8.19 Mechanizmy przeciwnowotworowe

- Komórki NK - posiadają spontaniczną zdolność do zabijania (poprzez lizę) komórek nowotworowych.
- Cytotoksyczne limfocyty T - są zdolne do rozpoznania抗原ów nowotworowych. Szczególnie ważne są limfocyty **TIL**, które naciekają nowotwór.
- Makrofagi - zabijają komórki nowotworowe drogą apoptozy, przez reaktywne formy tlenu, lub za pomocą TNF, doprowadzającego do krwotocznej martwicy nowotworu
- Nadzór immunologiczny

8. Nowotwory

8.20 Wpływ nowotworu na organizm

W zależności od wielkości i umiejscowienia nowotworu mogą występuwać:

- Krwotoki (np. z przewodu pokarmowego, dróg rodnych)
- Krwioplucia (rak płuca)
- Krwiomocz (rak pęcherza moczowego lub nerki)
- Niedrożność i wgłobienia jelit, stolce ołówkowate (rak jelita grubego)
- Niedoczynność przysadki spowodowana atrofią
- Objawy uciskowe np. niedokrwienie, zawały
- Wzrost ciśnienia śródczaszkowego (glejaki mózgu)
- Niedokrwienia nerek i poważne nadciśnienie tętnicze (mięśniak gładkokomórkowy)
- Przerzuty nowotworowe mogą stanowić materiał zatorowy
- Raki wrzodziejące powodują powstanie owrzodzeń, które są podatne na nadkażenia
- Kwasica metaboliczna, spowodowana stopniową dominacją glikolizy beztlenowej nad procesami tlenowymi

Nowotwory zlokalizowane w gruczołach dokrewnych mogą zachować zdolność do produkcji hormonów.

- ✓ Gruczolaki i rak wysp β trzustki powodują niedobory insuliny
- ✓ Gruczolaki i raki kory nadnerczy powodują wzrost wydzielania kortykosteroidów
- ✓ Potworniaki mogą różnić się w kierunku wszystkich trzech listków zarodkowych. Zatem w jego obrębie może powstać tkanka gruczołowa, która będzie wydzielać ekotopowo hormony.

Nie tylko nowotwory gruczołów są zdolne do wydzielania związków chemicznych. Przykładowo nowotwory wątroby mogą produkować nadmiernie żółć, nowotwór syngnetotokomórkowy żołądka - śluz, a raki płaskonablonkowe - keratynę.

W przebiegu choroby nowotorowej mogą pojawić się również objawy ogólne:

- **Kacheksja (wyniszczenie) nowotworowe** – spadek ilości tkanki tłuszczowej, spadek masy ciała, przewlekłe przemęczenie oraz towarzysząca niedokrwistość. Czasami mogą współwystępować zaniki mięśniowe. Istnieje powiązanie między wielkością guza a stopniem kacheksji, jednakże nie jest ona spowodowana zwiększym zapotrzebowaniem guza na składniki odżywcze. Anoreksja wynika ze zmiany smaków pokarmów i braku apetytu (pomimo zwiększonego metabolizmu). Przypuszcza się, że w tym procesie dużą rolę odgrywa TNF wydzielany przez makrofagi.
- **Zespoły paranowotworowe (paraneoplastyczne)** – zespoły objawów (innych niż kacheksja) u chorych na nowotwór, których nie można bezpośrednio解释 umiejscowieniem nowotworu, jego rozprzestrzenianiem się lub wytwarzaniem hormonów swoistych dla tkanki, z której się wywodzi. Stanowią następstwo ekotopowego wydzielania niektórych peptydów, hormonów lub innych czynników (np. wydzielania hormonów przez nowotwór, który nie wywodzi się z narządów endokrynnych). Występują u 10-15% pacjentów i mogą:
 - **być wczesnym objawem nowotworów**
 - być poważnym problemem klinicznym u pacjentów wyniszczonych nowotworowo
 - naśladować chorobę przerzutową i zaburzać leczenie

Zespoły paranowotworowe są różnorodne i mogą towarzyszyć wielu nowotworom.

Najczęstszymi zespołami są:

- **Hiperkalcemia** – jeżeli wynika z przerzutów nowotworowych do kości, wtedy nie stanowi zespołu paranowotworowego
- **Zespół Cushinga**
- **Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia**

8. Nowotwory

Zespół kliniczny	Główne rodzaje nowotworów
ENDOKRYNOPATIE	
Zespół Cushinga (!)	Rak drobnokomórkowy płuca, rak trzustki, nowotwory nerwowe
Zespół nieodpowiedniego wydzielania ADH	Rak drobnokomórkowy płuca i nowotwory wewnętrzczaszkowe
Hiperkalcemia (!)	Rak płaskonabłonkowy płuca, rak piersi, rak nerki, chłoniak, rak jajnika białaczki
Hipoglikemia	Włókniakomięsak, mięsaki mezenchymalne, rak wątrobowokomórkowy
Zespół rakowiaka	Gruczolak oskrzela (rakowiak), rak trzustki, rak żołądka
Policytemia	Rak nerki, naczyniak mózgiku, rak wątrobowokomórkowy
ZESPÓŁ NERWOWO-MIĘŚNIOWY	
Miastenia	Rak płuc, grasiczak
Podostra neuropatia motoryczna	Chłoniaki
Zaburzenia OUN i CUN	Rak piersi, potworniaki
ZABURZENIA DERMATOLOGICZNE	
Rogowacenie ciemne	Rak żołądka, rak płuca, rak macicy
Zapalenie skórno-mięśniowe	Rak płuca i rak piersi
ZMIANY STAWOWE, KOSTNE I TKANEK MIĘKKICH	
Osteoartropatia hipertroficzna oraz pałeczkowatość palców	Rak płuca
ZMIANY NACZYNIOWE I HEMATOLOGICZNE	
Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (!)	Zaawansowane nowotwory
Anemia	Grasiczak
Zakrzepica żylna (objaw Troussseau)	Rak trzustki, rak płuca, inne nowotwory
DIC	Ostra białaczka promielocytowa, gruczolakoraki stercza, oskrzela, trzustki, jelita grubego, żołądka
INNE	
Zespół nerczycowy	Różne nowotwory
Gorączka	Rak nerki

8. Nowotwory

8.21 Metody diagnostyki morfologicznej i molekularnej nowotworów

Podstawową metodą rozpoznawania nowotworów są badania histopatologiczne wycinka pobranego z guza. Od wyniku badania zależy wybór metody leczenia i oceny rokowania. Badać można kilka rodzajów materiałów: wycinki, biopsje, aspiraty cienkoigłowe oraz gruboigłowe, wymazy cytologiczne i preparaty mrożone (śródoperacyjne). Niekiedy bardzo trudno ustalić histogenezę nowotworu na podstawie badań podstawowych. W takich sytuacjach należy skorzystać z metod dodatkowych.

• Metody podstawowe (pobieranie materiału i jego barwienie)

1. **Cytodiagnostyka** – badanie izolowanych komórek lub grup komórek
 - ✓ **Cytologia złuszczeniowa** – komórki usuwane są z powierzchni błony śluzowej przy pomocy szczoteczki np. wymaz z pochwy, szyjki macicy, oskrzeli, jamy ustnej. Dzięki temu badaniu wykrywa się zmiany przedrakowe (szczególnie szyjki macicy), które są całkowicie wyleczalne.
 - ✓ **Cytologia aspiracyjna (BAC)** – komórki usuwane są z głębi narządów litych, za pomocą strzykawki, igły oraz wytworzonymu podciśnieniu. Metoda tą stosujemy w przypadku guzów sutka, tarczycy i płuc, a także przerzutów do węzłów chłonnych i wątroby.
 - ✓ **Cytologia płynów** – komórki samoistnie złuszczają się do światła przestrzeni jamistej, gdzie tworzą zawiesinę w płynie, który zostaje pobrany np. w raku pęcherza moczowego.
 - ✓ **Połuczyny** – komórki usuwane z powierzchni błon śluzowych przy pomocy płynu, który zostaje zaaspirowany np. wymaz z oskrzeli
2. **Biopsja gruboigłowa (oligobiopsja)** – przezskórne pobranie materiału tkankowego igłą średnicy około 12mm, z narządów miąższowych – nerki, wątroby, prostaty, szpiku i gruczołu piersiowego.
3. **Badanie śródoperacyjne** (doraźne „intra”) – badanie wycinków pobranych podczas operacji, mrożenie w temperaturze od -50°C do -20°C. Wyniki uzyskiwane są w ciągu paru minut.

Pobrany materiał nowotworowy zostaje następnie następnie poddany barwieniom, np.:

- H+E - rutynowe barwienie
- Papanicolaou - rutynowe barwienie materiałów cytologicznych (np. rak in situ szyjki macicy)
- Mucykarminem i PAS - wybarwia śluz np. w raku syngnetowatokomórkowym żołądka
- Sudan - wybarwia tkankę tłuszczową w tłuszczakach, tłuszczakomięsakach

• Metody dodatkowe – stanowią uzupełnienie rutynowego badania histopatologicznego.

1. **Immunohisto(cyo)chemia** – polega na wykrywaniu specyficznych białek (**markerów**, antygenów), wytwarzanych przez nowotwory, za pomocą monoklonalnych przeciwciał.

Nowotwory	Markery
Nowotwory nabłonkowe	Cytokeratyna (rak niezróżnicowany), EMA, PSA i PSAP (rak stercza), CEA (rak jelita grubego, wątroby, trzustki, żołądka, płuca, sutka)
Białaczki	LCA (CD45), CD3, CD20
Czerniak	Melan-A, HMB-45, białko-S-100, wimentyna
Mięsaki	Wimentyna
Mięśniaki	Desmina, aktyna (m. gładkokom.), mioglobina (m. prąjkowanokom.)
Glejaki	GFAP, białko-S-100
Guzy jąder	AFP (<i>yolk sac tumor</i>), gonadotropina kosmówkowa (β hCG), LDH
Szpiczak mnogi	Immunoglobuliny
Rak rdzeniasty tarczycy	Kalcitonina
Neuroendokrynnne	Synaptofizyna, chromograniny, specyficzna enolaza, CD56
Markery śródbłonkowe	CD31, czynnik von Willebranda
Markery proliferacji	Ki-67, MIP-1

8. Nowotwory

Często używane markery nowotworowe

Marker	Nowotwór
CEA	rak jelita grubego
AFP	rak wątroby
PSA	rak stercza
β -HCG	rak jądra
β_2 -mikroglobulina	szpiczak plazmocytowy (mnogi)
CA 125	rak jajnika
CA 15-3	rak piersi
CA 19-9	rak trzustki
CA 72-4	rak żołądka

2. **Histochemie** – wykrywanie związków chemicznych charakterystycznych dla tkanki macierzystej

3. **Cytometria przepływową** – stosowana rutynowo w klasyfikacji białaczek i chłoniaków.

W metodzie tej znakowane fluorescencyjnie przeciwciała są skierowane przeciwko cząsteczkom powierzchniowym komórek, co pozwala na określenie fenotypu komórek nowotworowych.

4. **Diagnostyka molekularna** – przykładem badań w niej stosowanych są PCR oraz FISH. Badania te umożliwiają:

- Rozpoznanie złośliwego nowotworu – na podstawie wykrycia receptorów limfocytów T lub genów immunoglobulin oraz stanu ich proliferacji. Jeżeli proliferacja jest monoklonalna, mamy dowód na istnienie zmiany nowotworowej, a jeżeli poliklonalna – zmiany odczynowej
- Dokładne ustalenie rokowania i przebiegu choroby nowotworowej
- Wykrywanie minimalnych chorób resztkowych oraz rozpoznawanie wrodzonych predyspozycji do powstania nowotworu
- Podejmowanie prawidłowych decyzji terapeutycznych.

5. **Mikroskopia elektronowa**

W tabelach na następnych stronach zostały podane najczęstsze nowotwory poszczególnych narządów.

Naczynia	Naczyniaki krwionośne lub limfatyczne, mięsak naczyniowy, śródbłoniak, mięsak Kaposiego, <i>Haemangiendotelioma</i>
Serce	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory przerzutowe – najczęściej złośliwe (5% zmarłych na nowotwór). Każdy nowotwór złośliwy może wtórnie obejmować serce, głównie (w porządku malejącym): rak płuc, chłoniaki, rak piersi, białaczka, czerniak, rak wątrobowo komórkowy i rak okrężnicy Nowotwory pierwotne (rzadko) – większość jest łagodna. Pięć najczęściej występujących (80-90% przypadków) ma charakter łagodny. W kolejności malejącej: śluzak, włóknik, tłuszczak, brodawkowaty włóknik sprężysty, mięśniak prążkowany. Złośliwe nowotwory pierwotne (10-20%) – najczęściej mięsak naczyniowy
Płuca	<p>Nowotwory złośliwe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Płaskonablonkowy (40-50%) - lokalizuje się głównie w oskrzelach, jest związany z paleniem tytoniu, <u>rak oskrzela – najczęstszy nowotwór mężczyzn oraz najczęstsza przyczyna zgonu mężczyzn z powodu nowotworu złośliwego</u> Drobnomiorkowy (20-25%) - często u osób palących Gruczolakorak: zrazikowy, brodawkowaty, mikrobrodawkowaty, lity, śluzowy (około 20%) – często u niepalących Wielomiorkowy niezróżnicowany (10-20%) Mieszany (1-2%) np. gruczołowo-płaskonablonkowy <p>Często występują raki przerzutowe. 95% raków pierwotnych stanowią raki, pozostałe 5% rakowiaki oskrzela, chłoniaki, mezenchymalne nowotwory złośliwe (<i>fibrosarcoma</i> i <i>leiomyoma</i>), zmiany łagodne – najczęściej <i>hamartoma</i>.</p>
Opłucna	<ul style="list-style-type: none"> Złośliwy międzybloniak opłucnej (rzadko) – może występować również w otrzewnej i osierdziu. Jest związany z nadmierną ekspozycją na azbest oraz paleniem.
Krtan	<p>Rak krtani (2% nowotworów złośliwych) – częściej u mężczyzn niż u kobiet (7:1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Płaskonablonkowy (najczęstszy – 97%) <p>Rozwija się bezpośrednio na strunach głosowych (65%), poniżej głośni (5%), powyżej głośni (30%) Niezłośliwe zmiany – guzki strun głosowych, brodawczaki krtani (brodawczaki płaskonablonkowe)</p>
Jama ustna	<ul style="list-style-type: none"> Leukoplakie, erytoplakie – plackowate zmiany błony śluzowej, które mogą zezłościć Rak płaskonablonkowy (95% raków) – głównie na brzusznej powierzchni języka, dnie jamy ustnej, dolnej wardze, podniebieniu miękkim i dziąsłach Szkliwiaki i zębiaki – nowotwory zębopochodne
Nosogardło	<ul style="list-style-type: none"> Rak niezróżnicowany (RN) 63% Rak płaskonablonkowy rogowaczący 25% Rak nierogowaczący zróżnicowany 12%
Ślinianki	<p>Stanowią 2% nowotworów człowieka.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruczolak wielopostaciowy - łagodne (60% nowotworów ślinianki przyusznej) Torbielakogruczolak np. brodawczak limfatyczny (guz Warthina) 5% Gruczolak kwasochłonny 2% Gruczolak podstawnokomórkowy (najczęstszy przyuszniczy) <p>Złośliwe (stanowią 25% nowotworów ślinianek):</p> <ul style="list-style-type: none"> Rak śluzowo-nablonkowy Rak zrazikowkomórkowy Gruczolakorak niespecyficzny Rak gruczołowo-torbielowaty Guz mieszany złośliwy (rak w gruczolaku pleomorficznym)
Przłyk	<ul style="list-style-type: none"> Rak płaskonablonkowy (90% raków przłyku) – lokalizacja 2/3 górne przłyku Gruczolakorak – lokalizacja 1/3 dolna przłyku
Żołądek	<ul style="list-style-type: none"> Gruczolak żołądka (10% wszystkich polipów) Gruczolakorak (90% raków żołądka) Chłoniaki tkanki limfatycznej błony śluzowej MALT / chłoniaki MALT (MALTomas) Rakowiak Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) – najczęstszy nowotwór mezenchymalny jamy brzusznej
Jelito cienkie	<ul style="list-style-type: none"> Rak (rzadko) Gruczolaki (rzadko)

Jelito grube	<p>Rak (2 miejsce na liście nowotworów złośliwych mężczyzn i 3 na liście zgonów na skutek nowotworów złośliwych u mężczyzn; u kobiet miejsce 2 – zachorowalność i umieralność)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruczolaki: cewkowe, cewkowo-kosmkowe, kosmkowe ; uszypułowane lub siedzące Rozmieszczenie raka w j. grubym: <ul style="list-style-type: none"> Kątnica i okrężnica wstępująca 38% Poprzecina 18% Okrężnica zstępująca 8% Esica i odbytnica 35% <p>Gruczolakorak (wysoki % raków jelita) – tendencja do równomiernego wzrostu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Guzy w proksymalnej części – egzofityczne, polipowe masy Nowotwory w dystalnej części – pierścieniowaty wzrost
Wyrostek robaczkowy	Rakowiak – najczęściej Gruczolak, gruczolakorak, gruczolakotorbielak śluzowy
Wątroba	<p>Wątroba stanowi narząd najczęściej zajmowany (obok płuc) przez rozsiew przerzutów innych nowotworów np. z sutka, okrężnicy lub płuca</p> <ul style="list-style-type: none"> Nowotwory łagodne <ul style="list-style-type: none"> Naczyniak krwionośny jamisty (niezłośliwy, najczęstszy łagodny nowotwór wątroby) Gruczolak wątrobowokomórkowy Pierwotne nowotwory złośliwe: <ul style="list-style-type: none"> Rak wątrobowokomórkowy 90% – zależność z HBV, HCV Wątrobiak płodowy (rzadko) Naczyniakomięsak – związany z ekspozycją na chlorek winylu lub arsen (rzadko)
Pęcherzyk żółciowy	<p>Rak pęcherzyka żółciowego (głównie gruczolakoraki) – rzadko, ale najczęstszy złośliwy nowotwór pęcherzyka. 5% stanowią raki płaskonablonkowe.</p> <p>Rak z nabłonka dróg żółciowych – większa skłonność do rozsiewu niż rak wątrobowokomórkowy</p>
Trzustka	<ul style="list-style-type: none"> Torbielakogruczolak surowiczy - prawie całkowicie łagodne, Nowotwory śluzowe torbielowe – głównie u kobiet, zwykle w trzonie lub ogonie trzustki. Około 1/3 jest związana z gruczolakorakiem. Wewnętrzprzewodowe brodawkowate nowotwory śluzowe trzustki – częściej u mężczyzn, zajmują głowę trzustki Rak trzustki (naciekający przewodowy gruczolakorak trzustki) – bardzo mała przeżywalność (5-letni wskaźnik przeżycia występuje tylko w 5%). Nowotwory złośliwe lokalizują się głównie w głowie narządu. Nowotwory części wewnętrzwydzielniczej – bardzo rzadkie np. insulinoma, lipoma, glukagonoma, somatostatinoma, gastronomia.
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory łagodne – gruczolak brodawkowy kory nerki, onkocytoma, włóknik rdzenia nerki, naczyniako-mięsako-tłuszczał, brodawczak Nowotwory złośliwe: <ul style="list-style-type: none"> Rak nerkowkomórkowy – stanowi 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych dorosłych, częściej chorują mężczyźni. Wyróżniamy 3 typy: <ul style="list-style-type: none"> Rak jasnorakowaty (stanowi 80% raków nerki) - często występuje obustronnie, wrasta w żyłę nerkową Rak brodawkowy (10 – 15% raków nerki) Rak chromofobowy (5% raków nerki) ma dobre rokowania Guz Wilmsa (nerczak płodowy, nephroblastoma) – najczęstszy nowotwór w jamie brzusznej dzieci U 7% chorych z nowotworem złośliwym nerka zostaje zajęta przez przerzuty z raków: płuca, sutka, przewodu pokarmowego, czerniaka złośliwego
Moczowody	<ul style="list-style-type: none"> Raki uroterialne (stanowią 7% wszystkich nowotworów złośliwych)
Pęcherz moczowy	<ul style="list-style-type: none"> Raki uroterialne (płaski lub brodawkowy) Rzadko gruczolakoraki
Prącie	Rak płaskonablonkowy (0,7% raków mężczyzn)
Moszna	Rak płaskonablonkowy
Stercz	W około 95% rak gruczołowy (gruczolakorak)

Jądra Zbadaj sobie jaja!!! Albo niech ktoś inny zrobi to za Ciebie 	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory germinalne (95% przypadków), czyli wywodzące się z nabłonka rozrodczego dzielimy na: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nasieniaki klasyczne (najczęstsze) – nowotwór czysty ✓ Nasieniaki spermacytowe – nowotwór czysty ✓ Nienasieniaki (mają gorsze rokowanie niż nasieniak): <ul style="list-style-type: none"> ○ Rak zarodkowy – nowotwór mieszany ○ Guz zatoki endodermalnej (najczęstszy u chłopców do 3 roku życia) – nowotwór mieszany lub czysty ○ Nabłoniak kosmówkowy złośliwy (kosmówczak) – nowotwór czysty ○ Potworniak – nowotwór mieszany lub czysty Nowotwory niegerminalne (pozostałe) z podścieliska gonad i sznurów płciowych <ul style="list-style-type: none"> ✓ Guzy wywodzące się z komórek Sertoliego lub Leydiga (rzadkie i łagodne) Nowotwory z układu chłonnego i przerzutowe (2% nowotworów jąder) 	Pierś Zbadaj sobie cycki!!! Albo niech ktoś inny zrobi to za Ciebie 	<p>Najczęstszym ulokowaniem nowotworu piersi jest górny zewnętrzny kwadrat (50%), centralna część piersi (20%), u około 4% kobiet pierwotny nowotwór lokalizuje się obustronnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nowotwory łagodne: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nowotwory mezenchymalno-nabłonkowe <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruczolakowlóknik (najczęstszy nowotwór łagodny) ○ Guz liściasty ✓ Brodawczak wewnętrzprzewodowy Nowotwory złośliwe – najczęściej rak: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nieinwazyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rak: przewodzikowy in situ (DCIS), zrazikowy in situ (LCIS) ✓ Inwazyjny (od najczęstszego): <ul style="list-style-type: none"> ○ Rak: przewodzikowy naciekający, zrazikowy naciekający, rdzenisaty, koloidalny (śluzyowy), cewkowy (tubularny)
Srom	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory łagodne <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kłykiny kończyste (HPV 6, 11) lub płaskie (kiła) ✓ Gruczolaki Nowotwory złośliwe <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rak sromu – rak płaskonabłonkowy (90%), gruczolakorak i rak podstawnokomórkowy ✓ Choroba Pageta 	Tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory łagodne: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gruczolaki pęcherzykowe (90% nowotworów tarczycy) Nowotwory złośliwe (raki są rzadkie, stanowią około 10% nowotworów tarczycy) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rak brodawkowaty (85% raków), rak pęcherzykowy (5-15% raków), rak rdzenisaty (5% raków), rak anaplastyczny niezróżnicowany (mniej niż 5% raków)
Pochwa	<p>Nowotwory złośliwe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy • Rak gruczolowy jasnokomórkowy • Mięsak groniasty (mięsak zarodkowy prażkowanego komórkowego) 	Nadnercza	<ul style="list-style-type: none"> • Guz chromochłonny
Szyjka macicy	<p>Główne raki zależne od omkogennych HPV (16, 18, 31, 33):</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak płaskonabłonkowy (75%) • gruczolakorak • rak mieszany gruczolowo-płaskonabłonkowy • drobnokomórkowy rak neuroendokrynnego (5%) 	Kości	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nowotwory kościotwórcze: <ol style="list-style-type: none"> A. Łagodne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kostniak – kości twarzy i czaszki ○ Kostniak kostniniowy – przynasady kości udowej i piszczelowej ○ Kostniak zarodkowy – kręgosłup B. Złośliwe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kostniakomięsak pierwotny – kości w okolicy kolana, kość ramienna ○ Kostniakomięsak wtórny (najczęstszy złośliwy) – k. udowa, ramienna i miednica
Trzon macicy	<p>Nowotwory złośliwe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak – głównie gruczolakoraki: endometrialne (80%), surowicze (15%) • Mięsak gładko komórkowy <p>Nowotwory łagodne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mięśniak gładkokomórkowy macicy (30-50% łagodnych nowotworów trzonu macicy) 	OUN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotne nowotwory glejowe (glejaki): • gwiazdziaki (rozlane – 80% gwiazdziaków lub włosowato komórkowe – względnie łagodne), • skąpodrzewiaki (5%-15% glejaków), <ul style="list-style-type: none"> • wyściółczaki 2. Nowotwory neuronalne: • nerwiak (komórkowy) ośrodkowy – niski stopień złośliwości, <ul style="list-style-type: none"> • zwoajkoglejak, • dysembrioplastyczny nowotwór neuroepitelialny 3. Nowotwory embrionalne (prymitywne): • rdzeniak (20% guzów mózgu u dzieci) pojawia się wyłącznie w mózdku 4. Chłoniaki, nowotwory germinalne, oponiaki (najczęściej łagodne) 5. Nowotwory przerzutowe (najczęściej raki) z: płuc, skóry, nerki, piersi, p. pokarmowego
Jajowody	<p>Pierwotne gruczolakoraki typu surowicze lub endometrialnego (rzadkie), w zaawansowanym stopniu choroby obejmują jamy otrzewnej</p>	Oko	<ul style="list-style-type: none"> • Czerniak złośliwy – najczęstszy pierwotny nowotwór oka u dorosłych • Siatkówczak – najczęstszy nowotwór złośliwy wewnętrzgałkowy u dzieci
Jajniki	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory z nabłonka powierzchniowego i podścieliska (90% nowotworów złośliwych jajnika) mogą być łagodne, o ograniczonej złośliwości i złośliwe. Wyróżniamy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Guzy surowicze (60% - łagodna, 15% - ograniczona złośliwość, 25% - złośliwe) ✓ Guzy śluzowe- zdolne do produkcji śluzu (80% - łagodna, po 10% - ograniczona złośliwość i złośliwe) ✓ Guzy endometrialne – lite lub torbielowe np. guz Brennera – lity, zwykle jednostronny nowotwór jajnika zbudowany z obfitego zrebu zawierającego gniazda nabłonka typu przejściowego. Zwykle są gładko otorebkowane do 20 cm średnicy. Większość łagodna. Nowotwory ze sznurów płciowych i podścieliska (stanowią około 8% nowotworów jajnika): ziarniszczak, włóknik – tekoma, jądrak Nowotwory zarodkowe (20-30% nowotworów jajnika) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Potworniak – torbiel skórzasta (najczęstszy), rozrodczak, rak zarodkowy, nabłoniak kosmówkowy Nowotwory przerzutowe (6-7% wszystkich guzów jajnika) np. guz Krukenberga 	Tkanka tłuszczowa	<ul style="list-style-type: none"> • Tłuszczałek (łagodny) • Tłuszczałek (złośliwy)
Skóra	<ol style="list-style-type: none"> 1. Łagodne zmiany nabłonkowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rogowacenie łojotokowe, rogowacenie popromienne 2. Złośliwe nowotwory naskórkowe <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy 3. Proliferacje melanocytarne <ul style="list-style-type: none"> ✓ Znamię dysplastyczne, czerniak (rzadziej niż rak) 	Mięśnie gładkie	<ul style="list-style-type: none"> • Mięśniak • Mięśniakomięsak gładkokomórkowy
		Mięśnie poprz-prążk	<ul style="list-style-type: none"> • Mięśniak prążkowanego komórkowego • Mięśniakomięsak prążkowanego komórkowego
		Nerwy obwodowe	<ul style="list-style-type: none"> • Nerwiakowlóknik • Nerwiak osłonkowy • Guz ziarnistokomórkowy • Złośliwy guz osłonek nerwów obwodowych

8.22 Preparaty na praktyczny

Rak przedinwazyjny (neoplazja wewnętrznabłonkowa szyjki macicy)

Neoplazja została opisana na stronie 141. Tutaj skupimy się na stadiach neoplazji wewnętrznabłonkowej szyjki macicy (CIN). Dysplazja jest całkowicie wyleczalna, wyleczona nie pozostawia trwałego uszczerbku na zdrowiu. Dlatego w przypadku raka szyjki macicy prowadzone są badania przesiewowe. Zmieniony nabłonek usuwany jest chirurgicznie - biopsja stożkowa.

CIN 0 - tkanka prawidłowa z wyodrębnioną warstwą podstawną. W warstwie kolczystej występują prawidłowe komórki oraz niezmienione keratynocyty. Brak patologicznych figur podziału. W wyższych warstwach naskórka komórki tracą jądro, spłaszczały się i układają równolegle. Podziały mitotyczne widoczne fizjologiczne, widoczne wyłącznie w obrębie warstwy podstawnej.

CIN I - zmiany dysplastyczne obejmują 1/3 grubości nabłonka od warstwy podstawnej. W obrazie mikroskopowym można stwierdzić hiperchromazję oraz różnokształtność jąder komórkowych. Warstwa podstawną nie jest wyraźnie oddzielona. Widoczne nieliczne figury podziału. W powierzchownych warstwach nabłonka - zmiany koilocytowe. **CIN I (LSIL) w 60% ulega regresji, w 10% progresji do CIN II.**

CIN II - zmiana obejmuje 2/3 grubości nabłonka od warstwy podstawnej. Dochodzi do utraty warstwowości budowy histologicznej. Polimorfizm komórek jest znacznie nasilony. Ich jadra komórkowe są znacznie powiększone, chromatyna skondensowana, a obrys nieregularny. Wzrasta ilość patologicznych figur podziału. Dochodzi do stanu opóźnionego dojrzewania keratynocytów. Zmiany koilocytowe nasilają się. **CIN II i III (HSIL) ulegają regresji w 30%, w 10% progresji do raka.**

CIN III - rak przedinwazyjny - zmiana obejmuje całą grubość nabłonka, lecz nie nacieka na błonę podstawną. Architektonika tkanki zostaje całkowicie zaburzona. Liczne figury podziałów można zaobserwować w wyższych warstwach nabłonka. Brak zmian koilocytowych.

Rak płaskonabłonkowy rogowiejący szyjki macicy

Najczęstsza postać raka szyjki macicy, która niemal zawsze spowodowana jest zakażeniem onkogennym szczepem HPV (16,18). Szczyt zachorowań występuje około 45 roku życia. Do czynników ryzyka zaliczamy palenie papierosów, zakażenie HIV oraz częste kontakty seksualne z różnymi partnerami. Nowotwór rozrastając się, otacza szyjkę macicy i nacieka na położony głębiej zrąb, tworząc „**beczkową szyjkę**”, która może być wykryta badaniem palpacyjnym. Mikroskopowo widać charakterystyczne dla raków płaskonabłonkowych **perły rogowe** (cebulewate struktury powstałe przez odkładanie się nadmiernie produkowanej keratyny) oraz **mostki międzykomórkowe**. Zajęcie tkanek przymaciczych może zespolić macicę z otaczającymi strukturami miednicy. Ryzyko wystąpienia przerzutów jest tym większe, im głębiej sięga naciek nowotworowy. Objawami klinicznymi raka szyjki macicy są niespodziewane krwawienia z pochwy, upławy, bolesne stosunki płciowe i bolesne oddawanie moczu (dysuria). Jak pamiętamy, przykładami markerów raków nabłonkowych są: cytokeratyna, EMA, PSA i PSAP (rak sterca), CEA (rak jelita grubego, sutka).

Przerzut raka płaskonabłonkowego przełyku do węzłów chłonnych

Rozsiew komórek nowotworowych drogą naczyń limfatycznych powoduje powstanie przerzutów w węzłach chłonnych. Mikroskopowo w węzłach chłonnych występują cechy raka płaskonabłonkowego. **Węzł wartowniczy** jest to pierwszy węzeł, do którego spływa chlonka z ogniska nowotworowego.

Wielkoogniskowy naciek raka gruczołu piersiowego

Najczęszym typem raka sutka jest rak przewodowy naciekający. Stanowi on około 80% wszystkich przypadków. Proliferującym komórkom rakowym, często towarzyszy obfito rozrost tkanki łącznej, dając obraz **raka włóknistego**. Jest to **niskoróżnicowany** nowotwór złośliwy naciekający na gruczoł.

8. Nowotwory

Wytwarza duże, dysplastyczne zgrupowania komórek (głównie wokół naczyń). Czynniki ryzyka raka piersi to wiek (powyżej 30 lat), łagodne choroby piersi, kobieta-nieródka, egzogenne estrogeny, doustna antykoncepcja, otyłość, dieta wysokotłuszczowa, alkoholizm i palenie papierosów.

Gruczolak cewkowo-kosmkowy jelita grubego

Łagodny nowotwór pochodzenia nabłonkowego jelita grubego. Gruczolak cewkowo-kosmkowy stanowi najczęstszy typ gruczolaków jelita grubego (inne typy - cewkowy i kosmkowy). Nie daje przerzutów, nie nacieka, zmiany bardzo podobne do tkanki gruczołowej, wysokozróżnicowane, brak zaburzeń architektoniki tkanki. Można go usunąć przez wyłuszczenie lub wycięcie.

Tłuszczak skóry

Nowotwór łagodny różnicujący się w tkankę tłuszczową. Jego komórki są bardzo zbliżone do prawidłowych adipocytów, czasami są nie do odróżnienia. Tłuszczaki stanowią najczęstsze nowotwory tkanek miękkich u dorosłych. Zazwyczaj występują pojedynczo. Predyspozycją do jego wystąpienia jest otyłość. Makroskopowo tworzą bezbolesne, żółte, otorebkowane zmiany. Do jego wybarwienia w badaniu patologicznym można użyć Sudanu lub czerwieni oleistej. Marker – CD34+.

Tłuszczakomięsak śluzowy skóry

Nowotwór złośliwy różnicujący się w adipocyty. Występuje zwykle w piątej lub szóstej dekadzie życia. Większość z nich powstaje w głębokich tkankach miękkich lub w przestrzeni zaotrzewnowej. Szczególnie często lokalizują się w kończynach dolnych i w jamie brzusznej. W obrazie mikroskopowym można zaobserwować **lipoblasty**, czyli komórki różnicujące się w tkankę tłuszczową, które w cytoplazmie zawierają wakuole tłuszczowe otaczające jądro, a także charakterystyczne kapilary - tzw. **kurze łapki**. Wyróżniamy różne podtypy histologiczne tłuszczakomięsaków – od najczęstszego do najrzadszego: wysokozróżnicowany, śluzowy, okrągłokomórkowy oraz pleomorficzny. Mogą rosnąć powoli lub bardzo szybko, z tendencją do nawracania i dawania przerzutów do płuc.

Włókniak powięziowy (włókniakowatości, fibromatoza)

Cecha	Włókniakowatości powierzchowne	Włókniakowatości głębokie
Lokalizacja	Powiezie powierzchowne	Ściana brzucha, mięśnie tułowia i kończyn, jama brzuszna, ściana miednicy i kreza
Przykłady	Fibromatoza prącia (choroba Peyroniego) lub dłoniowa (przykurcz Dupuytrena)	Włókniec
Patogeneza	Trisomie chromosomu 3 lub 8	Mutacja genu APC i genu β-kateniny
Cechy kliniczne	Łagodne lub miejscowo złośliwe nowotwory wywodzące się z tkanki łącznej włóknistej, powodujące zniekształcenia, ograniczenia ruchomości oraz objawy bólowe.	

Makroskopowo stanowi szarobiaławe, twarde lub gumowane, źle odgraniczone i naciekające zmiany. Mikroskopowo stwierdza się liczne fibroblasty lub miofibroblasty, zwiększa się komórkowość tkanki, a jądra komórek są wrzecionowate i blade.

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy trzonu macicy

Złośliwy nowotwór powstający *de novo* z komórek mezenchymalnych myometrium, a nie z istniejących mięśniaków. Prawie zawsze są pojedyncze i występują u kobiet w wieku postmenopauzalnym (w przeciwieństwie do mięśniaków). Morfologicznie przyjmują postać miękkich, krwotocznych i martwiczych mas. Mogą być bardzo podobne do tkanki pierwotnej lub anaplastyczne. W obrazie mikroskopowym ogniska martwicze, atypia oraz liczne figury podziału. Mięśniakomięsaki gładkokomórkowe mogą lokalizować się również w jelitach oraz żołądku.

Mięśniak gładkokomórkowy trzonu macicy

Nowotwór łagodny różniczący się w kierunku mięśni gładkich. Jest to najczęstszy nowotwór genitaliów kobiet, który rozwija się w wieku produkcyjnym. Guzy reagują na poziom estrogenów w ustroju – powiększają się w czasie np. ciąży, a ulegają atrofii w przypadku menopauzy lub kastracji.

Makroskopowo stanowią okrągłe, szarobiaławe guzy o różnej wielkości (od 1mm do 30cm średnicy).

Nie posiadają torebki łącznotkankowej (cecha charakterystyczna, bo nowotwory łagodne są otorebkowane), lecz są dobrze odgraniczone strukturami o wirowatej powierzchni przekroju. Mogą występować pojedynczo lub mnogo oraz być zlokalizowane śródściennie lub podsurowicówkowo.

Uzyskując znaczne rozmiary, uciskają narządy sąsiadujące z macią. Mikroskopowo charakteryzuje się pęczkami komórek mięśni gładkich naśladujących wyglądem zwykle myometrium. Mogą współwystępować ogniska włóknienia, wapnienia oraz zwydrodnieniowe zmiękczenie. Objawy kliniczne mięśniaków macicy: bezobjawowe, nadmierna krwawienia miesiączkowe, nieprawidłowe krwawienia pozamiesiączkowe, częstomocz, bóle miednicy małej, samoistne poronienia, krwawienia pozaporodowe. Nowotwór rzadko złośliwieje. Można go usunąć poprzez wycięcie.

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy pleomorficzny szyi

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy stanowi najczęstszy złośliwy nowotwór tkanek miękkich u dzieci i młodzieży, zwykle przed 20 rokiem życia. Najczęściej występuje w rejonie **głowy, szyi** oraz **układu moczowo-płciowego**. Wyróżniamy trzy typy tego nowotworu: **zarodkowy (groniasty)** - powstaje w pobliżu błon śluzowych pęcherza, czy pochwy, tworzy miękkie galaretowate masy przypominające kiść winogron (dlatego groniasty), **pęcherzykowy i pleomorficzny**. W każdym typie m. prążkowanokom. Występują **rabdomioblasty**. Stanowią one zniekształcone miocyty, które mogą przybierać kształty ovalne, wydłużone lub przypominające rakiety do tenisa. Są kwasochłonne oraz zawierają dużą liczbę cienkich i grubych filamentów. Na przekroju zmiany widoczne zmiany krwotoczne i nekrotyczne.

Naczyniak krwionośny jamisty wątroby

Naczyniaki krwionośne są bardzo powszechnie u niemowląt i dzieci. Większość z nich jest obecna od urodzenia i może samoistnie ulegać regresji. Zmiany pojawiają się głównie na skórze, tkance podskórnej oraz błonach śluzowych okolic głowy i szyi, czasem mogą być rozlane (naczyniakowatości) lub pojawiać się w narządach wewnętrznych (głównie w wątrobie, śledzionie i nerkach). Wyróżniamy naczyniaki jamiste, włośniczkowe, młodzieżne („truskawki”) oraz ziarniniaki naczyniaste. **Naczyniaki jamiste stanowią najczęstszy nowotwór łagodny wątroby**. Są to dobrze odgraniczone zmiany zbudowane z dużych, poszerzonych kanałów naczyniowych wysłanych śródłonkiem. Tworzą one odosobnione, czerwononiebieskie miękkie guzki, zwykle poniżej 2cm średnicy. Lokalizują się często bezpośrednio pod torebką narządu. Nie ulegają samoistnej regresji. Można je łatwo pomylić z chorobą przerzutową. Wykonana na ślepo biopsja igłowa przezskórna może doprowadzić do obfitych krwotoków do jamy brzusznej. Zmiany z czasem mogą włóknieć lub wapnić. Nowotwór ten występuje częściej u kobiet.

Potworniak dojrzały jajnika

Potworniaki wywodzą się z wielopotencjalnych komórek germinalnych (zarodkowych), dlatego bardzo często lokalizują się w jajnikach i jądrach. Postacie dojrzałe stanowią nowotwory łagodne zawierające dojrzałe tkanki rozwijające się ze wszystkich 3 listków zarodkowych, np. kości, chrząstki, tkankę mózgową, nabłonki, mięśnie, nerwy, tkankę gruczołu tarczowego, wyspy trzustkowe itd. Charakterystyczną skórną zmianą towarzyszącą potworniakom dojrzałym są torbiele wyścielone przez naskórek obfity w przydatki skórne - tzw. **torbiele skórzaste**. Zazwyczaj występują jednostronnie (częściej po prawej stronie) i osiągają rozmiary do 10cm średnicy. Rzadko powiklaniem paranowotworowym potworniaka może być zapalenie układu limbicznego. W przeciwnieństwie do postaci dojrzałej, potworniaki niedojrzałe są złośliwe.

8. Nowotwory

Czerniak złośliwy oka

Nowotwór złośliwy pochodzenia melanocytarnego, w którego rozwoju bardzo ważną rolę odgrywa promieniowanie UV. Jego rozwój niekiedy poprzedza powstanie **znamiona dysplastycznego**, które może złościwić. Makroskopowo zmiana przyjmuje najczęściej kolor brązowy, a jej obrzeża są nieregularne. Wykazuje bardzo szybki wzrost. Mikroskopowo komórki nowotworowe mogą tworzyć nieregularne gniazda, pojedynczo układając się w naskórku, albo tworzyć powiększające się guzy. Jądra komórek są powiększone i nieregularne, a zawarta w nich chromatyna zbrylona. Widać wyraźne, czerwone jąderka. Klinicznie często nie stwierdza się objawów, chociaż mogą wystąpić:

- gwałtowne powiększenie zmiany barwnikowej
- swędzenie oraz bolesność zmiany
- powstawanie nowych zmian pigmentowych
- nieregularne obrzeżone zmiany barwnikowe
- różnice kolorów w obrębie zmian barwnikowych.

Zmiany towarzyszące czerniakowi określa się **abecadłem**:

- A - asymetria
- B - brzeg
- C - kolor (color)
- D - średnica (diameter)
- E - ewolucja zmiany w istniejącym znamieniu

Wczesne rozpoznanie czerniaka i interwencja lekarska są ważne, ponieważ czerniak jest zdolny do **bardzo szybkiego i rozległego przerzutowania**. Zmiany powierzchowne są wyleczalne i dobrze rokują, a jego przerzuty rokują bardzo źle. Nowotwór ten najczęściej lokalizuje się w skórze i oku (**stanowi najczęstszy pierwotny nowotwór oka u dorosłych**). Przerzuty natomiast występują w węzłach chłonnych, wątrobie, płucach, mózgu, sercu i innych narządach. Czerniak może dawać wznowy nawet 20 lat po jego usunięciu. Markery czerniaka: melan-A, HMB-45, białyko-S-100 i wimentyna. Łagodnym nowotworem tego samego pochodzenia co czerniak (melanocytarnego) jest **znamień barwnikowe**.

Zajęcie naczyń chłonnych przez raka (przerzuty raka śluzowokomórkowego w płucu)

Komórki nowotworowe rozsiewane drogą naczyń krwionośnych lub chłonnych mogą stanowić materiał zatorowy. W tym przypadku zator dostał się do płuc. Powoduje on zmiany krwotoczne oraz obrzękowe narządu.

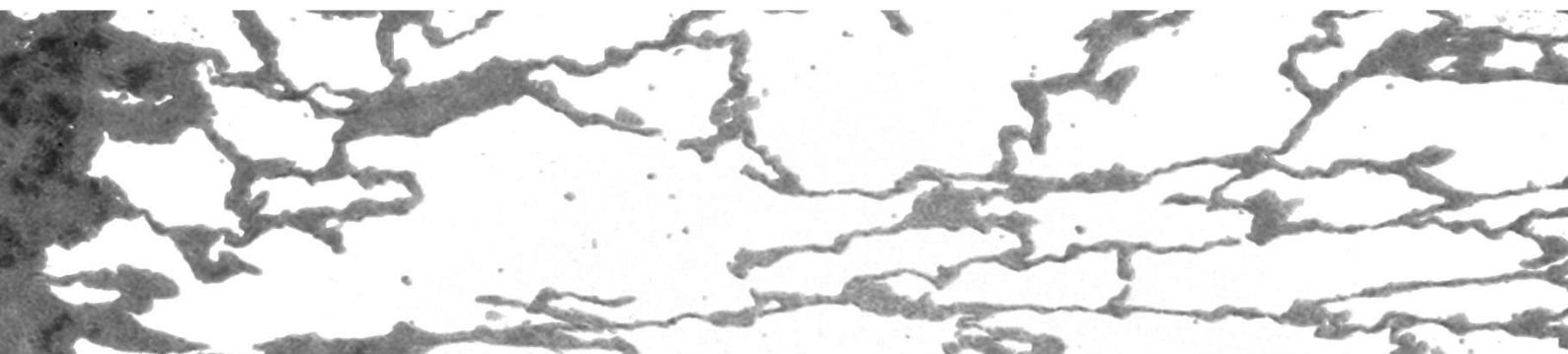
Komórki nowotworowe w płynie z jamy otrzewnej

Jedną z dróg szerzenia komórek nowotworowych jest droga przez jamy ciała np. otrzewną. W tym przypadku przerzut pochodzi z gruczolakoraka okreżnicy.

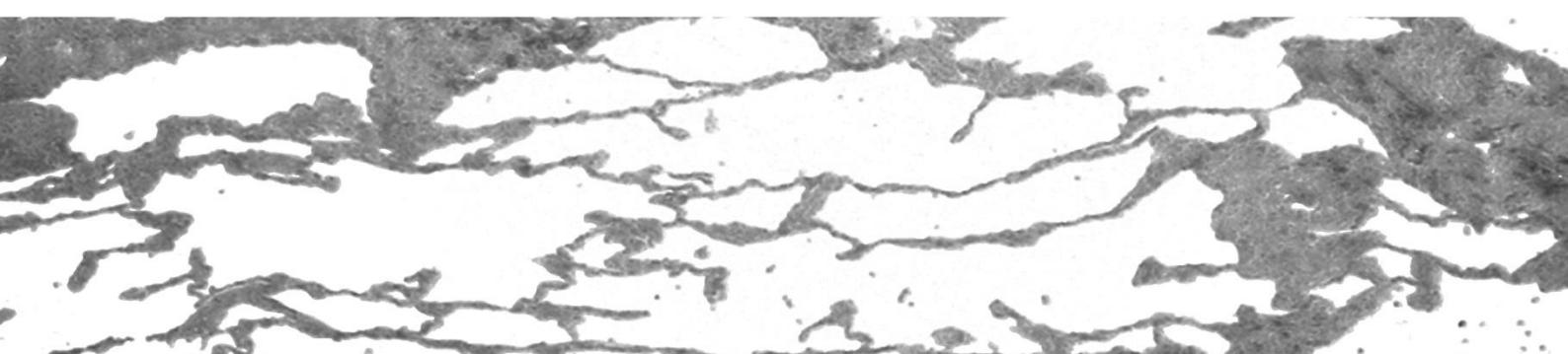
Przerzut raka sygnatotokomórkowego żołądka do jajnika (guz Krukenberga)

Guz Krukenberga - guz jajnika, będący przerzutem ze zmiany pierwotnej, którą są raki przewodu pokarmowego - głównie gruczolakorak sygnatotokomórkowy żołądka. Zwykle występuje obustronnie

Rak sygnatotokomórkowy żołądka - najczęstszy nowotwór złośliwy żołądka. Nie tworzy on guzów, lecz rozlanie nacieka całą ścianę narządu. Jest to przyczyną odczynowej desmoplazji, która usztywnia ściany żołądka i wygładza jego fałdy. Powstaje charakterystyczny objaw makroskopowy gruczolakoraka sygnatotokomórkowego żołądka - tzw. **skórzana butelka**. W obrazie mikroskopowym widoczne są **komórki sygnatowe**, które w cytoplazmie zawierają wodniczki śluzowe. Nowotwór ten wykazuje wysoką agresywność kliniczną. Jego przerzuty najczęściej lokalizują się w obrębie jajników. W badaniu histopatologicznym do wybarwienia zmiany można użyć **mucyzkarminu**, ponieważ jego komórki są zdolne do produkcji śluzu.



CHOROBY ŚRODOWISKOWE I ZWIĄZANE Z ODŻYWIANIEM



9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

9.1 Skutki zdrowotne używania tytoniu

Tytoń stanowi najpowszechniejszy egzogenny czynnik wywołujący nowotwory u ludzi. Można go palić (aktywnie i biernie) oraz żuć. Jest odpowiedzialny za około 90% raków płuca. Liczba potencjalnie toksycznych substancji w dymie tytoniowym jest ogromna:

Substancja	Działanie
Smoła	Rakotwórcze
Wielopierścieniowe węglowodany aromatyczne	Rakotwórcze
Nikotyna	Uzależnia, promocyjne dla nowotworów, łączy się z receptorami w mózgu i stymuluje uwalnianie katecholamin (wzrost ciśnienia krwi, czynności, kurczliwości oraz frakcji wyrzutowej serca)
Fenol	Promocyjne dla nowotworów
Benzopiren	Rakotwórcze
Tlenek węgla	Zaburzenia transportu tlenu przez hemoglobinię
Formaldehyd	Toksyczne dla układu rzęskowego nabłonka, drażniące nabłonek
Tlenki azotu	Toksyczne dla układu rzęskowego nabłonka, drażniące nabłonek
Nitrozaminy	Rakotwórcze

Bierne palenie może być mierzone poziomem kotoniny (metabolitu nikotyny) w surowicy krwi.

Do najczęstszych chorób związanych z paleniem tytoniu należy:

- **Rozedma** – powstaje na skutek nadmiernego napływu neutrofilów do płuc (działanie nikotyny), wzrostu produkcji elastazy i w efekcie uszkodzenia tkanki płucnej
- **Przewlekłe zapalenie oskrzeli** wraz ze współwystępującym zwiększeniem produkcji śluzu (*bronchitis*) oraz **POChP**
- **Arteroskleroza** i jej główne powikłanie **zawał mięśnia sercowego**
- **Choroby naczyń obwodowych i mózgowych**
- **Przewlekła miażdzyca**
- **Wrzody trawienne**
- Palenie u ciężarnych zwiększa ryzyko **samoistnych poronień, przedwczesnego porodu oraz opóźnionego rozwoju wewnętrzmacicznego płodu**

Palenie stanowi predyspozycje rozwoju następujących nowotworów:

- **Rak jamy ustnej**
- **Rak krtani**
- **Rak płuca** – do jego rozwoju najbardziej przyczyniają się cykliczne węglowodory i nitrozaminy. Zaprzestanie palenia stanowi najważniejszy czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju raka płuca.
- **Rak przełyku**
- **Rak żołądka**
- **Rak trzustki**
- **Rak nerek**
- **Rak pęcherza moczowego**
- **Niektóre białaczki**

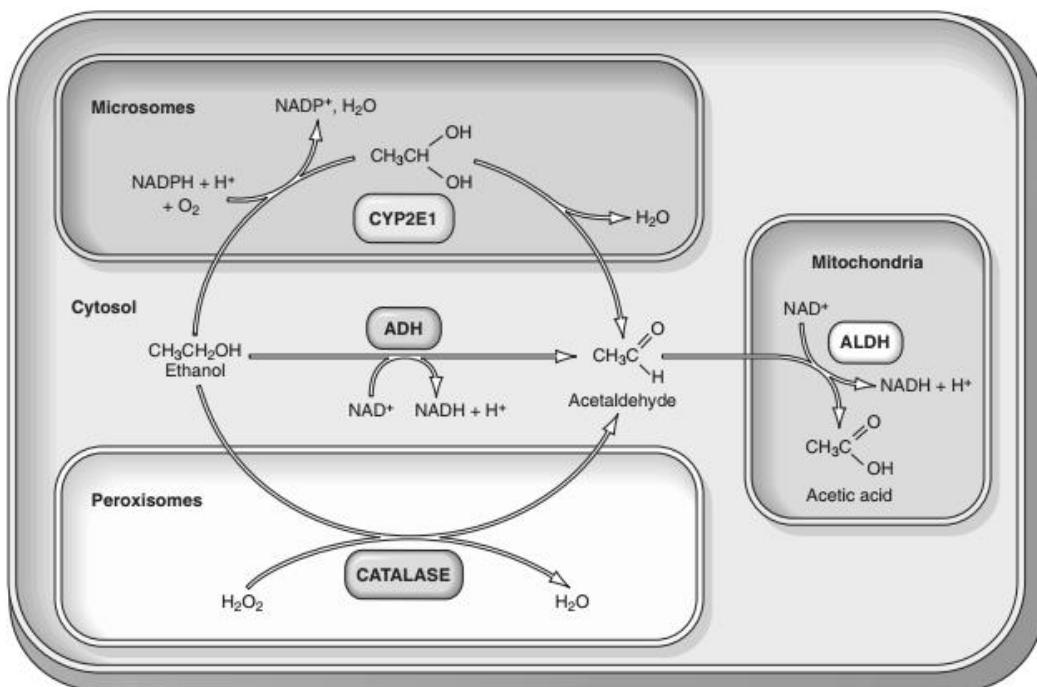
9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

9.2 Skutki zdrowotne spożywania alkoholu

Po spożyciu alkohol jest wchłaniany w postaci niezmienionej przez żołądek i jelito cienkie, a następnie rozprowadzany do wszystkich tkanek i płynów ciała. Mniej niż 10% jest wydalane z moczem, potem i oddechem. W większości alkohol we krwi jest metabolizowany w **wątrobie** do aldehydu octowego przez układy trzech enzymów:

- **dehydrogenazy alkoholowej (ADH)** – najważniejsze w metabolizmie alkoholu, zlokalizowane są w cytoplazmie hepatocytów.
- **izoenzymów cytochromu P-450** (szczególnie izoformą **CYP2E1**) – zlokalizowane w gładkiej siateczce endoplazma tycznej. Indukcja enzymów układu P-450 przez alkohol wyjaśnia większą wrażliwość alkoholików na inne związki metabolizowane przez ten sam system, np. leki (acetokokaina, acetominofen, leki znieczulające), karcynogeny oraz rozpuszczalniki przemysłowe. Alkohol rywalizuje z innymi związkami o dostęp do cytochromu CYP2E1 i opóźnia ich katabolizm, co wzmagają ich działanie.
- **katalazy** – odpowiada za metabolizm około 5% alkoholu. Występuje w peroksydomach. Katalizuje przemianę etanolu do aldehydu octowego.

Aldehyd octowy, powstały w wyniku reakcji katalizowanych przez powyższe enzymy, zostaje przekształcony w mitochondriach do kwasu octowego za pomocą dehydrogenazy aldehydowej (ALDH).



Toksyczne skutki działania alkoholu są wynikiem jego metabolizmu.

- Utlenianie alkoholu z udziałem ADH powoduje obniżenie poziomu NAD^+ oraz wzrost $\text{NADH}+\text{H}^+$. NAD^+ jest potrzebny do oksydacji kwasów tłuszczywych w wątrobie. Jego deficyt jest główną przyczyną **akumulacji tłuszczu** w wątrobie u alkoholików. Wzrost stosunku $\text{NADH}+\text{H}^+$ do NAD^+ wywołuje **kwasicę mleczanową**.
- **Aldehyd octowy** odpowiada za objawy ostrego zatrucia alkoholem (tachykardia, hiperwentylacja, zaczerwienienie, uderzenia gorąca)
- Degradacja alkoholu drogą **CYP2E1** generuje **wolne rodniki**, powodujące peroksydację lipidów oraz uszkodzenia błony komórkowej
- Alkohol uwalnia endotoksyny (LPS) z Gram-ujemnych bakterii jelitowych. Endotoksyny stymuluują uwolnienie czynnika martwicy nowotworów (TNF) z makrofagów i komórek Browicza-Kupfera w wątrobie, co może uszkadzać hepatocyty

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

Objawy kliniczne ostrego zatrucia alkoholowego:

- Toksyczne oraz depresyjne działanie na układ nerwowy (szczególnie na struktury podkorowe)
 - Zmniejszenie aktywności kory mózgu (nieskoordynowane funkcje motoryczne, intelektualne oraz zachowawcze)
 - Senność
 - Depresja jąder podkorowych oraz neuronów
 - Na skutek uszkodzeń jąder podkorowych - zatrzymanie oddychania
- Stłuszczenie wątroby (proces odwracalny)
- Uszkodzenia śluzówki żołądka (zapalenie błony śluzowej i owrzodzenia)

Objawy kliniczne przewlekłego alkoholizmu

- Zmiany w wątrobie
 - Stłuszczenie
 - Zapalenia alkoholowe wątroby
 - Marskość wątroby (jej następstwami są uogólnione obrzęki - szczególnie wodobrzusze, nadciśnienie wrotne, żyłaki, a także **wzrost ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego**)
- Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki
- Zaburzenia przewodu pokarmowego
 - Masywne krwawienia
 - Zapalenie śluzówki
 - Wrzody żołądka
 - Żyłaki przesyku (związek z marskością wątroby)
 - Zejście śmiertelne w przypadku pęknięcia żyłaków
 - **Zwiększa ryzyko raka jamy ustnej, przesyku, jelita, odbytu**
- Niedobór tiaminy (witaminy B1)
- **Zwiększa ryzyko raka piersi**
- Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego
 - Kardiomiopatia rozstrzeniowa
 - Zawał serca (Niewielkie ilości spozywanego alkoholu (np. 1 drink dziennie) mogą spowodować zwiększenie ilości HDL we krwi oraz zmniejszyć agregację płytek, co zmniejsza ryzyko zawału. Jednakże wysokie ilości spozywanego alkoholu uszkadzają wątrobie, przez co poziom HDL się zmniejsza, a ryzyko zawału wzrasta.)
- Zaburzenia układu nerwowego
 - Obwodowe neuropatia
 - Zespół Wernickiego-Korsakowa
 - Zanik mózgu i mózdku
 - Neuropatia nerwu wzrokowego (II czaszkowy)
- Wpływ alkoholu na ciążę - nawet najmniejsze ilości powodują **zespół alkoholowy płodu**, na którego składają się:
 - Mikrocefalia
 - Opóźnienie wzrostu
 - Zaburzenia dymorficzne twarzy
 - Pogorszenie funkcji poznawczych dzieci

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

9.3 Niepożądane działania wybranych leków

Doustne środki antykoncepcyjne – prawie zawsze zawierają syntetyczny estradiol i różne ilości progesteronów.

- Nie zwiększą ryzyka raka sutka
- Wywierają wpływ ochronny przez rakiem endometrium oraz nowotworami jajnika
- Zwiększa ryzyko raka szyjki macicy, szczególnie u kobiet zakażonych HPV (choć nie wiadomo, czy nie jest to wynikiem zwiększonej aktywności seksualnej)
- Zwiększą ryzyko choroby zakrzepowej żył i zatorowości płucnej, wskutek wzmożonej syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie. Dotyczy to szczególnie nosicielek mutacji Leiden czynnika V.
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy - brak danych (najprawdopodobniej nic nie robią)
- Wzrasta ryzyko wystąpienia nowotworu łagodnego – **gruczolaka wątroby**. Guz ten najczęściej stanowi dużą, pojedynczą, otorebkowaną masę.

Egzogenne estrogeny – zaczęto je stosować do ograniczenia przykrych objawów menopauzy (np. uderzeń gorąca), obecnie jest używana u kobiet w okresie postmenopauzalnym, z dodatkiem progesteronów lub bez nich, w celu zapobiegania lub spowolnienia osteoporozы i zmniejszenia ryzyka zawału mięśnia sercowego. Taką terapię określamy mianem **hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)**.

Ma ona swoje wady oraz zalety.

- HTZ z użyciem samych estrogenów powoduje wzrost ryzyka **raka endometrium**. Ryzyko to spada w przypadku skoniugowania leczenia z progestagenami.
- Długotrwała HTZ z estrogenami i progesteronami zwiększa ryzyko **raka piersi**.
- HTZ wiąże się ze wzrostem ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie w okresie 2 lat od rozpoczęcia terapii. Może wystąpić zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i udar.
- Estrogeny i progestageny zwiększą ilość HDL i zmniejszą ilość LDL we krwi, przez co hamują atherosklerozę i chorobę niedokrwieniową serca.

Acetaminofen (paracetamol) – terapeutycznie używany jako lek przeciwbólowy i przeciwigorączkowy. Metabolizowany jest głównie w wątrobie, gdzie jest łączony z glukoronianami albo siarczanami. Około 5% jest metabolizowane do NAPQ1 przez wątrobowy układ cytochromu P-450. W dużych dawkach może powodować akumulację NAPQ1, prowadząc do **martwicy o typie centrolobularnym**. Mechanizm uszkodzenia przez NAPQ1 polega na kowalentnym wiązaniu białek hepatocytów oraz obniżeniu poziomu glutationu (GSH), przez co wątroba staje się bardziej podatna na działanie wolnych rodników. Lek jest stosunkowo bezpieczny, ponieważ istnieje wysoka różnica między dawką terapeutyczną (0,5g) a dawką toksyczną (15-25g). Toksyczność objawia się:

- Nudnościemi, wymiotami i biegunką
- Wstrząsem
- Żółtaczką – pojawia się w ciągu kilku dni
- Niewydolność wątroby z martwicą centrolobularną oraz uszkodzenia nerek – w przypadku poważnego przedawkowania

Aspiryna (kwas acetylosalicylowy) – przedawkowując głównie małe, tykające wszystko dzieci, albo samobójcy. Główne niepożądane działania dotyczą efektów metabolicznych, zmiany morfologiczne są niewielkie. **Początkowo rozwija się zasadowica oddechowa, a następnie kwasica metaboliczna**, która często kończy się zejściem śmiertelnym. Połknienie 2-4g przez dzieci i 10-30g przez dorosłych może być dawką śmiertelną. **Przewlekłe zatrucie aspiryną (salicylizm)** może objawiać się:

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

- Bólami i zawrotnymi głowy
- Osłabieniem słuchu
- Zaburzeniami umysłowymi
- Sennością
- Nudnością, wymiotami i biegunką
- Splątanie i śpiączka - przy nasileniu objawów

Zmiany morfologiczna salicylizmu są różne:

- Ostre nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka - **najczęstszy objaw**, ulega samowyleczeniu, bądź prowadzi do krwawień i owrzodzeń żołądka
- Zmiany krewotoczne - wynikają z hamującego wpływu aspiryny na cyklooksygenazę płytową oraz blokowania wytwarzania tromboksanu A (aktywatora agregacji płytek)
 - Krwawienia z owrzodzeń żołądka
 - Wybroczyny krewawe (petechie) na skórze i w narządach wewnętrznych
- Nefropatia analgetyczna - martwica brodawek nerkowych. Powstaje wskutek długotrwałego zażywania mieszanki aspiryny oraz fenacetyny lub ich aktywnego metabolitu – acetominofenu

9.4 Otyłość

Definiowana jest jako stan zwiększenia masy ciała spowodowany nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej, wystarczającym do wywołania negatywnego wpływu na stan zdrowia. Klinicznie wywołana jest przez zaburzenia równowagi energetycznej, na którą składają się czynniki genetyczne (tzw. „geny otyłości”), środowiskowe i psychologiczne. Może być ściśle związana z pewnymi chorobami np. cukrzyca, nadciśnienie. Nagromadzenie tłuszcza w ustroju można zmierzyć za pomocą:

- BMI = masa ciała w kilogramach / (wzrost w metrach)²
Wynik w granicach 18,5 - 25 kg/m² jest uważany za prawidłowy
25 - 30 kg/m² oznacza nadwagę
Powyżej 30 kg/m² oznacza otyłość
- Pomiaru fałdu skórnego
- Pomiaru różnych obwodów ciała, określenie zależności między obwodami pasa i bioder

Niepożądane skutki otyłości wynikają nie tylko z całkowitej masy ciała, lecz również z rozmieszczenia magazynowanego tłuszcza. Wyróżniamy otyłość:

- **Centralną** – tkanka tłuszczowa zlokalizowana równomiernie w tkance podskórnej głównie tułowia. Ten typ otyłości jest głównym czynnikiem rozwoju cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów złośliwych.
- **Brzuszną** – tłuszcz gromadzi się w jamie brzusznej (w krezce i wokół trzewi), ten typ otyłości obarczony jest większym ryzykiem wystąpienia chorób, zwanych zespołami metabolicznymi. Wiąże się z zaburzeniami metabolizmu glukozy i lipidów oraz nadciśnieniem i stanami zapalnymi.

Regulacja balansu energetycznego jest bardzo złożona i zawiera trzy główne komponenty:

1. **Sygnały aferentne**, które pochodzą głównie od:
 - a. insuliny (z trzustki)
 - b. leptyny (z tkanki tłuszczowej) - hamuje apetyt, wzmacnia sytość
 - c. greliny (z żołądka) - stymuluje apetyt i działa jako sygnał inicjujący jedzenie
 - d. peptydu YY (z jelita krętego i okrężnicy) - sygnał sytości
2. **Centralnego układu podwzgórza**, który przetwarza i integruje sygnały aferentne i generuje sygnały eferentne (głównie jądro łukowate podwzgórza)

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

3. Sygnalizacji eferentnej, która kontroluje balans energetyczny

- a. Układ POMC/CART aktywują neurony eferentne, co zwiększa wydatkowanie energii oraz spadek masy ciała
- b. Układ NPY/AgRP aktywuje eferentne neurony i wspomaga pobieranie pokarmów i zwiększenie masy ciała

Kluczową rolę w równowadze energetycznej odgrywają leptyny. Ich wydzielanie jest regulowane przez nadmiary zapasów tkanki tłuszczyowej. Leptyny łączą się ze swoimi receptorami w podwzgórzu, redukując pobieranie pokarmów za pośrednictwem POMC/CART i blokowania neuronów NPY/AgRP. U osób ze stabilną masą ciała aktywność obu szlaków jest zrównoważona. Leptyna zwiększa dodatkowo wydatkowanie energii przez stymulowanie aktywności fizycznej i termogenezę. Mutacje szlaku leptyny (jego genu lub receptora) grożą masywną otyłością. Tkanka tłuszczyowa poza leptynami jest źródłem innych mediatorów, takich jak adiponektyna, cytokiny, chemokiny i hormony steroidowe.

Kliniczne konsekwencje otyłości

- Cukrzyca typu 2 oraz hiperinsulinemia
- Choroby sercowo-naczyniowe
 - Nadciśnienie tętnicze
 - Choroby naczyń wieńcowych serca (wynikające ze spadku ilości HDL i wzrostu ilości trójglicerydów)
- Nowotwory złośliwe, takie jak **rak przełyku, tarczycy, pęcherzyka żółciowego i nerki u kobiet**. Nowotworzenie jest związane z podniesieniem poziomu inuliunowego czynnika wzrostu (IGF-1), który może stymulować rozplem i przeżycie wielu typów komórek nowotworowych. Rozwój **raka endometrium** może być pośrednio związany z otyłością. Nadmierna ilość estrogenów powstających w tkance tłuszczyowej jest predyspozycją jego powstania.
- Niealkoholowe stłuszczenie wątroby - może prowadzić do zwłóknienia i marskości
- Kamice żółciowe (6x częściej, niż osoby nieotyłe)
- Zespół hipowentylacji (zespół Pickwicka) - ciągła senność osób otyłych zarówno w czasie dnia oraz nocy, powiązana z okresami bezdechu sennego, nadkrwistością i niewydolnością prawokomorową
- Zwiększone ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów i zapalenia stawów
- Podwyższenie ilości markerów zapalnych - białka C-reaktywnego (CRP) oraz cytokin prozapalnych (np. TNF)

9.5 Niedobory białkowe i energetyczne

Przebiegają pod postacią różnorodnych zespołów klinicznych, zawsze jednak wywołanych niedostateczną podażą białka i kalorii w stosunku do zapotrzebowania. Najczęściej dotykają dzieci.

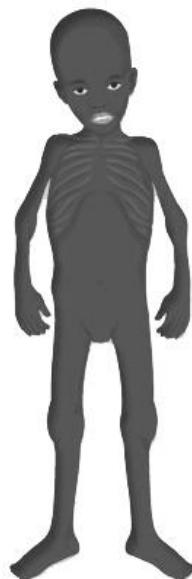
Wyróżniamy dwie skrajne postaci tego schorzenia: **wyniszczenie (marasmus)** i **kwashiorkor**. Przed postawieniem rozpoznania należy pamiętać, że istnieją dwa przedziały białkowe w ustroju człowieka:

- **Somatyczny** – reprezentowany przez mięśnie szkieletowe. Zostaje zaburzony głównie w przebiegu wyniszczenia.
- **Trzewny** – reprezentowany przez magazyny białkowe w trzewiach, szczególnie w wątrobie. W tym przedziale zmiany zachodzą podczas kwashiorkoru. Podstawę oceny przedziału trzewnego stanowi oznaczanie stężenia białek w osoczu (albumin, transferyn i innych).

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

Wyniszczenie (marasmus)

Wyniszczenie rozpoznaje się u dziecka, którego masa ciała obniża się poniżej 60% masy odpowiedniej dla płci, wzrostu i wieku. W tym stanie obserwuje się opóźnienie wzrostu i utratę masy mięśniowej, co jest wynikiem katabolizmu oraz strat w obrębie przedziału somatycznego. Źródłem energii stają się aminokwasy białek mięśniowych, zaś białka zawarte w przedziale trzewnym pozostają nienaruszone lub tylko nieznacznie uszkodzone (w badaniach krwi stężenie albumin jest prawidłowe lub nieznacznie obniżone). Poza białkami mięśniowymi, źródłem energii staje się również tłuszcz tkanki podskórnej. Produkcja leptyn obniża się, co może stymulować oś podwzgórzowo-przysadkową do produkcji kortyzolu i zwiększenia procesu lipolizy. Kończyny są wychudzone, głowa wydaje się zbyt duża w stosunku do reszty ciała. Pacjent cierpi na niedokrwistość, niedobory witaminowe i niedobory odporności (zwłaszcza w puli limfocytów T), co predysponuje do współwystępujących zakażeń.



Kwashiorkor

Rozwija się, gdy niedobór białek przewyższa znacznie niedobór kalorii. Tę postać obserwuje się powszechnie u afrykańskich dzieci, niemowląt odstawionych zbyt wcześnie od piersi i z tego powodu były odżywiane wyłącznie dietą węglowodanową. Lekka postać choroby może występować na całym świecie u osób z przewlekłymi biegunkami (białka nie są w stanie się wchłonąć w przewodzie pokarmowym) lub u osób z przewlekłą utratą białek (np. enteropatię, zespół nerczycowy, rozległe oparzenia). **Kwashiorkor jest cięszą postacią niedożywienia niż wyniszczenie.** Dochodzi w nim do utraty białek pokładu trzewnego, czego efektem jest **hipoalbuminemia** powodująca **obrzeki uogólnione i hydrostatyczne**. Masa dzieci z kwashiorkorem zwykle wynosi od 60% do 80% masy prawidłowej, jednakże utrata masy ciała i w pewnym stopniu mięśni jest maskowana przez narastające gromadzenie wody w ustroju. Charakterystycznymi objawami choroby są **zmiany skórne** z ostro odgraniczonymi obszarami hiperpigmentacji, złuszczenia i hipopigmentacji, co daje obraz przypominający złuszczającą się farbę. Włosy odbarwiają się lub występują naprzemiennie pasma odbarwionych i ciemnych włosów. Stają się one delikatne, wyprostowane i łatwo wypadają. **Cechą morfologiczną odróżniającą kwashiorkor od wyniszczenia jest stłuszczona wątroba,** powstała na skutek zmniejszonej syntezy białek transportowych dla lipidów. Może występować również apatia, obojętność i brak apetytu. Współwystępują niedobory witaminowe, odpornościowe oraz wtórne infekcje. Objawy obu stanów mogą się ze sobą nakładać.



Morfologia niedoborów białkowo-energetycznych

Anatomicznie znakiem rozpoznawczym niedoborów białkowo-kalorycznych są:

- Zaburzenia wzrostu
- Obwodowy obrzęk w kwashiorkorze
- Ubytek tłuszcza i zanik mięśni w wyniszczeniu

Jelito cienkie – w kwashiorkorze oraz w mniejszym stopniu w wyniszczeniu wykazuje zmniejszenie liczby komórek dzielących się w kryptach gruczołów, czemu towarzyszy zanik kosmków jelitowych oraz mikrokosmków. Dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymów w kosmkach, szczególnie disacharydazy. Co więcej niemowlęta z kwashiorkorem mogą wykazywać nietolerancję laktozy.

9. Choroby środowiskowe i związane z odżywianiem

Wątroba – w kwashiorkorze (ale nie w wyniszczeniu) jest powiększona i stłuszczona, co jednak rzadko prowadzi do marskości

Szpic kostny – w kwashiorkorze może być hipoplastyczny, wskutek zmniejszonej liczby prekursorów krwinek czerwonych. Dlatego często występuje anemia (najczęściej hipochromiczna, mikrocytarna lub mieszana)

Mózg – u niemowląt zrodzonych z matek chorych na niedobory białkowo-kaloryczne, dochodzi do zaników mózgowia, zmniejszenia liczby neuronów oraz upośledzenia mielinizacji istoty białej. Wady te ujawniają się w ciągu 2 lat od narodzenia.

Inne narządy

- Zanik grasicy
- Zanik tkanki limfatycznej
- Zmiany anatomiczne indukowane nawracającymi infekcjami, szczególnie pasożytniczymi
- Niedobory makro- i mikroelementów oraz witamin (np. jodu i witaminy C)



PATOLOGIA SERCA

SŁOWNICZEK

SERCE		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Atrophia fusca myocardii	brown atrophy of the heart	zanik brunatny m. sercowego
Steatosis myocardii	myocardial steatosis (fatty change of the myocardium, fatty degeneration of the myocardium)	stłuszczenie m. sercowego
Cor tigrinum	tiger heart (tigere effect of the myocardium)	„serce tygrysie”
Cor adiposum tectum	simple cardiac adiposis	otłuszczenie serca proste
Adipositas cordis	adipositas cordis (cardiac adiposity, fatty infiltration of the myocardium)	otłuszczenie serca „zwyrodniające”
Fibrosis perivascularis myocardii	myocardial perivascular fibrosis	włóknienie okołonaczyniowe m. sercowego
Fibrosis interstitialis myocardii	myocardial interstitial fibrosis	włóknienie śródmiąższemięśnia sercowego
Amyloidosis cordis	cardiac amyloidosis	skrobiawica serca
Myocardiocytolysis	myocardiocytolysis	martwica rozpływna kardiomiocytów
Hypertrophia cordis	cardiac hypertrophy	przerost serca
Hypertrophia cordis concentrica	concentric cardiac hypertrophy	przerost serca dośrodkowy
Hypertrophia cordis excentrica	eccentric cardiac hypertrophy	przerost serca odśrodkowy
Hypertrophia ventriculi sinistri cordis	left ventricular hypertrophy	przerost lewej komory serca
Hypertrophia ventriculi dextri cordis	right ventricular hypertrophy	przerost prawej komory serca
Cor bovinum	cor bovinum	„serce bawole”
Dilatatio cordis	dilation (dilatation) of the heart	rozszerzenie serca
Insufficiencia cordis	heart failure	niewydolność serca
Insufficiencia ventriculi sinistri cordis acuta	acute left ventricular failure (acute left-sided heart failure)	ostra niewydolność lewokomorowa serca
Hyperaemia passiva acuta pulmonum	acute passive hyperemia of the lungs (acute congestion of the lungs)	ostre przekrwienie bierne płuc
Oedema pulmonum	pulmonary oedema	Obrzęk płuc
Insufficiencia ventriculi sinistri cordis chronica	chronic left ventricular failure (chronic left-sided heart f.)	przewlekła niewydolność lewokomorowa serca
Hyperaemia passiva chronica pulmonum	chronic passive hyperemia of the lungs (chronic congestion of the lungs)	przewlekłe przekrwienie bierne płuc
Induratio fusca pulmonum	brown induration of the lungs	stwardnienie brunatne płuc
Insufficiencia ventriculi dextri cordis (acuta/chronica)	(acute/chronic) right ventricular failure (right-sided heart failure)	niewydolność prawokomorowa serca (ostra/przewlekła)
Hyperaemia passiva chronica hepatis	chronic passive hyperemia of the liver (chronic congestion of the liver)	przewlekłe przekrwienie bierne wątroby
Hepar moschatum	nutmeg liver	wątroba muszkatołowa
Hepar moschatum atrophicum (atrophia rubra hepatis)	atrophic nutmeg liver	wątroba muszkatołowa zanikowa (zanik czerwony wątroby)
Induratio venostatica hepatis	congestive induration (cyanotic i.) of the liver	stwardnienie zastoinowe wątroby
Cirrhosis hepatis cardiaca	cardiac cirrhosis	marskość sercowa

10. Patologia serca

Induratio venostatica lienis/renum	congestive induration (cyanotic induration of the spleen/kidney)	stwardnienie zastoinowe śledzony/nerek
Catarrhus venostaticus (catarrhus cyanoticus)	cyanotic catahr	nieżyt zastoinowy
Ascites (hydroperitoneum)	ascites (hydroperitoneum)	wodobrzusze
Hydrothorax	hydrothorax	płyn w jamie opłucnej
Hydropericardium	hydropericardium	płyn w jamie osierdzia
Cor pulmonale	pulmonary heart disease (cor pulmonale)	zespół płucno-sercowy („serce płucne”)
Cor pulmonale acutum	acute pulmonary heart d. (acute cor pulmonale)	ostry z. płucno-sercowy
Cor pulmonale chronicum	chronic pulmonary h. d. (chronic cor pulmonale)	przewlekły zespół płucno- sercowy
Insufficiencia cordis congestiva	congestive heart failure	niewydolność serca zastoinowa
Insufficiencia cordis compensata	compensated heart failure	niewydolność serca wyrównana
Insufficiencia cordis decompensata	decompensated heart failure	niewydolność serca niewyrównana
Insufficiencia circulatoria	circulatory insufficiency (circulatory failure)	niewydolność krażenia
Insufficiencia circulatoria acuta	acute circulatory insufficiency	ostra niewydolność krażenia
Insufficiencia circulatoria chronica	chronic c. insufficiency	przewlekła niewydolność krażenia
Insufficiencia circulatoria centralis (cardiaca)	central c. insufficiency (cardiac c. insufficiency)	centralna /sercowa niewydolność krażenia
Insufficiencia circulatoria peripherica	peripheral c. insufficiency	obwodowa niewydolność krażenia
Insufficiencia circulatoria peripherica acuta (shock)	shock (acute peripheral c. i., peripheral c. collapse)	wstrząs
Aneurysma cordis	cardiac aneurysm (ventricular a.)	tętniak serca
Aneurysma cordis acutum	acute cardiac aneurysm	ostry tętniak serca
Aneurysma cordis chronicum	chronic cardiac aneurysm	przewlekły tętniak serca
Ruptura cordis	myocardial rupture	pęknięcie serca
Haemopericardium	hemopericardium	obecność krwi w jamie osierdzia
Tamponatio cordis	cardiac tamponade	tamponada serca
Vitium cordis	heart defect	wada serca
Vitium cordis congenitum	congenital heart defect (congenital heart disease)	wada serca wrodzona
Defectus septi interatrialis	atrial septal defect (ASD)	ubytek przegrody międzyprzedsionkowej
Foramen ovale apertum	patent foramen ovale	otwarty otwór owalny
Defectus septi interventricularis	ventricular septal defect (VSD)	ubytek przegrody międzykomorowej
Ductus arteriosus persistens	patent ductus arteriosus (PDA)	przetrwały przewód tętniczy
Tetralogia Fallot	tetralogy of Fallot	tetralogia Fallota
transpositio arteriarum cardinalium (t. vasorum c.)	transposition of the great arteries (TGA)	przełożenie głównych naczyń
Truncus arteriosus communis	persistent truncus arteriosus (patent truncus arteriosus, common arterial trunk)	wspólny pień tętniczy
Coarctatio aortae	coarctation of the aorta	koarktacja aorty
Stenosis trunci pulmonalis	pulmonary stenosis	zwężenie pnia płucnego
Ectopia cordis	ectopia cordis	przemieszczenia serca poza klatkę p.
Dextrocardia	dextrocardia	prawostronne położenie serca
Fibroelastosis endocardii	endocardial fibroelastosis	zwłóknienie sprząstki wsierdzia
Vitium cordis aquisitum	(acquired) valvular heart disease	wady serca nabycie

10. Patologia serca

Insufficientia valvae	valvular insufficiency (valvular regurgitation, valvular incompetence)	niedomykalność zastawki
Insufficientia valvae mitralis (i. v. bicuspidalis)	mitral insufficiency	niedomykalność zastawki mitralnej (dwudzielnej)
I. valvae tricuspidalis	tricuspid insufficiency	niedomykalność zastawki trójdzielnej
Insufficientia valvae (semilunaris) aortae	aortic insufficiency	niedomykalność zastawki (półksiężycowej) aorty
Stenosis ostii	valvular stenosis	zwężenie ujścia
Stenosis ostii venosi sinistri	mitral valve stenosis	zwężenie ujścia żylnego lewego
Stenosis ostii arteriosi sinistri	aortic valve stenosis	zwężenie ujścia tętniczego lewego
Endocarditis	endocarditis	zapalenie wsierdzia
Endocarditis valvaris	valvular endocarditis	z. wsierdzia zastawkowego
Endocarditis chordalis	chordal endocarditis	z. w. strun ścięgnistych
Endocarditis parietalis	mural endocarditis	z. wsierdzia ściennego
Thromboendocarditis	thrombotic endocarditis (thomboendocarditis)	zakrzepowe z. wsierdzia
Endocarditis verrucosa / e. polyposa	verrucous e./polypous e. (vegetative endocarditis)	zapalenie wsierdzia brodawkowe / polipowe
Endocarditis ulcerosa	ulcerative endocarditis	z. wsierdzia wrzodziejące
Endocarditis fibrosa	fibrous endocarditis	z. wsierdzia włókniste
Endocarditis calcificata	calcific endocarditis	zapalenie wsierdzia wapniejące
Endocarditis bacterialis acuta	acute bacterial endocarditis	ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
Endocarditis subacuta (e. lenta)	subacute (bacterial) endocarditis	zapalenie wsierdzia podostre (zwalniające z. w.)
Endocarditis rheumatica	rheumatic endocarditis	z. reumatyczne wsierdzia
Endocarditis luposa	Libman-Sacks endocarditis	toczniowe zapalenie wsierdzia (Libmana-Sacksa)
Endocarditis marantica	marantic endocarditis (nonbacterial thrombotic e.)	nieinfekcyjne z. wsierdzia u pacjentów wyniszczonych
Endocarditis serotoninica	carcinoid endocarditis	z. w. w zespole rakowiaka
Cardiomyopathia	cardiomyopathy	kardiomiopatia
Cardiomyopathia primaria	primary cardiomyopathy	kardiomiopatia pierwotna
Cardiomyopathia congestiva	dilated c. (congestive c.)	k. rozstrzeniowa
C. hypertrophica	hyperthrophic c.	kardiomiopatia przerostowa
C. constrictiva	restrictive cardiomyopathy	kardiomiopatia zaciskająca (restrykcyjna)
Cardiomyopathia secundaria	secondary c. (extrinsic c.)	kardiomiopatia wtórna
Myocarditis	myocarditis	zapalenie mięśnia sercowego
Myocarditis interstitialis	interstitial myocarditis	śródmiąższowe z. m. s.
Myocarditis viralis (virusalis)	viral myocarditis	zapalenie mięśnia sercowego wirusowe
Myocarditis rheumatica	rheumatic myocarditis	z. m. sercowego reumatyczne
Myocarditis diphtherica	diphtheritic myocarditis	z. m. sercowego błonicze
Myocarditis purulenta	purulent myocarditis	z. mięśnia sercowego ropne
M. gigantocellularis	giant cell myocarditis	olbrzymiomokomórkowe z. mięśnia sercowego
Cardiomyopathia (congestiva) toxica	toxic (dilated) cardiomyopathy	kardiomiopatia (rozstrzeniowa) toksyczna
C. alcoholica	alcoholic cardiomyopathy	kardiomiopatia alkoholowa
Cardiomyopathia uraemica	uremic cardiomyopathy	k. mocznicowa
Morbus ischaemicus cordis	ischemic heart disease	choroba niedokrwienienna serca
Morbus coronarius cordi	coronary heart disease	choroba wieńcowa serca
Angina pectoris	angina pectoris	dusznica bolesna (dławica piersiowa)
Infarctus myocardii	myocardial infarct (myocardial infarction)	zawał mięśnia sercowego
Infarctus m. transmuralis	transmural m. infarct	zawał mięśnia sercowego pełnościenny

10. Patologia serca

Infarctus m. subendocardialis	subendocardial myocardial infarct	zawał m. sercowego podwsierdziowy
Infarctus m. acutus (infarctus m. recens)	acute myocardial infarct	ostry (wczesny, świeży) zawał mięśnia sercowego
Infarctus myocardii in statu myomalaciae	myomalacia of the m. i. (fagocytosis of the m. i.)	zawał mięśnia sercowego w okresie rozmiękania
Infarctus myocardii in statu organisationis	organization of the m. i. (healing m. infarct)	zawał mięśnia sercowego w okresie organizacji
Cicatrix post infarctum myocardii (infarctus cicatrisatus myocardii)	scarred myocardial infarct (healed m. infarct, remote m. i., old m. i.)	blizna po zawałe mięśnia sercowego
Pericarditis	pericarditis	zapalenie osierdzia
Pericarditis serosa	serous pericarditis	z. osierdzia surowicze
Pericarditis fibrinosa	fibrinous pericarditis	z. osierdzia włóknikowe
Cor villosum (cor hirsutum)	„bread and butter” pericarditis („hairy heart”)	„serce kosmate”
Pericarditis fibrinoso- purulenta	fibrinopurulent pericarditis	z. o. włóknikowo-ropne
Pericarditis tuberculosa	tuberculous pericarditis	z. osierdzia gruźlicze
Pericarditis rheumatica	rheumatic pericarditis	z. osierdzia reumatyczne
Epicarditis epistenocardica	pericarditis epistenocardica (epicarditis epistenocardica)	zapalenie nasierdzia nad obszarem zawału
Pericarditis obliterans (pericarditis adhaesiva)	adhesive pericarditis	z. osierdzia zarostowe
Pericarditis constrictiva	constrictive pericarditis	z. osierdzia zaciskajace
Pancarditis rheumatica	rheumatic pancarditis	z. całego serca reumatyczne
Myxoma cordis	cardiac myxoma	śluzak serca
Rhabdomyoma cordis	cardiac rhabdomyoma	mięśniak prązkowanokomórkowy serca
Angiosarcoma cordis	cardiac angiosarcoma	naczyniakomięsak serca

10.1 Niewydolność serca

Jest to stan, w którym ilość pompowanej krwi przez serce nie wystarcza do pokrycia zapotrzebowania metabolicznego tkanek. Proces ten może powstać w różnych mechanizmach:

1. w wyniku zaburzenia czynności serca, gdy dochodzi do zmniejszenia jego pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju
2. gdy serce zaspokaja potrzeby metaboliczne komórek (zachowana właściwa pojemność minutowa) dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne
3. gdy dochodzi do wzrostu zapotrzebowania tkanek (nadczynność tarczycy) lub zmniejszenia zdolności przenoszenia tlenu (anemie) – tzw. niewydolność serca z dużym rzutem

Niewydolności serca dzielimy ze względu na:

- **Okres pojawiania się objawów klinicznych**
 - **Świeża** – występuje po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów
 - **Przemijająca** – objawy stwierdza się w ograniczonym przedziale czasowym
 - **Przewlekła** (stabilna / pogarszająca się / niewyrównana)
- **Rodzaj dominującej dysfunkcji**
 - **Dysfunkcja skurczowa** – ze zmniejszonym lub zwiększym rzutem serca (charakterystyczna dla choroby niedokrwiennej i nadciśnienia tętniczego)
 - **Dysfunkcja rozkurczowa** – serce nie jest zdolne do prawidłowego rozkurczania się oraz odpowiedniego wypełnienia krwią (w masywnym przeroście lewej komory, zwólkieniu mięśnia sercowego, amyloidozie serca i zaciskającym zapaleniu osierdzia)
- **Dominujący zespół objawów zastaju w krążeniu dużym lub małym**
 - **Niewydolność lewokomorowa** – zastój w krążeniu małym (płucnym)
 - **Niewydolność prawokomorowa** – zastój w krążeniu dużym

Przewlekła niewydolność mięśnia sercowego manifestuje się jego przerostem i/lub poszerzeniem światła jam serca. Przerost jest wynikiem zwiększenia objętości kardiomiocytów w następstwie zwiększonej syntezy białek kurczliwych i DNA. Wyróżniamy rodzaje przerostów mięśnia sercowego:

- **Przerost dośrodkowy** (koncentryczny) – powstaje w następstwie przeciążenia ciśnieniowego (np. w nadciśnieniu tętniczym) i charakteryzuje się zwiększeniem grubości mięśnia i zwężeniem światła jamy serca
- **Przerost odśrodkowy** – następstwo przeciążenia objętościowego (np. niedomykalność zastawek), charakteryzuje się poszerzeniem ścian serca, a grubość ścian może być zwiększena, w normie, lub zmniejszona
- **Przerost kompensacyjny** – niekorzystny, gdyż zwiększa się zapotrzebowanie na tlen, a łożysko naczyń wieńcowych nie rozwija się

Lewokomorowa niewydolność serca

Charakteryzuje się nagle lub stopniowo rozwijającym się upośledzeniem kurczliwości lewej komory, które prowadzi do **obrzęku płuc**. Do jej przyczyn zaliczamy:

- chorobę niedokrwenną serca
- nadciśnienie tętnicze
- zapalenie mięśnia sercowego
- zaburzenia rytmu serca
- wady zastawki aorty lub mitralnej
- pierwotne choroby mięśnia sercowego np. amyloidoza

10. Patologia serca

Patogeneza

Kliniczne i morfologiczne objawy lewokomorowej niewydolności serca wynikają z obniżonej perfuzji obwodowej i zwiększonego ciśnienia wstecznego w krażeniu płucnym. **Obrzęk płuc** powstaje na drodze:

1. Spadek frakcji wyrzutowej serca
2. Ostry zastój krwi w lewy przedzionku i komorze oraz naczyniach krażenia płucnego
3. ↑ ciśnienia w żyłach i naczyniach włosowatych płuca
4. Przemieszczenie płynu przesięgowego z naczyń włosowatych do światła pęcherzyków płucnych

Morfologia

Serce	<p>Makroskopowo obraz zmian zależy od czynnika etiologicznego niewydolności:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ przerost i poszerzenie lewej komory (z wyjątkiem kardiomiopatii rozstrzeniowej i zwężenia zastawki mitralnej)▪ poszerzenie lewego przedzionka (wskutek niewydolności zastawki mitralnej) <p>Mikroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none">• przerost miocytów• włóknienie śródmiąższowe• nałożenie zmian, które przyczyniły się do niewydolności (np. ognisko zawału)
Płuca	<p>Makroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none">▪ powiększone i ciężkie, ale nie jest twarde▪ sinoczerwone/rdzawe (podbarwione krwią)▪ ciasnowate w dotyku▪ na przekroju zlewające się pienisto-krwistym płynem <p>Mikroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none">• obrzek płuc – pęcherzyki płucne wypełnione płynem• poszerzone naczynia z zalegającą krwią – do światła pęcherzyków mogą przechodzić erytrocyty (krwinkotok)• komórki wad serca – makrofagi obładowane złogami hemosyderyny, powstają wskutek fagocytozy wynaczynionych do światła pęcherzyka czerwonych krwinek

Przebieg kliniczny

- duszność wysiłkowa
- *orthopnoe* – duszność w pozycji leżącej, ustępująca po zmianie pozycji na siedzącą lub stojącą, pacjenci często śpią z licznymi poduszkami pod głową. Jest spowodowana wzrostem ilości krwi żylnej w klatce piersiowej z kończyn dolnych i uniesieniem przepony podczas leżenia.
- napadowa duszność nocna
- kaszel suchy lub z odkrtuszaniem pienistej wydzieliny (gdy występuje obrzęk płuc)
- powiększenie serca
- tachykardia
- migotanie przedzionków → zwiększone ryzyko formowania skrzesplin → udar, zawał
- ↓ rzutu serca aktywuje układ RAA, co zwiększa ciśnienie i objętość wewnętrznczyniową
- ↓ perfuzji nerki → azotemia przednerkowa
- encefalopatia hipoksemiczna (otępienie, drażliwość, zaburzenia poznawcze, niepokój i śpiączka)
- osłuchowo: trzeci szmer sercowy i rzężenia drobnobąkowe u podstawy płuc
- w RTG – linie B Kereleya – obraz obrzęku przegród międzymałpuchowych płuc

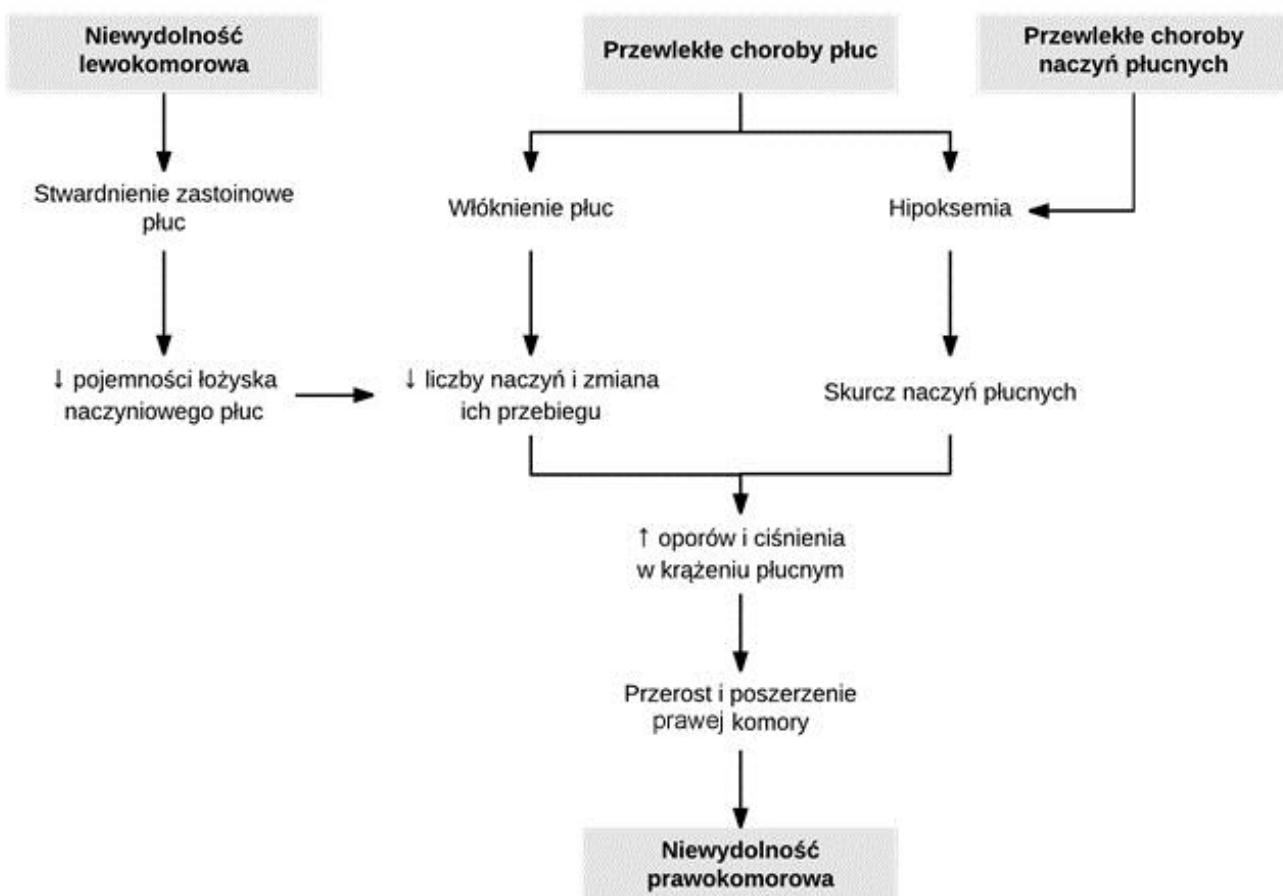
Do następstw niewydolności lewokomorowej zaliczamy **obrzek płuc** i **stwardnienie zastoinowe płuc**.

Niewydolność prawokomorowa serca

Charakteryzuje się nagłym lub stopniowym upośledzeniem kurczliwości prawej komory serca. Do jej przyczyn zaliczamy:

- niewydolność lewej komory – najczęściej, każdy wzrost ciśnienia w krażeniu płucnym powoduje zwiększone obciążenie prawej komory
- nadciśnienie płucne
- zator jeździec pnia płucnego
- wady wrodzone serca z przeciekiem lewo→prawo
- przewlekłe choroby tkanki płucnej
 - choroby obturacyjne
 - przewlekłe zapalenie oskrzeli
 - astma oskrzelowa
 - rozedma
 - rozstrzenie oskrzeli
 - pylica
 - mukowiscydoza
- choroby zastawki pnia płucnego i trójdzielnej

Patogeneza



Morfologia

Wątroba i układ wrotny	<p>Makroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wątroba powiększona i ciężka (hepatomegalia zastoinowa) ▪ na przekroju obraz wątroby muszkatołowej – przekrwione (czerwone) centralne części zrazików z obwodowym stłuszczeniem (żółte) <p>Mikroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrwienie centralnych części zrazików • stłuszczenie • martwica krwotoczna przy ciężkich niedotlenieniach • włóknienie miąższu wątroby (marskość sercowa)
Jama opłucnowa, osierdziowa i otrzewnowa	<p>Makroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ płyn przesiękowy obecny w jamach ciała ▪ wodobrzusze, tamponada serca, niedodma <p>Mikroskopowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • przesięk jest surowiczy, ubogokomórkowy i pozbawiony komórek zapalnych
Tkanka podskórna	Obrzęki tkanki podskórnej (<i>ascites</i>)
Śledziona	Powiekszona, przekrwiona i obrzęknięta
Jelita	Przekrwienie i obrzęk ścian jelit

Przebieg kliniczny

W odróżnieniu od niewydolności lewokomorowej rzadko zdarzają się zaburzenia związane z oddychaniem. Zamiast tego manifestacja choroby związana jest z zastojem w układowym i wrotnym krążeniu żylnym:

- **serce płucne** – przerost i/lub poszerzenie prawej komory z jej niewydolnością lub bez tej patologii. Powstaje w następstwie nadciśnienia płucnego wywołanego przez choroby tkanki płucnej lub naczyń płucnych.
- obrzękami tkanki podskórnej
- obrzękami kostek i goleni (u osób chodzących), okolicy krzyżowo-lędźwiowej (u osób leżących) i niekiedy całego ciała (tzw. puchliny)
- brak łaknienia, nudności i zaparcia związane z zastojem żylnym w błonie śluzowej żołądka i jelit
- płyn przesiękowy w jamach ciała (tamponada serca, niedodma, wodobrzusze)
- sinica
- kwasica

10.2 Choroba niedokrwienienna serca (ChNS)

ChNS stanowi grupę związanych ze sobą zespołów chorobowych wynikających z niedokrwienia mięśnia sercowego – tzw. zespoły wieńcowe, do których zaliczamy:

- **dławicę piersiową**
- **nagłą śmierć sercową**
- **zawał mięśnia sercowego**
- **przewlekłą chorobę niedokrwienienną mięśnia sercowego**

Do ostrych zespołów sercowych zaliczamy: dławicę piersiową, nagłą śmierć sercową i zawał serca.

Patogeneza

W patogenezie ChNS zasadniczą rolę odgrywa drastyczne ograniczenie przepływu wieńcowego wobec zapotrzebowania mięśnia sercowego. Do przyczyn ChNS zaliczamy:

- **Choroby tętnic wieńcowych**
 - miażdzyca – ponad 90% przypadków ChNS jest spowodowana zmniejszeniem światła tętnic wieńcowych wtórnym do miażdżycy. Zmiany najczęściej lokalizują się w gałęzi okalającej i międzykomorowej przedniej t. wieńcowej lewej oraz na całej długości t. wieńcowej prawej. Aby pacjent był objawowy, powierzchnia przekroju przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej musi być zwężona o 70%, tzw. zwężenie krytyczne.
 - skurcz naczyń
 - zapalenia (np. guzkowe zapalenie tętnic)
- **Zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen**
 - tachykardia – dodatkowo skrócenie czasu rozkurczu, w którym odbywa się efektywny przepływ wieńcowy
 - nadciśnienie tętnicze
 - przerost mięśnia sercowego
- **Niedotlenienie**
 - obniżenie zdolności transportu tlenu (anemia, zatrucie tlenkiem węgla)
 - samicze wady serca
 - przewlekłe choroby tkanki płucnej
 - zmniejszenie ilości krwi krążącej (niedociśnienie, wstrząs)
- **Wzmożoną krzeplliwość krwi** – możliwość formowania zakrzepów

Współistnienie zakrzepicy z pękniętą blaszką miażdżycową często powoduje ostry zespół wieńcowy.

Czynniki ryzyka ChNS:

- palenie tytoniu
- dieta bogata w tłuszcze
- otyłość
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- osiadły i stresujący tryb życia

Dusznica bolesna (dławica piersiowa)

Okresowy ból w klatce piersiowej spowodowany przemijającym, odwracalnym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Ból jest prawdopodobnie wywołany przez związany z niedokrwieniem wyrzut adenozyny, bradykininy oraz innych substancji stymulujących włókna czuciowe dośrodkowe. Wyróżniamy trzy warianty dusznicy bolesnej:

1. Typowa lub stabilna dusznica bolesna

Epizodyczny, przewidywalny ból w klatce piersiowej, związany z wysiłkiem fizycznym lub inną formą zwiększenia zapotrzebowania na tlen (np. tachykardią). Klasycznie ból jest opisywany, jako gniotący lub ściskający ból zamostkowy, który może promieniować do lewego ramienia lub żuchwy. Ból ustępuje w spoczynku lub po podaniu leków, np. nitrogliceryny

2. Dusznica Prinzmetała lub dusznica odmienna

Pojawia się w spoczynku i jest spowodowana skurczem tętnic wieńcowych. Skurcz ten zazwyczaj pojawia się w okolicy blaszki miażdżycowej, ale może dotyczyć również niezmienionego odcinka naczynia. Dusznica Prinzmetała dobrze odpowiada na leczenie.

3. Dusznica niestabilna (dławica przedzawałowa)

Napady bólu pojawiają się częściej – przy małym wysiłku, a nawet w spoczynku. Jest związana z nagłymi zmianami blaszki miażdżycowej (pęknięcie, krwotok, zakrzepica), co skutkuje niecałkowitym zamknięciem naczynia wieńcowego. W 20% stan ten poprzedza zawał serca.

Zawał mięśnia sercowego

Ogniskowa martwica mięśnia sercowego spowodowana przedłużonym ciężkim niedotlenieniem.

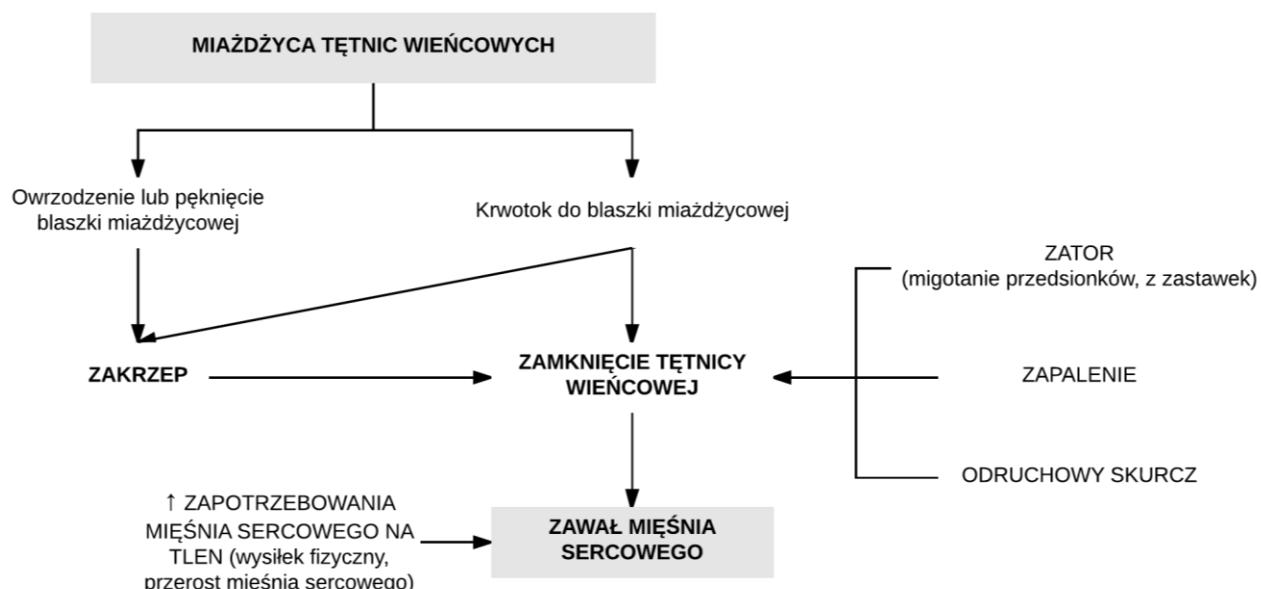
Do czynników ryzyka zawału zaliczamy:

- płeć – zawały częściej występują u mężczyzn, choć u kobiet po menopauzie ryzyko pojawienia się zawału jest takie samo jak u mężczyzn
- wiek – ryzyko rośnie wraz z wiekiem, 45% zawałów występuje po 65. roku życia
- miażdżycę i czynniki predyspozycji jej rozwoju
 - hiperlipidemia (zwłaszcza hipercholesterolemia)
 - nadciśnienie tętnicze
 - cukrzyca
 - palenie papierosów

Patogeneza

Zawał serca może być spowodowany (pogrubione stanowią 90% przypadków):

- **zakrzepicą tętnic wieńcowych** – najczęstsza przyczyna zawałów
- **nagłymi zmianami blaszki miażdżycowej** (szczeliny, krwotoki, rozerwanie)
- zatorem – skrzespliny przyścienne powstające w migotaniu przedsionków lub zakrzepy na zastawkach serca
- skurczem tętnic wieńcowych
- zmianami patologicznymi w drobnych odgałęzieniach tętnic wieńcowych, np.:
 - zapalenia naczyń
 - amyloidoza
 - anemia sierpowata
- ciężkim układowym niedociśnieniem
- krytycznym zwiększeniem zapotrzebowania na tlen, np.:
 - przerost mięśnia sercowego
 - nadciśnienie tętnicze



Typy zawałów

Lokalizacja, rozmiar i cechy morfologiczne zawału mięśnia sercowego zależą od:

A. Wielkości i zakresu dystrybucji zajętego naczynia

Tętnica	Gałędź	% blaszek miażdżycowych	Zakres unaczynienia / lokalizacja zawału
T. wieńcowa lewa (LCA)	Miedzykomorowa przednia (LAD)	40-50%	Przednia ściana lewej komory, przednie 2/3 przegrody międzykomorowej, koniuszek
	Okalająca lewa (LCX)	15-20%	Boczna ściana lewej komory
	Miedzykomorowa tylna* (PDA)	Rzadko	Tylna ściana lewej komory, tylna 1/3 przegrody międzykomorowej
T. wieńcowa prawa (RCA)	-	30-40%	Duży obszar prawej komory

*- gałąź miedzykomorowa tylna może być odgałęzieniem RCA (90% przypadków) lub LCX (10%).

B. Stanu krążenia obocznego

Nagle zamknięcie światła naczynia może uniemożliwić rozwój prawidłowego krążenia obocznego między tętnicami wieńcowymi.

C. Czasu trwania zamknięcia tętnicy wieńcowej

Zatrzymanie ukrwienia mięśnia sercowego rozpoczyna zaburzenia czynnościowe, biochemiczne oraz morfologiczne:

- **zmiany wczesne (odwracalne)**
 - zatrzymanie glikolizy tlenowej → spadek ilości ATP i nagromadzenie w miocytach szkodliwych produktów metabolizmu, np. kwasu mleковego
 - osłabienie kurczliwości i relaksacja miocytów
 - wyczerpanie zasobów glikogenu
 - obrzmienie mitochondriów
- **zmiany nieodwracalne** – powstają po 20-40 minutach od początku niedokrwienia
 - śmierć miocytów
 - martwica skrzepowa

D. Aktualnego zapotrzebowania metaboliczne mięśnia sercowego

W zależności od grubości ściany serca objętej zawałem wyróżnia się:

- **zawał podwsierdziowy** – obejmuje wsierdzie wraz z przylegającym mięśniem (do 1/3 grubości ściany serca). Ten obszar jest szczególnie podatny na niedokrwienie, ponieważ jest unaczyniony przez gałęzie końcowe naczyń wieńcowych i jest pod wpływem wysokiego ciśnienia śródściennego, dodatkowo utrudniającego napływ krwi. Najczęstsze przyczyny zawału podwsierdziowego:
 - ✓ przemijające niedobory w dostawie tlenu (niskie ciśnienie, anemia, choroby płuc)
 - ✓ zwiększone zapotrzebowanie serca na tlen
 - ✓ niekiedy rozpuszczenie zakrzepu, który zamyka światło naczynia, przed rozwojem zawału pełnościennego
- **zawał pełnościenny** – obejmuje całą grubość ściany serca, tj. wsierdzie, mięsień sercowy oraz nasierdzie
- **mikrozawały** – występują przy zamknięciach drobnych naczyń. Mogą być spowodowane przez zapalenia naczyń, zatory z zastawek serca, skurczem naczyń wskutek podwyższonego stężenia katecholamin, nadużywaniem kokainy.

Morfologia

Czas	Obraz makroskopowy	Obraz mikroskopowy
Zmiany odwracalne		
0-1,5h	Bez zmian	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez zmian ▪ Submikroskopowo: rozkurcz miofibrbyli, utrata glikogenu, obrzęk mitochondriów
Zmiany nieodwracalne		
0,5-4h	Bez zmian	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez zmian lub faliste włókna mięśniowe na brzegu ogniska zawału ▪ Submikroskopowo: fragmentacja sarkolemmy i bezpostaciowe złogi mitochondrialne
4-12h	Czasami ciemne nakrapianie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wczesna martwica skrzepowa, obrzęki, krwotoki
12-24h	Ciemne nakrapianie (ciemnoniebieskie przebarwienie przez zastój krwi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postępująca martwica skrzepowa, pyknotyczne jądra, kwasochłonna cytoplazma, węzły skurczu na obrzeżu zawału, początek nacieku z neutrofilów
1-3 dni	Nakrapianie z żółto zabarwionym centralnym obszarem zawału	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Martwica skrzepowa wraz z utratą jader i poprzecznego prążkowania, śródmiąższowy naciek z neutrofilów ▪ Najbardziej nasilony naciek zapalny
3-7 dni	W centralnej części żółty, na obrzeżu przekrwiony	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Początek rozpadu martwych włókien mięśniowych i umierania neutrofilów, ▪ Wczesna fagocytoza martwych komórek przez makrofagi zlokalizowana na brzegu zawału z wytworzeniem zapalenia
7-10 dni	Intensywnie żółty, miękki, z czerwonym marginesem na obwodzie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyraźna fagocytoza martwych komórek, ▪ Początek formowania ziarniny zapalnej na obwodzie (zawał uzdrawia się od granicy do centrum)
10-14 dni	Szare obkurczone granice zawału	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dobrze wykształcona ziarnina z nowymi naczyniami i włóknieniem
2-8 tyg.	Szarobiała blizna, rozciągająca się od granicy do rdzenia zawału	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwiększone włóknienie i zmniejszenie liczby komórek
>2 miesięcy	W pełni wykształcona blizna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zbita blizna włóknista

Dodatkowym barwieniem na zawał serca jest barwienie metodą van Gieson.**Przebieg kliniczny**

- Silny, dławicowy ból zamostkowy, który może promieniować do żuchwy, nadbrzusza i lewego barku. Trwa kilka godzin i nie ustępuje po nitroglicerynie lub w spoczynku. U starszych ludzi lub osób z zaawansowaną cukrzycą bóle zawałowe mogą być „nieme”, jest to spowodowane postępującą neuropatią.
- Kołatanie serca, tępno szybkie i słabo wypełnione
- Osłabienie, zawroty głowy i nudności
- Nadmierna potliwość
- Duszności – spowodowane obrzękiem płuc
- **Zaburzenia w EKG** – zawały STEMI (ze zmianami w obrębie załamka Q, odcinka ST i odwróceniem załamka T) lub NSTEMI (bez zmian w EKG).

Diagnostyka laboratoryjna zawału mięśnia sercowego opiera się na pomiarze stężenia w surowicy krwi makrocząsteczek, które wyciekły z uszkodzonych kardiomiocytów, należą do nich:

Enzym	Początek ↑ stężenia	Max. stężenie	Powrót do wartości normy
Troponiny (TnT, TnI)	2-4 h	48h	7-10 dni
Kinaza keratynonowa (CK-MB)	4 h	24-48 h	48-72 h
Mioglobina	2-3 h	8-12 h	24 h
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH ₁)	18-24 h	48 h	7 dni

Powikłania zawału mięśnia sercowego

- **Zaburzenia rytmu serca**
- **Dysfunkcja mięśnia brodawkowego**
- **Zaburzenia kurczliwości serca → postępująca zastoinowa niewydolność serca**
- **Pęknięcie mięśnia sercowego** (najczęściej między 4-5 dniem zawału)
 - Pęknięcie wolnej ściany lewej komory → nagromadzenie krwi w worku osierdziowym → **tamponada serca** → utrudnienie rozkurczu i dopływu krwi żylnej do serca → **zgon**
 - **Pęknięcie mięśnia brodawkowego** → niedomykalność zastawki mitralnej → ostra niewydolność lewokomorowa → zgon
 - **Pęknięcie przegrody międzykomorowej** → przeciek z lewej na prawą stronę serca → przeciążenie prawej komory → ostra niewydolność prawokomorowa → zgon
- **Zakrzep przyścienny** – ryzyko oderwania zakrzepu i zatoru
- **Zawał prawej komory**
- **Poszerzenie komory**
- **Tętniak serca**
- **Włóknikowe zapalenie osierdzia**

Na zapamiętanie – powikłania zawału

D	Death	V	Valve disease
A	Arrhythmias	A	Aneurysm
R	Ruptura cordis	D	Dressler syndrome
T	Tamponade	E	Embolism
H	Heart failure	R	Reccurence



Nagła śmierć sercowa (SCD)

Nagły zgon z przyczyn sercowych, który następuje do 1 godziny od pojawiienia się objawów klinicznych. SCD występuje zwykle u osób z jawną lub utajoną chorobą serca i jest spowodowana utrwalonym zaburzeniem jego rytmu. Przyczyny SCD są odmienne dla dorosłych i dzieci:

- **Dorośli powyżej 35 roku życia**
 - **Miąźdzyca** naczyń wieńcowych i jej powikłania
- **Dzieci i młodzi dorośli**
 - **Wrodzone wady serca**
 - **Kardiomiopatia przerostowa lub rozstrzeniowa**
 - **Zapalenia mięśnia sercowego i sarkoidoza**
 - Zaburzenia układu bodźcoprzewodzącego serca
 - Wrodzone malformacje tętnic wieńcowych
 - Zespół wypadania płatka zastawki mitralnej
 - Nadciśnienie tętnicze
 - Przerost mięśnia sercowego (szczególnie młodzi sportowcy)
 - Uszkodzenia toksyczne (kokaina, amfetamina, marihuana, leki antydepresyjne)

10. Patologia serca

Bezpośrednią przyczyną SCD jest zatrzymanie krążenia w mechanizmie śmiertelnej arytmii komorowej (asystolia, migotanie komór) wskutek niedotlenienia mięśnia sercowego. Chociaż uszkodzenie niedokrwienne (jak i inne choroby) może niszczyć główne składniki układu bodźcoprzewodzącego, to większość przypadków śmiertelnej arytmii komorowej jest spowodowana niestabilnością elektryczną serca niezwiązaną z uszkodzeniem układu bodźcoprzewodzącego. U 90% pacjentów, u których wystąpił epizod nagłej śmierci sercowej **nie wykrywa się żadnych wykładników laboratoryjnych, morfologicznych, ani zmian w EKG charakterystycznych dla martwicy mięśnia sercowego** nawet, gdy u podłożu zatrzymania krążenia leżała niedokrwenna choroba serca.

10.3 Choroba nadciśnieniowa serca

Wynika z jego adaptacji do wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu obwodowym, a także płucnym. Zmianą adaptacyjną jest przerost włókien mięśniowych.

- ✓ **Nadciśnienie tętnicze** wywiera wpływ na **lewą połowę serca**.
- ✓ **Nadciśnienie płucne** wywiera wpływ na **prawą część serca – tzw. serce płucne**.

Serce w nadciśnieniu tętniczym

Rozpoznanie choroby nadciśnieniowej serca opiera się na stwierdzeniu:

1. **przerostu lewej komory u pacjenta niecierpiącego na inne choroby układu krążenia,**
2. **nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.**

Morfologia

Makroskopowo:

- przerost ściany lewej komory (grubość ściany przekracza 2 cm)
- zwiększenie wagi serca (nawet powyżej 500g)
- ściany serca są sztywne, co utrudnia wypełnianie rozkurczowe
- powiększenie lewego przedsionka
- w dugo trwającej chorobie nadciśnieniowej prowadzącej do zastoinowej niewydolności serca lewa komora jest rozstrzeniowa

Mikroskopowo:

- zwiększenie rozmiarów poprzecznych miocytów
- jądra kardiomiocytów są powiększone i hiperchromatyczne (jądra prostokątne)
- obecne włóknienie międzykomórkowe

Przebieg kliniczny

Wyrównana choroba nadciśnieniowa przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Nawet niewielkie utrzymujące się nadciśnienie rzędu 150/90 mmHg może spowodować przerost lewej komory (adaptacja do przeciążenia ciśnieniowego). Przerost ten może doprowadzić do licznych powikłań, m.in.:

- migotania przedsionków – często występuje, jako pierwszy objaw
- wystąpienia objawów ChNS
- rozstrzenia jam serca
- zastoinowej niewydolności serca
- nagłej śmierci sercowej
- uszkodzenie nerek
- udar mózgu

Serce w nadciśnieniu płucnym – serce płucne

Serce płucne jest to przerost i poszerzenie prawej strony serca spowodowane **nadciśnieniem płucnym** wynikającym z chorób w obrębie płuc.

Patogeneza

Serce płucne może powstawać nagle (ostro) lub powoli i podstępnie (przewlekłe). Do przyczyn poszczególnych typów serca płucnego zaliczamy:

Ostre serce płucne	Przewlekłe serce płucne
1) Choroby miąższu płucnego <ul style="list-style-type: none">▪ Zatorowość płucna	2) Choroby naczyń płucnych <ul style="list-style-type: none">▪ Pierwotne nadciśnienie płucne▪ Zapalenie naczyń płucnych▪ Zarastanie naczyń płucnych (radioterapia, leki, toksyczne)▪ Rozsiane mikrozatory z komórek nowotworowych
3) Zaburzenia ruchomości klatki piersiowej <ul style="list-style-type: none">▪ Kifoskolioza▪ Znaczna otyłość (zespół Pickwicka)▪ Choroby nerwowo-mięśniowe	4) Zaburzenia wywołujące skurcz naczyń płucnych <ul style="list-style-type: none">▪ Kwasica metaboliczna▪ Niedotlenienie▪ Zwężenie głównych dróg oddechowych

Poszerzenie światła i przerost prawej komory serca spowodowane niewydolnością lewokomorową lub wrodzoną wadą serca **nie odpowiadają definicji serca płucnego!!!**

Morfologia

- ✓ **Ostre serce płucne**
 - Prawa komora jest poszerzona, bez cech przerostu
 - Serce może mieć prawidłowe rozmiary
- ✓ **Przewlekłe serce płucne**
 - Przerost ścian i poszerzenie światła prawej komory i prawego przedsięionka
 - Tętnice płucne zawierają blaszki miażdżycowe

10.4 Wady wrodzone serca

Są nieprawidłowościами w budowie serca lub dużych naczyń, istniejącymi już od urodzenia.

Patogeneza

Wrodzone wady serca powstają w wyniku wadliwej embriogenezy między 3 a 8 tygodniem ciąży. Przyczyna zaburzeń jest nieznana w 90% przypadków. Spośród czynników etiologicznych wyróżniamy:

- **Czynniki środowiskowe**
 - Różyczka wrodzona
 - Cukrzyca ciężarnych
 - Uszkodzenie toksyczne (np. palenie papierosów i picie alkoholu w ciąży → FAS)
- **Czynniki genetyczne**
 - Aberracje chromosomalne (zespoły Pataua, Edwardsa, Downa, Turnera)
 - Mutacje genowe (zespół Noonan, zespół Marfanego, zespół Char, zespół di George'a)

Klasyfikacja wrodzonych wad serca

1. wady z przeciekiem z lewej strony na prawą ($L \rightarrow P$) – najczęstsze wady serca
2. wady z przeciekiem z prawej strony na lewą ($P \rightarrow L$)
3. wady utrudniające przepływ krwi

Wady serca z przeciekiem $L \rightarrow P$

Ubytek przegrody międzypredsionkowej (ASD) – ubytek mieści się zwykle w obrębie dołu ovalnego i jest wynikiem niecałkowitego zamknięcia połączenia między przedsionkami. Wyróżniamy ubytki przegrody wtórnej (90% przypadków), przegrody pierwotnej (5%) oraz przegrody zatoki żylnej (5%).

Ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) – najczęstsza wada serca. 90% ubytków lokalizuje się w rejonie błoniastym przegrody. Małe zmiany typu VSD mogą samoistnie się zamykać.

Ubytek w przegrodzie przedsionkowo-komorowej (AVSD) – często współwystępuje z zespołem Downa.

Przetrwały przewód tętniczy (PDA) – zachowana drożność przewodu tętniczego, który stanowi płodowe połączenie między aortą a pniem płucnym lub lewą tętnicą płucną. Przewód umożliwia przepływ utlenowanej krwi przez łożysko z pominięciem płuc. Fizjologicznie zamyka się on w przeciągu pierwszych miesięcy życia pozamacicznego. Pozostałością po nim jest **więzadło tętnicze**. Zamknięcie przewodu może być opóźnione lub zatrzymane u noworodków z niedotlenieniem. Zwykle są to wady izolowane.

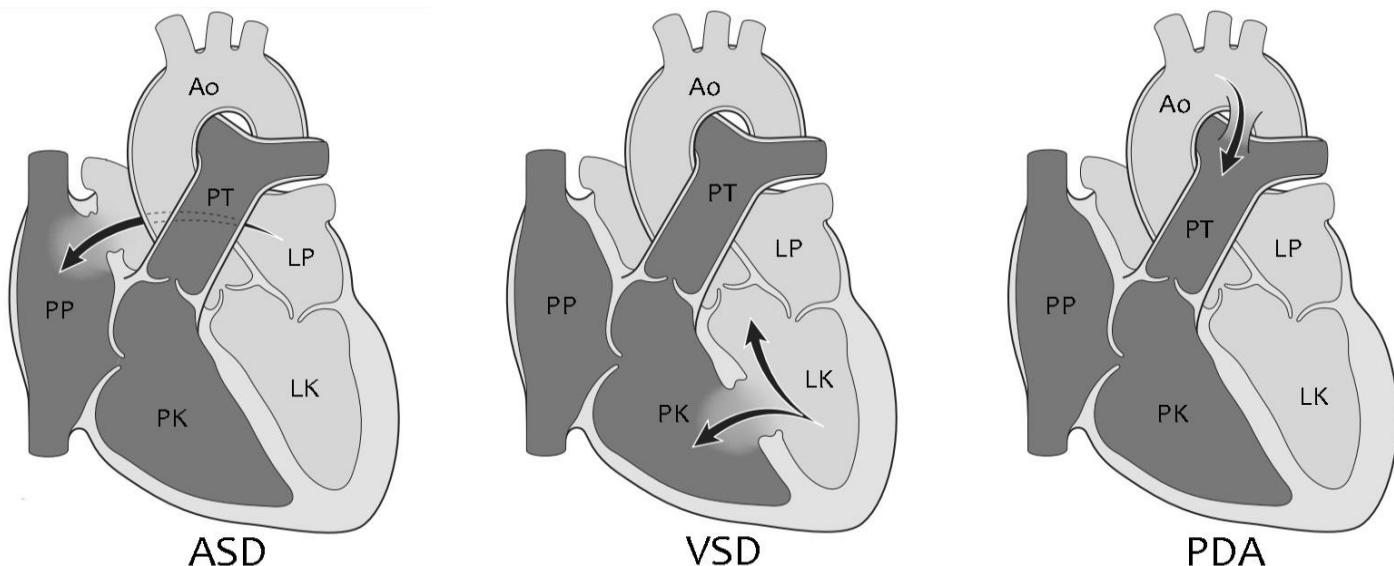
Przebieg kliniczny

Zwiększenie ilości krwi w krążeniu płucnym \rightarrow ciśnieniowe i objętościowe przeciążenie prawego serca \rightarrow rozwój nadciśnienia płucnego \rightarrow ciśnienie w prawej komorze wtórnie przewyższa ciśnienie w lewej komorze \rightarrow odwrócenie przepływu \rightarrow rozwój późnej sinicy.

Zmiana kierunku przecieku i wprowadzenie nietutlenowanej krwi do krążenia obwodowego nazywane jest **zespołem Eisenmenger'a**.

Morfologia

Prawa połowa serca jest poszerzona, ściana PK przerośnięta, a pień i tętnice płucne poszerzone.



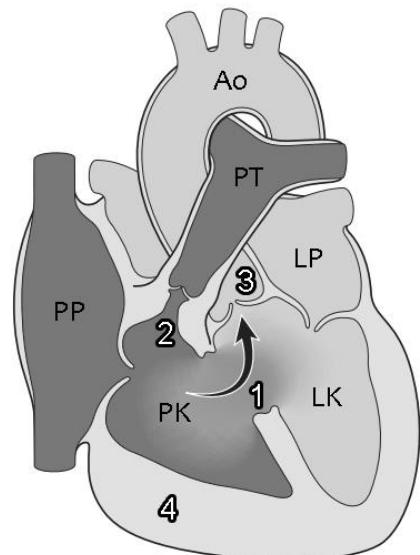
Wady serca z przeciekiem P→L (sinicze wady serca)

Tetralogia Fallota (TOF) – najczęstsza wrodzona sinicza wada serca, w której skład wchodzą:

1. ubytek przegrody międzykomorowej (VSD)
2. zwężenie ujścia pnia płucnego
3. przemieszczenie aorty w prawo nad ubytkiem (aorta jeździec)
4. przerost prawej komory

Morfologia

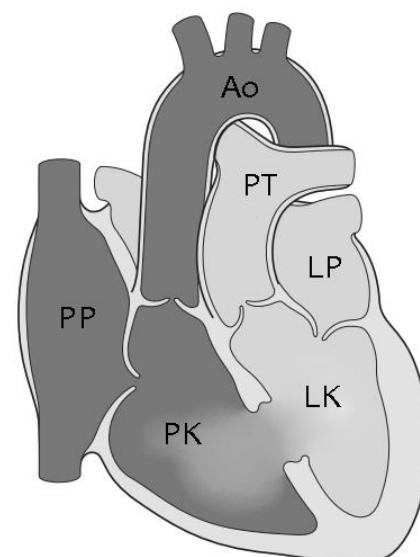
Serce jest przerośnięte i przybiera kształt buta w wyniku przerostu PK. Proksymalny odcinek aorty jest poszerzony, a pień płucny nie do końca wykształcony. Jamy lewej części serca mają prawidłowe wymiary, natomiast ściany prawej komory są znacznie przerośnięte. VSD często jest duży i obejmuje część błoniastą przegrody. Płatki zastawki aortalnej leżą tuż ponad ubytkiem w przegrodzie (**aorta jeździec**) i stanowią główne miejsce ewakuacji krwi z obu komór (**↑ przepływ krwi przez aortę, ↓ przez pień płucny**). Zwężenie drogi odpływu PK jest najczęściej spowodowane zwężeniem ujścia pnia płucnego.



Przełożenie wielkich pni tętnicznych (TGA) – nieprawidłowe połączenie pomiędzy komorami a ich naczyniowymi drogami odpływu. Defekt polegający na zaburzonym rozwoju pnia tętniczego i przegrody aortalno-płucnej powoduje, że **aorta uchodzi z prawej komory, a pień płucny z lewej**. Połączenia przedsiornkowo-komorowe są prawidłowe. Czynnościowym rezultatem tej choroby jest **całkowite oddzielenie krążenia płucnego od systemowego**. W takiej sytuacji niemożliwe jest utrzymanie życia pozamacicznego, chyba że towarzyszy jej inna wada, np. VSD (występuje w 1/3 przypadków).

Morfologia

Dochodzi do przerstu prawej komory na skutek działającego na nią ciśnienia systemowego. Z powodu niskiego oporu w krążeniu płucnym LK zanika. Niekiedy współwystępują inne wady serca, np. VSD lub PDA.



Wspólny pień tętniczy (TA)

TGA z VSD

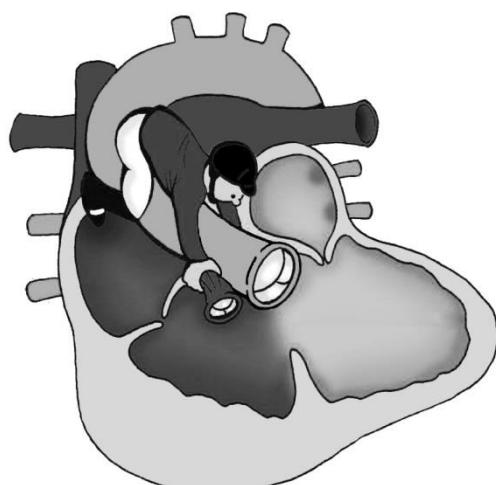
Zarośnięcie (artrezja) zastawki trójdzielnej (AT)

Całkowicie nieprawidłowe płucny spływ żylny (TAPVD)

Przebieg kliniczny wad serca z przeciekiem P→L

Nasilenie objawów zależy od stopnia zaawansowania zmian.

- wcześnie sinica
- palce pałeczkowate rąk i stóp (osteartropatia przerostowa)
- polycytemia
- ryzyko powstania zatorów skrzyżowanych
- bakteryjne zapalenia wsierdzia
- zgon



Aorta jeździec

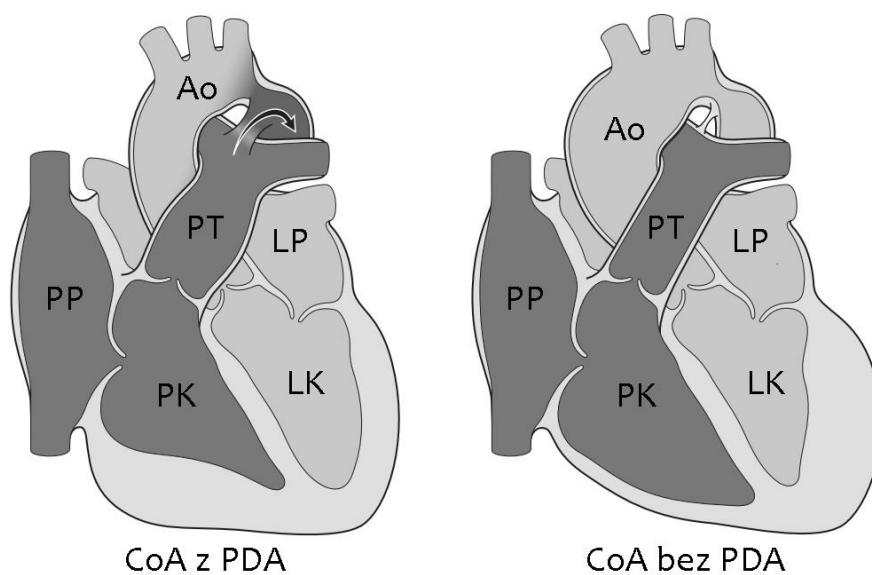
Wrodzone wady utrudniające przepływ krwi

Koarktacja aorty (CoA) – polega na odcinkowym zwężeniu tego naczynia. Częściej występuje u mężczyzn oraz u chorych z zespołem Turnera.

Morfologia

Wyróżnia się dwa typy CoA:

- **Postać niemowlęca (nadprzewodowa)** – zwężenie lokalizuje się proksymalnie od drożnego przewodu tętniczego (PDA). Pień płucny jest poszerzony z powodu zwiększonego przepływu krwi, ponieważ prawa strona serca ma za zadanie przepompowywanie krwi do narządów przez zwężony odcinek aorty. Sytuacja ta powoduje, że do dystalnego odcinka aorty, przez drożny PDA, dostaje się krew nieutlenowana. Ściana prawej komory z czasem przerasta.
- **Postać dorosła (podprzewodowa)** – zwężenie aorty stwierdza się poniżej odejścia niedrożnego przewodu tętniczego (więzadła tętniczego). Proksymalnie od zwężenia łuk aorty i jego odgałęzienia są poszerzone, a lewa komora przerośnieta



Przebieg kliniczny

Zależy od wielkości zwężenia i drożności przewodu tętniczego.

- **CoA z drożnym PDA**
 - Sinica dolnych części ciała
 - Zgon we wczesnym dzieciństwie, w przypadku braku leczenia
- **CoA z niedrożnym PDA**
 - Zwykle przebieg bezobjawowy, aż do rozpoznania w wieku dorosłym
 - Nadciśnienie w tętnicach kończyn górnych
 - Osłabione tętno i obniżone ciśnienie w tętnicach kończyn dolnych, może manifestować się chromaniem przestankowym oraz słabym ucieplaniem nóg
 - Tętniaki tętnic mózgowych
 - Krążenie oboczne przez tętnice międzyżebrowe → zanik żebra z ucisku

Zwężenie ujścia aorty

Zwężenie ujścia pnia płucnego

10. Patologia serca

Wybrane wady serca			
Niesinicze lub późnosinicze*	%	Sinicze	%
VSD	42	Tetralogia Fallota (TOF)	5
ASD	10	Przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA)	4
Zwężenie ujścia pnia płucnego	8	Wspólny pień tętniczy (TA)	1
PDA	7	Artrezja zastawki trójdzielnej (AT)	1
Koarktacja aorty (CoA)	5	Nieprawidłowy płucny spływ żylny	1
Zwężenie ujścia aorty	4		

* - do wad późnosiniczych zaliczamy VSD, ASD, PDA

** - % nie sumują się do 100% ze względu na podanie wybranych wad serca

10.5 Zapalenia wsierdzia

Klasifikacja zapaleń wsierdzia opiera się na:

- **zajętej części serca:** zapalenie zastawek, strun ścięgnistych, wsierdzia ściennego
- **obrazie morfologicznym:** zapalenie brodawkowate (polipowe), wrzodziejące, włókniste
- **etiologyi:** infekcyjne (bakteryjne, reumatyczne) lub nieinfekcyjne (marantyczne, Libmana-Sacksa)

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW)

Etiologia

- *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) – obecnie najczęstszy czynnik etiologiczny
- Paciorkowce α-hemolizujące (*Streptococcus viridans* – paciorkowce zieleniejące)
- Enterokoki i komensale jamy ustnej – tzw. grupa HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*)
- Rzadziej: grzyby (*Candida, Aspergillus*), Gram-ujemne pałeczki, chlamydie i riketsje
- W 10% przypadków zapalenie wsierdzia jest idiopatyczne (nie da się wyhodować bakterii z krwi)

Patogeneza

Czynniki predysponujące rozwój IZW:

- **Choroby serca i zastawek** (IZW może rozwinąć się na niezmienionej chorobowo zastawce)
 - wrodzone wady serca
 - reumatyczna choroba serca
 - wypadanie płatka zastawki mitralnej
 - dwupłatkowa zastawka aortalna
 - wapnienie zastawek
- **Czynniki ogólne**
 - obniżenie odporności (neutropenia, niedobory immunologiczne)
 - alkoholizm
 - cukrzyca
 - choroba nowotworowa
- **Wprowadzenie bakterii do krwi** – najważniejszy czynnik poprzedzający IZW
 - Zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne (!)
 - ✓ zaawansowana próchnica – stanowi siedlisko paciorkowców zieleniejących, przy ekstrakcji zęba bakterie mogą dostać się do krwi
 - ✓ sztuczne zastawki
 - ✓ cewnikowanie tętnicy płucnej
 - Wstrzyknięcie zakażonej treści bezpośrednio do krwi (!)
 - ✓ narkomania

10. Patologia serca

IZW jest tradycyjnie podzielone na **formę ostrą i podostrą** na podstawie czasu występowania i ciężkości objawów klinicznych.

- **Forma ostra** – burzliwa, niszcząca infekcja, często zajmująca prawidłowe, niezmienione chorobowo zastawki przez wysoce zjadliwe mikroorganizmy. Duża śmiertelność mimo leczenia.
- **Forma podostra** – spowodowana przez bakterie o małym lub średnim stopniu zjadliwości. Zajęte zostają uszkodzone części serca, np. zbliznowaciałe zastawki. Mniejsza śmiertelność, choroba dobrze odpowiada na antybiotykoterapię.

Morfologia

Najczęściej zajęte są **zastawki aortalna i mitralna** (trójdzielna u narkomanów). Na zastawkach serca widoczne są **kruche, pękate, i potencjalnie niszczące wyrośla** zawierające włókni, komórki zapalne i mikroorganizmy. Są one pojedyncze lub mnogie i mogą zajmować wiele zastawek.

Podostre IZW wykazuje mniej nasilone zniszczenie zastawek niż forma ostra. Mikroskopowo w wyroślach typowych dla podostrego IZW widoczna jest ziarnina zapalna u ich podstawy, przewlekły naciek zapalny, włóknienie oraz zwapnienia.

Przebieg kliniczny

- **Postać ostra:** gorączka, dreszcze, osłabienie i znużenie. Gdy IZW obejmuje lewe serce występują:
 - wylewy krwawe pod paznokciami
 - plamki Rotha – wybroczyny w siatkówce
 - objaw Janewaya – rumieniowane, niebolesne zmiany na skórze dłoni i stóp
 - guzki Olsera – bolesne guzki na palcach
- **Postać podostra:** brak gorączki, zmęczenie, spadek masy ciała, objawy paragrypy, splenomegalia

Następstwa i powikłania

- Zatory bakteryjne w krążeniu systemowym (śledziona, nerki, mózg)
- Zwężenie i/lub niedomykalność zastawek
- Ropne zapalenie mięśnia sercowego
- Niewydolność i kłębuszkowe zapalenie nerek

Nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia

Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (marantyczne zapalenie wsierdzia) – może występować u osób zdrowych, jednakże wiele chorób jest związanych z:

- ogólnym wyniszczeniem i osłabieniem organizmu (stąd nazwa od marazmu)
- nadkrzepliwością krwi (DIC, nadmiar estrogenów, nowotwory złośliwe – zwłaszcza gruczolakorak)
- uszkodzeniem śródblonka naczyń spowodowanym cewnikiem wewnętrzniczym

Morfologia

Zajmowane są przeważnie zastawki nieuszkodzone. Odkładają się na nich małe, zakrzepowe wyrośla złożone z włókniaka i płytek krwi. W odróżnieniu od infekcyjnego zapalenia wsierdzia, wyrośla są jałowe i nie powodują uszkodzeń.

Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa – choroba powstała w wyniku odkładanie się kompleksów immunologicznych i towarzyszącego zapalenia, u chorych z **SLE** (toczniem rumieniowatym układowym).

Morfologia

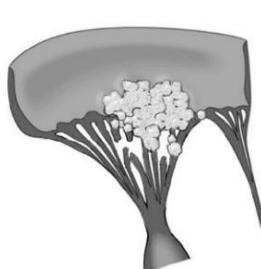
Wyrośla są sterylne i mogą pojawiać się na zastawkach, strunach ścięgnistych oraz powierzchni przedsiornków lub komór. W miejscu połączenia wyrośli z zastawką występuje martwica włóknikowa, która predysponuje do włóknienia i zniekształceń.

10. Patologia serca

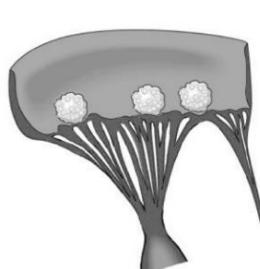
Cecha	Zapalenia wsierdzia				
	Reumatyczne	Bakterystyczne ostre	Bakterystyczne podostre	Marantyczne	Libmana-Sacksa
Przyczyna	Paciorkowce β -hemolizujące z grupy A	Posocznica – bakterie wysoko zjadliwe	Posocznica – bakterie mniej zjadliwe	Nadkrzepliwość w chorobach nowotworowych	Toczeń rumieniowy układowy (SLE)
Zajmowane zastawki	Niezmienione	Niezmienione	Uszkodzone	Niezmienione	Niezmienione
Lokalizacja	Zastawka mitralna i/lub aortalna	Zastawka mitralna i/lub aortalna	Zastawka mitralna lub trójzielna	Zastawka mitralna i aortalna	Zastawka mitralna i aortalna
Morfologia wyrośli (obrazek poniżej)	Małe, brodawkowate, zapalne wyrośla, wzdłuż linii zamknięcia płatków zastawki	Duże, nieregularne, niszczące wyrośla, mogące zajmować zastawki, struny ścięgniste lub mięsień sercowy	Mniejsze zmiany, o podobnej budowie do wyrośli w zapaleniu ostrym. Widoczna ziarnina.	Małe lub średnie, łagodne, nieniszczące zmiany wzdłuż linii zamknięcia płatków zastawek.	Małe i średnie wyrośla widoczne z każdej strony płatka. Obecna martwica włóknikowa.
Następstwa	Zwężenie i/lub niedomykalność zastawki mitralnej	Zatory bakteryjne, wady zastawek, ropne zapalenie m. sercowego	Zatory bakteryjne	Zwykle bez znaczenia	Nabyta wada serca



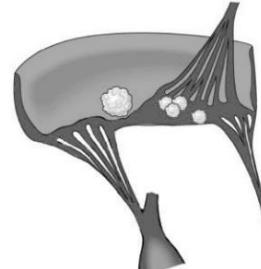
Ostra gorączka reumatyczna



Infekcyjne zapalenie wsierdzia



Marantyczne zapalenie wsierdzia



Zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa

10.6 Gorączka reumatyczna i choroba reumatyczna serca

Gorączka (choroba) reumatyczna – ostra, immunologiczna, wielonarządowa choroba zapalna, która pojawia się do 5 tygodni po przebyciu infekcji wywołanej paciorkowcem **β -hemolizujące grupy A** (*Streptococcus pyogenes* – najczęściej zapalenie gardła i skóry). Występuje najczęściej u dzieci do 15 r.ż.

Choroba reumatyczna serca – zmiany patologiczne w obrębie serca w przebiegu gorączki reumatycznej. Powoduje zapalenie wszystkich części serca i **jest jedyną przyczyną nabytego zwężenia zastawki mitralnej**, co stanowi najczęstszy jej objaw.

Patogeneza

Jest związana z **II typem nadwrażliwości**.

1. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom paciorkowców grupy A (np. **białku M**) reagują krzyżowo z antygenami gospodarza, szczególnie z białkami mięśnia sercowego i zastawek serca.
2. Uszkodzenie tkanek wskutek nadmiernej aktywacji układu dopełniacza, makrofagów oraz limfocytów T CD4+.
3. Podejrzewa się, że do rozwoju gorączki reumatycznej predysponują zaburzenia genetyczne.

Objawy rozwijają się z opóźnieniem 2-3 tygodni od początku infekcji. Jest to czas potrzebny na przygotowanie odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej.

Morfologia

Ostra gorączka reumatyczna

- **Guzki Aschoffa** – patognomoniczne ogniska zapalne występujące w chorobie reumatycznej serca. Zbudowane są z centralnie zlokalizowanej **martwicy włóknikowej**, którą otacza naciek zapalny z limfocytów i plazmocytów oraz **komórek Aniczkowa**. Guzki te występują tylko w ostrej fazie choroby (w przewlekłej bliznowaczej). Mogą lokalizować się we wszystkich trzech warstwach serca, powodując **pancarditis** (reumatyczne zapalenie całego serca), z następującymi zmianami:
 - osierdzie – wysięk włóknikowy ustępujący bez następstw,
 - śródśierdzie – rozsiane guzki Aschoffa w tkance łącznej śródmiąższowej,
 - wsierdzie i zastawki – martwica włóknikowa i nagromadzenie wzduż linii zamknięcia płatków zastawek małych, **brodawkowatych wyrośli**.
- **Komórki Aniczkowa** – powiększone i aktywowane makrofagi. Mają obfitą cytoplazmę i centralnie położone jądra z chromatyną formującą cienkie, faliste wstążki (tzw. komórki gąsienicowe).
- **Zmiany zapalne maziówka, stawów i skóry**

Przewlekła gorączka reumatyczna

Powstaje wskutek procesów gojenia w obrębie stref ostrego zapalenia. Zmiany głównie dotyczą zastawek serca.

- Guzki Aschoffa zostają zastąpione blizną włóknikową, co powoduje, że rzadko występują w przewlekłej gorączce reumatycznej
- Włóknienie, niszczenie i zniekształcenie zastawek, głównie **zastawki mitralnej**
 - pogrubienie płatków
 - pogrubienie i zrośnięcie strun ścięgnistych
 - zrośnięcie i skrócenie spoideł
- Zajęta zastawka przypomina butonierkę lub rybi ryjek i widać na niej zapalną angiogenezę

Przebieg kliniczny

Ostra gorączka reumatyczna

Objawy występują w okresie 2-3 tygodni od paciorkowcowego zapalenia gardła. Choroba głównie dotyczy dzieci, chociaż może dotykać i dorosłych. Rozpoznanie opiera się na:

- obecności wykładników serologicznych zakażenia paciorkowcowego:
 - p/ciała przeciwko streptolizynie O
 - p/ciała przeciwko DNA-zie
- wystąpieniu wyłącznie ≥ 2 dużych lub 1 dużego i ≥ 2 małych objawów z **kryteriów Jonesa**:

Objawy duże	Objawy małe
Wędrujące zapalenie dużych stawów Stawy stają się bolesne i obrzęknięte przez kilka dni, po czym spontanicznie wracają do normy	Gorączka
Guzki podskórne Niewielkie guzki, głównie na powierzchni wyprostnej koźczen	Ból stawów
Zmiany zapalne w sercu	Podwyższony poziom białek ostrej fazy (OB, CRP)
Rumień obrączkowy (brzeżny)	Wydłużony odstęp QT
Pląsawica Sydenhama (taniec św. Wita) Choroba neurologiczna, polegająca na wykonywaniu mimowolnych, bezcelowych, nagłych ruchów	

10. Patologia serca

Przewlekła gorączka reumatyczna

Powtórne infekcje paciorkowcowe zwiększą ryzyko nawrotu gorączki reumatycznej, a każde kolejne zapalenie mięśnia sercowego ma gorszy przebieg. Przewlekła choroba reumatyczna serca przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo. Wówczas objawy choroby zastawkowej zależą od tego, która zastawka lub zastawki są zajęte procesem zapalnym.

Powikłania gorączki reumatycznej

- Nabyte wady serca – gorączka reumatyczna jest jedyną przyczyną nabytego zwężenia zastawki mitralnej (70%), dodatkowo w 25% powoduje zwężenie lub niedomykalność zastawki aorty lub niedomykalność zastawki mitralnej (zastawka pnia płucnego jest prawie zawsze bez zmian)
- Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków)
- Bakteryjne zapalenie wsierdzia
- Zatorowość – w lewym przedsionku mogą powstawać zakrzepy kuliste
- Przewlekła niewydolność prawo- lub lewokomorowa (najczęściej wtórna do zaburzeń zastawek)

10.7 Nabyte wady zastawkowe

Wady zastawek mogą występować oddzielnie lub stanowić kombinację obydwu zaburzeń:

- **Zwężenie (stenoz)** jest spowodowane brakiem możliwości pełnego otworzenia się zastawki i prowadzi do utrudnienia przepływu krwi. Zwężenia są niemal zawsze spowodowane przewlekłą chorobą uszkadzającą zastawki (zwapnienia lub bliznowacenie zastawki).
- **Niedomykalność** to niecałkowite zamknięcie zastawki, które pozwala na przepływ wsteczny krwi. Może być spowodowana uszkodzeniem płatków zastawki (zapalenie wsierdzia), jak i współdziałającymi z nimi struktur, np. aorty, pierścienia mitralnego, strun ścięgnistych, mięśni brodawkowatych. Uszkodzenie takie może wystąpić nagle (pęknięcie struny ścięgnistej) lub podstępnie w wyniku przewlekłego procesu, np. bliznowacenia lub wypadania płatków zastawki.

Główne przyczyny nabytych wad zastawek serca

Zwężenie zastawki mitralnej	Zwężenie zastawki aortalnej
Bliznowacenie pozapalne (choroba reumatyczna serca)	Bliznowacenie pozapalne (choroba reumatyczna serca) Zwapniające zwężenie ujścia aorty
Niedomykalność zastawki mitralnej	Niedomykalność zastawki aortalnej
Nieprawidłowości płatków i spoideł Bliznowacenie pozapalne Infekcyjne zapalenie wsierdzia Zespół wypadania płatków zastawki mitralnej Polekowe włóknienie zastawki	Właściwe choroby zastawki Bliznowacenie pozapalne (choroba reumatyczna serca) Infekcyjne zapalenie wsierdzia
Nieprawidłowości aparatu napinającego Pęknięcie mięśnia brodawkowatego Niewydolność (włóknienie) mięśnia brodawkowatego Rozerwanie struny ścięgnistej	Choroby aorty Zwyrodniające poszerzenie aorty Zapalenie kłowe aorty Zesztywniające zapalenie kręgosłupa Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) Zespół Marfana
Nieprawidłowości lewej komory i/lub pierścienia ścięgnistego Powiększenie lewej komory (kardiomiopatia rozstrzeniowa) Zwapnienia w pierścieniu mitralnym	

Objawy kliniczne

- szmery serca, niekiedy wyczuwalne jako drgania
- pozostałe objawy zależą od typu zmienionej zastawki, zakresu uszkodzeń i szybkości ich narastania

Najczęstszą **wrodzoną wadą** aparatu zastawkowego serca jest **dwupłatkowość zastawki aorty**.

Choroba zwydrodneniowa zastawek

Termin używany do określenia zmian wpływających na integralność macierzy pozakomórkowej zastawek. Do zmian zwydrodneniowych zalicza się:

- **Zwapnienia** – mogą dotyczyć płatków (szczególnie zastawki aortalnej) lub pierścieni (w zastawce mitralnej). Zmiany są bezobjawowe, chyba że zajmują sąsiadujący układ bodźcowoprzewodzący.
- **Zmniejszoną liczbę zastawkowych fibroblastów i miofibroblastów**
- **Zmiany w macierzy pozakomórkowej** – w niektórych przypadkach zmiany dotyczą zwiększenia ilości proteoglikanów i zmniejszenie kolagenu włóknikowego oraz elastyny (zwydrodnenie śluzowe). W innych przypadkach zastawki ulegają włóknieniu i bliznowaceniu.
- **Zmiany w wytwarzaniu metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej i jej inhibitorów**

Zwapniające zwężenie ujścia aorty

Patogeneza

Przewlekłe uszkodzenie, związane z hiperlipidemią, nadciśnieniem tętniczym, zapaleniem i innymi czynnikami wiącymi się z miażdżycą tętnic.

Morfologia

Cechą charakterystyczną są czubate zwapniałe guzki zlokalizowane na zewnętrznej stronie zastawek. Wystają one w obręb zatoki Valsalvy i mechanicznie utrudniają otwarcie zastawki. Zrastanie spoideł nie jest typową cechą zwydrodneniowego zwężenia ujścia aorty, chociaż płatki mogą wtórnie ulegać włóknieniu i pogrubieniu. Dodatkowo można zaobserwować dośrodkowy przerost lewej komory serca.

Objawy kliniczne

Dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność krążenia, omdlenia. Stanowi najczęstszą przyczynę zwężenia ujścia aorty.

Śluzowate zwydrodnenie zastawki mitralnej

W zwydrodneniu tym jeden lub oba płatki zastawki mitralnej są zwiotczałe i wypadają, tzn. przemieszczają się do lewego przedionka podczas skurcza.

Patogeneza

- Pierwotne zwydrodnenie śluzowe – przyczyna nieznana, przypuszcza się, że dużą rolę odgrywa zaburzenie syntezy i przebudowy tkanki łącznej (np. zespół Marfana – mutacja genu fibryliny 1)
- Wtórne zwydrodnenie śluzowe – powstaje w wyniku uszkodzenia miofibroblastów zastawki wskutek przewlekłego działania nieprawidłowej siły hemodynamicznej

Morfologia

Makroskopowo

Balonowate uwypuklenie płatków zastawki mitralnej. Zajęte płatki są powiększone, pogrubiałe i gumowane. Struny ścięgniste mogą być wydłużone, cienkie i czasami pękają. W przypadkach pierwotnego uszkodzenia zastawki mitralnej, często współistnieje uszkodzenie zastawki trójdzielnej.

Mikroskopowo

Zmniejszenie grubości warstwy włóknistej zastawki, odpowiedzialnej za trwałość struktury płatka, wraz z powiększeniem warstwy gąbczastej spowodowanym gromadzeniem substancji śluzowej.

Objawy kliniczne

Większość pacjentów nie ma objawów. Niektórzy mogą się skarżyć na: palpitacje, duszności i atypowy ból w klatce piersiowej. Osłuchowo ostry klik śródskurczowy, spowodowany nagłym napięciem niewydolnych płatków zastawki i strun ścięgnistych podczas próby ich zamknięcia. Rzadziej szmery sercowe związane z niedomykalnością. Najczęściej przebieg jest łagodny.

10.8 Kardiomiopatie

Kardiomiopatie są pierwotnymi chorobami mięśnia sercowego. **Nie są** one następstwem choroby niedokrwiennej serca, wad zastawkowych, nadciśnienia tętniczego, wad wrodzonych serca ani chorób osierdzia. Powodują upośledzenie czynności mięśnia sercowego.

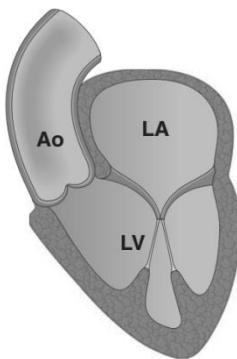
Mogą stanowić problem diagnostyczny, ponieważ po wykluczeniu wyżej wymienionych chorób, pozostaje grupa pacjentów z objawami nieprawidłowej czynności serca, właśnie spowodowanej idiopatycznymi schorzeniami bezpośrednio obejmującymi mięsień sercowy (kardiomiopatiami).

Trochę na przekór definicji powszechnie jest wyróżnianie:

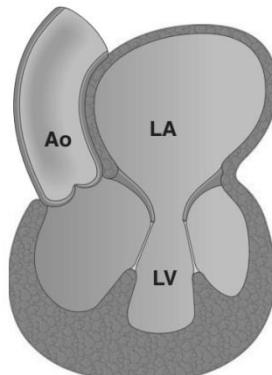
- **kardiomiopatii pierwotnych** – idiopatyczne schorzenia ograniczone do mięśnia sercowego
- **kardiomiopatii wtórnego** – choroby mięśnia sercowego o udokumentowanej etiologii
 - zapalenia mięśnia sercowego
 - zaburzenia immunologiczne (np. sarkoidoza)
 - zaburzenia metabolizmu ogólnoustrojowego (np. hemochromatoza)
 - dystrofie i zaburzenia genetyczne włókien mięśniowych

Podział kliniczno-czynnościowo-patologiczny kardiomiopatii został przedstawiony w tabeli:

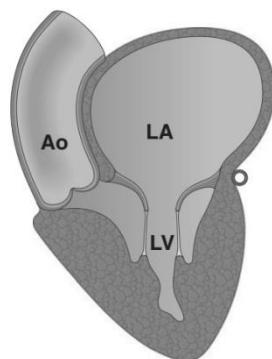
Kardiomiopatia	Rozstrzeniowa	Przerostowa	Restrykcyjna
Częstość	Najczęstsza (90%)	-	Najrzadsza
Frakcja wyrzutowa LK (norma 50-65%)	<25%	50-80%	45-90%
Mechanizm niewydolności serca	Osłabienie kurczliwości (dysfunkcja skurczowa)	Osłabienie rozkurczu (dysfunkcja rozkurczowa)	Osłabienie rozkurczu (dysfunkcja rozkurczowa)
Przyczyny kardiomiopatii wtórnego (pierwotne są idiopatyczne)	Genetyczne, alkohol, zapalenia m. sercowego, sarkoidoza, okres okołoporodowy, przewlekła anemia, hemochromatoza	Genetyczne, choroby spichrzeniowe, niemowlęta matek z cukrzycą	Amyloidoza, włóknienie w wyniku naświetlania
Diagnoza różnicowa	ChNS, wady zastawkowe, nadciśnieniowa choroba serca, wrodzone wady serca	Nadciśnieniowa choroba serca, zwężenie ujścia aorty	Zaciskające zapalenie osierdzia
Morfologia	Kardiomegalia wskutek poszerzenia jam serca i przerostu mięśniówki. Obecne ogniska włóknienia i martwicy oraz skrzepliny śródsercowe.	Znaczny przerost mięśnia sercowego bez poszerzenia światła komór, asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej, włóknienie śródmiąższowe.	Nieznaczne powiększenie komór, jamy serca nie są poszerzone, serce jest sztywne (włóknienie wsierdziowe i śródmiąższowe)



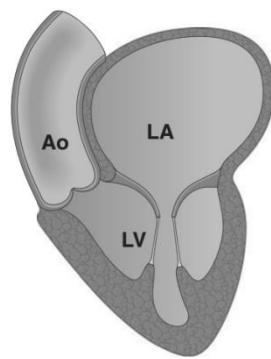
Prawidłowe serce



Kardiomiopatia rozstrzeniowa



Kardiomiopatia przerostowa



Kardiomiopatia restrykcyjna

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Poszerzenie wszystkich jam z towarzyszącym przerostem i dysfunkcją skurczową serca.

Patogeneza

Wyróżniamy pięć głównych przyczyn prowadzących do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej:

1. **Przyczyny genetyczne** (20-50% przypadków) – mutacje genów różnych białek (np. błon komórkowych, cytoskieletu, sarkomerów, błony jądrowej lub mitochondriów) powodują zaburzenia gromadzenia oraz przekazywania siły skurczu i/lub odbioru sygnałów w komórce mięśniowej.
2. **Zakażenia** – wirus Coxsackie B lub inne enterowirusy
3. **Czynniki toksyczne**
 - a. Alkohol i jego metabolity toksycznie wpływają na mięsień sercowy. Ponadto alkoholizm może powodować niedobory witaminy B i wtórnie objawy sercowe choroby beri-beri. Kardiomiopatia alkoholowa jest najczęściej rozpoznawaną przyczyną tej kardiomiopatii.
 - b. Chemioterapeutyki, kobalt, dokosubicyna
4. **Kardiomiopatia okołoporodowa** – rozwija się w końcowym okresie ciąży lub kilka tygodni po porodzie. Jej etiologia obejmuje:
 - a. nadciśnienie tętnicze związane z ciążą
 - b. cukrzycę ciężarnych
 - c. niedobory składników mineralnych
 - d. zwiększoną odpowiedź immunologiczną
5. **Przeciążenie żelazem** – spowodowane hemochromatozą lub wielokrotnym przetaczaniem krwi.
Żelazo:
 - a. pobudza produkcję reaktywnych form tlenu
 - b. może mieć negatywny wpływ na metalozależne układy enzymatyczne

Morfologia

Makroskopowo serce jest wiotkie i powiększone głównie w wyniku **poszerzenia wszystkich jam serca** lub **przerostu mięśnia sercowego**. Często widoczna skrzelina przyścienna.

Mikroskopowo:

- miocyty są przerośnięte, osłabione, rozciągnięte i nieregularne, a ich jądra powiększone
- włóknienie śródmięjszowe i wsierdzia
- martwica niedokrwienienna
- przy przeciążeniu żelazem złogi hemosyderyny można wybarwiać za pomocą **błękitu pruskiego**

Cechy kliniczne

Kardiomiopatia rozstrzeniowa najczęściej jest rozpoznawana między 20 a 50 rokiem życia. Objawia się:

- niewydolnością serca
- dusznością
- łatwą męczliwośćią i obniżeniem tolerancji wysiłku
- obniżeniem frakcji wyrzutowej serca (<25%) – **dysfunkcją skurczową (!)**

Do powikłań zaliczamy:

- ✓ wtórną niedomykalność zastawki mitralnej
- ✓ zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsiornków)
- ✓ zatorowość – ryzyko udaru

Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest **wskazaniem do przeszczepu serca** lub wszczepienia stymulatora.

10. Patologia serca

Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa

Choroba mięśnia sercowego, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, spowodowana mutacjami genów kodujących białka wchodzące w interakcje z desmosomami mięśnia sercowego. Objawia się niewydolnością prawokomorową oraz zaburzeniami rytmu mogącymi prowadzić do nagłej śmierci sercowej.

Morfologia

Ściana prawej komory jest cienka, z powodu zastąpienia tkanki mięśniowej tkanką tłuszczową oraz włóknistą.

Kardiomiopatia przerostowa

Manifestuje się upośledzeniem rozkurczu w następstwie przerostu lewej komory, który dotyczy częściej górnej części przegrody międzykomorowej niż wolnej ściany komory.

Patogeneza

Kardiomiopatia przerostowa jest spowodowana **czynnikami genetycznymi**

1. Mutacje genów kodujących jedno z białek aparatu kurczliwego serca (sarkomeru), najczęściej łańcucha ciężkiego β -miozyny, białka C wiążącego miozynę i troponiny T. Mutacje prowadzą do zwiększenia aktywności miofilamentów mięśnia sercowego, co daje typowy dla kardiomiopatii przerostowej obraz zwiększenia kurczliwości miocytów (**hiperkinetyczna aktywność skurczowa mięśnia sercowego**).
2. Choroby spichrzeniowe
3. Dzieci matek z cukrzycą

Morfologia

Makroskopowo:

- Przerost mięśnia sercowego bez poszerzenia światła komór – przerost obejmuje głównie górną część przegrody międzykomorowej. **Asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej** jest klasycznym objawem kardiomiopatii przerostowej i polega na dysproporcji między pogrubiałą przegrodą międzykomorową a niezmienioną wolną ścianą lewej komory.
- Światło komory przybiera kształt banana (z powodu uwypuklania się przerośniętej przegrody)
- Zgrubienia wsierdzia i pogrubienia płatka przedniego zastawki mitralnej mogą powodować zwężenie drogi odpływu z lewej komory i dysfunkcję skurczową (występuje w 1/3 przypadków)

Mikroskopowo:

- Przerost i przypadkowy układ miocytów
- Włóknienie śródmiąższowe

Cechy kliniczne

Kardiomiopatia przerostowa najczęściej dotyczy sportowców oraz osób w okresie pobudzonego wzrostu następującego po dojrzewaniu. Dochodzi w niej do **zmniejszenia objętości wyrzutowej serca** wskutek zaburzenia wypełniania rozkurczowego i zmniejszenia światła lewej komory. W dodatku może powstać dysfunkcja skurczowa w wyniku zwężenia odpływu z lewej komory (1/3 przypadków). Zmniejszony rzut serca i wtórne nadciśnienie płucne są odpowiedzialne za rozwój objawów klinicznych:

- duszność wysiłkowa
- bóle dławicowe wynikające z niedokrwienia mięśnia sercowego
- kołatania serca
- zawroty głowy, omdlenia

Do powikłań kardiomiopatii przerostowej zaliczamy: zaburzenia rytmu (migotanie przedsionków), zatorowość układową, infekcyjne zapalenie wsierdzia, niewydolność serca i nagłą śmierć sercową.

Kardiomiopatia restrykcyjna

Objawia się pierwotnym upośledzeniem rozkurczu w następstwie włóknienia mięśnia sercowego. Ponieważ funkcja skurczowa lewej komory zazwyczaj pozostaje prawidłowa, może przypominać zaciskające zapalenie osierdzia.

Patogeneza

Może być idiopatyczna lub spowodowana przez choroby układowe dotykające mięsień sercowy, np.:

- **Amyloidoza** – amyloidoza serca może wystąpić jako jeden z obrazów choroby układowej lub ograniczonej do serca, np. amyloidoza starca serca, w której dochodzi do odkładania się prawidłowych lub zmienionych form transtyretyny, co powoduje rozwój kardiomiopatii.
- **Włóknienie endomiokardialne** – włóknienie wsierdzia komór, warstwy podwsierdziowej mięśnia sercowego oraz zastawki trójdzielnej i mitralnej. Tkanka włóknista zmniejsza objętość oraz podatność zajętej komory, co prowadzi do powstania restrykcji. Najczęstsza postać kardiomiopatii restrykcyjnej.
- **Zapalenie wsierdzia Loefflera** – mikroskopowo widoczna eozynofilia, martwica wsierdzia i warstwy podwsierdziowej mięśnia sercowego, włóknienie oraz zakrzepy przyścienne.
- **Fibroelastoza wsierdzia** – rzadka choroba o nieznanej przyczynie, charakteryzująca się ogniskowym lub rozlanym zgrubieniem i włóknieniem wsierdzia z wyraźnym pomnożeniem elementów sprząstnych. Występuje zwykle w lewej komorze, prowadząc do jej poszerzenia. Najczęściej występuje w pierwszych dwóch latach życia. Nieleczona prowadzi do zgonu.

Morfologia

Makroskopowo:

- Komory serca są normalnych rozmiarów lub nieco powiększone
- Jamy serca są nieposzerzone (w ciężkich przypadkach przedsiorniki mają poszerzone światło)
- Mięsień sercowy jest sztywny

Mikroskopowo:

- Włóknienie śródmiąższowe

10.9 Zapalenia mięśnia sercowego (ZMS)

Zróżnicowana grupa jednostek klinicznych, w których drobnoustroje i/lub proces zapalny **pierwotnie zajmują mięsień sercowy, prowadząc do jego uszkodzenia**. ZMS należy różnicować z chorobami, w których proces zapalny jest wtórny do uszkodzenia mięśnia sercowego, np. z ChNS.

Patogeneza

ZMS może być spowodowane (podkreślono najczęstsze czynniki etiologiczne):

- **Zakażeniem infekcyjnym**
 - Wirusowe – parwowirus B19, HHV-6, Coxsackie A i B, CMV, HIV, wirus grypy, adenowirusy
 - Bakteryjne – *Borrelia burgdorferi*, prątek gruźlicy, pneumokoki, gronkowce, *Haemophilus*, *Salmonella*, *Legionella*
 - Grzybicze – *Candida*
 - Paszytne – *Toxoplasma gondii*, świdrowiec amerykański, pełzak czerwonki, włosień kręty
- **Uszkodzeniem autoimmunologicznym**
 - Toczeń rumieniowy układowy (SLE)
 - Zapalenie wielomięśniowe
- **Lekami i substancjami toksycznymi**
- **Czynnikami innymi** – idiopatyczne, sarkoidoza, zapalenie olbrzymiokomórkowe

10. Patologia serca

Patomechanizm ZMS w infekcji wirusowej może być związany z:

1. Odpowiedzią immunologiczną skierowaną przeciwko komórkom zakażonym wirusem
2. Bezpośrednim uszkodzeniem cytoskieletu komórek przez wirusa
3. Wyzwolenie reakcji krzyżowej przez wirusa z białkami, np. łańcuchem ciężkim miozyny

Morfologia

Makroskopowo:

- W ostrym ZMS serce może być normalnych rozmiarów lub poszerzone.
- W zaawansowanym ZMS serce jest wiotkie, z ogniskami bladymi i krvotocznymi, może pojawić się zakrzep przyścienny

Mikroskopowo:

- W ostre fazie ZMS widoczny obrzęk, śródmięążsowy naciek zapalny i uszkodzenie miocytów.
- Jeżeli pacjent przeżył ostrą fazę ZMS zmiany mogą się cofać bez następstw lub goić przez włóknienie.
- W olbrzymiomiokomórkowym ZMS naciek zapalny zawiera wielojądrowe komórki olbrzymie, dodatkowo obecna rozlana martwica tkanek. Ten typ zapalenia rokuje źle.

Przebieg kliniczny

Choroba posiada zróżnicowany obraz kliniczny. Może przebiegać bezobjawowo lub powodować groźne objawy kliniczne i powikłania.

- Duszność
- Ból w klatce piersiowej
- Kołatanie serca
- Gorączka
- Niewydolność serca
- Zaburzenia rytmu
- Nagła śmierć

Markerami ZMS używanymi w diagnostyce są: CK-MB oraz troponiny.

10.10 Choroby osierdzia

Choroby osierdzia obejmują zmiany zapalne i wysiękowe prowadzące czasami do włóknienia powodujące zaciskanie mięśnia sercowego. Izolowana choroba osierdzia jest niespotykana, a zmiany w osierdziu są wtórne do procesów patologicznych zachodzących w sercu, otaczających strukturach oraz do zaburzeń układowych.

Zapalenia osierdzia

Pierwotne (rzadziej) lub wtórne (częściej) zapalenia blaszek osierdzia, któremu towarzyszy gromadzenie się płynu w worku osierdziowym.

Patogeneza

- **Pierwotne zapalenia osierdzia**
 - czynniki infekcyjne (wirusy, bakterie ropotwórcze, prątki gruźlicy, grzyby, pasożyty)
- **Wtórne zapalenia osierdzia**
 - czynniki immunologiczne (gorączka reumatyczna, toczeń układowy, skleroderma, po operacjach serca, polekowa)
 - różne (zawał mięśnia sercowego, mocznica – najczęstsza choroba układowa związana z zapaleniem osierdzia, nowotwory, urazy, naświetlania, procesy patologiczne w narządach klatki piersiowej np. zapalenie płuc lub opłucnej)

10. Patologia serca

Morfologia

Pod względem obrazu patomorfologicznego zapalenia osierdzia najczęściej przybierają postać zapaleń **wysiękowych** i związanych z ich gojeniem **wytwórczych**. Wyróżniamy typy zapaleń osierdzia:

- **Surowicze** – występuje w przebiegu chorób nieinfekcyjnych, takich jak: gorączka reumatyczna, toczeń układowy, skleroderma, rozsiew nowotworowy, mocznica. Zejście procesu zapalnego związane jest z powstaniem zrostów.
- **Surowiczo-włóknikowe lub włóknikowe** – najczęstsza postać zapalenia osierdzia. Występuje u pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem osierdzia lub mocznicą. Charakteryzuje się wysiękiem włóknikowym, który nadaje powierzchni osierdzia kosmaty i nieregularny wygląd – tzw. „serce kosmate” lub „bread and butter pericarditis”.
- **Ropne** – występuje u pacjentów z ostrym bakteryjnym zapaleniem osierdzia.
- **Krwotoczne** – wtórne do zaawansowanej gruźlicy albo do przerzutów nowotworowych. Cechuje się dużym, kosmatym, włóknistym i krwotocznym wysiękiem. W obrębie osierdzia mogą być widoczne nieregularne narośla nowotworowe.
- **Serowate** – jest wynikiem infekcji gruźliczej, szerzącej się przez ciągłość z zajętych węzłów śródpiersia. Choroba zwykle prowadzi do przebiegającego przewlekle zaciskającego zapalenia osierdzia. Obraz histologiczny jest typowy dla zmian gruźliczych (*patrz strona 87*).
- **Przewlekłe** – ze względu na nasilenie zmian w sercu wyróżniamy:
 - **Wyojone** – prowadzi do powstania ogniskowych zmian włóknistych, wiotkich zrostów, zgrubień i „plam żołnierskich”
 - **Zaciskające** – masywne zarośnięcie osierdzia twardą tkanką włóknistą. Ogranicza to rozkurcz mięśnie sercowego i poważnie zmniejsza rzut skurczowy (obraz kliniczny przypomina kardiomiopatię restrykcyjną).

Cechy kliniczne

- Ból w klatce piersiowej, niezwiązany z wysiłkiem i pogarszający się podczas leżenia
- Duszności
- Suchy kaszel
- Tarcie osierdziowe

Najpoważniejszym następstwem zapalenia osierdzia jest **tamponada serca**.

Płyn w worku osierdziowym

Fizjologicznie w worku osierdziowym znajduje się 30-50 ml surowiczego płynu. W warunkach patologicznych może gromadzić się w nim większa ilość wysięku:

- Surowiczego – zastoinowa niewydolność serca, hipoalbuminemia
- Surowiczo-włóknikowego – zapalenie osierdzia
- Surowiczo-krwisty – tepy uraz klatki piersiowej, zawał mięśnia sercowego z pęknięciem ściany, nowotwór, rozwarstwienie aorty
- Limfatycznego – zastój w krążeniu limfatycznym w śródpiersiu

Skutki zbierania się płynu w worku osierdziowym zależą od jego objętości, czasu powstania oraz od zdolności rozciągania się worka. Następstwem tego stanu jest rozwój **tamponady serca**.

Tamponada serca – stan nagłego zagrożenia życia, polegający na upośledzeniu czynności serca wskutek nagromadzenia dużej ilości płynu w worku osierdziowym. Powoduje to utrudnienie napełnienia jam serca krwią podczas rozkurczu. Objawia się charakterystyczną **triadą Becka**, na którą składają się:

1. nadmierne wypełnienie żyły szyjnej zewnętrznej
2. hipotensja
3. stłumienie tonów serca

10.11 Nowotwory serca

1. Nowotwory pierwotne – bardzo rzadkie

a. Łagodne

- i. Śluzak – najczęstszy pierwotny nowotwór serca dorosłych
- ii. Włókniak
- iii. Tłuszczał
- iv. Brodawkowaty włókniak sprężysty
- v. Mięśniak prążkowany – najczęstszy pierwotny nowotwór serca u dzieci

b. Złośliwe

- i. Mięsak naczyniowy
- ii. Fibro(myxo)sarcoma
- iii. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy
- iv. Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy

2. Nowotwory wtórne (przerzuty) – najczęstsze nowotwory serca

- a. Rak płuca
- b. Chłoniaki
- c. Rak piersi
- d. Białaczki
- e. Czerniak złośliwy
- f. Rak wątrobowokomórkowy
- g. Rak okrężnicy

Morfologia

Śluzak

- Makroskopowo pojedyncze masy od 1 do 10 cm. Najczęściej lokalizują się w obrębie **lewego przedsionka** nieopodal dołu ovalnego (przegrody międzyprzedsionkowej). Przybierają postać przeświecających zmian kosmkowych o galaretowatym wyglądzie. Formy uszypułowane są ruchome i mogą wsuwać się w zastawkę mitralną lub trójdzielną podczas skurczu, powodując sporadyczne zwężenie ujścia zastawek i **efekt kulistej zastawki**, która uszkadza jej płatki.
- Mikroskopowo składa się z wielojądrowych gwiaździstych komórek z hiperchromatycznym jądrem, zmieszanych z komórkami śródbłonka, miocytami i fibroblastami. Komórki są zawieszone w obfitej kwaśnej mukopolisacharydowej macierzy. Zazwyczaj są widoczne krwotoki, źle zorganizowane skrzeliny i naciek zapalny jednojądrowy.

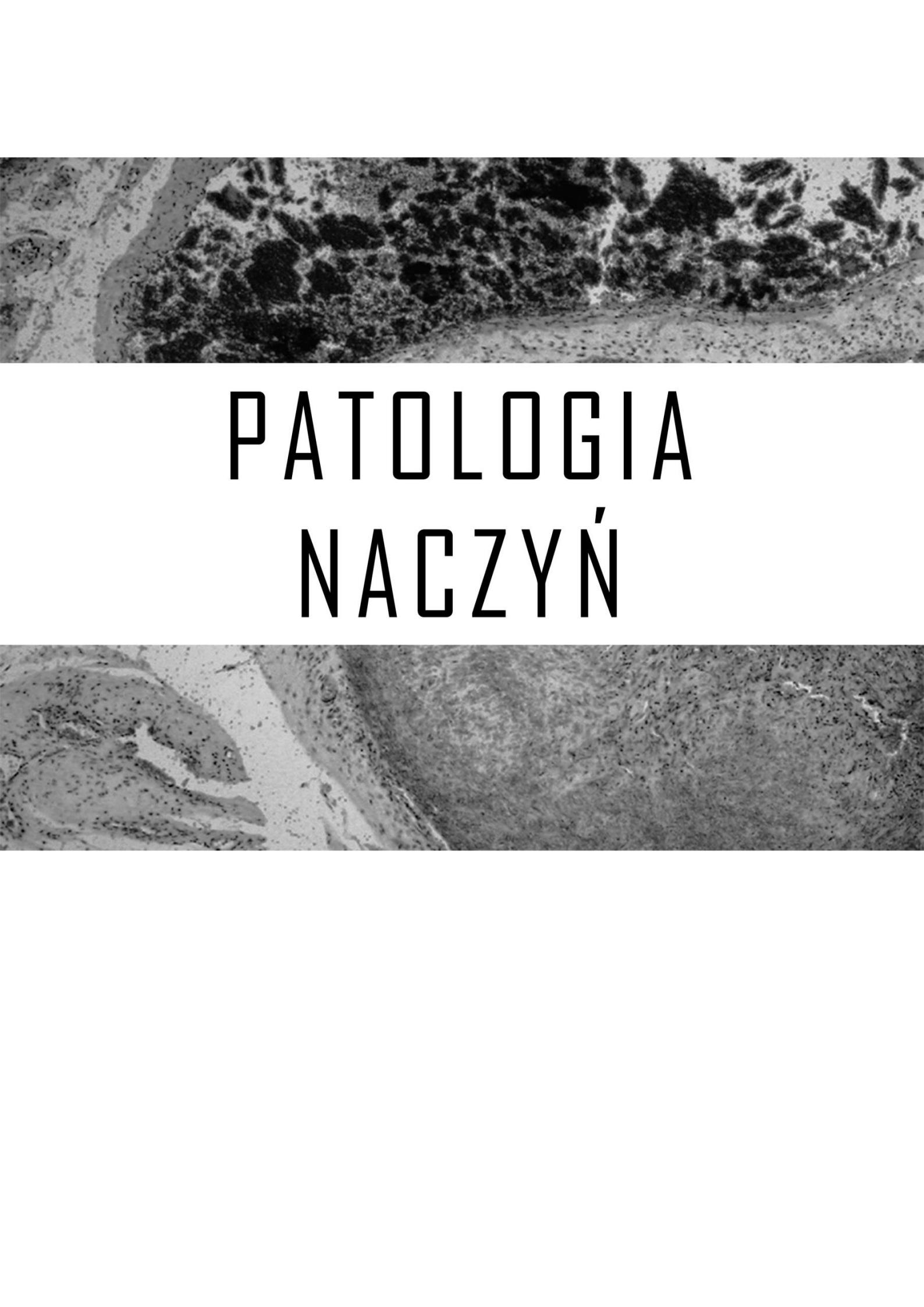
Mięśniaki prążkowane

- Makroskopowo są to szarobiałe masy, które wystają do światła komór.
- Mikroskopowo wykazują mieszaną populację komórek. Najbardziej charakterystyczna są duże, okrągłe lub wielokątne komórki zawierające liczne obładowane glikogenem wakuole oddzielone pasmami cytoplazmy błony komórkowej aż do jądra, zwane **komórkami pajakowatymi**.

Przebieg kliniczny

Obraz kliniczny zależy od zwężenia światła zastawek, zatorowości i występowania niespecyficznych objawów, takich jak gorączka i złe samopoczucie.

Biopsja serca wykonywana jest z dojścia żylnego, przez klatkę piersiową lub w czasie operacji na sercu. Do wskazań jej wykonania należą: (1) monitorowanie przeszczepu serca, (2) monitorowanie terapii adriamycyną, (3) choroba nowotworowa serca. W amyloidzie, hemochromatozie i glikogenozach serca, zmiany są specyficzne i często mogą być diagnozowane z wycinków z innych lokalizacji.



PATOLOGIA NACZYŃ

SŁOWNICZEK

PATOLOGIA NACZYŃ		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Arteriosclerosis	arteriosclerosis	stwardnienie tętnic
Atherosclerosis	atherosclerosis	Miąźdzyca
Lipoidosis tunicae intimae arteriae	(arterial) intimal lipidosis (fatty streak, intimal xanthoma)	stłuszczenie błony wewnętrznej tętnicy
Focus atheromatosus (atheroma)	atheroma (atheromatous plaque, atherosclerotic plaque)	blaszka miażdżycowa, ognisko kaszowate
Defectus atheromatosus	ulcerated atheromatous plaque	ubytek kaszowy
Stenosis atherosclerotica	atherosclerotic stenosis	miąźdżycowe zwężenie tętnicy
Sclerosis tunicae mediae (mediocalcinosis) arteriaru	Mönckeberg medial sclerosis	stwardnienie tętnic Mönckeberga (zwapienie błony środkowej)
Arteriolosclerosis	arteriolosclerosis	stwardnienie tętniczek
Morbus hypertonicus	hypertensive disease (h. vascular disease, h. cardiovascular d.)	choroba nadciśnieniowa
Hypertensio arterialis (hypertonia arterialis)	arterial hypertension	nadciśnienie tętnicze
Arteriolosclerosis hyalinica	hyaline arteriolosclerosis	stwardnienie tętniczek ze szkliwieniem
Hypertensio arterialis maligna	malignant (arterial) hypertension	nadciśnienie tętnicze złośliwe
Arteriolosclerosis hyperplastica	hyperplastic arteriolosclerosis	rozrostowe stwardnienie tętniczek
Arteriolonecrosis fibrinoidea	fibrinoid arteriolonecrosis	martwica włóknikowata tętniczek
Nephrosclerosis maligna	malignant nephrosclerosis	zmiany w nerkach w przebiegu nadciśnienia złośliwego
Medionecrosis aortae („cystica”)	cystic medial degeneration (medionecrosis) of the aorta	martwica (wyrodnienie) błony środkowej aorty („torbielowate”)
Mesoaortitis luetica	luetic mesaortitis	kiłowe zapalenie błony środkowej aorty
Endarteriolitis obliterans	obliterative endarteriolitis (proliferative endarteriolitis)	zarostowe zapalenie tętniczek w kile
Haematoma intramurale aortae(haematoma dissecans, „aneurysma dissecans”)	dissecting hematoma of the aorta, (aortic dissection, intramural hematoma, “dissecting aneurysm”)	krwiak śródścienny aorty(krwiak rozwarstwiający, „tętniak rozwarstwiający”)
Aneurysma	aneurysm	tętniak
Aneurysma verum	true aneurysm	tętniak prawdziwy
Aneurysma sacciforme	saccular aneurysm	tętniak workowy
Aneurysmata miliaria	berry aneurysms (miliary aneurysms)	tętniaki prosowate
Aneurysma congenitum	congenital aneurysm	tętniak wrodzony
Aneurysma fusiforme	fusiform aneurysm	tętniak wrzecionowy
Aneurysma mycoticum	mycotic (infected) aneurysm	tętniak grzybiasty (zakązony)
Ruptura aneurysmatis	rupture of an aneurysm	pęknięcie tętniaka
Aneurysma spurium	false a. (pseudoaneurysm)	tętniak rzekomy

11. Patologia naczyń

Aneurysma traumaticum	traumatic aneurysm	tętniak urazowy
Vasculitis	vasculitis	zapalenie naczyń
Granulomatosis cum polyangiitide (granulomatosis Wegener)	granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis)	ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym (ziarniniak Wegenera)
Polyangiitis microscopica (vasculitis leucocytoclastica)	microscopic polyangiitis (leukocytoclastic vasculitis, hypersensitivity vasculitis)	mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe
Granulomatosis eosinophilica cum polyangiitide (syndroma Churg-Strauss, granulomatosis allergica)	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome, allergic granulomatosis)	eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Strauss, alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń)
Morbus Kawasaki	Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome)	choroba Kawasakiego (zespół skórno-śluzówkowo-węzłowy)
Thrombangiitis obliterans	thromboangiitis obliterans (Buerger disease)	zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (choroba Bürgera)
Vasculitis infectiosa	infectious vasculitis	zakaźne zapalenie naczyń
Vasculitis luposa	lupus vasculitis	toczniowe zapalenie naczyń
Vasculitis rheumatoidea	rheumatoid vasculitis	reumatoidalne z. naczyń
Vasculitis rheumatica	rheumatic vasculitis	reumatyczne z. naczyń
Arteritis	arteritis	zapalenie tętnic
A. gigantocellularis	giant cell arteritis	zapalenie tętnic olbrzymiokomórkowe
Aortitis gigantocellularis	giant cell aortitis	olbrzymiokomórkowe zapalenie aorty
Arteritis temporalis	temporal arteritis	(olbrzymiokomórkowe) z. tętnicy skroniowej
Arteritis Takayasu	Takayasu arteritis	zapalenie tętnic Takayasu
Aortitis Takayasu	Takayasu aortitis	zapalenie aorty Takayasu
Polyarteritis (perirteritis, panarteritis) nodosa	polyarteritis (periarteritis, panarteritis) nodosa	guzkowe zapalenie tętnic
Phlebitis	phlebitis	zapalenie żył
Thrombophlebitis	thrombophlebitis	zakrzepowe zapalenie żył
Thrombophlebitis migrans	migratory thrombophlebitis (Trousseau syndrome)	wędrujące zakrzepowe z. żył (zespół Trousseau)
Phlegmasia alba dolens	phlegmasia alba dolens	bolesny obrzęk biały (białe bolesne zapalenie żył)
Phlebothrombosis	phlebothrombosis (venous thrombosis)	zakrzepica żył
Lymphangitis	lymphangitis	zapalenie naczyń chłonnych
Varix	varix (varicose vein)	żylak
Varices oesophagi	esophageal varices	żylaki przełyku
Caput medusae	caput medusae	głowa Meduzy
Varices haemorrhoidales (haemorrhoides)	hemorrhoids	żylaki odbytu (kwawnice)
Varices cruris	varicose veins of the lower leg	żylaki podudzia
Ulcera varicosa cruris	varicose ulcers of the lower leg	owrzodzenia żylakowe podudzia
Varicocoele (varicocoele plexus pampiniformis)	varicocele (varicocele of the pampiniform plexus)	żylaki splotu wiciowatego
Syndroma venae cavae superioris	superior vena cava syndrome	zespół żyły głównej górnej
Syndroma venae cavae interioris	inferior vena cava syndrome	zespół żyły głównej dolnej

11. Patologia naczyń

Lymphoedema	lymphedema	obrzek chłonny
Lymphoedema primarium	primary lymphedema	pierwotny obrzek chłonny
Lymphoedema congenitum familiare (morbus Milroy)	Milroy disease (heredofamilial congenital lymphedema)	rodzinny wrodzony obrzek chłonny (choroba Milroya)
Lymphoedema secundarium	secondary lymphedema (obstructive lymphedema)	wtórny obrzek chłonny
Elephantiasis	elephantiasis	słoniowacizna
Teleangiectasia	teleangiectasia	ogniskowe, trwałe poszerzenie drobnych naczyń
Naevus flammeus	nevus flammeus	znamień płomieniennych
Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria (morbus Osler-Weber-Rendu)	hereditary hemorrhagic teleangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease)	wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (choroba Oslera-Webera-Rendu)
Haemangioma	hemangioma	naczyniak krwionośny
Haemangioma capillare	capillary hemangioma	naczyniak krwionośny włośniczkowy
Haemangioma capillare iuvenile	juvenile (capillary) h.	n. k. w. młodzieżowy
Granuloma pyogenicum	pyogenic granuloma	ziarniniak naczyniowy
Haemangioma cavernosum	cavernous hemangioma	naczyniak krwionośny jamisty
Haemangioendothelioma	hemangioendothelioma	śródbłoniak krwionośny
H. epithelioides	epithelioid h.	śródbłoniak krwionośny epithelioidny
Haemangiopericytoma	hemangiopericytoma	obłoniak
Angiomatosis bacillaris	bacillary angiomatosis	naczyniakowatość bakteryjna
Lymphangioma	lymphangioma	naczyniak limfatyczny
Lymphangioma capillare	capillary lymphangioma	n. limfatyczny włośniczkowy
Lymphangioma cavernosum	cavernous lymphangioma (cystic hygroma)	n. limfatyczny jamisty
Glomus tumor, gliomangioma	glomus tumor, glomangioma	kłębczak
Angiosarcoma	angiosarcoma	naczyniakomięsak
Angiosarcoma hepatis	hepatic angiosarcoma	naczyniakomięsak wątroby
Sarcoma Kaposi	Kaposi sarcoma	mięsak Kaposiego

11.1 Stwardnienie tętnic

Jest to ogólne pojęcie oznaczające pogrubienie i utratę elastyczności ścian tętnic. Występuje w trzech formach, z których każda ma inne konsekwencje kliniczne:

1. **Miażdżycy** - opisana poniżej
2. **Stwardnienie błony śródowej tętnic ze zwapnieniami typu Monckeberga** - występuje przeważnie u osób powyżej 50 roku życia. Zmiany te nie zwężają światła naczynia i zwykle nie mają znaczenia klinicznego.
3. **Stwardnienie małych tętnic i tętniczek** - może prowadzić do niedokrwienia tkanek przez nie zaopatrywanych. Wyróżnia się dwa warianty, jeden charakteryzuje się szkliwieniem, drugi rozrostem komórek.

Miażdżycy

Jest to przewlekła choroba, polegająca na zmianach zwydrodnieniowo-wytwórczych w błonie wewnętrznej i śródowej naczyń, w wyniku których powstają **blaszki miażdżycowe** (zwane także **ogniskami kaszowatymi**) zwężające światło naczynia i osłabiające jego ścianę. Miażdżycy obejmują głównie tętnice typu sprząstego oraz duże i średnie tętnice typu mięśniowego, przede wszystkim w miejscach z dużym ciśnieniem krwi i w rozgałęzieniach naczyń. Do głównych lokalizacji miażdżycy zaliczamy:

- Aortę brzuszną
- Tętnice wieńcowe
- Tętnice podkolanowe
- Aortę piersiową
- Tętnice szyjne i ich duże odgałęzienia
- Koło tętnicze mózgu (Willisa)

Miażdżycy nie występuje w kapilarach ani żyłach.

Miażdżycy uwarunkowana jest licznymi czynnikami ryzyka, które można podzielić na dwie grupy:

- **Czynniki ryzyka konstytucjonalne (niepoddające się modyfikacji)**
 - Zaburzenia genetyczne - predyspozycja rodzinna jest najważniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy. Do przykładów zaburzeń genetycznych zwiększających ryzyko miażdżycy zaliczamy:
 - Mutację genu receptora LDL
 - Mutację genu apolipoproteiny B lub E
 - Mutację genu lipazy lipoproteinowej
 - Wywiad rodzinny
 - Wiek - choroba narasta wraz z wiekiem, a rozpoczyna się już w dzieciństwie. Objawy kliniczne nie ujawniają się do wieku średniego lub nawet później, tzn. aż do osiągnięcia krytycznego zwężenia światła tętnicy. Średnim wiekiem objawu choroby jest 40-60 lat.
 - Płeć męska - dopiero w okresie menopauzy kobiety „doganiają” mężczyzn. Nie wiemy dlaczego tak się dzieje. Kiedyś uważano, że to ochronne działanie estrogenów, ale ostatnie badania dowiodły, że hormony te mogą nawet zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

11. Patologia naczyń

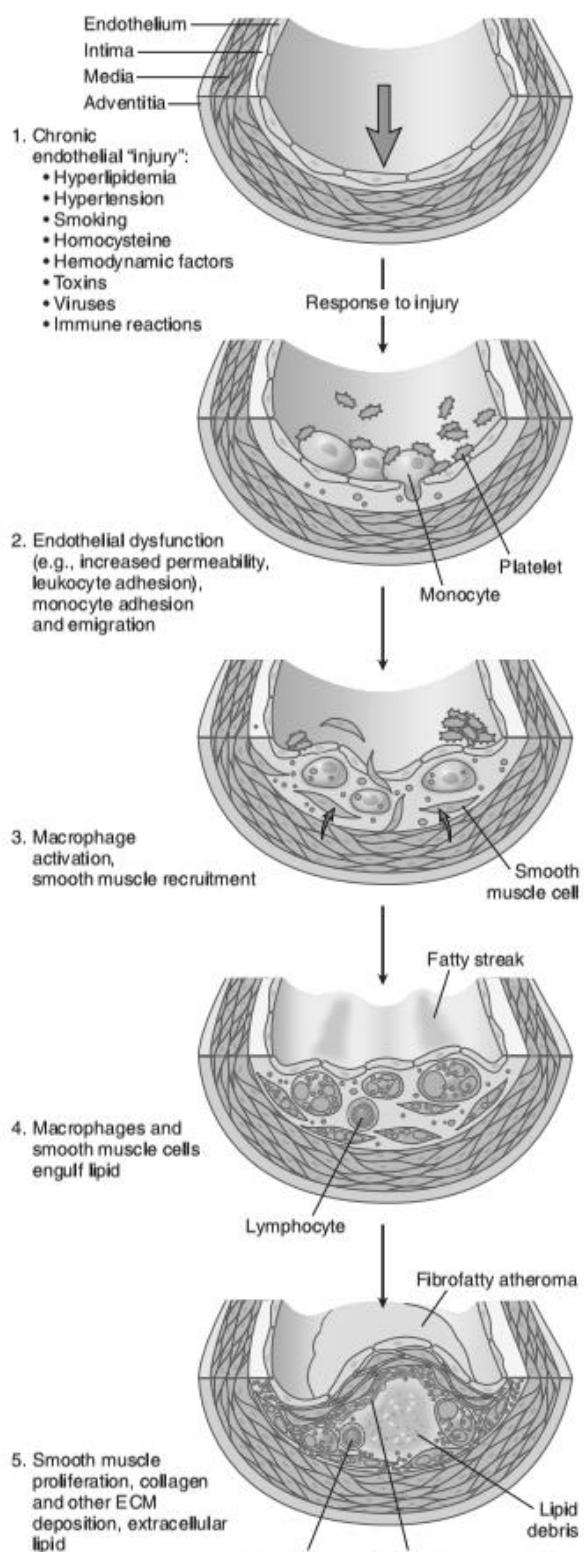
• Czynniki ryzyka poddające się modyfikacji

- Hiperlipidemia - główny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, który bez udziału innych czynników jest w stanie wywołać zmiany. Frakcją cholesterolu związaną ze zwiększonym ryzykiem są lipoproteiny o niskiej gęstości LDL.
- Nadciśnienie tętnicze
- Palenie tytoniu
- Cukrzyca
- Zapalenia
- Otyłość
- Brak aktywności fizycznej
- Zaburzenia procesów krzepnięcia i fibrynowania
- Homocysteinemia
- Spożywanie dużej ilości cukrów i tłuszczy
- Stres

Patogeneza miażdżycy

Miażdżycę obecnie traktuje się jako przewlekłą odpowiedź ścian naczyń o charakterze zapalnym, zapoczątkowaną uszkodzeniem śródbłonka. W progresji zmian odgrywają rolę interakcje modyfikowanych lipoprotein, makrofagów, limfocytów T oraz składowych komórkowych ścian naczyń. Schemat powstania miażdżycy:

1. **Uszkodzenie śródbłonka** – nieprawidłowe działanie komórek śródbłonka prowadzi do zwiększonej przepuszczalności, wzmożonego przylegania leukocytów oraz zaburzeń ekspresji produktów genów komórek śródbłonka. Komórki te mogą zostać uszkodzone m.in. przez nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemie, dym tytoniowy (wzmaga produkcję wolnych rodników), czynniki zakaźne oraz homocysteinemię.
2. **Akumulacja lipidów** – głównie LDL i kryształów cholesterolu w ścianach naczyń
3. **Przyleganie płytek krwi** w miejscu uszkodzenia **oraz aktywacja makrofagów** (monocytów)
4. **Gromadzenie lipidów w makrofagach**, które uwalniają cytokiny prozapalne
5. Jeśli proces zapalny nie usunie czynników uszkadzających, dochodzi do **nadmiernej rekrutacji oraz proliferacji miocytów**, co skutkuje pogrubieniem ścian naczynia. Zgrubienie ściany kompensowane jest poszerzeniem światła.
6. **Martwica** w głębszych warstwach ściany naczynia **z towarzyszącą angiogenezą**.
7. **Wytworzenie włóknisto-zapalnej lipidowej blaszki** z martwicą centralną i włóknistą czapeczką
8. Aktywowane komórki nacieku zapalnego mogą w błonie wewnętrznej wywołać apoptozę komórek mięśniowych gładkich i rozpad macierzy, co prowadzi do rozwoju **blaszek niestabilnych**



Morfologia miażdżycy

W obrazie morfologicznym wyróżnia się (1) **stłuszczenie błony wewnętrznej** oraz (2) **blaszki miażdżycowe** (ogniska kaszowate).

Stłuszczenie błony wewnętrznej – niewielkie, żółte, płaskie plamy, które mogą się ze sobą łączyć.

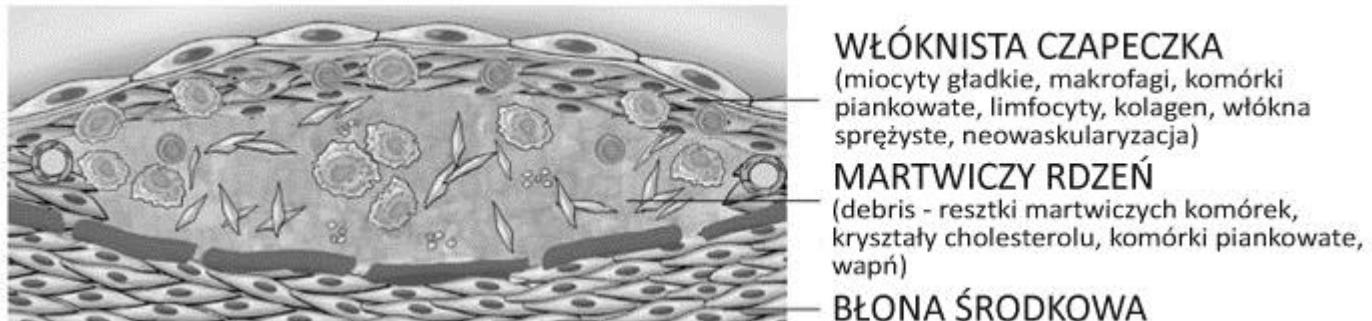
Wewnątrz stłuszczeń błony znajdują się skupiska komórek piankowych wypełnionych lipidami. Ich ogniska są nieznaczne uniesione ponad poziom ściany i nie powinny sprawiać problemów z krążeniem krwi. Występują u większości populacji, lecz nie zawsze ulegają progresji do blaszek miażdżycowych.

Blaszki miażdżycowe

Stanowią białe lub żółtawie uniesione zmiany różnej wielkości, które zwykle występują ogniskowo, obejmując tylko fragment ściany naczynia tętniczego. Mogą łączyć się ze sobą, tworząc rozległe ogniska. Niekiedy przyjmują barwę czerwonobrązową (owrzodzenie blaszki miażdżycowej). Wpuka się do naczynia, zmniejszając jego światło. Kolejność zajęcia naczyń, od zawierających największe zmiany, przedstawia się następująco: aorta brzuszna poniżej odejścia tętnic nerkowych, tętnice wieńcowe, tętnice podkolane, tętnice szyjne wewnętrzne, naczynia koła tętniczego Willisa. Zwykle niezajmowane są naczynia kończyn górnych, tętnice nerkowe i krezkowe. Blaszka miażdżycowa zbudowana jest z **trzech głównych składowych**:

- Komórki (miocyty i limfocyty)
- Macierz pozakomórkowa (kolagen, włókna sprężyste, proteoglikany)
- Lipidy wewnętrzkomórkowe i pozakomórkowe

Składowe te w poszczególnych częściach blaszki występują w różnych proporcjach i konfiguracjach. Najprościej ujmując czapeczka składa się z: **włóknistej czapeczki i martwicznego rdzenia**.



Włóknista czapeczka zbudowana jest z komórek mięśniowych oraz gęsto upakowanych włókien kolagenowych. W miejscu połączenia czapeczki ze ścianą naczynia (ramiona), leży komórkowy obszar zawierający makrofagi, limfocyty T i komórki mięśniowe gładkie. Głęboko poniżej czapeczki znajduje się martwiczny rdzeń złożony z martwiczy resztek komórek (tzw. debris), kolagenu, proteoglikanów, kryształów cholesterolu, komórek piankowych (makrofagów obładowanych tłuszciami) oraz wapniem. Na obwodzie zmian widoczna jest proliferacja młodych naczyń (**neowaskularyzacja**). Błona środkowa, na której znajduje się blaszka, jest ścieńczała i może ulegać włóknieniu. Razem z nasileniem zmian może dochodzić do wielu zmian w blaszce miażdżycowej. **Do powikłań blaszki miażdżycowej zaliczamy:**

- **Pęknięcie, owrzodzenia i nadżerki** na powierzchni blaszki sprzyjają zakrzepicy oraz zatorowości
- **Krwotoki do blaszki** – powoduje nagłe zwiększenie rozmiarów blaszki, a nawet pęknięcie zmiany
- **Zakrzepice, zatorowość** masami kaszowatymi
- **Zwapnienie, kostnienie** blaszki
- **Tworzenie tętniaków** – miażdżycy uciska błonę środkową i prowadzi do jej zaniku spowodowanego niedokrwieniem, co skutkuje utratą tkanki sprężystej i osłabieniem ściany, powstaje tętniak (patologicznie poszerzone naczynie), który może pęknąć

11. Patologia naczyń

Znaczenie kliniczne (ogólne powikłania) miażdżycy:

- A. Choroba niedokrwienienna serca
- B. Zawał mięśnia sercowego
- C. Nagła śmierć sercowa
- D. Encefalopatia niedokrwienienna
- E. Udar mózgu
- F. Tętniaki aorty
- G. Choroba naczyń obwodowych, np. chromanie przestankowe (niedokrwienne bóle kończyn)
- H. Nadciśnienie płucne

Miażdżycę w badaniu hist-pat dodatkowo można barwić **sudanem III** oraz **czerwienią oleistą**.

11.2 Choroba nadciśnieniowa

Ciśnienie tętnicze **skurczowe $\geq 140 \text{ mm Hg}$** i/lub ciśnienie tętnicze **rozkurczowe $\geq 90 \text{ mm Hg}$** .

Klasyfikacja nadciśnienia została podana w tabeli poniżej.

Kategoria	Skurczowe	Rozkurczowe
Optymalne	<120	i
Prawidłowe	120 – 129	i/lub
Wysokie prawidłowe	130 – 139	i/lub
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
Stopień 1 (łagodne)	140 – 159	i/lub
Stopień 2 (umiarkowane)	160 – 179	i/lub
Stopień 3 (ciężkie)	≥ 180	i/lub
Izolowane skurczowe	≥ 140	i
≥ 90		

Rodzaje i etiologia nadciśnienia:

- 95% przypadków **nadciśnienie pierwotne** (samoistne) – jeżeli jest kontrolowane umożliwia długie przeżycie i jest bezobjawowa, dopóki nie ujawnią się jego powikłania (zawał mięśnia sercowego, incydenty naczyniowo-mózgowe). Do jego rozwoju mogą się przyczynić:
 - obniżenie wydalania sodu przez nerki,
 - wzrost oporu naczyniowego wskutek zwężenia naczyń lub zmian w ich strukturze,
 - czynniki genetyczne
 - czynniki środowiskowe (otyłość, palenie tytoniu, stres, brak aktywności fizycznej, spożywanie dużej ilości soli)
- 5-10% przypadków **nadciśnienie wtórne** – występuje w chorobach:
 - **Nerek** (ostre KZN, przewlekłe choroby nerek, wielotorbielowość nerek, zwężenie tętnicy nerkowej, zapalenia ścian naczyń nerkowych, nowotwory produkujące reninę)
 - **Sercowo-naczyniowych** (koarktacja aorty, guzkowe zapalenie tętnic, zwiększyły rzut serca, zeszytwnienie aorty)
 - **Neurologicznych** (psychogenne, ↑ ciśnienia wewnętrzczaszczewego, bezdech senny, stres)
 - **Endokrynnych** (nadczynność kory nadnerczy, działanie hormonów egzogennych, akromegalia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, stan przedrzucawowy w ciąży)
- 5% przypadków **nadciśnienie złośliwe** – nagły wzrost ciśnienia krwi, który nieleczone może doprowadzić do zgonu w ciągu 1-2 lat. Charakteryzuje się wysokim ciśnieniem **skurczowym $>200 \text{ mm Hg}$** oraz **rozkurczowym $>120 \text{ mm Hg}$** . Jest związane z niewydolnością nerek oraz krwotokami do siatkówki, a niekiedy z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego. Rozwija się *de novo*, lub na tle istniejącego nadciśnienia.

11. Patologia naczyń

Zmiany morfologiczne w nadciśnieniu tętniczym

Nadciśnienie nie tylko przyspiesza rozwój miażdżycy, lecz także jest przyczyną zmian zwydrodnieniowych w ścianach dużych i średnich tętnic, które umożliwiają wystąpienie rozwarstwienia aorty oraz krwotoków z naczyń mózgowych. Nadciśnienie jest związane z trzema formami choroby naczyń:

1. **Stwardnienie tętniczek ze szkliwieniem** – homogenne, różowe pogrubienie ścian tętniczek ze zwężeniem ich światła. Najważniejsza zmiana morfologiczna w łagodnym stwardnieniu naczyń nerkowych, może prowadzić do bliznowacenia kłbuszków.
2. **Stwardnienie tętniczek z rozplemem** – koncentryczne, warstwowe pogrubienie ścian tętniczek ze zwężeniem światła, głównie w nadciśnieniu złośliwym.
3. **Zapalenie tętniczek z martwicą** – złogi włóknikowe i ostra martwica ścian naczyń, głównie w nadciśnieniu złośliwym w nerkach.

Powikłania choroby nadciśnieniowej

- ✓ Dusznica bolesna
- ✓ Nagła śmierć
- ✓ Udar
- ✓ Zakrzepy w zmienionej miażdżycowo aorcie
- ✓ Tętniak rozwarstwiający aorty
- ✓ Przerost i niewydolność ścian serca
- ✓ Pęknięcie ściany serca
- ✓ Niewydolność nerek
- ✓ Demencja

11.3 Tętniaki i rozwarstwienie naczyń

Są to miejscowe nieprawidłowe poszerzenie światła naczyń lub serca. Tętniaki mogą być

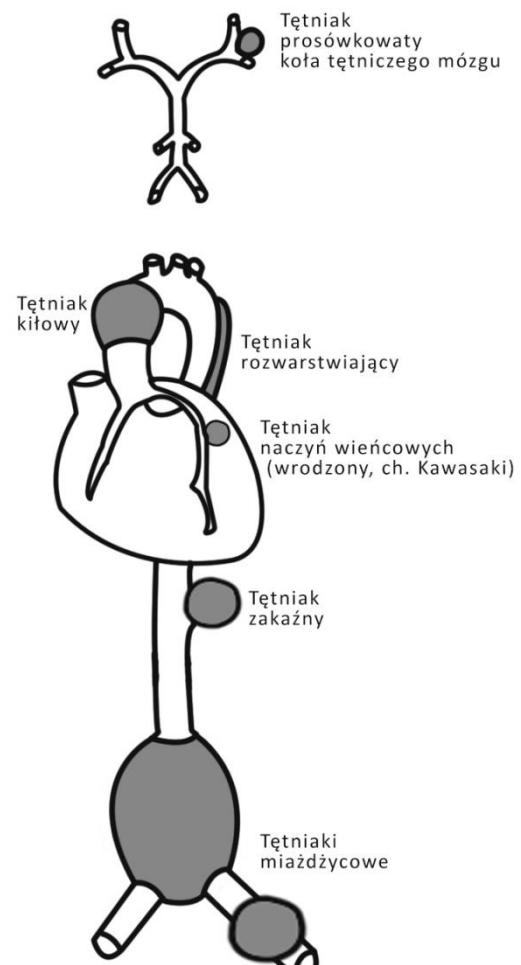
- **wrodzone** (nieprawidłowości budowy ściany naczyń)
- **nabyte** (zapalenia tętnic, urazy, zakażenia grzybicze).

Ze względu na budowę tętniaka wyróżniamy:

- **Tętniaki prawdziwe** – ograniczone wszystkimi trzema składowymi ściany naczynia lub osłabionymi ścianami serca.
Do tej kategorii zaliczamy tętniaki (rodzaj tętniaka – najczęstsze występowanie):
 - **miażdżycowe** – aorta brzuszna i jej odgałęzienia
 - **kielowe** – aorta wstępująca (częściej) i łuk aorty
 - **wrodzone** – naczynia wieńcowe
 - **pozawałowe** – naczynia wieńcowe
 - **prosówkowe** – naczynia koła tętniczego mózgu
 - **zakaźny** – aorta piersiowa/brzuszna
- **Tętniaki rzekome** (pseudotętniaki) – powstają wskutek naruszenia ciągłości ściany naczynia. Powstaje krwiak pozanaczyniowy komunikujący się ze światłem naczynia (krwiak pulsujący).
- **Tętniaki rozwarstwiające** – powstają w wyniku rozwarstwienia ściany przez krwiak śródścienny. Krew pod ciśnieniem wdziela się do ściany przez defekt w błonie wewnętrznej i rozdziela jej blaszki.

Tętniaki można również dzielić ze względu na kształt:

- Workowaty – ograniczone wybrzuszenie mierzące do 20 cm średnicy
- Wrzecionowaty – poszerzenie zajmuje cały obwód ściany, mają do 20 cm średnicy. Najczęściej spotyka się je w łuku aorty, aorcie brzusznej i w tętnicach biodrowych.



11. Patologia naczyń



Morfologia tętniaków

Mogą mieć podłożę miażdżycowe, kiłowe, pozawałowe oraz zakaźne. Pojawiają się głównie u mężczyzn przez 50 rokiem życia. W obrazie mikroskopowym dochodzi do ścieśczenia i zniszczenia błony środkowej zmienionego naczynia. Ściana staje się mniej elastyczna. W worku tętniaka mogą występować skrzeliny przyścienne. Niekiedy tętniaki mogą ulec nadkażeniu:

- **Tętniaki zapalne aorty brzusznej** – odrębny podtyp, charakteryzujący się gęstym włóknieniem okołoortalnym z obfitym naciekiem z limfocytów i plazmocytów, a także obecnością makrofagów i komórek olbrzymich
- **Aneurysma mycotica** (tętniak zakaźny) – pojawia się, gdy bakterie (np. *Salmonella*) zasiedlają ściany tętniaka lub związaną z nimi skrzelinę. Dochodzi do zapalenia ropnego i przyspieszenia zniszczenia błony środkowej, co jest predyspozycją do pęknięcia zmiany.

Częstym genetycznym podłożem tętniaków jest **zespół Marfana**.

Powikłania tętniaków

- Pęknięcie z krwotokiem
 - Krwotok narządowy lub do jam ciała
 - Wstrząs hipowolemiczny
- Zamknięcie światła naczynia
- Zator masami kaszowatymi
- Ucisk na sąsiadujące narządy
 - zanik uciskanych struktur: mostka, żeber, mózgu
 - utrudnienie oddychania, oddawania moczu
 - podrażnienie nerwów np. chrypka w wyniku podrażnienia n. krtaniowego wstecznego
- Tętniak imitujący nowotwór

11.3.1 Rozwarstwienie aorty

Spowodowane jest **tętnikiem rozwartwiającym aorty**. Następuje, gdy krew rozdziela warstwy błony środkowej, tworząc wypełniony krwią kanał w obrębie ściany tętnicy. Miejsce pęknięcia najczęściej lokalizuje się w błonie wewnętrznej **aorty wstępującej**, tuż nad pierścieniem zastawki aortalnej, a tętniak może szerzyć się proksymalnie do serca, lub dystalnie nawet do aorty brzusznej.

Rozwarstwienie aorty występuje zwykle u osób między 40 a 60 rokiem życia (częściej u mężczyzn).

Do tętniaka rozwartwiającego predysponują:

- Zaawansowana miażdżyca
- Nadciśnienie tętnicze
- Zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa typu IV
- Kaniulacja tętnic
- Ciążą

Morfologia rozwarstwienia aorty

Zazwyczaj nie daje się ustalić żadnych swoistych zmian patologicznych w ścianie aorty, które mogłyby być przyczyną rozwarstwienia. Najczęstszą poprzedzającą zmianą, wykrywaną histologicznie jest **zwydrodnienie torbielowe błony środkowej**. Charakteryzuje się ono zanikiem warstwy mięśniówka gładkiej, martwicą i atrofią elementów sprężystych ściany naczynia. Zapalenie zwykle nie jest obecne. Czasami zgromadzona w tężniaku krew może przez inne pęknienie w błonie wewnętrznej wrócić z powrotem do aorty (tzw. **aorta dubeltowa**) i w tym przypadku kanały pozanaczyniowe mogą zostać wyścielone śródbłonkiem, skutkując **rozwarstwieniem przewlekłym**.

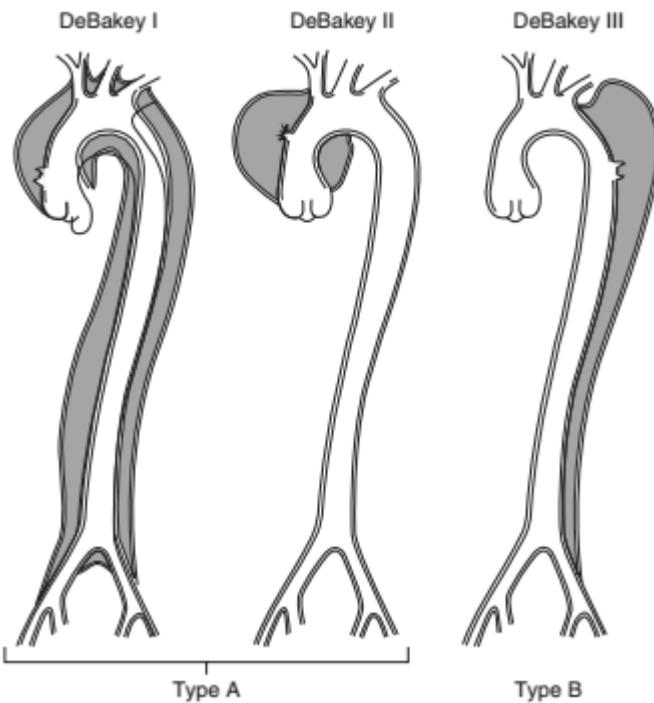
Znaczenie kliniczne

Objawy kliniczne zależą od tego, która część aorty jest zajęta. Najczęstsze powikłania pojawiają się w rozwarstwieniu bliższych części (łuk, część wstępującą). Dlatego wyróżniamy **klasyfikację DeBakeya** dla rozwarstwień aorty.

- Zmiany proksymalne (typ A)
Obejmuje część wstępującą aorty z jednoczesnym zajęciem aorty zstępującej lub bez tego zajęcia (odpowiednio typ I i II).
- Zmiany dystalne (typ B)
Zazwyczaj rozpoczynają się poniżej odejścia tętnicy podobojczykowej (typ III).

Klasyczne objawy kliniczne:

- Nagły, bardzo silny ból o charakterze klującym, rozdzierającym w przedniej części klatki piersiowej
- Ból promieniaje między łopatki oraz przesuwa się w dół w miarę postępu rozwarstwienia
- Objawy wstrząsu
- Zaburzenia neurologiczne
- Zespół Hornera
- Ubytek tętna
- Różne wartości ciśnienia skurczowego na obu kończynach górnych
- Ból brzucha
- Tachykardia
- Szybki oddech
- Sinica



Powikłania rozwarstwienia aorty

- Pęknienie aorty (najczęściej do jamy osierdziowej, opłucnej, otrzewnej)
- Zawał serca
- Tamponada serca
- Niedomykalność zastawki aorty
- Niedokrwienie kończyn, trzewi
- Udar mózgu
- Zapalenie rdzenia kręgowego

Leczenie polega na obniżeniu ciśnienia tętniczego oraz chirurgicznemu sfałdowaniu rozdarcia w aorcie.

11. Patologia naczyń

11.4 Zapalenia naczyń

Dzielimy je na **niezakaźne** (tzw. **układowe**) oraz **zakaźne**.

11.4.1 Układowe zapalenia naczyń (UZN)

Heterogenna grupa chorób, w których dochodzi do zajęcia stanem zapalnym ściany naczynia. Mogą być zajęte wszystkie typy naczyń w prawie każdym narządzie. Patomechanizm UZN nie jest do końca poznany. Klasyfikacja chorób opiera się na:

1. **Średnicy zajętego naczynia** krwionośnego (małe, średnie, duże)
2. Aktualnej wiedzy na temat patofizjologii - udziale kompleksów immunologicznych, tworzeniu ziarniniaków, obecności przeciwciał **ANCA**:
 - **cANCA** skierowane przeciwko proteazie serynowej – polimerazie III (PR-3), typ świecenie cytoplazmatyczny (**cANCA** bo świeci się cała cytoplazma)
 - **pANCA** skierowane przeciwko mieloperoksydazie (MPO), rzadziej przeciwko elastazie czy laktoterynie – typ świecenia okołojądrowy
3. **Obrazie kliniczny** – pierwotne oraz wtórne zmiany, tropizmy do poszczególnych narządów

Do czynników ryzyka UZN zaliczamy:

- Czynniki genetyczne
- Leki np. allopurynol, hydralazyna
- Czynniki środowiskowe
- Czynniki zakaźne
 - **Staphylococcus aureus** – ziarniniakowość z zapaleniem naczyń
 - **HBV** – guzkowe zapalenie tętnic

Uproszczoną klasyfikację najczęstszych zapaleń naczyń przedstawia tabela poniżej.

Dużych naczyń	ZAPALENIA Średnich naczyń	Małych naczyń
1. Olbrzymiomokrókowe zapalenie tętnic	1. Guzkowe zapalenie tętnic	1. Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń
2. Zapalenie tętnic Takayasu	2. Choroba Kawasaki	2. Zespół Churga-Strauss 3. Mikroskopowe zapalenie naczyń 4. Plamica Schonleina-Henocha 5. Zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic (choroba Buergera)

11.4.1.1 Zapalenia naczyń dużego kalibru

Olbrzymiomokrókowe zapalenie tętnic / zapalenie tętnicy skroniowej

Stanowi najczęstsze zapalenie naczyń wśród osób **powyżej 50 roku życia** (ważna dla różnicowania z chorobą Takayasu). Występuje częściej u kobiet (6:1). Przyjmuje postać ostrego lub przewlekłego **zapalenia ziarniniakowego** dużych tętnic, szczególnie zaopatrujących głowę:

- **Tętnic skroniowych** – szczególnie często!!!
- Tętnic kręgowych
- Tętnic ocznych – zmiany mogą doprowadzić do ślepoty
- Aorty

Patogeneza

Odpowiedź immunologiczna na nieujawniony抗原 w ścianie naczynia, związana z komórkami T oraz wpływ czynników prozapalnych (szczególnie TNF, bo powstają ziarniniaki).

Morfologia

Guzkowe pogrubienie ściany ze zwężeniem światła naczynia. Występują ogniskowe zmiany na długości całego naczynia. Obecne ziarniniaki niszczące blaszkę sprząstną wewnętrzna. W rzadkich przypadkach ziarniniaki mogą nie powstawać (tzw. *panarteritis*). W obrazie mikroskopowym widoczne nacieki z limfocytów, makrofagów oraz komórek olbrzymich.

Objawy kliniczne

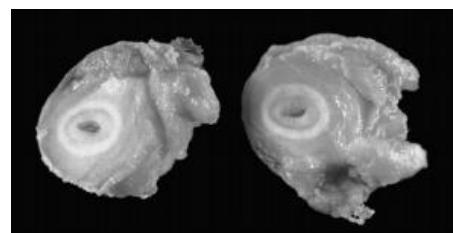
- Objawy ogólnoustrojowe (gorączka, zmęczenie, spadek masy ciała)
- Ból twarzy, najbardziej intensywny wzduż tętnicy skroniowej
- Dolegliwości oczne, szybko postępujące pogorszenie wzroku, ślepota
- Chromanie języka, żuchwy, koźcyn górnych
- Zwiększone ryzyko zawału, udaru, krwawienia z przewodu pokarmowego
- Objaw Raynarda

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie biopsji tętnicy skroniowej.

Zapalenie tętnic Takayasu

Przewlekłe ziarniniakowe zapalenie naczyń dużego i średniego kalibru, z tendencją do tworzenia zwężeń utrudniających przepływy krwi. Występuje głównie u kobiet, **poniżej 40 roku życia**. Zajmuje głównie:

- Aortę (najczęściej łuk) i jej odgałęzienia
- Tętnice płucne (50% przypadków)
- Tętnice wieńcowe
- Tętnice nerkowe



Jest nazywana **chorobą bez tętna**.

Morfologia

Choroba obejmuje głównie **miejscia odejścia wielkich naczyń**, przez co mogą być one **bardzo zwężone, a nawet zamknięte**, co tłumaczy osłabienie tętna na koźcynach górnych i tętnicach szyjnych. W preparacie histopatologicznym obecne są wielogniskowe nacieki z komórkami jednojądrowymi w przydiance i naczyniach odżywcznych oraz obfite nacieki w błonie środkowej. W obrazie mikroskopowym można również zauważać ziarniniaki z komórkami olbrzymimi w błonie środkowej. Dochodzi do rozrostu błony wewnętrznej i włóknienia ściany naczynia.

Objawy kliniczne

- Objawy ogólne (gorączka, osłabienie, spadek masy ciała, bóle mięśniowo-stawowe)
- **Objawy neurologiczne i oczne (ślepota, zawroty głowy, ból głowy, niedowład)**
- Przy zajęciu tt. podobojkowych (sinica obwodowa, ból rąk, **osłabienie tętna na koźcynach górnych**, różne wartości RR między koźcynam, szmer osłuchowo)
- Chromanie przestankowe koźcyn dolnych (zajęcie tętnicy biodrowej)
- Nadciśnienie tętnicze (zajęcie tętnicy nerkowej)
- Niedokrwienie jelit (zajęcie tt. trzewnych)
- Niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność prawokomorowa
- Ból klatki piersiowej, krwioplucie (zajęcie tt. płucnych)
- Tętniak aorty

W rozpoznaniu różnicowym – wiek pacjenta!

- Olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic powyżej 50 roku życia
- Choroba Takayasu poniżej 50 roku życia

11.4.1.2 Zapalenia naczyń średniego kalibru

Guzkowe zapalenie tętnic (PAN)

Układowe zapalenie małych lub średnich tętnic typu mięśniowego o podłożu immunologicznym. Jest chorobą ludzi młodych, która **częściej występuje u mężczyzn**. Dochodzi do uszkodzenia ścian naczyń poprzez nacieki komórkowe oraz kompleksy antygen-przeciwciało (III typ nadwrażliwości). W 1/3 przypadków współwystępuje z **wirusowym zapaleniem wątroby typu B**. Antygeny **WZW-B** łączą się z odpowiednimi przeciwciałami i odkładają w ścianach naczyń, powodując uszkodzenia. Może występować w każdej grupie wiekowej. Przebieg może być ostry lub przewlekły, zwykle nawracający z dugo trwającymi przerwami.

Morfologia

Odcinkowe zapalenie naczyń z towarzyszącą martwicą, która obejmuje całą grubość ścian naczyń średniego i małego kalibru. Dochodzi do destrukcji ścian tątnic, głównie na ich obwodzie lub przy rozwidleniach. **W obrębie jednego naczynia występują różne stadia choroby.** Uszkodzenie warstwy elastycznej oraz mięśniowej naczyń predysponuje do powstania mikrotętniaków. Zajęte naczynia mają zwiększoną tendencję do wytwarzania zakrzepów oraz bliznowacenia, co zwiększa ryzyko krvotoków i zawałów. W fazie ostrej stwierdza się mieszany naciek zapalny, złożony z neutrofilów, eozynofilów oraz limfocytów, któremu często towarzyszy **martwica włóknikowa** i zakrzepica w świetle naczynia. Opisane zmiany mogą występować w naczyniach nerek, serca, wątroby, jelita, mózgu, trzustki, jadra, mięśni szkieletowych oraz skóry. **Zmiany nie występują w tątnicach płucnych**, a zmiany w nerkach są główną przyczyną zgonu.

Objawy kliniczne

- Gorączka, złe samopoczucie
- Utrata wagi
- Nadciśnienie (wynika z zajęcia tątnic nerkowych)
- Ból jąder u mężczyzn
- Zawał serca, niewydolność krążenia, zapalenie osierdzia, krvotoki, tątniaki
- Ból brzucha, perforacje jelit, krwawe stolce, krwawe wrzody żołądka, martwica trzustki (spowodowane zmianami naczyniowymi przewodu pokarmowego)
- Zapalenia nerwów (głównie ruchowych), co skutkuje bólami oraz zanikiem mięśni

Dodatkowym barwieniem, które może zostać użyte do wybarwienia PAN jest **azan**.

Choroba Kawasakiego

Inna nazwa – zespół śluzówkowo-skórny z zajęciem węzłów chłonnych. Jest to choroba dzieci lub młodych dorosłych, zajmująca naczynia dużego i średniego kalibru. Szczególnie często zmieniona zapalnie są **tątnice wieńcowe**, z tworzeniem m.in. tątniaków, które pękając lub ulegając zakrzepicy, prowadzą do zawału mięśnia sercowego. Przypuszcza się, że choroba ma etiologię zakaźną (wirusową), a zapalenie naczyń wyzwalane jest w mechanizmie IV typu nadwrażliwości.

Morfologia

Bardzo podobna do PAN.

Objawy kliniczne

Ostra gorączka współwystępująca ze zmianami na błonach śluzowych i skórze (rumień dłoni i podeszew, złuszczająca się wysypka) oraz powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych. W zaawansowanych przypadkach zawał serca spowodowany tątniakami naczyń wieńcowych lub zakrzepicą.

11. Patologia naczyń

W patomechanizmie PAN udział biorą kompleksy immunologiczne (III typ nadwrażliwości).

W patomechanizmie choroby Kawasaki – przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonkowym.

11.4.1.3 Zapalenia naczyń małego kalibru

Zapalenia te można dodatkowo podzielić ze względu na obecność przeciwciał przeciwydrowych ANCA:

Zapalenia ANCA (+)	Zapalenia ANCA (-)
Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (cANCA)	Plamica Schonleina-Henocha (IgA vasculitis)
Mikroskopowe zapalenie naczyń (pANCA)	Krioglobulinemiczne zapalenie naczyń
Zespół Churg-Strauss (pANCA)	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

Mikroskopowe zapalenie naczyń

Martwicze zapalenie naczyń z niewielką ilością lub bez immunologicznych depozytów zajmująca naczynia. Kategoria ta obejmuje kilka typów zapaleń naczyń, w których podłożem zmian jest reakcja zapalna wywołana reakcją na substancje egzogenną (leki, antygeny bakteryjne, nowotworowe):

- zapalenie naczyń z nadwrażliwości (systemowe)
- leukoklastyczne zapalenie naczyń (w skórze).

Choroba może zajmować skórę, błony śluzowe, płuca, mózg, serce, przewód pokarmowy, nerki i mięśnie. Szczególnie często związana jest z **kłębuszkowym zapaleniem nerek** oraz **zapaleniem włośniczek płucnych**.

Morfologia

Charakteryzuje się stanem zapalnym z odcinkową martwicą włóknikową błony środkowej i ogniskowymi zmianami martwiczymi całej grubości ściany. W odróżnieniu od PAN wszystkie zmiany w zapaleniu wielonaczyniowym są **w tym samym stadium rozwoju**. Nie stwierdza się zapalenia ziarniniakowego. W patogenezie choroby biorą udział przeciwciała **pANCA (przeciwko MPO)**.

Objawy kliniczne

- krwioplucie
- krwiomocz, białkomocz
- krwawienia z jelit
- bóle i osłabienie mięśni
- plamica skóry

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ZZN) (dawniej: ziarniniak Wegenera)

Ziarniniakowe zapalenie naczyń średniego i małego kalibru. Częściej występuje u mężczyzn, szczególnie w piątej dekadzie życia. Jego rozwój może być związany z infekcją S. aureus. Najczęściej lokalizuje się w:

- ✓ **płucach** (95%)
- ✓ **zatokach** (90%)
- ✓ **nerkach** (80%)
- ✓ **nosogardle** (75%)

Morfologia

W małych tętnicach, tętniczkach, naczyniach włosowatych i żyłkach stwierdza się **nacieki zapalne i martwice**. W górnych drogach oddechowych i płucach (zwykle w sąsiedztwie naczyń), widoczne są **ziarniniaki** zbudowane z limfocytów, plazmocytów, eozynofilów, makrofagów i komórek olbrzymich, z obecnością **martwicy włóknikowej** w centrum. W nerkach pojawia się gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z tworzeniem półksiężyców w przestrzeni Bowmana.

11. Patologia naczyń

Objawy kliniczne

- obustronne zmiany zapalne płuc
- przewlekłe, nawracające zapalenie zatok
- owrzodzenia błony śluzowej nosogardła
- krwioplucie
- krwotoki płucne
- zapalenie spojówek, twardówka, naczyniówek, nerwu wzrokowego
- objawy ostrej niewydolności nerek
- udary OUN

ZZN charakteryzuje się swoistą triadą zmian:

1. obecnością ziarniniaków w płucach i górnych drogach oddechowych
2. zapaleniem naczyń średniego i małego kalibru, najbardziej nasilonym w drogach oddechowych
3. kłębuszkowym zapaleniem nerek

Zespół Churga-Strauss (ziarniniakowe alergiczne zapalenie naczyń)

Martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, związanym z astmą oskrzelową i nieżytem nosa.

Współwystępują nacieku w płucach, obwodowa **eozynofilia**, pozanaczyniowe **ziarniniaki** z martwicą i naciek neutrofilowy naczyń. Zajęte mogą być naczynia:

- płuc
- serca
- śledziony
- mózgu i nerwów obwodowych
- skóry
- bardzo rzadko dochodzi do zajęcia nerek

Objawy często związane są z zapaleniem naczyń wieńcowych i mięśnia sercowego. Obecne są przeciwciała **MPO-ANCA (pANCA)**.

Różnicowanie zapaleń małych naczyń

	Mikroskopowe zapalenie naczyń	Ziarnikowość z zapaleniem naczyń	Zespół Churga-Strauss
Przeciwciała	pANCA	cANCA	pANCA
Morfologia	Jak w PAN, ale zmiany w jednym stadium rozwoju, brak ziarniniaków	Ziarniniaki z martwicą	Jak w PAN, ale obecne ziarniniaki
Co zajmuje najczęściej?	Nerki, płuca, skóra	Płuca, zatoki, nosogardło, nerki	Tt. wieńcowe, serce
Związek z chorobami	Brak związku z astmą	Brak związku z astmą	Związek z astmą i eozynofilią

Zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic (choroba Buergera)

Odrębna jednostka chorobowa prowadząca do ciężkiej niewydolności naczyń i zgorzeli kończyn. Stanowi **zarostowo-zapальną chorobę** tętnic średniego i małego kalibru z **zakrzepicą** (głównie w tętnicy strzałkowej i promieniowej). Dotyczy prawie wyłącznie młodych nałogowo palących mężczyzn (zwykle przed 35 rokiem życia). Etiologia choroby jest nieznana.

11. Patologia naczyń

Morfologia

Wyraźne odcinkowe, pełnościenne zapalenie średnich i małych tętnic, głównie w obrębie kończy. Mogą być też obecne zmiany zakrzepowe, mikroropnie oraz zapalenie ziarniniakowe. Proces zapalny może szerzyć się na sąsiadujące żyły i nerwy.

Objawy kliniczne

- objaw Raynauda
- chromanie stopy (ból podbicia stopy wywołany ćwiczeniem)
- silny ból związany z zajęciem nerwów
- owrzodzenia kończyn
- zgorzel kończyn

11.4.2 Zakaźne zapalenia naczyń

Mogą być spowodowane infekcją pierwotną lub wtórną:

- pierwotna:
 - bakteryjna
 - grzybicza (*Aspergillus, Mucorales*)
- wtórna – jako część uogólnionej infekcji:
 - powikłanie bakteryjnego zapalenia płuc
 - zmiany mogą się rozwinąć w pobliżu ropnia płuca
 - septyczny zator

Zakaźne zapalenia naczyń mogą osłabić ściany tętnic, prowadząc do powstania tężniaków, lub wywołać zakrzepicę i zawał.

Na szybko przed kolosem...

- **Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic** jest ogniskowym, przewlekłym, ziarniniakowym zapaleniem dużych naczyń, głównie tętnicy skroniowej, u osób powyżej 50 roku życia.
- **Zapalenie tętnic Takayasu** jest ziarniniakowym zapaleniem zajmującym aortę i jej duże odgałęzienia, u osób poniżej 50 roku życia, tzw. „choroba bez tętna”.
- **Guzkowe zapalenie tętnic** jest ostrym zapaleniem średnich naczyń z martwicą włóknikową (III typ nadwrażliwości), brak zmian w płucach.
- **Choroba Kawasaki** jest zapaleniem średnich i dużych naczyń dzieci, które zajmuje naczynia wieńcowe.
- **Mikroskopowe zapalenie naczyń** jest związane z odpowiedzią na substancje egzogenne (pANCA).
- **Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń** – ziarniniakowe zapalenie małych i średnich naczyń układu oddechowego i nerek (cANCA)
- **Zespół Churg-Strauss** jest systemowym zapaleniem naczyń młodych osób z astmą (pANCA)
- **Choroba Buergera** jest zapaleniem naczyń obwodowych palaczy, szczególnie młodych mężczyzn.

11.5 Żylaki

Są to nieprawidłowo poszerzone, kręte żyły, powstające wskutek przewlekle podwyższonego ciśnienia wewnętrznczyniowego (otyłość, ciąża). Mogą występować w różnych miejscach:

- **Żylaki kończyn** – najczęściej zajmowane powierzchowne żyły kończyn górnych oraz dolnych. Zaburzenia układu zastawkowego w żyłach prowadzą do zastoju żylnego w kończynach dolnych, przekrwienia, obrzęku, bólu i zakrzepicy. Jest to predyspozycją owrzodzeń.
- **Żylaki przełyku** – powstają głównie w przebiegu marskości wątroby (nadciśnienie wrotne). Są one podatne na uszkodzenie, co grozi masywnym krvotokiem.

11. Patologia naczyń

- **Żylaki odbytu** – skutek poszerzenia splotu odbytniczego. Są one wynikiem długotrwałego przekrwienia w obrębie miednicy, ciąży, marskości wątroby lub nadmiernego parcia przy defekacji. Mogą być źródłem krewienia, zakrzepicy oraz bolesnych owrzodzeń.
- **Żylaki splotu okotopępkowego (głowa Meduzy)**
- **Żylaki powrózka nasiennego** – u chorych z nieprawidłowościami zastawek w żyle jądrowej

11.6 Zakrzepowe zapalenie żył i zakrzepica żylna

Jest to proces zapalny z tworzeniem zakrzepów, który występuje w:

- **Żylach głębokich kończyn dolnych** (najczęściej)
- Spłocie okołosterczowym
- Żylach jajnikowych i miedniczych
- Żylach czaski
- Zatokach żylnych opony twardej
- Żyle wrotnej

Do zakrzepowego zapalenia żył predysponują:

- Niewydolność krążenia
- Przewlekłe unieruchomienie kończyn
- Okres pooperacyjny
- Nowotwory złośliwe
- Wrodzone zaburzenia krzepnięcia
- Stany zapalne np. otrzewnej, jajowodów, ucha środkowego, opon MR
- Otyłość
- Ciążą

Objawy kliniczne

- ✓ **Zatorowość płucna – zakrzepy w żylach głębokich kończyn dolnych są najczęstszym źródłem zatorów w krążeniu płucnym**
- ✓ Objawy miejscowe (obrzeki, ból, ocieplenie skóry, tkliwość, zaczerwienienie)
- ✓ Wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (zespół Troussseau) – wynika z manifestacji przelotnych zakrzepów w różnych miejscach łożyska naczyniowego. Stanowi zespół paraneoplastyczny dla raka trzustki, jelita grubego i płuc.
- ✓ Dodatni objaw Homansa – wywołanie bólu uciskiem nad zajętymi żyłami, ściśnięciem mięśni tydki lub silnym grzbietowym zgięciem stopy.

11.7 Zespół żyły głównej górnej

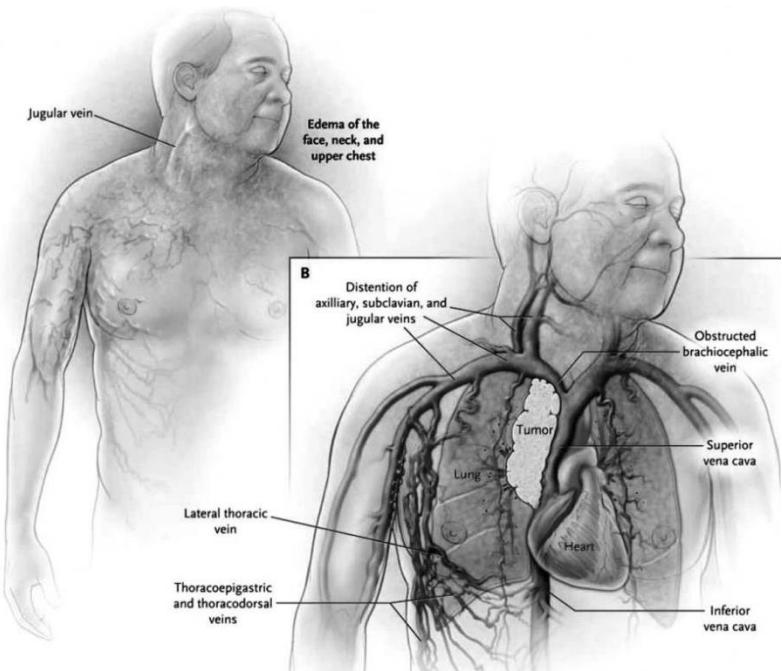
Zespół objawów spowodowanych utrudnieniem odpływu krwi z żyły głównej górnej do prawego przedsięcinka serca. Może być spowodowane:

1. zwężeniem żyły głównej górnej:
 - a. ucisk z zewnątrz
 - **rak płuca** (60-80% przypadków)
 - **chłoniaki** (10-15%)
 - przerzuty raka piersi
 - b. naciek nowotworowy ściany żyły
 - c. tętniak aorty piersiowej
 - d. przewlekłe zapalenie śródpiersia
2. zakrzepicą żyły głównej górnej
3. guzem prawego przedsięcinka serca (bardzo rzadko)

11. Patologia naczyń

Obraz kliniczny

- poszerzenie żył na klatce piersiowej (wytwarzanie krążenia obocznego)
- stałe wypełnienie żył szyjnych
- obrzęk i rumień lub zasinienie twarzy i szyi
- przekrwienie spojówek
- obrzęk kończyn górnych
- ból i zawroty głowy
- zaburzenia widzenia
- wzrost ciśnienia wewnętrzczaszczkowego (drgawki)
- duszność – ucisk tchawicy
- chrypka – porażenie nerwu krtaniowego wstecznego
- trudności w połykaniu – ucisk na przełyk
- stridor



Dodatni objaw Pembertona – zaczernienie twarzy, uwidocznienie żył powierzchniowych GIS oraz osłuchowo stridor, w badaniu podwyższonego ciśnienia żylnego w żyłce szyjnej pacjenta po równoczesnym uniesieniu rąk pacjenta powyżej głowy.

11.8 Zespół żyły głównej dolnej

Zespół objawów spowodowanych utrudnieniem odpływu krwi z żyły głównej dolnej do prawego przedsięcia serca. Może być spowodowana:

1. zwężeniem żyły głównej dolnej:
 - a. ucisk z zewnątrz
 - b. naciek nowotworowy ściany żyły (rak wątrobowokomórkowy oraz rak nerki mają tendencję do wrastania w obręb światła żyły głównej dolnej)
2. zakrzepicą żył wątrobowych, nerkowych, żył głębokich kończyn długich
3. guzem prawego przedsięcia serca (bardzo rzadko)

Obraz kliniczny

- obrzęki kończyn dolnych
- poszerzenie żył powierzchniowych dolnych części brzucha
- masywny białkomocz – gdy zajęte naczynia nerkowe

11.9 Obrzęk chłonny (limfatyczny)

Powstaje wskutek znacznego utrudnienia przepływu chłonki i gromadzenia się płynu w śródmiąższu tkanek. Spowodowany jest:

- chorobami nowotworowymi
- radykalnymi zabiegami z usunięciem grup węzłów chłonnych
- napromieniowaniem
- zakrzepicą pozapalną z bliznowaczeniem
- filariozą

Niezależnie od przyczyny obrzęk chłonny podwyższa ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach limfatycznych powodując obrzęk. Przewlekły obrzęk powoduje odkładanie macierzy pozakomórkowej i włóknienie – powstaje brązowe stwardnienie skóry, tzw. **skórka pomarańczy**. Niewystarczające ukrwienie tkanek może doprowadzić do owrzodzeń skóry i pękania naczyń chłonnych, co prowadzi do nagromadzenia limfy w **jamie opłucnej, otrzewnej i osierdziowej**.

11.10 Nowotwory naczyń

1. Nowotwory łagodne

- a. Naczyniak krwionośny (!)
 - i. Typ włośniczkowy (płaski)
 - ii. Typ jamisty
 - iii. Typ naczyniasty
 - iv. gwiaździsty
- b. Naczyniak limfatyczny
 - i. Prosty
 - ii. Jamisty
- c. Kłębczak

2. Nowotwory o pośredniej złośliwości (miejscowo złośliwe)

- a. Mięsak Kaposiego (!)
- b. Śródbłoniak naczyniakowy krwionośny

3. Nowotwory złośliwe

- a. Mięsak naczyniowy (!)
- b. Obłoniak

Naczyniaki krwionośne (!)

Nowotwory łagodne istniejące zwykle od urodzenia (7% łagodnych nowotworów niemowląt i dzieci). Powstają w wyniku rozszerzenia naczyń krwionośnych, bądź rozrostu naczyń włosowatych, tętniczych lub żylnych. Z uwagi na budowę histologiczną wyróżniamy naczyniaki krwionośne włośniczkowe, jamiste oraz naczyniaste.

• Naczyniak krwionośny włośniczkowy (płaski)

Najczęstszy rodzaj naczyniaka. Może występować od momentu narodzin i **samoistnie zanikać wraz z wiekiem**. Umiejscawia się na skórze głowy i szyi, tkance podskórnej, błonach śluzowych jamy ustnej i warg oraz w narządach wewnętrznych (wątroba, nerki, śledziona). Morfologicznie zmiany są płaskie lub wypukłe, koloru czerwonego lub sinego. Mikroskopowo składają się z cienkościennych włośniczek ze skąpym zrębem oraz złogów hemosyderyny. Przykładowymi formami tego typu naczyniaka są:

- Naczyniak krwionośny młodzieńczy (typu „truskawki”) – występuje głównie na skórze noworodków i zanika z wiekiem.
- Ziarniniak naczyniasty – szybko rosnący, czerwony, uszypułowany guzek na skórze głowy, kończyn oraz **dziąsłach**. Może krwawić oraz wrzodzić. Nazywany jest **ziarniniakiem ciążowym**, ponieważ najczęściej występuje u ciężarnych kobiet. Innymi predyspozycjami (oprócz ciąży) są antykoncepcja oraz urazy (przewlekłe podrażnienia).

• Naczyniak krwionośny jamisty

Stanowi najczęstszy nowotwór łagodny wątroby, częściej występujący u kobiet. W odróżnieniu od naczyniaków włośniczkowych:

- częściej zajmują narządy wewnętrzne (szczególnie wątrobę)
- nie ulegają samoistnej regresji

Tworzą one odosobnione, sinoczerwone, miękkie guzki, zwykle o średnicy poniżej 2 cm.

Lokalizują się na skórze twarzy i karku, bądź bezpośrednio pod torebką narządu. Histologicznie są wyraźnie odgraniczone, zbudowane z dużych, poszerzonych kanałów naczyniowych. Niszczą tkanki przez ucisk, dlatego zaleca się ich chirurgiczne usunięcie. Mogą być składową choroby von Hippel-Landaua, w której zmiany naczyniowe są częste w mózdku, pniu mózgu, siatkówce, trzustce i wątrobie.

Naczyniaki limfatyczne

Łagodne nowotwory zbudowane z jamistych, torbielowatych kanałów limfatycznych. Zwykle nie złośliwieją. Wyróżniamy:

- **Naczyniaki limfatyczne proste (włosniczkowe)**

Lekko wyniosła zmiana o średnicy 1-2 cm, pojawiająca się głównie w tkance podskórnej głowy, szyi i pach.

- **Naczyniaki limfatyczne jamiste**

Występuje typowo u dzieci w obrębie szyi, pach i jamy brzusznej. Może osiągać znaczne rozmiary (15 cm średnicy) wypełniając pachę lub powodując makroskopowo widoczne poszerzenie w obrębie szyi. Ze względu na niewyraźne odgraniczenie i brak torebki jest trudny do usunięcia.

Kłębczak

Łagodny guz **wywożący się z wyspecjalizowanych komórek mięśniowych gładkich kłębków naczyniowych**, które biorą udział w termoregulacji. Charakteryzują się silnym bólem, szczególnie przy ekspozycji na zimno. Lokalizują się w dalszych częściach palców, zwłaszcza pod paznokciami. Leczenie polega na ich wycięciu.

Mięsak Kaposiego (!)

Miejscowo złośliwy guz endotelialny, **spowodowany przez wirus KSHV (HHV-8)**. Nie pomylić się z HIV-1, bo AIDS go nie powoduje, ale jest predyspozycją wystąpienia! Wirus KSHV przenoszony jest drogą płciową, śliną oraz poprzez kontakt ze skórą. Umiejscawia się głównie na skórze, ale może też zajmować błony śluzowe, węzły chłonne i narządy trzewne. Wyróżniamy 4 formy mięsaka Kaposiego:

1. **Forma klasyczna**

Choroba starszych mężczyzn z krajów Morza Śródziemnego i Europy. Towarzyszy nowotworom złośliwym oraz zaburzeniom odporności, ale nie ma związku z zakażeniem wirusem HIV.

Klinicznie manifestuje się czerwono fioletowymi guzkami w skórze zlokalizowanymi głównie w dalszych częściach kończyn dolnych. Zmiany utrzymują się, lecz są bezobjawowe i pozostają ograniczone do skóry i tkanki podskórnej.

2. **Forma endemiczna (afrykańska)**

Pojawia się u osób młodych (poniżej 40 roku życia), niezakażonych wirusem HIV. O wiele częściej zajmuje węzły chłonne. Przebiega łagodnie lub agresywnie (nawet 100% współczynnik zgonów w przeciągu 3 lat)

3. **Forma związana z transplantacją** (iatrogenna związana z immunosupresją)

Występuje u pacjentów z upośledzeniem odporności T-komórkowej. U biorców organów może przyjąć przebieg agresywny, zajmuje wtedy węzły chłonne, błony śluzowe oraz trzewia, natomiast może nie objawiać się w postaci zmian skórnych. Wykazuje skłonność do regresji.

4. **Forma związana z AIDS (epidemiczna)**

Ta forma mięsaka Kaposiego jest **najczęstszym nowotworem związанныm z HIV**. Zajmuje zwykle węzły chłonne i wcześnie powoduje rozsiew do narządów wewnętrznych.

Postać MK	Przebieg	Lokalizacja zmian
Klasyczna	Powolny	Skóra i tkanka podskórna kończyn dolnych
Endemiczna	Agresywny	Węzły chłonne i narządy wewnętrzne
Jatrogenna	Powolny	Skóra* i narządy wewnętrzne
Epidemiczna	Agresywny	Skóra, błony śluzowe, węzły chłonne, przewód pokarmowy, narządy wewnętrzne

11. Patologia naczyń

Morfologia

Zmiany skórne rozwijają się w trzech stadiach: **plamy, blaszki i guzka**.

- **Plamy** – różowe, czerwone lub fioletowe, ograniczone do dalszych odcinków koźczyn. Mikroskopowo nieregularne poszerzenia naczyń, a także nacieki zapalne i hemosyderyna.
- **Blaszki** – większe, fioletowe i uniesione. Mikroskopowo złożone z naczyń o postrzępionych brzegach z wrzecionowatym śródbłonkiem. Widoczne wynaczynienie erytrocytów, makrofagi oraz hemosyderyna.
- **Guzki** – wyraźny charakter nowotworowy w obrazie mikroskopowym. Zbudowana z nadmiernie proliferujących komórek wrzecionowatych, które ujawniają markery komórek śródbłonkowych (CD31, czynnik von Willebranda) i mięśniowych gładkich (desmina, aktyna). Obecne krwotoki oraz złogi hemosyderyny, częste figury podziału mitotycznego. **Fazie guzka towarzyszy rozsiew do trzewi i węzłów chłonnych.**

Śródbłoniak naczyniakowy krwionośny

Miejscowo złośliwy nowotwór charakteryzujący się klinicznie zachowaniem pośrednim między łagodnymi naczyniakami a złośliwymi naczyniakomięsakami. Jest guzem rozwijającym się u dorosłych w obrębie dużych i średnich żył. Przebieg kliniczny różnorodny. Komórki nowotworowe sześciennne, mają obfitą cytoplazmę i nie tworzą wyraźnych struktur naczyniowych.

Naczyniakomięsak (!)

Rzadki nowotwór złośliwy (wysoka agresywność) pochodzenia śródbłonkowego. Występuje u dorosłych. Może lokalizować się w różnych miejscach, np. w wątrobie, skórze, tkankach miękkich, sutku i śledzionie. Ryzyko wystąpienia mięsaka naczyniowego jest zwiększone u osób narażonych zawodowo na pestycydy, arsen oraz polichlorek winylu. Mięsaki naczyniowe mogą powstawać w wyniku obrzęku chłonnego, napromieniowania, czy wieloletnią obecnościąiał obcych (np. cewniki naczyniowe). Przerzutują do płuc, węzłów chłonnych, kości i tkanek miękkich.

Morfologia

Początkowo ostro odgraniczone, bezobjawowe, czerwone guzki skórne, lecz z rozwojem choroby powiększają się i zmieniają barwę na szarobiałą. Często współtwarzyszą im krwotoki i martwica. Mikroskopowo posiadają bardzo zróżnicowany stopień dojrzałości (od guzów zbudowanych z atypowych komórek śródbłonka po niezróżnicowane).

Obłoniaki

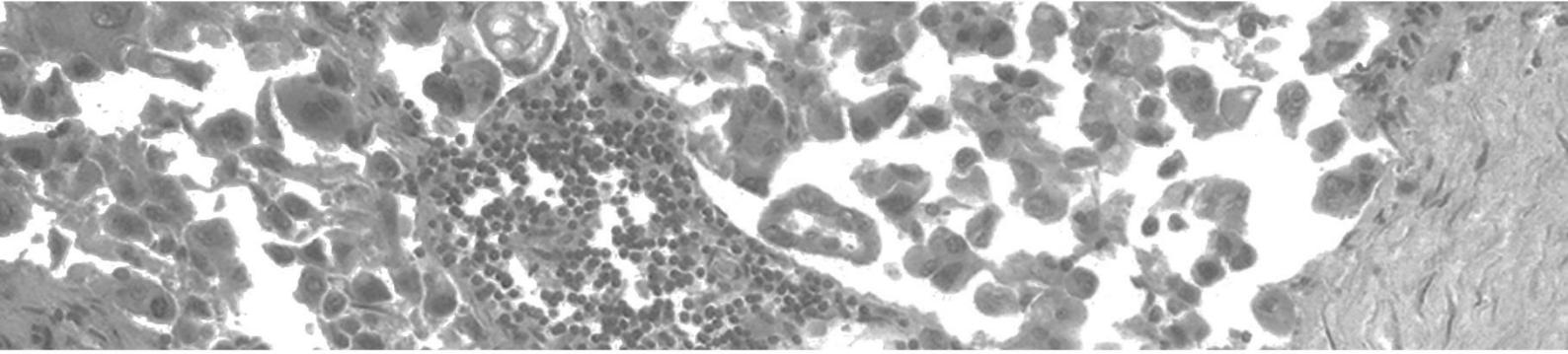
Nowotwory złośliwe wywodzące się z pericytów leżących dookoła włośniczek i żyłek.

11.11 Zmiany patologiczne związane z zabiegami kardiologii interwencyjnej

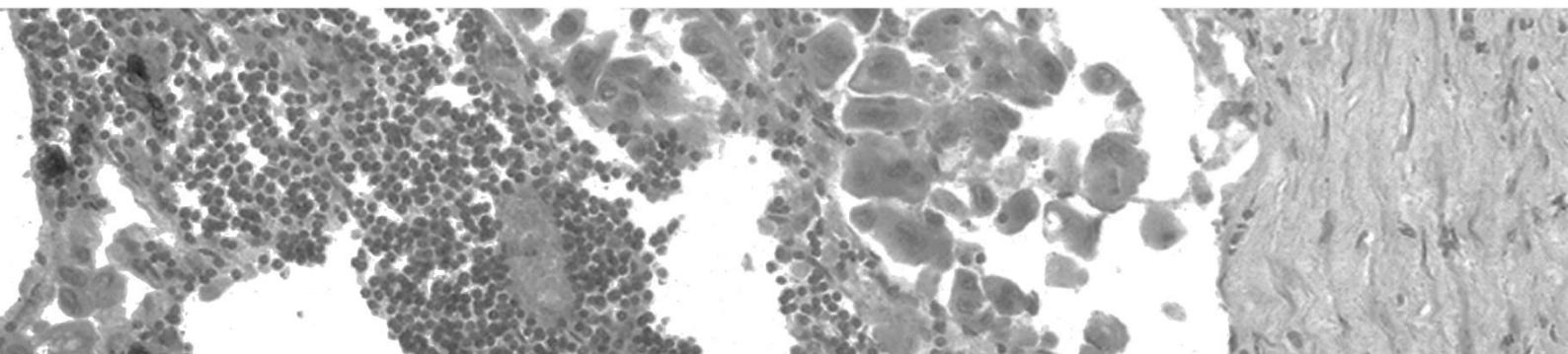
Stentowanie wewnętrznnaczyniowe – rozszerzanie zwężen tętnic za pomocą specjalnego cewnika z balonem, który wytwarza nacisk wystarczający do pęknięcia blaszki zwężającej światło naczynia. Może być powikłane:

- Rozwarstwieniem naczynia
- Nagłym ponownym zamknięciem naczynia
- Zakrzepicą (dlatego po takich zabiegach podawane są leki przeciwkrzepliwe)
- Proliferacją bakterii wewnętrz stentu

Protezowanie naczyń – przeszczepy naczyniowe w celu zastąpienia uszkodzonego naczynia lub w celu ominienia schorowanej tętnicy. Powikłane są: zakrzepicą, pogrubieniem błony wewnętrznej w miejscu połączenia przeszczepu z naczyniem, miażdżycą oraz tętniakami.



PATOLOGIA UKŁADU ODDECHOWEGO



SŁOWNICZEK**JAMA USTNA I ZATOKI PRZYNOSOWE**

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Epistaxis	epistaxis (nose-bleed, nose-bleeding)	kwotok z nosa
Rhinitis	rhinitis	zapalenie błony śluzowej nosa
Rhinitis acuta	acute rhinitis	ostre z. błony śluzowej nosa
Rhinitis catarrhalis	catarrhal rhinitis	nieżytowe z. błony śl. nosa
Rhinitis chronica atrophica	chronic atrophic rhinitis	przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa
Ozaena (rhinitis chronica atrophica foetida)	ozaena (fetid atrophic rhinitis)	przewlekłe zanikowe cuchnące zapalenie błony śluzowej nosa
Polypus nasi	nasal polyp	polip nosa
Deviatio septi nasi	nasal septum deviation (deviated nasal septum)	skrzywienie przegrody nosa
Furunculus vestibuli nasi	nasal vestibular furuncle	czyrak przedsionka nosa
Lues nasi	nasal syphilis	kiła nosa
Rhinoscleroma	(rhino)scleroma	twardziel
Granulomatosis cum polyangiitide (granulomatosis Wegener)	granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis)	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ziarniniak Wegenera, ziarniniakowatość Wegenera)
Sinusitis	sinusitis	zapalenie zatok przynosowych
Carcinoma sinonasale planoepitheliale	sinonasal squamous cell carcinoma	rak płaskonabłonkowy nosa/zatok przynosowych
Carcinoma sinonasale lymphoepitheliale	sinonasal lymphoepithelial carcinoma	nisko zróżnicowany rak nosa/zatok z obfitym naciekiem limfoplazmocytowym („nabłoniak limfatyczny”)
Carcinoma sinonasale indifferentiatum	sinonasal undifferentiated carcinoma	niezróżnicowany rak indifferentiatum nosa/zatok przynosowych

GARDŁO

Pharyngitis	pharyngitis	zapalenia gardła
Tonsillitis	tonsillitis	zapalenie migdałków
Angina (pharyngotonsillitis acuta streptococcica)	(acute) streptococcal pharyngotonsillitis	ostre paciorkowcze zapalenie migdałków podniebiennych i gardła
Carcinoma nasopharyngeale	nasopharyngeal carcinoma	rak nosogardzieli
Carcinoma nasopharyngeale planoepitheliale akeratodes	nonkeratinizing nasopharyngeal squamous cell carcinoma	rak nosogardzieli płaskonabłonkowy nierogowaczejacy
Carcinoma nasopharyngeale planoepitheliale keratodes	keratinizing nasopharyngeal squamous cell carcinoma	rak nosogardzieli płaskonabłonkowy rogowaczejacy
Carcinoma planoepitheliale hypopharyngis	hypopharyngeal squamous cell carcinoma	rak płaskonabłonkowy gardła dolnego
Rhabdomyosarcoma embryonale pharyngis	embryonal rhabdomyosarcoma of the pharynx	mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy gardła

KRTAŃ I TCHAWICA

Oedema laryngis	laryngeal oedema	obrzek krtani
Laryngitis	laryngitis	zapalenie krtani
Tuberculosis laryngis (laryngitis tuberculosa)	laryngeal tuberculosis (tuberculous laryngitis)	gruźlica krtani (gruźlicze zapalenie krtani)
Epiglottitis	epiglottitis	zapalenie nagłośni

12. Patologia układu oddechowego

Laryngotracheobronchitis (laryngotracheitis, laryngitis subglottica)	laryngotracheobronchitis (croup, laryngotracheitis, subglottic laryngitis)	z. krtani, tchawicy i oskrzeli (krup, z. krtani i tchawicy, podgłośniowe zapalenie krtani)
Nodus laryngealis (nodulus cantorum) / polypus laryngealis	vocal cord nodule (laryngeal nodule)/vocal cord polyp (laryngeal polyp)	guzek krtaniowy (guzek śpiewaczy)
Papilloma planoepitheliale laryngis	laryngeal squamous cell papilloma	brodawczak płaskonabłonkowy krtani
Papillomatosis laryngis	laryngeal papillomatosis	brodawczakowatość krtani
Keratosis planoepithelii laryngis ("pachydermia", leucoplakia l.)	keratosis of the laryngeal squamous epithelium	rogowacenia nabłonka wielowarstwowego płaskiego ("zeskórnienie") krtani
Carcinoma planoepitheliale l.	squamous cell carcinoma of the larynx	rak płaskonabłonkowy krtani
Carcinoma verrucosum laryngis	verrucous carcinoma of the larynx	rak brodawkowy krtani
Tracheitis	tracheitis	zapalenie tchawicy

PŁUCA

Agenesia pulmonis	agenesis of the lung	całkowity brak płuca
Embolia pulmonalis (embolia arteriarum pulmonalium)	pulmonary embolism (embolism of the pulmonary arteries)	zator płucny (zator tętnic płucnych)
Embolia thrombotica arteriarum pulmonalium	pulmonary thromboembolism	zator skrzeplinowy tętnic p.
Embolia sellaris	saddle embolism	zator jeździec
Embolia adiposa	fat embolism	zator tłuszczowy
Aeroembolia	air embolism	zator powietrzny
Infarctus haemorrhagicus pulmonis	hemorrhagic infarct of the lung	zawał krwotoczny płuca
Hypertensio pulmonalis	pulmonary hypertension	nadciśnienie płucne
H. pulmonalis primari	primary pulmonary hypertension	nadciśnienie płucne pierwotne
H. pulmonalis secundaria	secondary pulmonary hypertension	nadciśnienie płucne wtórne
Syndroma Goodpasture	Goodpasture syndrome	zespół Goodpasture'a
Haemosiderosis pulmonalis idiopathica	idiopathic pulmonary hemosiderosis	idiopatyczna hemosyderoza płucna
Oedema pulmonum	pulmonary edema	obrzek płuc
Hyperaemia passiva chronica pulmonum	chronic passive hyperemia of the lungs (chronic congestion of the lungs)	przewlekłe przekrwienie bierne płuc
Induratio fusca pulmonum	brown induration of the lungs	stwardnienie brunatne płuc
Atelectasis	atelectasis	Niedodma
Atelectasis primaria (a. foetalis)	primary atelectasis (fetal atelectasis)	niedodma pierwotna (płodowa)
Atelectasis secundaria	resorption atelectasis	niedodma wtórnna
A. e compressione (collapsus)	compression atelectasis	niedodma z ucisku
A. e resorptione	resorption atelectasis	niedodma resorpcyjna
Atelectasis e contractione (a. e cicatrisatione)	contraction atelectasis (cicatrisation atelectasis)	niedodma z obkurczenia (niedodma z bliznowacenia)
Syndroma insufficientiae respiratoriae acutae	acute respiratory distress syndrome (ARDS)	zespół ciężkiej niedomogi oddechowej noworodków (zespół błon szklistych)
Syndroma insufficientiae respiratoriae neonatorum (syndroma membranarum hyalinicarum)	respiratory distress syndrome of the newborn (infant respiratory distress syndrome, RDS, IRDS, hyaline membrane disease)	zespół niewydolności oddechowej noworodków (zespół błon szklistych)

12. Patologia układu oddechowego

Lipoproteinosis alveolaris pulmonum	pulmonary alveolar lipoproteinosis (p. a. proteinosis)	lipoproteinosis pęcherzyków płucnych (proteinosis pęcherzyków płucnych)
Microlithiasis alveolaris pulmonum	pulmonary alveolar microlithiasis	mikrokamica pęcherzykowa płuc
Emphysema	emphysema	rozedma
Emphysema vesiculare (emphysema alveolare)	alveolar emphysema	rozedma pęcherzykowa
Emphysema primarium	primary emphysema	rozedma pierwotna
Emphysema senile	senile emphysema	rozedma starcza
Emphysema vicariens	compensatory emphysema (vicarious emphysema)	rozedma zastępca
Emphysema centrilobulare	centriacinar emphysema (centrilobular emphysema)	rozedma centralna
Emphysema marginale	marginal emphysema (distal e., paraseptal e.)	rozedma brzeżna
Emphysema bullosum	bullous emphysema	rozedma pęcherzowa
E. panacinar (e. panlobulare)	panacinar e. (panlobular e.)	rozedma zrazikowa
Emphysema interstitiale	interstitial emphysema	rozedma śródmiąższowa
Emphysema mediastinale	mediastinal emphysema	rozedma śródpiersia
Emphysema subcutaneum	subcutaneous emphysema	rozedma podskórna
Asthma bronchiale	(bronchial) asthma	dychawica oskrzelowa
Asthma bronchiale atopicum	atopic asthma	dychawica oskrzelowa atopowa
A. bronchiale non atopicum	non-atopic asthma	d. oskrzelowa nieatopowa
A. b. postmedicamentosa	drug-induced asthma	d. oskrzelowa wywołana lekami
Asthma bronchiale profesjonalne	occupational asthma	d. oskrzelowa zawodowa
Bronchiectases	bronchiectases	rozstrzenia oskrzeli
Bronchiectases sacciformes	saccular b. (cystic b.)	rozstrzenia workowate
B. cylindriformes	cylindrical b. (tubular b.)	rozstrzenia walcowate
Bronchiectases fusiformes	fusiform b. (varicose b.)	rozstrzenie wrzecionowane
Mucoviscidosis pulmonum	cystic fibrosis (mucoviscidosis)	mukowiscydoza płuc
Laryngotracheobronchitis	laryngotracheobronchitis (croup)	zapalenie krtani, tchawicy i oskrzeli
Bronchitis	bronchitis	zapalenie oskrzeli
Bronchitis acuta	acute bronchitis	ostre zapalenie oskrzeli
Bronchitis muco-purulenta	mucopurulent bronchitis	ślużowo-ropne z. oskrzeli
Bronchitis chronica	chronic bronchitis	przewlekłe zapalenie oskrzeli
B. chronica asthmatica	chronic asthmatic bronchitis	przewlekłe dychawicze z. o.
Bronchitis chronica obstructiva	chronic obstructive bronchitis	przewlekłe zapalenie oskrzeli z upośledzeniem przepływu
B. chronica hypertrophica	chronic hypertrophic bronchitis	przewlekłe przerostowe z. o.
B. chronica atrophica	chronic atrophic bronchitis	przewlekłe zanikowe z. o.
Peribronchitis fibrosa	fibrous peribronchitis	przewlekłe zapalenie otoczenia oskrzeli z włóknieniem
Bronchiolitis fibrosa obliterans	fibrous obliterative bronchiolitis	zapalenie oskrzelików z włóknieniem i zwężeniem światła
Pertussis	pertussis (whooping cough)	krztusiec
Diphtheria	diphtheria	błonica
Abscessus pulmonis	lung abscess	ropień płuca
Abscessus metastatici pulmonum	metastatic lung abscesses	ropnie przerzutowe płuc

12. Patologia układu oddechowego

Abscessus synpneumonicus	synpneumonic abscess	ropień w przebiegu zapalenia płuc
Abscessus metapneumonicus	metapneumonic abscess	ropień w miejscu zapalenia płuc po jego ustąpieniu
Fistula broncho-pulmonalis	bronchopleural fistula	przetoka płucno-oskrzelowa
Gangraena pulmonis	pulmonary gangrene	zgorzel płuca
Pneumonia	pneumonia	zapalenie płuc
Pneumonia intraalveolaris (pneumonia alveolaris)	intraalveolar pneumonia (alveolar pneumonia)	zapalenie płuc (śród)pęcherzykowe
Pneumonia pneumococcica	pneumococcal pneumonia	zapalenie płuc pneumokokowe
Pneumonia staphylococcica	staphylococcal pneumonia	zapalenie płuc gronkowcowe
Pneumonia streptococcica	streptococcal pneumonia	zapalenie płuc paciorkowcowe
Pneumonia nosocomialis	nosocomial pneumonia (hospital-acquired p.)	z. płuc wewnętrzszpitalne
Pneumonia lobaris (pleuropneumonia, p. fibrinosa, p. crouposa)	lobar pneumonia (pleuropneumonia, fibrinous p., croupous p.)	zapalenie płuc płatowe (z. p. i opłucnej, z. p. włóknikowe, z. p. krupowe)
Stadium hyperaemiae et oedematis (stadium congestionis)	stage of congestion	okres przekrwienia i obrzęku (okres nawalu)
Stadium hepatisationis rubrae	stage of red hepatization	okres zwątrobienia czerwonego
S. hepatisationis griseae	stage of grey hepatisation	okres zwątrobienia szarego
Stadium resolutionis	stage of resolution	okres rozejścia się
Carnificatio pulmonis	carnification of the lung	zmięsocenanie płuca
Bronchopneumonia (pneumonia lobularis, pneumonia multifocalis)	bronchopneumonia (lobular pneumonia, multifocal pneumonia)	zapalenie płuc odoskrzelowe (zapalenie płuc płacikowe, zapalenie p. wieloogniskowe)
Bronchopneumonia confluens	confluent bronchopneumonia	z. p. odoskrzelowe zlewe
Bronchopneumonia abscedens	b. with abscess formation	z. p. odoskrzelowe z tworzeniem ropni
(Broncho)pneumonia aspiratoria	aspiration (broncho)pneumonia	zapalenie płuc zachłyственные
Pneumonia interstitialis	interstitial pneumonia	zapalenie płuc śródmiąższowe
Pneumonia atypica	atypical pneumonia	zapalenie płuc atypowe
Pneumonia mycoplasmatica	mycoplasmatic pneumonia	z. p. wywołane przez Mycoplasma pneumoniae
Pneumonia viralis	viral pneumonia	zapalenie płuc wirusowe
P. gripposa	influenza pneumonia	zapalenie płuc grypowe
P. interstitialis idiopathica	idiopathic interstitial pneumonia	idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc
Fibrosis pulmonum idiopathica (pneumonia interstitials usualis, alveolitis fibrosans cryptogenes)	idiopathic pulmonary fibrosis (usual interstitial pneumonia - UIP, cryptogenic fibrosing alveolitis)	idiopatyczne włóknienie płuc (zwykle śródmiąższowe z. p., kryptogenne zwłókniające z. pęcherzyków płucnych)
P. interstitialis non specifica	non-specific interstitial pneumonia (NSIP)	nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc
P. organisans cryptogenica	cryptogenic organizing pneumonia (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia - BOOP)	kryptogenne wytwórcze zapalenie płuc
P. interstitialis acuta (syndroma Hamman-Rich)	acute interstitial pneumonia (Hamman- Rich syndrome)	ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (zespoł Hammana-Richa)
P. interstitialis desquamativa	desquamative i. p. (DIP)	złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc
P. interstitialis lymphocytica	lymphocytic i. p. (LIP)	limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc

12. Patologia układu oddechowego

Tuberculosis pulmonum	pulmonary tuberculosis	gruźlica płuc
Tuberculosis p. primaria	primary p. tuberculosis	gruźlica płuc pierwotna
Focus tuberculosus primarius	primary tuberculous focus (Ghon focus)	pierwotne ognisko gruźlicze
Complexus t. primarius	primary tuberculous complex (Ghon complex)	pierwotny zespół gruźliczy
Tuberculosis pulmonum secundaria	secondary pulmonary tuberculosis	gruźlica płuc wtórna (popierwotna, odosobniona)
Tuberculosis miliaris	miliary tuberculosis	gruźlica prosowata
Tuberculosis caseosa	caseous tuberculosis	gruźlica serowata
Tuberculosis cavernosa	cavernous tuberculosis	gruźlica jamista
Caverna tuberculosa	tuberculous cavity	jama gruźlicza
Tuberculosis fibrosa	fibrous tuberculosis	gruźlica włóknista
Tuberculosis acinosa	acinar tuberculosis	gruźlica groniasta
Tuberculosis nodosa	nodular tuberculosis	gruźlica guzkowa
Tuberculosis acinoso-nodosa	acino-nodular tuberculosis	gruźlica groniasto-guzkowa
Tuberculoma	tuberculoma	Gruźliczak
Actinomycosis pulmonum	pulmonary actinomycosis	promienica płuc
Aspergillosis pulmonum	pulmonary aspergillosis	grzybica kropidlakowa płuc
Aspergillosis p. invasiva	invasive p. aspergillosis	g. kropidlakowa inwazyjna p.
Aspergillosis bronchopulmonalis allergica	allergic bronchopulmonary aspergillosis	grzybica kropidlakowa oskrzelowo-płucna alergiczna
Aspergilloma pulmonis	pulmonary aspergilloma	grzybniak kropidlakowy płuca
Candidiasis (candidosis) pulmonum	pulmonary candidiasis	bielnica (kandydiaza, kandydoza) płuc
Histoplasmosis pulmonum	pulmonary histoplasmosis	histoplazmoza płuc
Coccidioidomycosis pulmonum	pulmonary coccidiomycosis	kokcydiodomykoza płuc
Blastomycosis pulmonum	pulmonary blastomycosis	blastomykoza płuc
Cryptococcosis pulmonum	pulmonary cryptococcosis	kryptokokoza płuc
Mucormycosis pulmonum	pulmonary mucormyicosis	mukormykoza płuc
Pneumonia pneumocystica (pneumonia plasmocellularis)	Pneumocystis pneumonia (interstitial plasma cell p.)	pneumocystozowe (plazmatycznonokomórkowe) zapalenie płuc
Sarcoidosis pulmonum	pulmonary sarcoidosis	sarkoidoza płuc
Pneumoconiosis	pneumoconiosis	pylica
Fibrosis massiva progressiva pulmonum	progressive massive fibrosis of the lungs	postępujące masywne włóknienie płuc
Anthracosis	anthracosis	pylica węglowa
Silicosis	silicosis	pylica krzemowa
Anthracosilicosis	anthracosilicosis	pylica węglowo-krzemowa
Asbestosis	asbestosis	pylica azbestowa
Berylliosis	berylliosis	pylica berylowa
Pneumonitis allergica (alveolitis allergica)	hypersensitivity pneumonitis (allergic alveolitis)	alergiczne zapalenie płuc (z. płuc z nadwrażliwości)
Byssinosis	byssinosis („brown lung disease”)	„pylica” bawełniana
Bagassosis	bagassosis	„pylica” cukrowa
Eosinophilia pulmonalis (pneumonia eosinophilica)	pulmonary eosinophilia (eosinophilic pneumonia)	eozy諾filia płucna (eozy諾filowe zapalenie płuc)
Papillomatosis bronchialis	bronchial papillomatosis	brodawczakowatość oskrzeli
Metaplasia planoepithelialis epithelii bronchi	squamous metaplasia of the bronchial epithelium	metaplasja płaskonabłonkowa nabłonka oskrzela
Carcinoma planoepitheliale pulmonis	squamous cell carcinoma of the lung	rak płaskonabłonkowy płuca

12. Patologia układu oddechowego

Hyperplasia adenomatosa atypica	atypical adenomatous hyperplasia	atypowy rozrost gruczołowy
Adenocarcinoma in situ pulmonis	adenocarcinoma in situ of the lung	gruczolakorak przedinwazyjny płuca („czysty” gruczolakorak tapetujący do 3 cm średnicy)
Adenocarcinoma (invasivum) pulmonis	(invasive) adenocarcinoma of the lung	gruczolakorak (naciekający) płuca
Adenocarcinoma, lepidicum praedominans	adenocarcinoma, lepidic predominant	g. naciekający z przewaga podtypu tapetującego
Adenocarcinoma acinare	acinar adenocarcinoma	g. zrazikowy (gronkowy)
Adenocarcinoma papillare	papillary adenocarcinoma	gruczolakorak brodawkowaty
Adenocarcinoma micropapillare	micropapillary adenocarcinoma	g. drobnobrodawkowaty
Adenocarcinoma solidum	solid adenocarcinoma	gruczolakorak lity
Carcinoma microcellulare pulmonis	small cell carcinoma of the lung	rak drobnokomórkowy płuca
Carcinoma macrocellulare pulmonis	large cell carcinoma of the lung	rak wielkokomórkowy płuca
Carcinoma macrocellulare neuroendocrinum	large cell neuroendocrine carcinoma	rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny
Carcinoma adenoplanoepitheliale (adenosquamosum) pulmonis	adenosquamous carcinoma of the lung	rak gruczołowo-płaskonablonkowy płuca
Carcinoma sarcomatoides p.	sarcomatoid carcinoma of the l.	rak mięsakowy płuca
Carcinoma pleomorphicum	pleomorphic carcinoma	rak pleomorficzny
Carcinoma fusocellulare	spindle cell carcinoma	rak wrzecionowatokomórkowy
Carcinoma gigantocellulare	giant cell lung carcinoma	rak olbrzymiokomórkowy
Carcinoidum pulmonis	carcinoïd (tumor) of the lung	rakowiak płuca
Carcinoidum typicum pulmonis	typical carcinoid	rakowiak typowy płuca
Carcinoidum atypicum pulmonis	atypical carcinoid	rakowiak atypowy płuca

OPŁUCNA I ŚRÓDPIERSIE

Pneumothorax	pneumothorax	odma opłucnowa
Pneumothorax posttraumaticus	(post-)traumatic pneumothorax	odma opłucnowa pourazowa
Pleuritis	pleuritis (pleurisy)	zapalenie opłucnej
Pleuritis serosa	serous pleuritis	surowicze zapalenie opłucnej
Pleuritis fibrinosa	fibrinous pleuritis	włóknikowe zapalenie opłucnej
Pleuritis sicca	dry pleuritis	„suche” zapalenie opłucnej
Pleuritis haemorrhagica	hemorrhagic pleuritis	krwotoczne zapalenie opłucnej
Empyema pleurae	pleural empyema	ropniak opłucnej
Adhaesiones pleurales	pleural adhesions	zrosty opłucnowe
Obliteratio cavi pleurae	obliteration of the pleural cavity	zarośnięcie jamy opłucnej
Hydrothorax	hydrothorax	płyn/przesięk w jamie opłucnej
Haemothorax	hemothorax	krwiak opłucnej
Chylothorax	chylothorax	obecność chłonki w jamie opłucnej
Mesothelioma malignum (diffusum/localisatum) pleurae	(diffuse/localized) malignant mesothelioma of the pleura	(rozlany/ograniczony) międzybłoniak złośliwy opłucnej
Mesothelioma epithelioides	epithelioid mesothelioma	międzybłoniak epitelioidny
Mesothelioma sarcomatoides	sarcomatoid mesothelioma	międzybłoniak mięsakowy
Mesothelioma biphasicum	biphasic mesothelioma	międzybłoniak dwufazowy
Carcinosis (carcinomatosis) pleurae	pleural carcinomatosis (pleural carcinosis)	rozsiew raka w opłucnej
Syndroma venae cavae superioris	superior vena cava syndrome	zespół żyły głównej górnej
Emphysema mediastinale	mediastinal emphysema	rozedma śródpiersia
Thymoma	thymoma	grasiczak

12.1 Zapalenia górnych dróg oddechowych

Zaliczamy do nich przede wszystkim:

- Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych
- Ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych
- Ostre podgłośniowe zapalenie krtani
- Ostre zapalenie nagłośni
- Ostre zapalenie tchawicy
- Zapalenie ucha środkowego

Większość ostrych zakażeń dróg oddechowych ma **etiologię wirusową** (80%), tylko nieliczne wywołane są przez bakterie (głównie zapalenia migdałków podniebiennych, zapalenie ucha środkowego oraz zapalenie nagłośni).

- **Wirusy:**

- Adenowirusy
- Wirusy grypy A, B
- Wirusy paragrypy
- Rhinowirusy
- Enterowirusy
- Koronawirusy
- EBV
- Coxsackie A

- **Bakterie:**

- *Streptococcus pyogenes* (gr. A) – angina paciorkowcowa
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae* – ostre zapalenie nagłośni
- *Moraxella catarrhalis*
- *Corynobacterium diphtheriae* – błonica
- *Staphylococcus aureus*
- *Borrelia*
- *Klebsiella rhinoscleromatis*
- *Neisseria gonorrhoeae* – rzeżączkowe zapalenie gardła

- **Grzyby:**

- *Candida spp.* – zapalenie pleśniawkowe
- *Aspergillus spp.*

12.1.1 Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

Stan zapalny o etiologii wirusowej (rhinowirusy, adenowirusy, EBV, virus grypy i paragrypy) lub bakteryjnej (*S.pyogenes*, *S. aureus*).

Morfologia

W zapaleniu ostrym, które najczęściej jest zapaleniem ropnym występuje zaczerwienienie migdałków, hiperplazja grudek chłonnych oraz pokrycie ich nalotem ropnym. Z krypt wydobywa się wysięk. Zmiany zapalne mogą obejmować język i łuki podniebienne.

Objawy kliniczne

Manifestuje się gorączką, bólem gardła, powiększeniem migdałków podniebiennych i bolesnym obrzękiem węzłów chłonnych podżuchwowych. Może również wystąpić katar, kaszel, wymioty, biegunka i bóle mięśniowe. Objawy zakażenia wirusowego zaczynają ustępować samoistnie wcześniej, po ok. 3-4 dniach. Natomiast objawy nieleczonego zakażenia *S. pyogenes* trwają zazwyczaj 8-10 dni i niejednokrotnie kończą się powikłaniami (ropień okołomigdałkowy, ropień okołogardłowy).

12. Patologia układu oddechowego

Etiologia wirusowa (przeziębienie)	Etiologia bakteryjna (<i>S. pyogenes</i>)
<ol style="list-style-type: none">1. Początek podstępny2. Ból, drapanie, suchość gardła3. Niewielka gorączka lub jej brak4. Kaszel i chrypka5. Nieżyt nosa6. Biegunka7. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych i śledziony (mononukleoza)8. Objawy ustępują po 3-4 dniach	<ol style="list-style-type: none">1. Nagły początek, głównie u dzieci 3-14 lat2. Ból gardła, głowy, brzucha3. Gorączka powyżej 38°C4. Brak kaszlu5. Brak nieżytu nosa6. Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków7. Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych przednich8. Objawy utrzymują się 8-10 dni

* - pogrubione punkty wchodzą w skład **skali Centora**, czyli skali określającej prawdopodobieństwo, że czynnikiem etiologicznym ostrego zapalenia gardła są paciorkowce.

12.1.2 Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Ma najczęściej charakter wysiękowy ze śluzową wydzieliną. Czynnikiem odpowiedzialnym za te zmiany są przede wszystkim rhinowirusy i wirusy paragrypy. Rozwój choroby jest szybki, objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 48 godzin od chwili zakażenia i są to:

- ból gardła
- uczucie zatkania oraz wyciek śluzowy z nosa
- kaszel
- chrypka
- objawy ogólne: uczucie rozbicia, osłabienie, podwyższona ciepłota ciała.

Choroba u dorosłych trwa zwykle około 7 dni, po tym okresie objawy chorobowe ustępują. Do zapalenia zatok może predysponować alergiczny nieżyt nosa, a także anatomiczne nieprawidłowości w jego budowie. Bardzo rzadką postacią zakażenia są błonica nosa, twardziel i cuchnący nieżyt.

Morfologia

Początkowo widoczny obfitły wysięk surowiczy, obrzęk i zaczerwienienie błon śluzowych i pogrubienie małżowin nosowych. Wtórna infekcja bakteryjna powoduje pojawienie się wysięku śluzowo-ropnego. Obrzęk błony śluzowej może doprowadzić do zamknięcia ujścia do zatok szczękowych, co predysponuje do nadmiernego wzrostu flory bakteryjnej. W przypadkach przewlekłych dochodzi do pogrubienia oraz nacieczenia przez limfocyty i neutrofile błon śluzowych. Niekiedy w obrazie mikroskopowym widoczne są ziarniniaki (gruźlica, trąd, kiła).

12.1.3 Ostre podgłośniowe zapalenie krtani

Ma najczęściej charakter wirusowy. W 90 % przypadków są to zakażenia wywołane wirusem grypy, paragrypy, rhinowirusami lub adenowirusami. Zapalenie prowadzi do obrzęku błony śluzowej wyściełającej gardło, krtan i tchawicę, co zaburza przepływ powietrza i objawia się stridorem, kaszlem oraz chrypką (**zespoł krupu**) – bardzo często u dzieci. W większości przypadków choroba ma przebieg samoograniczający się, ale u młodych osób może wystąpić nasilona duszność, która jest stanem zagrażającym życiu i wymaga szybkiej interwencji terapeutycznej. W przypadku etiologii bakteryjnej, warto wspomnieć o dwóch postaciach zapalenia krtani:

- **gruźliczej** – z odkrzuszaniem zakażonej plwociny
- **błoniczej** – spowodowanej infekcją *Corynobacterium diphtheriae*, prowadzi do martwicy nabłonka śluzówki, czemu towarzyszy gęsty, włóknikoworopny wysięk, tworzący powierzchowne, brudnoszare pseudobłony błonicze. Mogą one się oddzielać i zaaspirowane skutkować zapaleniem mięśnia sercowego, obwodową polineuropatią oraz innymi uszkodzeniami tkanek.

12. Patologia układu oddechowego

12.2 Guzki śpiewacze

Nienowotworowe guzki krtani lokalizujące się najczęściej na wolnym brzegu więzadeł głosowych, w miejscu wzmożonej ich wibracji. Częściej występują u mężczyzn. Do czynników ryzyka ich wystąpienia zaliczamy (1) **nadużywanie głosu** (predyspozycja śpiewaków i nauczycieli) i (2) **palenie tytoniu**.

Morfologia

Rosną wolno, a razem ze wzrostem zmienia się ich struktura histologiczna. Początkowo przypominają polip, w którym widać poszerzone żyły. Następnie szkliwieją. Dochodzi do zaniku nabłonka wielowarstwowego płaskiego lub miejscowo do jego rozrostu. Stają się chropowate i szare. Stanowią **stan przedrakowy raka krtani**.

Makroskopowo są to okrągłe, gładkie lub chropowate guzki o średnicy kilku milimetrów.

Mikroskopowo są to guzki pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim o cechach zaniku, rozrostu, rogowacenia, a czasem neoplasji. Niekiedy widoczne są owrzodzenia. Ze względu na cechy histologiczne guzka śpiewacza wyróżniamy jego typy:

- 1) obrzękowo-śluzowy
- 2) włóknisty
- 3) szklisty
- 4) naczyniowy
- 5) mieszany

Objawy kliniczne

- niemożność uzyskania wysokich tonów
- chrypka

12.3 Nowotwory górnych dróg oddechowych

Rak krtani

Stanowi najczęstszy nowotwór głowy i szyi. Występuje głównie u mężczyzn (10:1), pomiędzy 50 – 70 rokiem życia. Do czynników ryzyka jego rozwoju zaliczamy:

- Palenie tytoniu (po zaprzestaniu zmiany mogą ulec remisji)
- Alkohol
- Infekcja HPV
- Promieniowanie jonizujące
- Niedobory witamin A i C oraz żelaza
- Czynniki genetyczne
- Azbest, nikiel, pył drzewny, barwniki, benzyny

Morfologia

Nowotwory krtani dzielimy na:

- **Nowotwory łagodne**
 - Brodawczaki
- **Nowotwory złośliwe**
 - **Rak płaskonabłonkowy – najczęstszy typ raka krtani**
 - Rak niezróżnicowany
 - Gruczołakorak
 - Mięsak krtani

12. Patologia układu oddechowego

Anatomicznie krtań zbudowana jest z trzech części (nadgłośniowej, głośni i podgłośniowej). Tak samo dzielimy raki tego narządu:

- **Raki nadgłośniowe** (30-35%) – zazwyczaj średnio lub nisko zróżnicowane. Naciekają sąsiadujące struktury np. podstawę języka, mięsień głosowy.
- **Raki głośniowe** (60-65%) – lokalizują się w przedniej połowie fałdu oraz w spoidle przednim. Są dobrze lub średnio zróżnicowanymi rakami płaskonabłonkowymi. Zdolne do naciekania.
- **Raki podgłośniowe** (1-5%) – nisko zróżnicowane, naciekają tarczycę i węzły przedkrtaniowe oraz okołotchawicze. Bardzo rzadko może naciekać tylną ścianę tchawicy.

Makroskopowo są to głównie średnio zróżnicowane, rogowacjące nowotwory o barwie białawej, niekiedy z owrzodzeniami.

Stany przedrakowe dla raka krtani:

- ✓ Brodawczaki krtani / brodawczaki płaskonabłonkowe
- ✓ Guzki śpiewacze
- ✓ Rogowacenie białe
- ✓ Modzelowatość krtani
- ✓ Przewlekłe zapalenia krtani

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji ogniska pierwotnego oraz stopnia zaawansowania:

- Ból
- Chrypka
- Duszności

Rak nosogardła

Nowotwory nosogardzieli dzielimy na:

- **Nowotwory łagodne**
 - Brodawczak
 - Naczyniakówkniak
- **Nowotwory złośliwe**
 - Rak płaskonabłonkowy rogowacjący
 - Rak płaskonabłonkowy nierogowacający
 - Zróżnicowany
 - **Niezróżnicowany** – najczęstszy typ raka nosogardzieli
 - Czerniak złośliwy

Rak nosogardzieli częściej występują u mężczyzn. Lokalizują się głównie w błonie śluzowej ściany bocznej gardła w pobliżu ujścia trąbki Eustachiusza. Mogą wzrastać egzofitycznie, naciekająco lub wrzodziejająco.

Do ich powstania predysponują:

- **Zakażenie EBV** – szczególnie związane z rakiem nierogowacjącym niezróżnicowanym
- Niedobory witaminowe
- Uwarunkowania genetyczne
- Napromieniowanie
- Niska higiena jamy ustnej
- Azbest, nikiel

Morfologia

Obraz mikroskopowy zależy od rodzaju histologicznego raka nosogardła:

- ✓ **Rak niereogowacjący niezróżnicowany** – duże komórki nabłonkowe o niewyraźnych granicach oraz wyraźnych, dużych, kwasochłonnych jąderkach. Ze względu na korelację z zakażeniem wirusem EBV, wokół komórek nowotworowych występuje obfitły naciek limfocytarny (atypowa

12. Patologia układu oddechowego

limfocytoza we krwi obwodowej). Nie wykazuje cech rogowacenia. Nacieka, daje przerzuty do węzłów chłonnych szyi, a następnie do innych odległych miejsc. Wrażliwy na radioterapię.

- ✓ **Rak nierogowaczący zróżnicowany** – komórki przypominają raka wywodzącego się z nabłonka przejściowego. Posiadają obfitą cytoplazmę, różny stopień dojrzewania i wyraźne granice, bez cech rogowacenia.
- ✓ **Rak rogowaczący** – niezwiązany z EBV, nie reaguje na radioterapię, ma cechy rogowacenia.

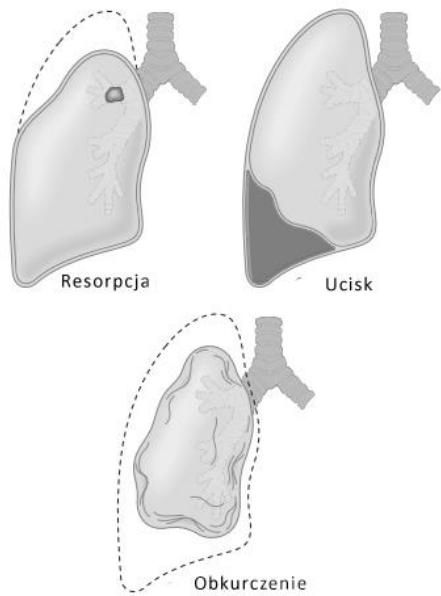
Nowotwory te należy różnicować z chłoniakami. Pomaga w tym **immunohistochemia**:

- **Cytokeratyna +**
- **EMA +**
- **LCA -**
- **Hybrydyzacja DNA EBV +**

Objawy kliniczne

Związane z lokalizacją nowotworu (ucisk na trąbkę słuchową):

- Utrata słuchu
- Ból głowy
- Krwotoki z nosa
- Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych



12.4 Niedodma

Utrata objętości płuca spowodowana nieodpowiednim rozprężeniem przestrzeni powietrznych (**niedodma pierwotna / płodowa**) lub zapadnięciem się uprzednio upowietrzonych pęcherzyków płucnych (**niedodma wtóra**). Skutkuje przetoczeniem nieodpowiednio utlenowanej krwi z tętnic płucnych do żył, co prowadzi do zaburzenia wentylacji, perfuzji oraz hipoksji. Ze względu na podstawę tej zmiany oraz lokalizację zapadniętych pęcherzyków **niedodmę dzielimy na**:

1. **Niedodmę resorpcyjną** – spowodowana niedrożnością oskrzela. Zaczopowanie uniemożliwia przedostanie się powietrza do dystalnych części układu oddechowego. Zalegające w płucach powietrze jest stopniowo wchłaniane z następowym zapadnięciem pęcherzyków. Może dochodzić do zapadnięcia całego płuca, jednego płata lub kilku segmentów. Najczęstszą przyczyną są czopy śluzowe lub śluzowo-ropne, które mogą być powikłaniem, np. operacji, astmy oskrzelowej, rozstrzeń oskrzeli, nowotworów światła oskrzela i zaaspirowania ciała obcego.
2. **Niedodmę z ucisku (bierna)** – może być spowodowana:
 - a. Obecnością płynu lub krwi w jamie opłucnowej
 - b. Przeciekiem powietrza do jamy opłucnej (*pneumothorax*)
 - c. Uciskiem tkanki płucnej przez nowotwór
 - d. Zbyt wysokim ustawieniem przepony (niedodma dolnych płatów)
3. **Niedodma z obkurczeniem (bliznowaczeniem)** – występuje w przypadkach miejscowych lub uogólnionych zmian włókniejących płuca lub opłucnej. Są często wtórne do zapalenia płuc lub zaburzenia produkcji surfaktantu.

Niedodma jest stanem fizjologicznym w płucach płodu, ponieważ wewnętrz macicy są one wypełnione płynem. Jest on częściowo usuwany podczas pierwszego upowietrzania płuc. Niedodma może występować kilka dni po narodzinach niemowlaka.

Niedodmę należy leczyć, ponieważ prowadzi do hipoksji, a zapadnięte płuco ma zwiększoną skłonność do zakażeń.

12.5 Przekrwienie bierne płuc

Może być spowodowane:

- **Niewydolnością krążenia**
 - Niewydolność lewokomorowa – najczęściej
 - Wady zastawkowe
 - Miażdżyca
- **Uciskiem na żyły płucne**
 - Guz, zakrzep

Krew zalega w płucach na skutek upośledzonego odpływu żylnego. Wzrasta ciśnienie żylne, sieć naczyń włośniczkowych poszerza się i przepełnia krewinkami. Do światła pęcherzyków przedostają się erytrocyty. Są one fagocytowane przez komórki żerne, a zawarty w nich hem przekształca się do hemosyderyny. Powstają **komórki wad serca**, czyli makrofagi obładowane hemosyderyną (można je wykryć również w płwocinie). W miarę trwania przekrwienia rozrasta się tkanka łączna i rośnie spoistość narządu. Stan ten określamy **stwardnieniem brunatnym płuc**. Przekrwienie płuc jest predyspozycją obrzęków płuc.

Morfologia

Przekrwienie bierne płuc można podzielić na dwa rodzaje:

- **Ostre przekrwienie płuc**
 - ✓ Naczynia włosowate pęcherzyków przepełnione krwią
 - ✓ Obrzęk przegród międzymałpucheryzkowych
 - ✓ Krwotoki do światła pęcherzyków
- **Przewlekłe przekrwienie płuc**
 - ✓ Rozrost tkanki łącznej, pogrubiałe i zwłókniałe przegrody pęcherzykowe, zwiększenie spoistości narządu (**stwardnienie brunatne płuc**)
 - ✓ Światła pęcherzyków wypełnione licznymi makrofagami obładowanymi hemosyderyną (**komórkami wad serca**)
 - ✓ Zgrubienie i stwardnienie drobnych naczyń

Złogi hemosyderyny w preparatach hist-pat barwimy **błękitem pruskim**.

12.6 Obrzęk płuc

Stan nadmiernego gromadzenia się płynów (wysięku lub przesięku) w przestrzeni międzykomórkowej płuc. Może być spowodowany:

- **Wzrostem ciśnienia w żyłach płucnych**
 - Ostra niewydolność lewokomorowa (zawał)
 - Wady zastawkowe
- **Spadkiem ciśnienia onkotycznego**
 - Marskość wątroby
 - Enteropatia
 - Zespół nerczycowy
 - Niedożywienia
- **Uszkodzeniem ścian drobnych naczyń**
 - Infekcje, guzy, wstrząs, leki, oparzenia
- **Upośledzenie odpływu chłonki**
 - Krzemica, guzy, bliznowacenie

Przesiękanie występuje z powodu zwiększonego ciśnienia płucnego. Początkowo płyn pojawi się w tkance łącznej przegród międzymałpucheryzkowych, a jego nadmiar odprowadzany naczyniami chłonnymi. Przy zwiększym ciśnieniu płyn obrzękowy pojawi się w świetle pęcherzyków.

12. Patologia układu oddechowego

Makroskopowo płuca stają się:

- powiększone
- ciężkie (ale nie jest twardy)
- pieniste
- podbarwione krwią
- sinoczerwone/rdzawe
- ciastowate w dotyku

Mikroskopowo widoczne są zalane pęcherzyki płucne, poszerzone naczynia z zalegającą krwią, liczne złogi hemosyderyny oraz komórki wad serca. Może dochodzić do powstania płuca wstrząsowego.

Objawy kliniczne

- silna duszność
- kaszel z odkrztuszaniem pienistej wydzieliny, niekiedy podbarwionej krwią
- wysokie ciśnienie
- niepokój
- bladość skóry / sinica
- osłuchowo świst i bulgotanie
- stłumiony wypuk nad płucami

12.7 Ostre uszkodzenie płuca

Obustronne uszkodzenie płuca (śródbłonków i nabłonków), które może być inicjowane różnymi przyczynami. Objawia się:

1. Nagłymi dusznicami
2. Spadkiem ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (hipoksja)
3. Obustronnym naciekiem w RTG przy równoczesnym braku objawów pierwotnej niewydolności lewokomorowej (zmiany określane są jako **niekardiogenny obrzęk płuc**)

Ostre uszkodzenie płuca może przeходить w bardziej nasiloną postać – **ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej / zespół błon szklistych płuc dorosłych)**.

ARDS

Zespół kliniczny spowodowany **rozlanym uszkodzeniem włośniczek pęcherzykowych i nabłonków** płuc. Dochodzi do zaburzenia korelacji między przepływem przez miąższ płucny a utlenowaniem krwi. ARDS może być spowodowany bezpośrednim lub pośrednim uszkodzeniem płuca:

Bezpośrednie uszkodzenie płuca	Pośrednie uszkodzenie płuca
Zapalenie płuc	Posocznica
Aspiracja treści żołądkowej	Ciężki uraz ze wstrząsem
Stłuczenie płuca	Kräżenie pozaustrojowe
Zator tłuszczowy	Ostre zapalenie trzustki
Podtopienie	Przedawkowanie leku
Uraz inhalacyjny	Produkty przetoczenia krwi
Uszkodzenie reperfuzyjne po przeszczepie	Mocznicza

RDS u noworodków ma odmienną patogenezę, gdyż spowodowany jest **pierwotnym brakiem surfaktantu** (surfaktant zaczyna być produkowany w 24 tygodniu życia płodowego, a odpowiednia jego ilość w płucach płodu występuje około 34 tygodnia ciąży, zatem najczęściej chorują wcześniaki).

12. Patologia układu oddechowego

Patogeneza

Uszkodzenie płuc zachodzi drogą zaburzenia równowagi między cytokinami pro- i antyzapalnymi:

- a. ↑ IL-8 (chemotaksja, pobudzenie makrofagów)
- b. ↑ IL-1, TNF (pobudzenie neutrofilów).

Zmiany patogenetyczne ARDS można podzielić na kolejno następujące etapy:

- A. Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej (zwiększenie przepuszczalności naczyń).
- B. Przesiękanie bogatobiałkowego płynu i krvinek z naczyń do światła pęcherzyków (**wytworzenie błon hialinowych / szklistych**).
- C. Zapadanie się i obrzęk pęcherzyków, zniszczenie przegród międzymałżowych przez naciek zapalny **neutrofilowy**.
- D. Zniszczenie pneumocytów i wtórny spadek ilości surfaktantu.
- E. Zaburzenie wymiany gazowej i zmniejszenie podatności płuc.
- F. Niewydolność oddechowa i nadciśnienie płucne.

Neutrofile odgrywają ważną rolę w patogenezie ARDS. Pobudzone wydzielają proteazy, PAF, substancje niszczące śródbłonek i nabłonek, hamują powstawanie surfaktantu oraz stymulują powstanie błon hialinowych (szklistych).

Morfologia

Główną zmianą histopatologiczną w zespole ARDS jest **rozlane uszkodzenie i włóknienie śródmiąższu** oraz **naciek neutrofilowy**. Wyróżniamy trzy stadia choroby.

1. Ostra faza ARDS

Makroskopowo płuc są ciemnoczerwone, twarde, bezpowietrzne, ciężkie i mokre.

Mikroskopowo widoczne przekrwienie włośniczek, martwica nabłonków i śródbłonków, obrzęki przegród międzymałżowych oraz liczne krvotoki. Bardzo charakterystyczny jest **naciek neutrofilowy**. Pęcherzyki wyścielone są **błonami szklistymi** utworzonymi z fibryny, resztek obumarłych pneumocytów oraz wysięku surowiczego.

2. Stadium organizacji

Aktywna proliferacja pneumocytów typu II, w celu regeneracji surfaktantu.

3. Rozejście

Występuje rzadko, częściej obserwujemy organizację wysięku włóknikowego i włóknienie płuc. W mikroskopii widoczne pogrubiałe przegrody z włóknami kolagenu.

Objawy kliniczne

- nagła duszność
- sinica (zwiększone stężenie odtlenowanej hemoglobiny >5g/dl)
- hipoksja tętnicza, oporna na leczenie tlenem

Objawy pojawiają się w 72h od inicjującego urazu. Do czynników złego rokowania zaliczamy podeszły wiek, współwystępującą bakteriemię (lub posocznicę) i uszkodzenie wielonarządowe (szczególnie serca, nerek, wątroby). Zdrowienie może trwać nawet 12 miesięcy.

12.8 Choroby płuc

Choroby płuc dzielimy na dwie kategorie:

- **choroby obturacyjne** – choroby dróg oddechowych (głównie oskrzeli) charakteryzujące się zmniejszeniem szybkości przepływu powietrza do płuc, wyniku częściowej lub całkowitej niedrożności na dowolnym poziomie ($\downarrow \text{FEV1}, \text{FVC}$ bez zmian).

Sposób na zapamiętanie: **O**bturacja bo **O**skrzela, a restrykcja to ta druga.

12. Patologia układu oddechowego

- **choroby restrykcyjne** – charakteryzują się ograniczeniem rozprężania miąższa płucnego, któremu towarzyszy ograniczenie całkowitej pojemności płuc ($\downarrow \text{FEV}_1$, $\downarrow \text{FVC}$). Szybkość przepływu powietrza przez drogi oddechowe pozostaje bez zmian. Może być wynikiem: skoliozy, deformacji klatki piersiowej, otyłości oraz chorób nerwowo-mięśniowych.

Choroby obturacyjne	Choroby restrykcyjne
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	Zapalenia płuc (śródmiąższe, nieswoiste, krytpokokowe, eozynofilowe – zespół Loefflera)
Rozstrzenie oskrzeli	Kolagenozy
Astma (dychawica oskrzelowa)	Pylice
Rozedma	Sarkoidoza (choroby ziarniniakowe)
Choroby drobnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzelików	Idiopatyczne włóknienie płuc ARDS (zespół ostrej niewydolności oddechowej)

12.8.1 Obturacyjne choroby płuc

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc – charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną odpowiedzią zapalną. Zaliczamy do niej m.in. rozedmę i przewlekłe zapalenie oskrzeli w takim stadium choroby, w którym istnieją dowody **przetrwałego i nieodwracalnego utrudnienia wentylacji**.

Rozedma

Trwałe powiększenie przestrzeni powietrznych zlokalizowanych obwodowo w stosunku do oskrzelików końcowych (oskrzelików oddechowych I, II, III rzędu, przewodów pęcherzykowych i/lub pęcherzyków płucnych), któremu towarzyszy uszkodzenie ich ścian bez wyraźnego włóknienia. Jest składową POChP. Rozedmę dzielimy na podstawie charakteru anatomicznego oraz lokalizacji w gronku płucnym.

Typ rozedmy	Opis zmian	Lokalizacja w płucach	Dodatkowe informacje
Środkowej części zrazika	Zniekształcone oskrzeliki oddechowe I, II, III rzędu i przewody pęcherzykowe. Pęcherzyki płucne prawidłowe	Górne płaty płuca, zwłaszcza segmenty szczytowe	Główne u palaczy i osób podatnych na pyły. Często występuje z przewlekłym zapaleniem oskrzeli. <u>Najczęstszy typ rozedmy.</u>
Całego zrazika	Zraziki jednolicie powiększone od oskrzelików oddechowych do końcowych ślepych pęcherzyków	Dolne płaty płuca	Główne przy niedoborze α-1-antytrypsyny
Okołoprzegrodowa (dalej części zrazika)	Proksymalne części zrazika (oskrzeliki) prawidłowe. Poszerzone obwodowe części (przewody pęcherzykowe oraz pęcherzyki płucne)	Górne partie, podopłucnowo, wzduż przegród łącznotkankowych. Również wokół zwłóknień, bliznowaceń i ognisk niedodmy	Poszerzone struktury dają obraz „ rozedmy pęcherzowej ”. Pęcherze mogą pękać i być przyczyną samoistnej odmy u dorosłych.
Nieregularna	Zraziki nieregularnie zajęte.	Wokół blizn pozapalnych, może obejmować miąższ płuc	Współtwarzyszy niewyraźne włóknienie. Jest bezobjawowa

12. Patologia układu oddechowego

Patogeneza

Na rozwój rozedmy wpływ mają:

- **czynniki środowiskowe**
 - palenie tytoniu
 - paliwa z biomas
 - zanieczyszczenia powietrza
- **czynniki genetyczne**
 - mutacje genu TGF β
 - niedobór α -1-antytrypsynę
 - nadmiar metaloproteinaz (polimorfizm genów MMP-9 i 12)
- **nieprawidłowa naprawa zranienia płuca**

Ekspozycja na substancje toksyczne w dymie tytoniowym i w zanieczyszczeniach powietrza indukuje reakcję zapalną. Dochodzi do gromadzenia się neutrofilów, makrofagów oraz limfocytów w płucach. Wydzielają one substancje uszkadzające nabłonek i degradujące macierz pozakomórkową, np. elastazę, cytokiny prozapalne (IL-8) i wolne rodniki tlenowe. Cykl zniszczenia może zostać zahamowany przez α -1-antytrypsynę (antyelastazę), której niedobór sprzyja dalszej destrukcji płuca i rozedmie.

Morfologia

Rozpoznanie i klasyfikacja rozedmy zależy głównie od makroskopowego obrazu płuc.

Makroskopowo płuca powiększone, barwy jasnej lub różowej i przykrywają serce w badaniu sekcjnym. Mikroskopowo dochodzi do uszkodzenia ścian pęcherzyków bez włóknienia. Przestrzenie powietrzne są powiększone. Zmniejsza się liczba pęcherzyków płucnych, naczyń włosowatych oraz ilość tkanki łącznej. Płuco może zapadać się podczas wydechu. Oskrzeliki są zdeformowane. W rozedmie środkowej części zrazika mogą tworzyć się **bańki rozedmowe**, szczególnie w górnej części płuc. Niekiedy dochodzi do włóknienia podśluzówkowego. Zaawansowanej rozedmie może towarzyszyć zapalenie oskrzeli.

Objawy kliniczne

Odpowiadają objawom **różowego dmuchacza** (*patrz następna strona*)

- systematycznie narastająca duszność
- kaszel i sapanie (jeżeli współwystępuje przewlekłe zapalenie oskrzeli)
- utrata masy ciała
- obniżenie FEV1, FVC prawidłowy
- beczkowata klatka piersiowa
- wydłużony wydech – pacjent wydycha powietrze jak przez zaszurowane usta
- hipoksja
- stopniowe rozwijanie nadciśnienia płucnego i serca płucnego
- **Na internę – osłuchowo ścisły szmer pęcherzykowy, wypuk jawnny lub bębenkowy**

Niektóre stany kliniczne tylko przypominają rozedmę i są nieprawidłowo nią nazywane:

- **Rozedma wyrównawcza (kompensacyjna)** – poszerzenie różnych struktur płucnych bez ich destrukcji, najczęściej w wyniku ubytku sąsiadującego miąższu płucnego.
- **Rozedma starcza** – stary zanik płuc. Poszerzenie przewodów i spłycenie pęcherzyków płucnych bez ich uszkodzenia.
- **Rozedma śródmiąższowa (śródpiersiowa)** – powstaje przy silnym kaszlu lub intensywnym sztuczny oddychaniu z użyciem respiratora. Ściany dróg oddechowych ulegają przerwaniu i powietrze dostaje się do zrębów płuca, tworząc bańki. Ulegają one resorpcji bez powikłań.
- **Rozedma pęcherzowa** – rozedma z przestrzeniami o średnicy powyżej 1cm, większość baniek ułożona jest podopłucnowo, niekiedy mogą pękać. Występuje z rozedmą okołoprzewodową.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli

Rozpoznanie tej choroby opiera się na objawach klinicznych. Jest ono określano jako **utrzymujący się przez 3 miesiące w ciągu dwóch kolejnych lat kaszel z odkrzuszaniem wydzieliny śluzowej i/lub ropnej**. Często współwystępuje z rozedmą. Jest składową POChP.

Patogeneza

Substancje drażniące (np. dym papierosowy, SO₂, NO₂) pobudzają gruczoły śluzowe i prowadzą do ich przerostu, a niekiedy i metaplasji z wytworzeniem komórek kubkowych w oskrzelach. Produkowany jest w nadmiernej ilości gęsty śluz, który może zaczopować ich światło. Substancje drażniące ponadto powodują zapalenie z naciekami z limfocytów T CD8+, neutrofilami oraz makrofagami (**brak eozynofilów – cecha różnicująca z astmą**). Dochodzi do wtórnych infekcji wirusowych i bakteryjnych, które podtrzymują proces zapalny oskrzeli. Czynnikami predyspozycji do tej choroby są:

- palenie tytoniu
- zanieczyszczenia powietrza
- płeć męska
- wiek 40-60 lat

Morfologia

Makroskopowo:

- śluzowo-ropną wydzielinę w świetle oskrzeli i oskrzelików
- obrzęk i przekrwienie płuc

Mikroskopowo:

- nacieki zapalne złożone z limfocytów, neutrofilów i makrofagów
- znaczne pogrubienie warstwy gruczołów śluzowych w tchawicy i oskrzelach - stosunek grubości tej warstwy do grubości ściany mierzonej od nabłonka do chrząstki przekracza 0,4 (**indeks Reida**).
- światło oskrzelików zwężone, a ich ściany zwłókniałe
- metaplasja z wytworzeniem komórek kubkowych, niekiedy płaskonabłonkowa

Objawy kliniczne

Często występuje z rozedmą. Objawy odpowiadają obrazowi **sinego sapacza**. Do powikłań przewlekłego zapalenia oskrzeli zaliczamy:

- ✓ przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)
- ✓ serce płucne prawokomorowa niewydolność krążenia
- ✓ metaplasję płaskonabłonkową → neoplazja wewnętrzna białonkowa → rak płaskonabłonkowy

W POChP wyróżniamy **dwa skrajne obrazy kliniczne** pacjentów:

Różowy dmuchacz	Siny sapacz
Pacjenci z zaawansowaną rozedmą	Pacjenci z przewlekłym zapaleniem oskrzeli
Duży napęd oddechowy (hiperwentylacja), wydłużony wydech, duży wysiłek oddechowy	Mały napęd oddechowy (zmniejszona wydolność oddechowa)
Stałe uczucie duszności, zła tolerancja wysiłku	Mniej nasilona duszność, dobrze znoszą wysiłek
Pacjent z beczkowatą klatką piersiową, zgarbiony (aktywizacja dodatkowych mięśni oddechowych), stara się wycisnąć jak najwięcej powietrza z płuc, często wychudzony (cała energia idzie na oddech)	Pacjent siny, niedotleniony, z obrzękami, często otyły, kaszle z ropną wydzieliną, podsypia
Prawidłowa gazometria	Hiperkapnia, hipoksemia
Zgon - najczęściej niewydolność oddechowa	Zgon - najczęściej niewydolność serca

Astma (dychawica) oskrzelowa

Jest to przewlekłe zapalenie dróg oddechowych przebiegające z nawrotowymi atakami duszności oraz kaszu, z towarzyszącym czasowym i odwraclalnym skurczem oskrzeli. Epizody te występują zwykle w nocy lub wczesnym rankiem i wywoływanie są przez bodźce, które w większości nie powodują odpowiedzi u osób zdrowych. Astmę dzielimy ze względu na etiologię na:

- **astmę alergiczną (atopowa)** – najczęstsza postać astmy. Rozpoczyna się w dzieciństwie i towarzyszy innym chorobom atopowym (z podwyższonym mianem IgE), np. alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka i egzema. Choroba jest wywoływana przez pyły, pyłki kwiatów, łupież zwierzęcy oraz produkty żywnościowe. Może być rozpoznana za pomocą testu RAST.
- **astmę niealergiczną (nieatopowa)** – występuje zwykle u osób dorosłych oraz ma częjszy przebieg. Wywołana zwykle przez mechanizmy nieimmunologiczne, np. infekcje **wirusowe**, bakteryjne, grzybicze, stres, ćwiczenia fizyczne, zimno, leki, predyspozycje zawodowy (kontakt z oparami, pyłami, chemiczny).

Patogeneza

U podstaw astmy oskrzelowej leży genetycznie uwarunkowana predyspozycja do nadwrażliwości typu I (astma alergiczna z nadprodukcją IgE) oraz przewlekłe zapalenie i nadreaktywność oskrzeli z następczymi zmianami strukturalnymi ich ściany. W zapaleniu biorą udział różne komórki, szczególnie **eozyofile**, mastocyty i limfocyty, a także różnorodne mediatory zapalenia (IL-4, IL-5, IL-13, cytokiny, leukotrieny, histamina, PGD₂, PAF). **Astma atopowa** związana jest z nadmiernym pobudzeniem limfocytów T_H2, zaburzeniem produkcji cytokin oraz funkcji receptorów odpowiedzialnych za skurcz oskrzeli. W **astmie niealergicznej** dochodzi do obniżenia progu reakcji receptorów nerwu błędного w ścianie oskrzeli, co prowadzi do nadreaktywności jego zakończeń. Zmiany w astmie dzielimy na dwie fazy:

1. Faza wcześniea – związana z:

- a. Skurczem oskrzeli
- b. Zwiększym wydzielaniem śluzu
- c. Pogrubienie błon śluzowych

2. Faza późna – składa się z:

- a. Zapalenia z aktywowaniem eozynofilów, neutrofilów i limfocytów T
- b. Remodelingu dróg oddechowych (przerost mięśniówki gładkiej, zwiększenie unaczynienia, podnabłonkowe złogi kolagenu)

Morfologia

Makroskopowo zwraca uwagę zamknięcie światła oskrzeli i oskrzelików przez gęsty śluz. Płuca są rozdęte z powodu nadmiernego upowietrznienia, z ogniskami niedodomy.

Mikroskopowo stwierdza się:

- wypełnienie światła oskrzeli i oskrzelików śluzem, w którym widoczne są pasma zluszczonego nabłonka (tzw. **spirale Curschmanna**) i eozynofile
- **kryształy Charcota-Leydena** (krystaloidy utworzone z błon komórkowych eozynofilów)
- pogrubienie oraz włóknienie błony podstawnej nabłonka oskrzeli
- obrzęk i naciek z **eozyofilów**, mastocytów w błonie śluzowej oskrzeli
- zwiększone rozmiary gruczołów śluzowych
- metaplazję komórek kubkowych
- hipertrofię i/lub hiperplazję mięśniówki oskrzeli

W plwocinie pacjenta stwierdzić można eozynofile, spirale Cruschmanna i kryształy Charcota-Leydena, a we krwi eozynofilę.

Obraz kliniczny

Astma charakteryzuje się okresami zaostrzeń oraz remisji. Zaostrzenia mogą rozwijać się gwałtownie lub stopniowo. Objawiają się dusznością (głównie wydechową), uczuciem ściskania klatki piersiowej, męczącym suchym kaszlem oraz świszącym oddechem. Często do zaostrzeń dochodzi w nocy lub po przebudzeniu. W ciężkiej postaci (mimo leczenia) napad astmy może trwać ponad dobę (tzw. **stan astmatyczny**). W okresach remisji nie stwierdza się objawów subiektywnych, występują jednak zmniejszone parametry spirometryczne. Do następstw astmy przewlekłej zaliczamy przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozeddę oraz niewydolność oddechową. **Astma nie wchodzi w skład POChP**, ponieważ ma odmienny przebieg (mogą występować zespoły nakładania astmy i POChP u niektórych chorych).

Astma	POChP
Początek <20 roku życia	Początek >40 roku życia
Nasilenie objawów może się zmienić w ciągu kilku minut, godzin lub dni	Objawy utrzymują się mimo leczenia
Objawy nasilają się w nocy i wcześnie rano	Objawy utrzymują się stale, niekiedy „lepsze” oraz „gorsze” dni
Objawy wywołane przez wysiłek fizyczny, emocje, pyły, alergeny	Przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny poprzedzają wystąpienie duszności, objawy nie zależą od czynników wywołujących
Ograniczenie przepływu powietrza jest <u>odwracalne</u>	Ograniczenie przepływu powietrza jest <u>trwałe</u>
Prawidłowa czynność płuc w okresie remisji	Czynność płuc w okresie bezobjawowym jest nieprawidłowa
Astma i alergie w rodzinie	Wcześniej rozpoznanie POChP, rozedry albo zapalenia oskrzeli
Objawy nie pogorszają się z czasem, nasilają się sezonowo, mogą samoistnie zanikać	Zależne od palenia tytoniu (80% przypadków)
RTG prawidłowe	Objawy narastają z czasem, częściowa poprawa jedynie po lekach
	RTG – dużego stopnia rozdęcie płuc

Rozstrzenie oskrzeli

Nieodwracalne poszerzenie (rozdęcie) światła oskrzeli i oskrzelików spowodowane zniszczeniem mięśni oraz elastycznej tkanki podporowej. Jest to zazwyczaj schorzenie wtórne do przetrwałych zakażeń i zatorów spowodowanych przez różne czynniki, które dzielimy na:

- **czynniki wrodzone**
 - mukowiscydoza
 - niedobór α-1-antytrypsyny
 - niedobory immunologiczne
 - Zespół Kartagenera – zespół genetyczny dziedziczony autosomalnie recesywnie związany ze strukturalną nieprawidłowością rzęsek i plemników (powoduje bezpłodność u mężczyzn)
- **czynniki nabycie**
 - martwicze lub ropne zapalenia płuc (*S. aureus*, *Klebsiella*, wirus grypy, odry)
 - zaczopowanie oskrzeli (nowotwory, ciała obce)
 - choroby związane z włóknieniem płuca (sarkoidoza, pylice)
 - *Colitis ulcerosa* (wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
 - RZS

12. Patologia układu oddechowego

Patogeneza w skrócie

Zamknięcie światła oskrzeli → utrudnione oczyszczanie → nagromadzenie śluzu → zapalenie → martwica → włóknienie → rozstrzenie

Morfologia

Rozstrzenie występuje zwykle w **dolnych płatach płuc**. Najwyraźniej nasilone zmiany są zwykle w najbardziej obwodowych oskrzelach i oskrzelikach. Drogi oddechowe bardzo poszerzone.

Mikroskopowo stwierdza się cechy ostrego zapalenia, zmiany martwicze, owrzodzenia oraz włóknienie.

Zaczopowanie światła oskrzela + przewlekłe zapalenie = rozstrzenie oskrzeli

Objawy kliniczne

- Kaszel z odpluwaniem dużej ilości cuchnącej ropnej wydzieliny
- Podwyższona temperatura ciała
- Duszność, sinica

Do najpoważniejszych powikłań rozstrzenia oskrzeli zaliczamy:

- Serce płucne
- Skrobiawica
- Ropnie przerzutowe w mózgu

12.8.2 Przewlekłe śródmiąższowe (restrykcyjne i naciekające) choroby płuc

Jest to grupa chorób ze zmianami w miąższu płucnym. Przegrody międzymiąższowe są oficjalnie nacieczone zapalnie. Zaawansowane zmiany niszczą tkankę płucną i powodują bliznowacenie płuca (**płuco typu plastra miodu**). Zmniejsza się całkowita pojemność, podatność oraz zdolność do utlenowania krwi płuc. Może rozwijać się nadciśnienie oraz serce płucne. Zaliczamy do nich choroby:

- **Włóknujące**
 - Idiopatyczne włóknienie płuc
 - Nieswoiste zapalenie płuc
 - Kryptogenne zapalenie płuc
 - Kolagenozy
 - Pylice
- **Ziarniniakowe**
 - Sarkoidoza
 - Zapalenie związane z nadwrażliwością
- **Eozynofilowe**
 - Zespół Loefflera
- **Związane z paleniem tytoniu**

Pylice

To choroby płuc spowodowane przewlekłym wdychaniem pyłów nieorganicznych i organicznych oraz dymów i par.

Patogeneza

Rozwój pylicy zależy od:

- rozmiarów, kształtów i właściwości fizykochemicznych wdychanych cząsteczek (najniebezpieczniejsze są cząsteczki $<5\mu\text{m}$, nie są one usuwane przez aparat rzęskowy)
- stężenia pyłów w powietrzu oraz długości ekspozycji
- palenia tytoniu.

12. Patologia układu oddechowego

Cząstki pyłów osadzają się na ścianie pęcherzyka, po czym fagocytowane są przez makrofagi. Nadmiernie pobudzone makrofagi mogą wyzwać odczyn włóknisty. Pyły mogą też przedostać się do limfy, co skutkuje zwielokrotnieniem odczynu zapalnego. W zależności od nadmiernej ekspozycji na daną substancję/antygenu wyróżniamy:

- **Pylice nieorganiczne**

- ✓ Pylica węglowa (górnicy, piaskarze, szlifierze kamienni)
- ✓ Azbestoza (mieszkańcy starych domów – azbest używany był kiedyś w budownictwie)
- ✓ Pylica krzemowa (górnicy i pracownicy kamieniołomów)
- ✓ Pylica berylowa (ludzie pracujący przy wydobyciu berylu)

- **Pylice organiczne – tworzą ziarniniaki nieserowacjące w miąższu płucnym**

- ✓ Płuco farmera (spleśniaste siano)
- ✓ Płuco młynarza (zanieczyszczone ziarno)
- ✓ Płuco hodowcy gołębi (odchody gołębi)
- ✓ Płuco pracujących przy słodzie (pleśń słodu)
- ✓ Płuco serowarów (pleśń sera)
- ✓ Płuco pracownika przemysłu chemicznego (opary chemiczne)

Pylica	Morfologia	Objawy kliniczne
Pylica węglowa	Liczne makrofagi obładowane pyłem węglowym tworzą plamki pylicze . Mogą pokrywać się one warstwą włókien kolagenu tworząc guzki pylicze . Zmiany lokalizują się w górnym płatach i górnych częściach płatów dolnych. Niekiedy współwystępuje rozedma centrolobularna . Obecne czarne blizny oraz masywne ogniska włóknienia w obrębie miąższu.	Zwykle bezobjawowa. Bardzo rzadko nadciśnienie płucne i serce płucne. Nie zwiększa podatności na gruźlicę .
Azbestoza	Rozlane śródmiąższowe zwłóknienie płuc . Charakterystyczne ciałka azbestowe – złotobrązowe wrzecionowate pałeczki z przezroczystym centrum. Składają się z włókien azbestowych pokrytych materiałem białkowym zawierającym żelazo. Najczęściej lokalizuje się w dolnych płatach płuca . Powoduje deformacje narządu oraz poszerzenia przestrzeni powietrznych (obraz plastra miodu). Może doprowadzić do zrostów międzypłuciami a ścianą klatki piersiowej . Bliznowacenie obejmuje naczynia. Najczęstsza manifestacją ekspozycji na azbest jest włóknienie opłucnej . Niekiedy metaplastja płaskonabłonkowa .	Nasilająca się duszność, kaszel mokry. Niewydolność krążenia (serce płucne), nadciśnienie płucne. Jest predyspozycją rozwoju międzybłoniaka opłucnej, raka krtani, płuc.
Pylica krzemowa	Krystaliczny krzem (np. kwarc) aktywuje kk. nabłonka i makrofagi do produkcji czynników stymulujących włóknienie. Charakterystyczną zmianą są guzki pylicze (krzemowe) w górnym partiach płuc - twarde, bliznowate guzy zbudowane w cebulastych pasmach kolagenu otaczających bezpostaciowe centrum. W świetle spolaryzowanym centra guzków wykazują dwójłomność (obecność krzemu). Z progresją tworzą się blizny oraz masywne zwłóknienia płuc . Niekiedy w RTG obraz plastra miodu oraz skorupka jajek (zwapnienia wokół węzłów chłonnych).	Najczęstsza pylica na świecie . Zmiany w RTG w górnym partiach płuc. Funkcja płuc prawidłowa, brak duszności. Niekiedy masywne włóknienie płuc, nadciśnienie płucne i rozwój serca płucnego. Zwiększa podatność na gruźlicę .
Beryloza	Ziarniniaki nieserowacjące w miąższu płucnym, węzłach chłonnych wnęki płuc i innych narządach. Włóknienie płuc .	Zwiększa ryzyko raka oskrzela, duszność, kaszel.

12. Patologia układu oddechowego

Zespół Caplana – zaawansowane stadium pylicy (najczęściej węglowej), w której współwystępuje reumatoidalne zapalenie stawów oraz gwałtowna progresja zmian w płucach (liczne guzy ulegają martwicy oraz zostają otoczone fibroblastami i kolagenem).

12.9 Zatorowość płucna

Występuje z częstotliwością 2-4 na 1000 hospitalizowanych pacjentów. W ponad 95% przypadków zatory żylnie pochodzą z zakrzepów zlokalizowanych w **proksymalnych żyłach głębokich kończyn dolnych** powyżej poziomu kolana – najczęściej z **żyły podkolanowej**. Fragmenty zakrzepów wędrują krwią żylną do prawej połowy serca, a z niej do krążenia płucnego. W zależności od rozmiaru skrzeliny może ona zamykać pień płucny, umiejscawiać się w jego rozwidleniu (**tzw. zator jeździec**) lub przedostawać się do drobniejszych rozwidleń naczyń. Do czynników predyspozycji zakrzepicy żył kończyn dolnych, a tym samym do zatorowości płucnej, zaliczamy:

- przedłużone unieruchomienie ciała np. podczas snu
- zabiegi chirurgiczne kolana i biodra – *dla tego po zabiegach podajemy Clexane*
- silny uraz (w tym oparzenia i złamania)
- niewydolność zastoinowa serca
- okres okołoporodowy, stosowanie antykoncepcji doustnej
- pierwotne zaburzenia krzepnięcia (np. czynnik V Leiden)
- choroby nowotworowe
- niezakrzepowe przyczyny zatorowości (zator powietrznny, tłuszczowy, rzucawka poporodowa, zator szpikiem kostnym)

Następstwa kliniczne zatorowości płucnej:

- Zatory niewielkich rozmiarów są bezobjawowe. Mogą być usunięte (dzięki aktywności fibrynolitycznej) lub ulegać organizacji i zostać włączone w ścianę naczynia, tworząc charakterystyczne pasma
- Wielki zator blokujący tętnicę płucną może skutkować zgonem, wskutek nadciśnienia płucnego i **niewydolności prawokomorowej** (ostre serce płucne)
- Zatory średnich naczyń mogą powodować krwawienia płucne. Ze względu na podwójne ukrwienie płuc nie powodują one ich zawału.
- Niedrożność czynnościowo końcowych tętnic płucnych skutkuje zawałem krewotocznym płuca

12.10 Zawał krewotoczny płuca

Zawał płuca powstaje jedynie w niektórych przypadkach zatorów zakrzepowych (około 10%), bo płuco jest **podwójnie ukrwione**:

- czynnościowo przez tętnice płucne
- odżywczo przez tętnice oskrzelowe

Jeżeli krążenie oskrzelowe jest zachowane i utrzymana jest odpowiednia wentylacja – nie dochodzi do martwicy tkanki wskutek zmniejszonego przepływu krwi. Zawał występuje w przypadkach, gdy nastąpi upośledzenie pracy serca, zaburzenie przepływu oskrzelowego lub z powodu istniejącej choroby płuc.

Morfologia

Zawały krewotoczne są zwykle mnogie i dotyczą dolnych płatów płuca. Ogniska mają kształt piramidy zwróconej podstawą do opłucnej. Mają kolor sinoczerwony, niemal czarny. W późniejszym okresie przybierają barwę brunatną od nagromadzenia złogów hemosyderyny powstającej z rozpadłych krvinek. Opłucna nad zawałem wykazuje cechy zapalenia włóknikowego. Histopatologicznie w obrębie zawału występuje **martwica skrzepowa** oraz rozległy wylew krwawy. U szczytu zawału można zauważyć zaczepowane przez zakrzep naczynie. Jeżeli pacjent przeżyje, w miejscu zawału powstaje blizna.

12. Patologia układu oddechowego

Objawy kliniczne

- nagła duszność
- ból w klatce piersiowej zwykle jednostronny, gniotący, klujący, promieniujący do okolicy międzyłopatkowej
- suchy kaszel
- krwioplucie
- zasłabnięcie, omdlenie

12.11 Nadciśnienie płucne

Nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej (przynajmniej do $\frac{1}{4}$ wartości ciśnienia systemowego).

Występuje pierwotnie (mutacja genu **BMPR-2**) lub wtórnie w przebiegu:

- **Chorób płuc**
 - POChP
 - Śródmiąższowe choroby płuc
- **Zatorowości płucnej**
- **Chorób serca**
 - Wady zastawkowe
 - Wrodzony przeciek lewo-prawy
 - Kardiomiopatie wrodzone
- **Przewlekłej niewydolności nerek**
- **Zaburzeń hematologicznych**
 - Przewlekła niedokrwistość hemolityczna
 - Nowotwory mieloproliferacyjne
 - Stan po splenektomii
- **Chorób układowych**
 - Sarkoidoza

Patogeneza

Uszkodzone zostają komórki śródbłonka, które zmniejszają produkcję substancji wazodilatacyjnych (rozszerzających naczynia), np. NO, prostacyklin. Zwiększa się produkcja mediatorów skurczu naczyń, np. endotelin. Ponadto dochodzi do wytworzenia czynników wzrostu i cytokin, które pobudzają migrację i replikację naczyniowych komórek mięśni gładkich oraz wytwarzanie macierzy pozakomórkowej.

Morfologia

- W głównych tętnicach elastycznych tworzą się ogniska miażdżycowe
- W średniej wielkości tętnicach mięśniowych dochodzi ich zwężenia wskutek proliferacji miocytów błony wewnętrznej i środkowej
- W małych tętnicach i tętniczkach dochodzi do ich zwężenia i pogrubienia błony środkowej
- U pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym – **zmiany splotowe**, w których proliferacja endotelium tworzy liczne światła w obrębie małych i średnich tętnic

Objawy kliniczne

- Duszeńsc
- Ból w klatce piersiowej
- Męczliwość
- Omdlenia
- Niewydolność oddechowa
- Sinica
- Zgon w wyniku niewydolności prawokomorowej (serce płucne)

12.12 Zapalenia płuc

Ogólny termin określający obecność stanu zapalnego obwodowo od oskrzelików końcowych z towarzyszącą konsolidacją (zagęszczeniem) miąższa płuc. Zapalenia płuc dzielimy ze względu na (w nawiasach podane synonimy chorób):

1. Czynnik etiologiczny

- Infekcyjne
 - Bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, inne
 - Oportunistyczne – u pacjentów z zaburzeniami odporności, na immunosupresji
- Nieinfekcyjne
 - Odczynowe
 - W przebiegu chorób układowych (mocznicza, SLE, nowotwory)
 - Zachłyścze (aspiracyjne)

2. Lokalizację zmian morfologicznych

- Odoskrzelowe (wieloogniskowe, płacikowe, zrazikowe)
- Płatowe (włóknikowe zapalenie płuc i opłucnej, krupowe)
- Śródmiąższe

3. Obraz zmian histopatologicznych

- Niespecyficzne (nieswoiste) – brak charakterystycznych cech morfologicznych zapalenia
- Specyficzne (swoiste) – obecne charakterystyczne cechy obrazy makro- i/lub mikroskopowego, czasem pozwalające określić przyczynę zapalenia, np. ziarniniaki serowaciejące w górnych partiach płuca – gruźlica.

4. Sytuację kliniczną w której doszło do zakażenia

- Pozaszpitalne (środowiskowe nabyte)
 - Typowe – wywołane przez częste patogeny
 - Atypowe – wywołane przez „atypowe” patogeny
- Wewnątrzszpitalne (szpitalne)

5. Czas trwania

- Ostre, przewlekłe

Środowiskowo nabyte ostre zapalenia płuc (pozaszpitalne)

Zapalenia płuc pochodzenia głównie bakteryjnego. Często są poprzedzone wirusowym zakażeniem górnych dróg oddechowych. Początek jest nagły, z wysoką gorączką, dreszczami, potami, bólem opłucnowym oraz kaszlem mokrym z odkrtuszaniem śluzowo-ropnej wydzieliny, niekiedy krwioplucie. Do czynników etiologicznych pozaszpitalnego zapalenia płuc zaliczamy:

- *Streptococcus pneumoniae* – najczęstszy patogen (tzw. pneumokokowe zapalenie płuc)
- *Haemophilus influenzae* – najczęstsza przyczyna u dorosłych z POChP i mukowiscydozą
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus* – zakażenia zazwyczaj po grypie (wirusowej chorobie)
- *Legionella pneumophila*
- *Klebsiella pneumoniae* – powoduje płatowe zapalenie płuc u alkoholików, osób wyniszczonych i niedożywionych. Charakterystyczna gęsta, podbarwiona krwią, trudna do odkrtuszenia wydzielina. Wysoki wskaźnik śmiertelności (do 80%).
- *Streptococcus pyogenes* – płuca zalane krvistym płynem, obfitą ropny naciek ze znikomą liczbą neutrofilów, martwica pęcherzyków.
- *Pseudomonas aeruginosa* – głównie u pacjentów z neutropenią i mechanicznie wentylowanych. Infekcje najczęściej występują u młodych dorosłych, osób przewlekłe chorych (np. zastoinowa niewydolność serca, POChP, cukrzyca), z niedoborami odporności (AIDS) oraz brakiem śledziony.

Morfologia

Mogą przyjmować postać płatowego (częściej) lub odoskrzelowego zapalenia płuc. W płatowym zapaleniu zmiany obejmują cały płat (dolny / środkowy) lub płuco i składają się czterech faz:

1. **Stadium nawału (przekrwienia)** – trwa kilka godzin. We wszystkich pęcherzykach płucnych stwierdza się wysięk surowiczy z bakteriami. Naczynia w płucach są poszerzone i wypełnione erytrocytami. Klinicznie towarzyszy mu wysoka temperatura i trzeszczenia. Płuco jest ciężkie i niepowietrzne.
2. **Stadium zwątrobienia czerwonego** – trwa do 2 dni od zakażenia. W świetle pęcherzyków płucnych pojawiają się włóknik, erytrocyty i neutrofile. Makroskopowo płuco przypomina konsystencją wątrobę (stąd nazwa), zajęte płaty są czerwonoszare. Klinicznie utrzymuje się wysoka temperatura, pojawiają się duszności, zanika trzeszczenie i szmer pęcherzykowy, a słychać szmer oskrzelowy i świdły. Pojawia się tarcie opłucnowe i bolesność oddechowa.
3. **Stadium zwątrobienia szarego** – trwa 3-5 dni nieleczone kilka tygodni. W świetle pęcherzyków obecny jest głównie włóknik (stadium to stanowi przykład zapalenia włóknikowego). Płuco przybiera barwę szarą, miąższ staje się drobnoziarnisty.
4. **Stadium zwątrobienia żółtego i rozejścia** – występuje po około 7 dniach. Włóknik ulega trawieniu przez enzymy proteolityczne napływających neutrofilów i fagocytozę przez makrofagi. Jeżeli do tego nie dojdzie, ulega organizacji, czyli przekształceniu w tkankę łączną (tzw. **zmiesowacenie płuc**). Klinicznie spada temperatura, chory odpluwa ropną plwocinę, nad płucami pojawiają się trzeszczenia.

W przypadku **zapalenia odoskrzelowego** ogniska nacieku zapalnego są nieregularnie rozproszone w obrębie jednego lub kilku płatów, najczęściej obustronne i przypodstawnie. Zmiany mają 3-4 cm średnicy, są nieco uniesione, szaroczerwone i żółte. Mogą się zlewać w ciężkich przypadkach. Tkanka płucna sąsiadująca ze stanem zapalnym przekrwiona i obrzęknięta. Rzadziej zajmuje opłucną, niż zapalenie płatowe. Ropny wysięk wypełnia oskrzela, oskrzeliki i pęcherzyki płucne.

Do **powikłań płatowego zapalenia płuc** zaliczamy:

- Ropień płuc i ropniak opłucnej (może powodować zrosty)
- Odmę opłucnej
- Zwłóknienie płuca
- Bakteriemię i posocznicę
- Zgon

Szpitalne zapalenie płuc

Zapalenie płuc, które wystąpiło po ponad 2 dobach od przyjęcia **niezaintubowanego** chorego do szpitala. Wywołują je drobnoustroje, które wykazują oporność na wiele leków (*Pseudomonas spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia*). Ryzyko zgonu z tego typu zapalenia płuc u pacjentów w szpitalu wynosi do 20%. Szczególną postacią jest **respiratorowe zapalenie płuc** pojawiające się u **zaintubowanych** chorych w przeciągu 2-3 dni od momentu rozpoczęcia sztucznej wentylacji. W wypadku tego zapalenia płuc śmiertelności dochodzi nawet do 50% chorych.

Środowiskowo uwarunkowane atypowe zapalenia płuc

W skrócie atypowe zapalenia płuc. Są to zapalenia wywołane przez **patogeny atypowe**, np.:

- ***Mycoplasma pneumoniae*** (atypowość polega na braku ściany komórkowej) – **najczęstsze**
- ***Chlamydia pneumoniae, psittaci, trachomatis***
- ***Legionella pneumoniae* – najgroźniejszy patogen**, liczne objawy pozapłucne, często oporne na antybiotyki β-laktamowe. Bytuje w klimatyzatorach, wannach z hydromasażem, natryskach.
- ***Coxiella burnetti***
- Wirusy: syncytium oddechowego, paragrypy, **grypy A i B**, adenowirusy

12. Patologia układu oddechowego

Atypowe zapalenie płuc różni się od typowego zapalenia płuc pewnymi parametrami:

- Wiek <60 roku życia
- Brak istotnych chorób współwystępujących
- Uporczywy kaszel
- Niewielkie zmiany osłuchowe
- Brak plwociny albo czynnika etiologicznego (ujemne szybkie testy diagnostyczne)
- Leukocytoza obwodowa poniżej 10 000/ μ L
- Nieproporcjonalność objawów klinicznych do objawów fizykalnych i radiologicznych

Obecnie atypowe zapalenie płuc klasyfikowane jest jako **uogólniona choroba zakaźna z komponentą płucną**. Różni się od typowego zapalenia płuc równoczesnym zajęciem innych narządów i układów.

Najczęściej spotykane objawy pozapłucne to:

- ✓ Zapalenie śluzówki żołądka
- ✓ Biegunka, nudności, wymioty
- ✓ Zespół Guillain-Barre (porażenie wstępujące)
- ✓ Zapalenie opon MR
- ✓ Zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia
- ✓ Zaburzenia rytmu serca
- ✓ Niewydolność nerek
- ✓ Zapalenie stawów
- ✓ Rumień guzowy

Morfologia

Makroskopowo płuca czerwononiebieskie, przekrwione i trzeszczące w dotyku.

Mikroskopowo odczyn zapalny odgraniczony do miąższa płuc (ścian pęcherzyków płucnych), co odróżnia atypowe zapalenie płuc od typowych, gdzie stan zapalny obejmował również przestrzeń pęcherzyków płucnych. Nacieki z komórek jednojądrowych, głównie limfocytów. W ciężkich przypadkach dochodzi do uszkodzenia ścian pęcherzyków i wytworzenia błon szklistych. W łagodnych natomiast następuje rekonstrukcja architektoniczna płuca.

Zakażenia grypowe – różnicowanie z przeziębieniem (tabelka dla Was, żeby wyrośli z Was **mądrzy doktorzy!** Nie trzeba umieć na patomorfę...)

Grypa	Cecha	Przeziębienie
Prawie zawsze	Ból głowy	Rzadko
39°-40°C	Gorączka	Umiarkowana
Rzadko	Wyciek z nosa, zatkany nos	Często
Rzadko	Katar	Często
Czasami	Ból gardła	Często
Suchy, silny, męczący	Kaszel	Czasami
Zazwyczaj silny	Ból w klatce piersiowej	Czasami
Zazwyczaj silne	Bóle mięśni i stawów	Czasami
Okres zdrowienia 1-2 tygodnie, objawy mogą utrzymać się dłużej	Czas trwania	Objawy ustępują po 7 dniach

Zachłystowe zapalenie płuc

Występuje:

- ✓ u znacznie wyniszczonych pacjentów (kacheksja) zupośledzonym odruchem kaszlowym
- ✓ w stanach utraty przytomności (udar mózgu, zatrucie alkoholowe) z **aspiracją treści żołądkowej**
- ✓ w czasie uporczywych wymiotów

Dochodzi do uszkodzenia chemicznego błony śluzowej przez kwas żołądkowy i następczego zapalenia bakteryjnego (powstaje rozlane uszkodzenie pęcherzyków). W obrazie morfologicznym przyjmuje obraz zapalenia odoskrzelowego lub płatowego z martwicą (często z następczym tworzeniem ropni). Przebiega gwałtownie z cechami ciężkiej niedomogi oddechowej dorosłych (ARDS). Posiada duży odsetek zgonów.

Zespół Mendelsoна – zapalenie płuc rozwijające się po dostaniu się do płuc treści żołądkowej (kwas solny, niestrawione resztki pokarmu), patogenami stają się bakterie jamy ustnej i gardła.

Ropień płuca

Zapalenie wysiękowe ropne głębokie ograniczone. Zbiorowisko ropy występuje w sztucznie powstałej jamie na skutek zniszczenia przez enzymy proteolityczne fragmentu narządu mięszcowego (**martwica rozpływna**). Bakterie mogą być wprowadzone do płuc poprzez:

- Aspiracje zakażonego materiału z próchnicznych zębów, zakażonych zatok lub migdałków
- Aspiracje zakażonej treści żołądkowej
- Powikłanie martwicznego bakteryjnego zapalenia płuc (*S.aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*)
- Zakażenia grzybicze oskrzeli
- Zaczopowanie oskrzeli
- Septyczny zator
- Rozsiew bakterii przez krew (bakteriemia, posocznica).

Bakterie beztlenowe występują w prawie każdym przypadku ropnia płuca (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*).

Morfologia

Ropnie mogą mieć różną średnicę (od kilku milimetrów do 6cm). Lokalizacja i liczba ropni zależy od sposobu powstania:

- Przy aspiracji bakterii ropnie powstają znacznie częściej po prawej stronie (bardziej pionowe oskrzele) i występują pojedynczo.
- Ropnie powstałe w przebiegu zapalenia płuc są mnogie, zlokalizowane przy podstawie i rozproszone.
- Septyczne zatory i ropnie rozwijające się w posocznicy są rozproszone po całych płucach.

Histologicznie ropnie otoczone są zmienną ilością tkanki włóknistej (tzw. **błona ropotwórcza**), z naciekami jednojądrowymi. W centrum widoczna martwica rozpływna. Do powikłań ropnia płuca zaliczamy:

- Pęknienie, przetoki
- Przebiecie do jamy opłucnej ropnia z wytworzeniem **odmy opłucnowej** lub **ropniaka**
- Torbile rzekome narządów
- Zapalenie opon MR
- Ropnie mózgu, wątroby (inne lokalizacje ropni)
- skrobiawica

Objawy kliniczne podobne do zapalenia płuc.

Zapalenia płuc u osób z obniżoną odpornością

Do przyczyn zaburzeń immunologicznych zaliczamy, m.in.:

- Pierwotne niedobory odporności
- Wtórne niedobory odporności:
 - AIDS
 - Nowotwory złośliwe
 - Niedożywienie
 - Resekcję śledziony
 - Leczenie napromieniowaniem całego ciała

Pacjenci z tego typu zaburzeniami bardzo często chorują na zapalenia płuc spowodowane przez:

- Bakterie (*P. aeruginosa*, *Mycobacterium spp.*, *L. pneumophila*, *Listeria monocytogenes*)
- Wirusy (CMV, wirusy Herpes)
- Grzyby (*Candida*, *P. jiroveci*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*)

Przykładowe czynniki etiologiczne mogące wywołać zapalenie płuc u osób immuno-niekompetentnych.

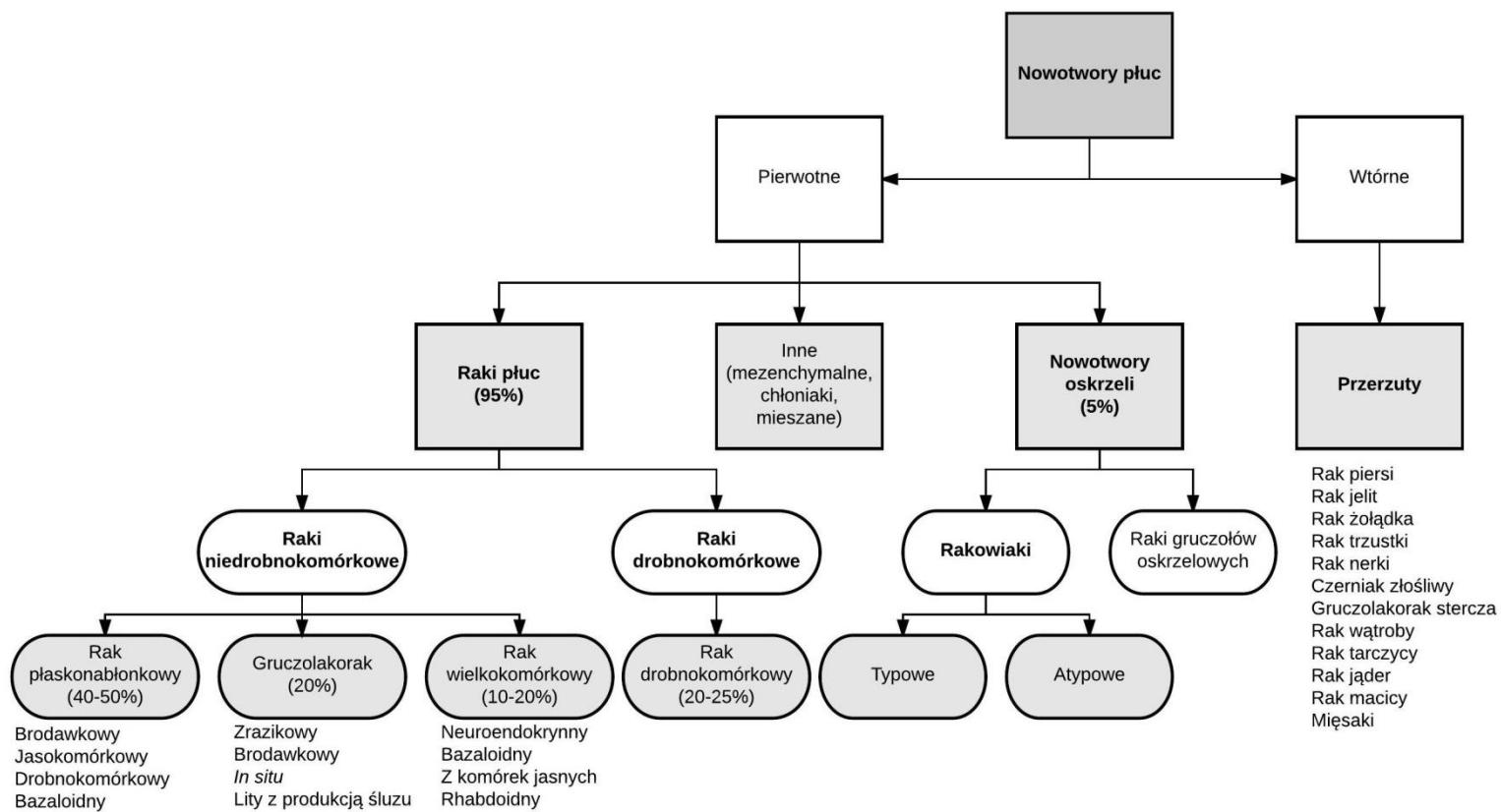
Etiologia	Morfologia	Przebieg kliniczny
CMV	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polimorfizm komórek i jąder komórkowych 2. Duże, różowe śródjądrowe ciałka wtrętowe, halo wokół jądra - „sowie oczy”. 3. Mniejsze, bazofilne wtręty śródplazmatyczne 4. Białkowy wysięk w pęcherzykach, niekiedy z obecnością błon szklistych. 	Gorączka, limfocytoza, limfadenopatia, hepatomegalia, zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia siatkówki
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. W barwieniu H+E różowy, piankowy, wewnątrzpęcherzykowy wysięk typu waty cukrowej 2. Obrzęk przegród międzymałżowych 3. Naciek zapalny jednojądrowy 4. Wysrebrzanie – obecne okrągłe cysty w wysięku 	Gorączka, suchy kaszel, duszności, hipoksja
<i>Candida albicans</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Struktury drożdżakopodobne (blastokonidia), grzybnie rzekome i grzybnie prawdziwe 2. Obecność mikroropni 3. Uszkodzenia nabłonków 4. Można wybarwiać H+E, barwnikiem Gomri oraz metodą Schiffa 	Pleśniawki, świad, upławy, grzybica paznokci, wałów paznokciowych, mieszków włosowych, endokrynopatie, ropnie nerek, serca, wątroby, zajęcie mózgu, zapalenie płuc, wsierdzia
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak strzępków i strzępków rzekomych 2. U osób z obniżoną odpornością słaby naciek zapalny, u osób zdrowych reakcja ziarniniakowa 3. Obecność żelatynowej otoczki komórek grzyba 4. Można barwić PAS, stosować metodę aglutynacji lateksu 	Choroba płuc, zajęcie OUN, ZOMR

Gruźlica – opisana na stronie 87

Sarkoidoza – opisana na stronie 74

12.13 Nowotwory płuc

Są to jedne z najczęstszych nowotworów, a raki płuc są przyczyną największej ilości zgonów na nowotwory. Występują częściej u mężczyzn, średnio około 71 roku życia. Klasyfikację nowotworów płuc przedstawia wykres poniżej (zwróć uwagę na podział raków płuc na niedrobno- i drobnokomórkowe!!!):



Czynniki ryzyka nowotworów płuc:

- Palenie tytoniu** – głównie zależność od ilości tzw. „paczkolat”. Istnieje teoria, że typ rozwiniętego raka płuca zależy też od sposobu palenia. Jeżeli zaciągasz się mocno, to masz większą szansę wygrania raka płaskonablonkowego, zaciągając się słabo dostajesz gruczolakoraka.
- Promieniowanie jonizujące**
- Ekspozycja na karcinogeny:**
 - azbest
 - radon
 - spaliny
- Czynniki genetyczne**, np.
 - Mutacja receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR
 - Mutacja TP53
 - Mutacja onkogenu KRAS
 - Mutacja genu ALK

Morfologia

Rak oskrzelopochodny powstaje, jako mała, spoista i szarobiaława zmiana w błonie śluzowej. Może tworzyć wewnętrznoskrzelową masę, naciekać błonę śluzową oskrzela, jamę opłucną, ścianę klatki piersiowej lub tworzyć duże guzy uciskające miąższ płucny. Niektóre ogniska mogą się rozpadać tworząc jamiste struktury (w wyniku martwicy części centralnej) oraz być przyczyną krwotoków.

Rak płaskonabłonkowy

Wykazuje ścisły związek z paleniem papierosów.

- Zmiana przedrakowa
 - Metaplasja płaskonabłonkowa
 - Dysplazja nabłonka oskrzelowego
- Lokalizacja
 - **Centralnie w oskrzelach głównych**
- Morfologia
 - Nowotwór rośnie do środka oskrzela lub nacieka jego ścianę na zewnątrz, przechodząc na tkanki otaczające. Masa guza może zamykać światło oskrzela, powodując niedodmę oraz liczne zakażenia. Mikroskopowo może przyjmować postać wysokozróżnicowaną z widocznymi gniazdami komórek rakowych o obfitej cytoplazmie z cechami rogowacenia (perły rogowe i mostki międzykomórkowe) lub postać niezróżnicowaną. Atypowe komórki są stwierdzane w plwocinie, popłuczynach i wymazach (**w obrazie mikroskopowym plwociny brak perł rogowych i mostków międzykomórkowych**).
- Typy histologiczne
 - Brodawkowy, jasnokomórkowy, drobnokomórkowy i bazaloidny

Gruczolakorak

Najczęstszy typ raka płuc u kobiet i osób niepalących.

- Zmiana przedrakowa
 - Atypowa hiperplazja gruczolakowata (AAH)
 - Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (rak *in situ*) – opisany poniżej
- Lokalizacja
 - **Obwodowe części płuca**
- Morfologia
 - Szybciej niż rak płaskonabłonkowy przerzuca się, np. do mózgu, ale rośnie wolniej. Komórki nowotworowe tworzą nieregularne cewki gruczołowe i/lub produkują śluz. W AAH widoczna atypia komórkowa (hiperchromazja, pleomorfizm i wyraźne jąderka).
- Typy histologiczne
 - Zrazikowy, brodawkowy, *in situ*, lity

Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (*in situ*)

- Lokalizacja
 - **Obwodowe części płuca**
- Morfologia
 - Wywodzi się z nabłonka końcowych odcinków oskrzelików, komórek Clary lub pneumocytów typu II. Zazwyczaj występuje jako pojedynczy guzek. Jego średnica nie przekracza 3cm, a składnik naciekania mniej niż 5mm. Histologicznie zachowane struktury architektoniczne tkanek. Komórki mogą być nieśluzotwórcze, śluzotwórcze lub mieszane. Rozrasta się wzdłuż przegród pęcherzykowych tworząc obraz **motyli na płocie**. Nie nacieka podścieliska, brak desmoplazji (odczynowego włóknienia)

Rak wielkokomórkowy

- Morfologia
 - Nowotwór niezróżnicowany do tego stopnia, że na podstawie badania mikroskopowego nie można orzec, czy jest to niskozróżnicowany rak płaskonabłonkowy czy gruczolakorak. Komórki posiadają duże jadra, wyraźne jąderka i umiarkowaną ilość cytoplazmy.

Rak drobnokomórkowy

Nowotwór neuroendokrynnny. Jest najbardziej złośliwym rakiem płuca. Wykazuje związek z paleniem.

▪ Lokalizacja

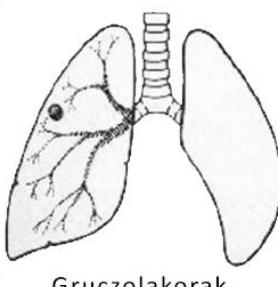
- Centralnie zlokalizowane masy (zarówno w dużych oskrzelach jak i na obwodzie płuca)

▪ Morfologia

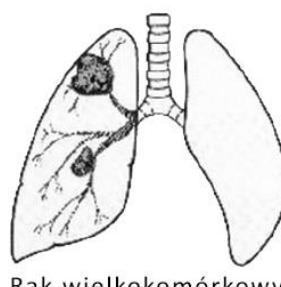
- Zbudowany z małych, okrągłych, wrzecionowatych komórek, rozmiarem zbliżonych do limfocytów, o skąpiej cytoplazmie, hiperchromatycznym jądrze i ziarnistej chromatynie. Jąderka są małe lub niewidoczne. Występują liczne mitozy. Komórki rakowe rosną w litych polach z widocznymi ogniskami martwicy. Komórki nowotworowe są kruche i często stwierdza się ich fragmentację. Inną cechą odróżniającą raka drobnokomórkowego od płaskonabłonkowego jest **modelowanie jąder** w związku z ciasnym ułożeniem oraz skąpą cytoplazmą. Nowotwór nacieka sąsiadujący miąższ oraz wcześnie zajmuje węzły chłonne wnęki i śródpiersia.



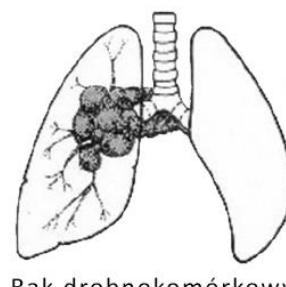
Rak płaskonabłonkowy



Gruczolakorak



Rak wielkokomórkowy



Rak drobnokomórkowy

W celu badania immunohistochemicznego raków płuca można użyć:

1. markerów nowotworów neuroendokrynnnych (na raka drobnokomórkowego i rakowiaka oskrzela):

- **Synaptofizyna**
- **Chromogranina**
- **Specyficzna enolaza (NSE)**
- **CD56**

2. markerów nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego:

- **Cytokeratyna** (szczególnie 19)
- **CEA**
- **ERMA**

Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega bezobjawowo.

- ✓ **Dusznosć, osłabienie, męczliwość**
- ✓ **Kaszel o zmiennym charakterze**
- ✓ **Krwioplucie (zawsze wskazanie do hospitalizacji!)**
- ✓ **Utrata masy ciała**
- ✓ **Nawracające zapalenie płuc**
- ✓ **Klujący ból, który może nasilać się przy kaszlu, ból kości**
- ✓ **Osłuchowo jednostronne świsty, stridor**
- ✓ **Zaburzenia rytmu serca (przy naciekaniu osierdzia i serca)**
- ✓ **Tamponada serca**
- ✓ **Wysięk w opłucnej**
- ✓ **Zespół żyły głównej górnej (przy ucisku nowotworu na żyłę główną górną)**
- ✓ **Objawy neurologiczne (padaczka, zaburzenia równowagi – przy przerzutach do OUN)**
- ✓ **Zespół Hornera**

12. Patologia układu oddechowego

Guz Pancoasta – guz zlokalizowany w szczytce płuca, który może ucisnąć sploty nerwowe barkowe i szyjne, powodując **zespół Hornera**:

- Jednostronne zapadnięcie gałki ocznej
- Opadnięcie powieki
- Zwężenie żrenicy



W przebiegu nowotworów płuca mogą występować **zespoły paraneoplastyczne** (*jak nie pamiętasz czym były – definicja na stronie 158*), np.:

1. **Endokryologiczne** – zespół Cushinga, zespół nieodpowiedniego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, hiperkalcemia
2. **Nerwowo-mięśniowe** – neuropatie obwodowe, encefalopatia, zwyrodnienia kory mózgówki, zapalenie wielomięśniowe
3. **Skórne** – rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE, twardzina układowa
4. **Kostne** – osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
5. **Naczyniowe** – wędrujące zapalenie żył (objaw Troussseau), niebakteryjne zapalenie wsierdzia, układowe zapalenie naczyń
6. **Hematologiczne** – niedokrwistość, DIC

Żeby się nie pomyliło... **zespół żyły głównej górnej NIE JEST zespołem paranowotworowym raka płuc**, ponieważ jego występowanie wynika z lokalizacji nowotworu, który uciska żyłę główną górną.

Raki płuc bardzo często przerzutują do:

- Nadnerczy
- Wątroby
- Ośrodkowego układu nerwowego
- Kości

Leczenie raków płuca zależy od typu histologicznego zmiany. Wszystkie **raki drobnokomórkowe** nie nadają się do leczenia chirurgicznego (w momencie rozpoznania liczne przerzuty), ale dobrze reagują na chemioterapię. Natomiast **raki niedrobnokomórkowe** źle reagują na chemię, a leczeniem z wyboru jest ich resekcja.

Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC)	Cecha	Rak drobnokomórkowy (SCLC)
Obfita cytoplazma, pleomorficzne jądra, z gruboziarnistą cytoplazmą, duże jąderka, występowanie struktur gruczołowych lub charakterystycznych dla nabłonka płaskiego	Obraz histologiczny	Skąpa cytoplazma, małe hiperchromatyczne jądra z drobnoziarnistą chromatyną (typ salt and pepper), jąderka niewyraźne, komórki o kruchej strukturze, modelowanie jąder, liczne mitozy
Markery nabłonkowe (ERMA, CEA, CK)	Markery	<u>Markery neuroendokrynnne</u> (synaptofizyna, chromogranina, NSE, CD56) <u>Markery nabłonkowe</u> (ERMA, CEA, CK)
Stwierdza się w gruczolakoraku	Śluz	Brak
Hormony prytarczyc (w raku płaskonabłonkowym)	Wytwarzane hormony	ACTH, ADH, kalcytonina, peptyd uwalniający gastrynę
Delecje 3p, mutacje p16, mutacje p53, mutacje onkogenu KRAS i EGFR	Mutacje genowe	Delecje 3p, mutacje Rb, mutacje Tp53, rzadko mutacje onkogenów
Główne operacja, zła reakcja na chemię	Leczenie	Główne chemioterapia

Rakowiaki oskrzela

Nowotwory nabłonkowe wywodzące się z komórek neuroendokrynnych. Są zmianami złośliwymi, jednak o znacznie mniejszej złośliwości niż rak oskrzela. Stanowią około 1-5% pierwotnych nowotworów płuc. Występują z jednakową częstotliwością u mężczyzn i u kobiet, głównie około 40 rż. Dzielimy je na:

- Typowe (niski stopień złośliwości)
- Atypowe (pośredni stopień złośliwości)

Są dolne do wytwarzania m.in. histaminy, serotoninu oraz amin katecholowych. Do innych lokalizacji rakowiaków zaliczamy wyrostek robaczkowy, jelito cienkie, jelito grube oraz żołądek.

Morfologia

Rakowiaki zbudowane są z komórek neuroendokrynnych, zdolnych do wydzielania czynnych hormonalnie peptydów. Wywodzą się z głównych oskrzeli i rozrastają w dwojakim sposobie:

- jako polipowaty twór zamkający światło oskrzela
- jako zgrubienie śluzówki penetrujące do ściany oskrzela i tkanki okołoskrzelowej (tzw. zmiany kołnierzykowe)

Mikroskopowo widoczna **monotonia komórkowa**, gniazda jednolitych komórek oraz charakterystyczne dla nowotworów neuroendokrynnych okrągłe jądra z chromatyną typu **salt and pepper** (soli i pieprzu). Rzadko stwierdza się mitozy, pleomorfizm oraz ogniska martwicy (częściej w rakowiaku atypowym). Mogą przerzutować do węzłów chłonnych wnęki płuc.

Dodatkowe barwienia immunohistochemiczne dla nowotworów neuroendokrynnych (rakowiaki oskrzela i raki drobnokomórkowe):

- Synaptofizyna
- Chromogranina
- Specyficzna enolaza (NSE)
- CD56

Objawy kliniczne

Zależą od rodzaju hormonów produkowanych przez nowotwór. **Zespół rakowiaka** obejmuje:

- napadowe kilkuminutowe zaczerwienienie twarzy i szyi
- poty
- biegunki
- astmatyczne napady duszności
- przyspieszenie tętna

Lokalizując się w płucach są przyczyną krwioplucia, kaszlu i nawracających zapaleń płuc oraz oskrzeli. Niekiedy przebiegają bezobjawowo.

12.13.1 Przykłady nienabłonkowych nowotworów złośliwych płuca

- Włóknikomięsak
- Mieśniakomięsak gładkokomórkowy
- Chłoniaki

12.14 Hamartoma płuca

Stanowi nieprawidłowe zestawienie tkanek w narządzie, w formie odgraniczonego guza hamartomatycznego lub nowotworu łagodnego (tzw. błędniak). Powstaje w wyniku zaburzenia organogenezy. Zmiana zbudowana jest z prawidłowo dojrzałych tkanek, np. z chrząstki, tkanki tłuszczowej, włóknistej, naczyń krwionośnych oraz miąższu płuc. Nie złośliwieje i rokuje bardzo dobrze. Hamartoma może występować w innych miejscach, np. w wątrobie.

12. Patologia układu oddechowego

12.15 Nowotwory przerzutowe płuca

Płuca są najczęstszym miejscem powstawania przerzutów (raków i mięsaków). Powstają one drogą naczyń chłonnych, krwionośnych (częściej) lub poprzez naciekanie. Przykładami nowotworów przerzutujących do płuc są nowotwory (1) żołądka, (2) sutka, (3) tarczycy, (4) nerki, (5) nadnercza, (6) jąder, (7) macicy, (8) stercza, (9) wątroby, (10) trzustki, (11) kosmówczak i (12) czerniak.

Morfologia

Guzy przerzutowe mogą przybierać postać:

- dużych kulistych guzów - tzw. **obraz kul armatnich** przy przerzutach mięsaków kości
- pojedynczych, odosobnionych guzków – rak nerki
- rozsianych prosowato zmian – rak tarczycy, rak oskrzela
- przy naciekaniu węzłów i naczyń chłonnych – obraz białej rękawiczki (regularna szarobiała sieć o dużych oczkach widoczna na powierzchni płuca)
- niekiedy obecne mufki z komórek nowotworowych wokół naczyń chłonnych

12.16 Płyny w opłucnej

- ✓ **Płyn przesiękowy** – najczęściej spowodowany niewydolnością krążenia, marskością wątroby, zwężeniem zastawki mitralnej, dializą otrzewnową i hipoalbuminemią.
- ✓ **Płyn wysiękowy** – powstaje w wyniku procesu zapalnego lub nowotworowego, np. w przebiegu zapalenia płuc, raka płuca, przerzutowania do płuc lub opłucnej, zawału płuca, wirusowego zapalenia opłucnej, SLE, mocznicy oraz RZS. Może być podbarwiony krwią.
- ✓ **Krwiak opłucnej** – stan zagrożenia życia, polega na dostaniu się pełnej krwi do jamy opłucnowej. Może być spowodowany pęknięciem tętniaka aorty piersiowej, urazem lub powikłaniem choroby nowotworowej. Krew może krzepnąć w opłucnej.
- ✓ **Chłonkotok** – gromadzenie się w opłucnej chłonki. Powstaje zwykle przy zaczopowaniu naczynia chłonnego przez szerzący się nowotwór lub przerzut.

12.17 Międzybłoniak opłucnej

Złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek mezotelialnych opłucnej (lub osierdzia i otrzewnej).

Najczęstszą przyczyną jego powstania jest **nadmierna ekspozycja na azbest** (szczególnie na włókna typu **krokidolit**). Palenie papierosów nie stanowi czynnika ryzyka dla rozwoju międzybłoniaka opłucnej.

Średni wiek zachorowania 60 lat, głównie mężczyźni.

Morfologia

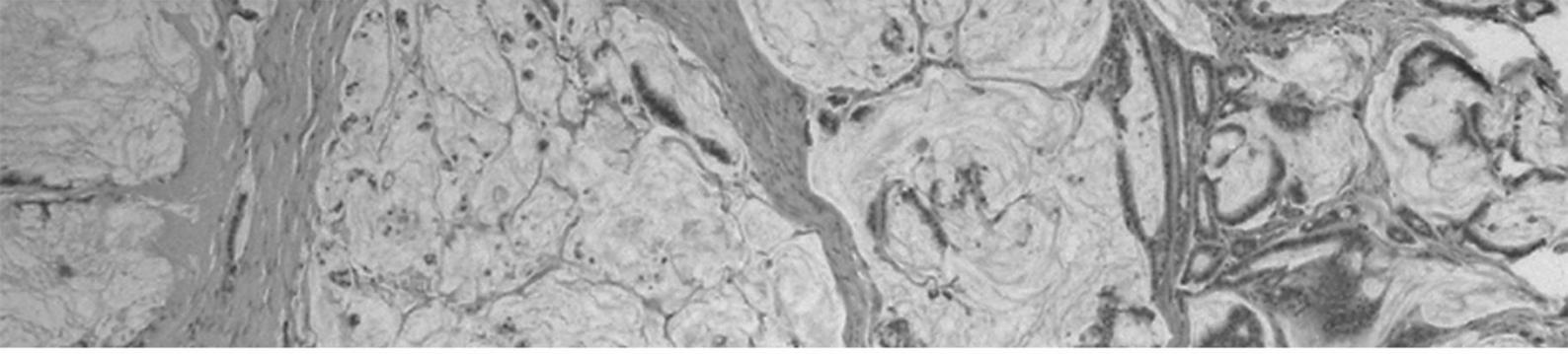
Złośliwe międzybłoniaki są często poprzedzone rozległym włóknieniem opłucnej, z tworzeniem zgrubień. Tworzą pojedyncze, lite, białawe i twarde guzki (**włókniaki podopłucnowe**), zbudowane z włókien tkanki łącznej. Następnie szerzą się na całą jamę opłucną, naciekając ścianę klatki piersiowej i płuca. Rzadko dają przerzuty odległe. Nacieczona opłucna jest pogrubiała, szara i twarda, a płuco pomniejszone i niedodmowe. Dochodzi do powstania krwiaka opłucnej. Wyróżniamy trzy typy międzybłoniaków opłucnej: (1) nabłonkowy – najczęstszy, (2) mięsakowy, (3) dwufazowy. Zmiany trwają całe życie, ponieważ azbest nie jest usuwany ani metabolizowany w płucu. Barwieniem dodatkowym w badaniu hist-pat międzybłoniaka opłucnej jest **kalretynina**.

Objawy kliniczne

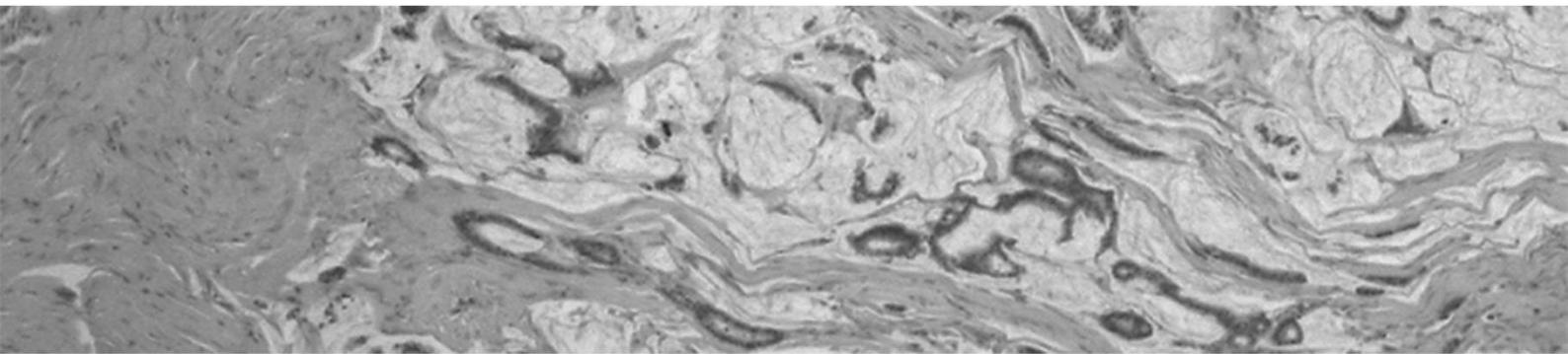
Silny ból w klatce piersiowej, duszność, kaszel, ubytek masy ciała, zniekształcenia klatki piersiowej.

Jako materiał do badań cytologicznych z układu oddechowego można pobrać:

(1) plwocinę, (2) popłuczyny oskrzelikowe, (3) materiał z BAC płuca, (4) wymazy



PATOLOGIA PRZEWODU POKARMOWEGO I ŚLINIANEK



SŁOWNICZEK

JAMA USTNA	ANGIELSKI	POLSKI
ŁACINA		
Cheiloschisis	cheiloschisis (cleft lip)	szczelina (rozszczepienie) wargi górnej (warga zajęcza)
Palatoschisis	palatoschisis (cleft palate)	szczelina (rozszczepienie) podniebienia
Cheilopalatoschisis	cheilopalatoschisis (cleft lip and palate)	szczelina (rozszczepienie) podniebienia i wargi górnej
Anodontia	anodontia	brak wykształcenia zębów
Hypodontia	hypodontia	brak niektórych zębów
Hyperodontia	hyperodontia	zwiększenie liczby zębów
Caries dentium	dental caries	próchnica zębów
Pulpitis	pulpitis	zapalenie miazgi zęba
Parodontopathiae	parodontopathies	choroby przyzębia
Parodontitis (periodontitis)	parodontitis (periodontitis)	zapalenie przyzębia (zapalenie ozębnej)
Cystis odontogenica (cystis odontogenes)	odontogenic cyst	torbiel zębopochodna
Cystis radicularis	periapical cyst (radicular cyst)	torbiel korzeniowa
Cystis follicularis	dentigerous cyst (follicular cyst)	torbiel pęcherzykowa (zawiązkowa)
Ameloblastoma	ameloblastoma	szkliwiak
Odontoma	odontoma	zębiak
Myxoma/myxofibroma odontogenes	odontogenic myxoma/myxofibroma	śluza/śluzakówka/śluzakówka zębopochodny
Stomatitis	stomatitis	zapalenie jamy ustnej
Stomatitis aphtosa	aphthous stomatitis (aphthous ulcers, "canker sores")	zapalenie jamy ustnej aftowe
Aphta	aphtha (aphthous ulcer)	Afta
Stomatitis herpetica	herpetic stomatitis	zapalenie j. u. opryszczkowe
Candidiasis (candidosis) cavi oris	candidiasis of the oral cavity	bielnica jamy ustnej
Candidiasis pseudomembranosa cavi oris	pseudomembranous candidiasis of the oral cavity (thrush)	bielnica jamy ustnej rzekomobłoniasta (pleśniawka)
Stomatitis ulcerosa	ulcerous stomatitis	zapalenie jamy ustnej wrzodziejące
Noma (cancrum oris, stomatitis gangraenosa)	noma (gangrenous stomatitis)	Noma (rak wodny, zgorzel policzka)
Lichen planus	lichen planus	liszaj płaski
Gingivitis	gingivitis	zapalenie dziąseł
Gingivitis hyperplastica	gingival hyperplasia (gingival enlargement, hyperplastic gingivitis)	zapalenie dziąseł rozrostowe
G. h. iuvenilis	juvenile gingival hyperplasia (juvenile gingival enlargement)	zapalenie dziąseł rozrostowe okresu pokwitania
G. h. gravidarum	pregnancy (associated) gingival hyperplasia/enlargement	z. dziąseł rozrostowe ciążowe
G. h. leucaemica	leukemic gingival hyperplasia/enlargement	zapalenie dziąseł rozrostowe w białaczce
Glossitis	glossitis	zapalenie języka
Epulis	epulis	nadziąslak
Epulis granulomatosa	granulomatous epulis (pyogenic granuloma of the gingiva)	nadziąslak ziarniniakowy (ziarniniak naczyniowy zlokalizowany na dziąsie)
Epulis gigantocellularis (granuloma gigantocellulare)	(peripheral) giant cell granuloma (giant cell epulis)	nadziąslak olbrzymiomórkowy (ziarniniak olbrzymiomórkowy)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Epulis fibrosa	fibrous epulis (fibroepithelial polyp of the gingiva)	nadziąslak włóknisty (polip włóknisto-nabłonkowy na dziąsie)
Epulis congenita (tumor granulocellularis congenitus)	congenital epulis (congenital granular cell tumor)	nadziąslak wrodzony (wrodzony guz ziarnistokomórkowy)
Leucoplakia (keratosis planoepithelii cavi oris)	keratosis of the epithelium of oral cavity (oral leukoplakia)	rogowacenie białe (rogowacenie nabłonka paraepidermoidalnego w jamie ustnej)
Erythroplakia	erythroplakia	rogowacenie czerwone
Neoplasia intraepithelialis cavi oris	intrapithelial neoplasia of the oral cavity	nowotworzenie śród nabłonkowe w jamie ustnej
Carcinoma planoepitheliale cavi oris	squamous cell carcinoma of the oral cavity	rak płaskonabłonkowy jamy ustnej
Carcinoma (planoepitheliale) verrucosum cavi oris	verrucous (squamous cell) carcinoma of the oral cavity	rak (płaskonabłonkowy) brodawkowy jamy ustnej
Papilloma planoepitheliale cavi oris	squamous cell papilloma of the oral cavity	brodawczak płaskonabłonkowy jamy ustnej
Tumor granulocellularis c. o.	granular cell tumor of the o. c.	guz ziarnistokomórkowy j. u.
Granuloma pyogenicum	pyogenic granuloma	ziarniniak naczyniowy (ziarniniak naczyniasty)
Polypus fibroepithelialis	fibroepithelial polyp	polip włóknisto-nabłonkowy

GRUCZOŁY ŚLINOWE

Sialadenitis	sialadenitis	zapalenie ślinianki
Sialadenitis acuta	acute sialadenitis	ostre zapalenie ślinianki
Sialadenitis chronica	chronic sialadenitis	przewlekłe zapalenie ślinianki
Syndroma Sjögren	Sjögren syndrome ("sicca syndrome")	zespół Sjögrena
Sialoadenitis autoimmunologica	autoimmune sialadenitis	autoimmunizacyjne, autoimmunologiczne z.s.
Xerostomia	xerostomia ("dry mouth")	zespół suchości jamy ustnej
Keratoconjunctivitis sicca	keratoconjunctivitis sicca	"suche" zapalenie rogówki i spojówka
Rhinitis sicca	rhinitis sicca	"suche" z. błony śluzowej nosa
Pharyngotracheitis sicca	pharyngotracheitis sicca	"suche" z. gardła i tchawicy
Parotitis	parotitis	zapalenie ślinianki przyusznej
Parotitis epidemica (mumps)	epidemic parotitis (mumps)	nagminne zapalenie ślinianki przyusznej (świnia)
Uveoparotitis	uveoparotitis (Heerfordt syndrome)	zespół Heerfordta (zajęcie ślinianek przyusznych i oczu w przebiegu sarkoidozy)
Sialolithiasis	sialolithiasis	kamica ślinianki
Mucocoele	mukocele	"torbiel" śluzowa ślinianki
Ranula	ranula	żabka (torbiel zastoinowa ślinianki podjęzykowej)
Adenoma pleomorphicum (adenoma pleomorphum, „tumor mixtus glandulae salivariae”)	pleomorphic adenoma („mixed tumor of salivary gland”)	gruczolak wielopostaciowy („guz mieszany ślinianki”)
Warthin tumor (adenolymphoma, cystadenoma papillare lymphomatous)	Warthin tumor (adenolymphoma, papillary cystadenoma lymphomatous)	guz Warthina
Adenoma basocellulare	basal cell adenoma	gruczolak podstawnokomórkowy
Oncocytoma	oncocytoma	gruczolak kwasochłonny
Carcinoma mucoepidermale	mucopidermoid carcinoma	rak śluzowo-naskórkowy
Carcinoma acinocellulare	acinic cell carcinoma	rak zrazikowokomórkowy
Adenocarcinoma non specificum	adenocarcinoma, not otherwise specified	Gruczolakorak, dokładniej nieokreślony
Carcinoma adenoides cysticum	adenoid cystic carcinoma	rak gruczołowato-torbielowaty
Carcinoma in adenomatous pleomorphic	carcinoma in pleomorphic adenoma	rak w gruczolaku wielopostaciowym

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

PRZEŁYK

Agenesia oesophagi	agenesis of the esophagus	wrodzony brak przełyku (brak zawiązka przełyku)
Atresia oesophagi	esophageal atresia	niedrożność przełyku
Fistula oesophagi	esophageal fistula	przetoka przełyku
Diverticulum oesophagi	esophageal fistula	uchyłek przełyku
Fistula tracheo-oesophagea	tracheoesophageal fistula	przetoka tchawiczo-przełykowa
Fistula broncho-oesophagea	bronchoesophageal fistula	p. oskrzelowo-przełykowa
Stenosis oesophagi	esophageal stenosis (e. stricture)	zwężenie światła przełyku
Achalasia (cardiospasmus)	achalasia	Achalazja (upośledzenie rozkurczu dolnego zwieracza przełyku)
Megaoesophagus	megaesophagus	rozstrzeń przełyku
Dysphagia	dysphagia	utrudnienie połykania
Dysphagia sideropenica (syndroma Plummer-Vinson)	sideropenic dysphagia (Plummer-Vinson syndrome)	zespół Plummera-Vinsona (dysfagia syderopeniczna)
Heterotopia gastrica oesophagi (ectopia gastrica oesophagi)	gastric heterotopia (g. ectopia) of the esophagus ("inlet patch")	heterotopia żołądkowa w przełyku (ektopia żołądkowa w przełyku)
Varices oesophagi	esophageal varices	żylaki przełyku
Syndroma Mallory-Weiss	Mallory-Weiss syndrome (gastroesophageal laceration s.)	zespół Mallory'ego-Weissa
Oesophagitis	esophagitis	zapalenie przełyku
Morbus refluxualis gastro-esophageus	gastroesophageal reflux disease (GERD)	choroba refluksowa przełyku
Oesophagitis refluxualis	reflux esophagitis	refluksowe zapalenie przełyku (spowodowane zarzucaniem treści żołądkowej do przełyku)
Oesophagus Barrett (metaplasia Barrett, metaplasia glandularis planoepithelelii oesophagi)	Barrett esophagus (Barrett metaplasia, glandular esophageal metaplasia)	przełyk Barretta (metaplasja gruczołowa w dolnej części przełyku w przebiegu choroby refluksowej)
Metaplasia gastrica planoepithelelii oesophagi	Barrett's gastric metaplasia	metaplasja żołądkowa (w przełyku Barretta)
Metaplasia intestinalis planoepithelelii oesophagi	Barrett's (specialized) intestinal metaplasia	metaplasja jelitowa (w przełyku Barretta)
Oesophagitis herpetica	herpetic esophagitis	zapalenie przełyku opryszczkowe
Candidiasis (candidosis) oesophagi	candidiasis of the esophagus	bielnica przełyku
Oesophagitis eosinophilica	eosinophilic esophagitis	eozynofilowe zapalenie przełyku
Hernia hiatus oesophagei	hiatal hernia	przepuklina rozworu przełykowego
Neoplasia intraepithelialis oesophagi	esophageal intraepithelial neoplasia	nowotworzenie śródniabłonkowe w przełyku
Carcinoma planoepitheleiale oesophagi	squamous cell carcinoma of the esophagus	rak płaskonabłonkowy przełyku
Adenocarcinoma oesophagi	adenocarcinoma of the esophagus	gruczolakorak przełyku
Papilloma planoepitheleiale oesophagi	squamous cell papilloma of the esophagus	brodawczak płaskonabłonkowy przełyku

ŻOŁĄDEK

Gastritis	gastritis	zapalenie żołądka
Gastritis acuta (erosiva)	acute (erosive) gastritis	ostre (nadżerkowe) z. żołądka
G. acuta haemorrhagica	acute hemorrhagic gastritis	ostre krvotoczne z. żołądka
Ulcus pepticum acutum ventriculi	acute peptic ulcer of the stomach	ostry wrzód trawienny żołądka

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Gastritis chronica	chronic gastritis	przewlekłe zapalenie żołądka
G. chronica infectiosa	chronic infectious gastritis (<i>Helicobacter pylori</i> gastritis)	przewlekłe zakaźne z. żołądka (spowodowane przez <i>H. pylori</i>)
G. chronica idiopathica	chronic idiopathic gastritis	przewlekłe idiopatyczne z. ż.
Gastritis chronica autoimmunologica	chronic autoimmune gastritis	przewlekłe autoimmunizacyjne ("autoimmunologiczne") z. ż.
Gastritis chronica refluxualis (gastropathia refluxualis)	chronic reflux gastritis	przewlekłe refluksowe zapalenie żołądka (gastropatia refluksowa)
Gastritis chronica activa	chronic active gastritis	przewlekłe aktywne z. żołądka
Gastritis chronica cum metaplasia intestinali	chronic gastritis with intestinal metaplasia	przewlekłe zapalenie żołądka z metaplazją jelitową
Gastritis chronica cum atrophia (gastritis chronica atrophica)	chronic atrophic gastritis	przewlekłe zapalenie żołądka z zanikiem gruczołów (zanikowe)
G. chronica hypertrophica (gastropathia hypertophica, morbus Ménétrier)	(hypoproteinemic) hypertrophic gastropathy (Ménétrier disease)	przewlekłe przerostowe zapalenie żołądka (gastropatia przerostowa, choroba Ménétriera)
Gastritis eosinophilica	eosinophilic gastritis	eozynofilowe zapalenie żołądka
Gastritis granulomatosa	granulomatous gastritis	ziarniniakowe zapalenie żołądka
Morbus ulcerosus	peptic ulcer disease	choroba wrzodowa
Ulcus pepticum chronicum ventriculi	chronic peptic ulcer of the stomach	przewlekły wrzód trawienny żołądka
Hyperplasia foveolaris	foveolar hyperplasia	rozrost dołeczków żołądkowych
Stenosis pylori	pyloric stenosis	zwężenie odźwiernika
Perforatio ventriculi	perforation of the stomach	przedziurawienie żołądka
Gastrorrhagia	hemorrhage from the stomach (gastrorrhagia)	krwotok z żołądka
Haematemesis	hematemesis	krwawe wymioty
Polypus hyperplasticus ventriculi	hyperplastic polyp of the stomach	polip hiperplastyczny żołądka
Polypus inflammatorius v.	inflammatory polyp of the s.	polip zapalny żołądka
Polypus glandularum fundi ventriculi (polypus Elster)	fundic gland polyp (Elster polyp)	polip z gruczołów trawiennych (polip Elstera)
Adenoma ventriculi	adenoma of the stomach	gruczolak żołądka
Adenoma tubulare ventriculi	tubular adenoma of the stomach	gruczolak cewkowy żołądka
Adenoma tubulo-villosum v.	tubulovillous adenoma of the s.	gruczolak cewkowo-kosmkowy ż.
Adenoma villosum ventriculi	villous adenoma of the stomach	gruczolak kosmkowy żołądka
Adenoma ventriculi cum dysplasia epithelii (neoplasia intraepitheliali) gradus minoris/maioris	adenoma of the stomach with mild/severe dysplasia (intraepithelial neoplasia)	gruczolak żołądka z dyspasją nablonką (nowotworzeniem śród nabłonkowym) małego/dużego stopnia
Adenocarcinoma ventriculi	adenocarcinoma of the stomach	gruczolakorak żołądka
Adenocarcinoma tubulare ventriculi	tubular adenocarcinoma of the stomach	gruczolakorak cewkowy żołądka
Adenocarcinoma papillare ventriculi	papillary adenocarcinoma of the stomach	gruczolakorak brodawkowy ż.
Adenocarcinoma mucinosum ventriculi	mucinous adenocarcinoma of the stomach	gruczolakorak śluzowy żołądka
Carcinoma male cohaesivum ventriculi	poorly cohesive carcinoma of the stomach	rak żołądka o słabej kohezji
Carcinoma mucocellulare ventriculi (c. sigillocellulare v.)	signet ring cell carcinoma of the stomach	rak sygnetytowatomórkowy (śluzowatomórkowy) żołądka
Linitis plastica	linitis plastica ("leather bottle stomach")	"Skórzana butelka" - obraz makroskopowy rozległego śródściennego nacieku raka żołądka (głównie śluzowatomórkowego), z desmoplazja

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Carcinoma mixtum ventriculi	mixed carcinoma of the s.	rak mieszany żołądka
Carcinoma adenoplanoepitheliale (carcinoma adenosquamosum) v.	adenosquamous carcinoma of the stomach	rak gruczołowo-płaskonabłonkowy żołądka
Carcinoma plonoepitheliale ventriculi	squamous cell carcinoma of the s.	rak płaskonabłonkowy żołądka
Carcinoma indifferentiatum (non differentiatum) ventriculi	undifferentiated carcinoma of the stomach	rak niezróżnicowany żołądka
Tumor neuroendocrinicus (carcinoidum) ventriculi	neuroendocrine tumor of the stomach (gastric carcinoid)	guz neuroendokrynnny (rakowiak) żołądka
Carcinoma neuroendocrinicum v.	neuroendocrine carcinoma of the stomach	rak neuroendokrynnny żołądka
Carcinoma (neuroendocrinicum) microcellulare ventriculi	small cell (neuroendocrine) carcinoma of the stomach	rak (neuroendokrynnny) drobnokomórkowy żołądka
Lymphoma ventriculi	lymphoma of the stomach	chłoniak żołądka
*	extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the stomach (MALT lymphoma of the s.)	pozawęzłowy chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej żołądka (chłoniak MALT ż.)
Tumor stromalis ventriculi	gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach	guz podścieliskowy żołądka

* - stosowanie łacińskich nazw chłoniaków nie przyjęło się, jednak nazwy takie łatwo utworzyć (w tym przypadku - lymphoma B-cellulare zonae marginalis)

JELITA, WYROSTEK ROBACZKOWY I OTRZEWNA

Syndroma abdominale acutum	acute abdominal syndrome (acute abdomen)	ostry zespół brzuszny („ostry brzuch”)
Ileus	ileus	niedrożność jelit
Megacolon congenitum (morbus Hirschprung)	congenital megacolon (Hirschprung disease)	choroba Hirschprunga, wrodzone jelito olbrzymie
Aganglionosis	aganglionosis	brak zwojów nerwowych
Ileus mechanicus	mechanical ileus	niedrożność mechaniczna jelit
Adhaesiones interansales intestinorum	intestinal adhesions	zrosty międzymiędzyzętnikowe jelit
Hernia abdominalis	abdominal hernia	przepuklina brzuszna
H. inguinalis	inguinal hernia	przepuklina pachwinowa
H. femoralis	femoral hernia	przepuklina udowa
H. umbilicalis	umbilical hernia	przepuklina pępkowa
Hernia incarcerata (incarceratio herniae)	incarcerated hernia (incarceration of hernia)	przepuklina uwieńczeniowa (uwieńczenie przepukliny)
Torsio intestini (volvulus intestini)	intestinal volvulus	skręt jelita
Invaginatio intestini	(intestinal) intussusception (intestinal invagination)	wgłobienie jelita
Strangulatio intestini	intestinal strangulation	zadzierzgnięcie jelita
Ileus e strangulatione	strangulation ileus	niedrożność jelit z zadzierzgnięciem
Obturatio intestini	intestinal obstruction	zatkanie światła jelita
Ileus e obturazione	obstructive ileus	niedrożność jelita na skutek zatkania światła (obturacyjna)
Stenosis intestini	intestinal stricture (intestinal stenosis)	zwężenie światła jelit
Ileus meconialis	meconium ileus	niedrożność jelit smółkowa (w mukowiscydozie)
Atresia (ani, duodeni, intestini tenuis)	(anal/duodenal/small intestinal) atresia	wrodzona niedrożność (odbytu, dwunastnicy, jelita cienkiego)
Ileus paralyticus	paralytic ileus (adynamic ileus)	niedrożność jelit porażenna
Megacolon toxicum	toxic megacolon	toksykologiczne (ostre) rozdęcie jelita grubego (najczęściej powikłanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Infarctus haemorrhagicus intestini	hemorrhagic infarct of the intestine	zawał krwotoczny jelita
Enterorrhagia	enterorrhagia	krwotok z jelita
Melaena	melena	smoliste stolce
Sedes cruentes	hematochezia	krwawe stolce
Varices haemorrhoidales (haemorrhoides)	hemoroidal varices (hemorrhoids)	żylaki odbytu (krwawnice)
Varices h. externi	external hemorrhoids	żylaki odbytu zewnętrzne
Varices h. interni	internal hemorrhoids	żylaki odbytu wewnętrzne
Enteritis	enteritis	zapalenie jelita cienkiego
Duodenitis	duodenitis	zapalenie dwunastnicy
Enteritis regionalis	regional enteritis	choroba Leśniowskiego-Crohna (zmiany w jelicie cienkim)
Ileitis	ileitis	zapalenie jelita krętego
Ileitis terminalis	terminal ileitis	choroba Leśniowskiego-Crohna (zajęcie końcowego odcinka jelita krętego)
Enterocolitis	enterocolitis	zapalenie jelita cienkiego i grubego
Enterocolitis necroticans (neonatorum)	necrotizing enterocolitis	martwicze zapalenie jelit (noworodków)
Enterocolitis infectiosa	infectious enterocolitis	zakaźne zapalenie jelit
Colitis	colitis	zapalenie jelita grubego (okrężnicy)
Colitis ulcerosa	ulcerative colitis	wrzodziejące zapalenie j. g.
Pancolitis ulcerosa	ulcerative pancolitis	wrzodziejące z. całego j. g.
Colitis pseudomembranosa	pseudomembranous colitis	rzekomobłoniaste z. j. grubego
Colitis ischaemica	ischemic colitis	niedokrwienne z. j. grubego
Colitis granulomatosa	granulomatous colitis	ziarniniakowe z. j. grubego (zmiany w jelicie grubym w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna)
Colitis microscopica	microscopic colitis	mikroskopowe zapalenie j. g.
Colitis lymphocytica	lymphocytic colitis	limfocytowe zapalenie j. g.
Colitis collagenosa	collagenous colitis	kolagenowe zapalenie j. g.
Colitis eosinophilica	eosinophilic colitis	eozynofilowe zapalenie j. g.
Colitis uraemica	uremic colitis	mocznicowe zapalenie j. g.
Proctocolitis	proctocolitis	zapalenie jelita grubego (okrężnicy i odbutnicy)
Proctitis	proctitis	zapalenie odbutnicy
Salmonellosis	salmonellosis	salmonelloza
Typhus abdominalis	typhoid fever (enteric fever)	dur brzuszny
Dysenteria	dysentery	czerwonka
Dysenteria bacterialis (shigellosis)	shigellosis (bacillary dysentery, (bacterial dysentery)	czerwonka bakteryjna
Dysenteria amoebica (amoebiasis, entamoebiasis)	amebic dysentery (amebiasis)	czerwonka pełzakowa
Diarrhoea viatorum	traveler's diarrhea (traveller's d.)	biegunka podróżnych
Tuberculosis intestinalis	intestinal tuberculosis	gruźlica jelit
Morbus Whipple ("lipodystrophy intestinalis")	Whipple disease	choroba Whipple'a
Diarrhoea	diarrhea	biegunka
Steatorrhoea	steatorrhea	biegunka tłuszczowa
Morbus coeliacus	celiac sprue (celiac disease, gluten-sensitive enteropathy)	choroba trzewna (celiakia, enteropatia glutonowa)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Enteropathia ambientalis (enteropathia tropica, steatorrhoea tropica)	environmental enteropathy (environmental enteric dysfunction, tropical enteropathy, tropical sprue)	enteropatia środowiskowa (enteropatia tropikalna, sprue tropikalna)
Colon irritabile	irritable bowel syndrome	zespół jelita drażliwego
Diverticulum intestini ilei (diverticulum Meckel)	Meckel diverticulum	uchyłek jelita krętego (uchyłek Meckela)
Diverticulum intestini crassi	diverticulum of the large intestine	uchyłek jelita grubego
Morbus diverticulosus	diverticular disease	choroba uchyłkowa
Diverticulosis i. crassi	diverticulosis	uchyłkowatość jelita grubego
Diverticulitis	diverticulitis	zapalenie uchyłka/uchyłków
Ulcus solitare recti	solitary rectal ulcer	wrzód samotny odbytnicy
Polypus intestini crassi	polyp of the large intestine	polip jelita grubego
Polypus inflammatiorius i. c.	inflammatory polyp of the l. i.	polip zapalny jelita grubego
Polypus hamartomatous i. c.	hamartomatous polyp of the l. i.	polip hamartomatyczny j. g.
Polypus iuvenilis	juvenile polyp	polip młodzieńcz
Polypus Peutz-Jeghers	Peutz-Jeghers polyp	polip Peutz-Jeghersa
Syndroma Peutz-Jeghers	Peutz-Jeghers syndrome	zespół Peutz-Jeghersa
Polypus hyperplasticus i. c.	hyperplastic polyp of the l. i.	polip hiperplastyczny j. g.
Adenoma intestini crassi	adenoma of the large intestine	gruczolak jelita grubego
Adenoma tubulare i. c.	tubular adenoma of the l. i	gruczolak cewkowy j. grubego
Adenoma tubulo-villosum i. c.	tubulovillous a. of the l. i	gruczolak cewkowo-kosmkowy jelita grubego
Adenoma villosum i. c.	villous adenoma of the l. i.	gruczolak kosmkowy j. grubego
Adenoma serratum i. c.	serrated adenoma of the l. i.	gruczolak zabkowany j. grubego
Adenoma intestini crassi cum dysplasia epithelii cum dysplasia epithelii (neoplasia intraepitheliali) gradus minoris/majoris	adenoma of the large intestine with mild/severe dysplasia (intraepithelial neoplasia)	gruczolak jelita grubego z dyspasją nabłonka (nowotworzeniem śród nabłonkowym) małego/dużego stopnia
Polypositas (polyposis) intestini crassi	polyposis of the large intestine	polipowatość jelita grubego
P. adenomatosa familiaris coli (intestini crassi)	familiar adenomatous polyposis of large intestine	polipowatość gruczolakowa rodzinna jelita grubego
Adenocarcinoma intestini crassi	adenocarcinoma of the large i. (colorectal adenocarcinoma)	gruczolakorak jelita grubego
Adenocarcinoma mucinosum intestini crassi	mucinous adenocarcinoma of the large intestine	gruczolakorak śluzowy j. g.
Carcinoma indifferentiatum (non differentiatum) intestini crassi	undifferentiated carcinoma of the large intestine	rak niezróżnicowany jelita grubego
Tumor neuroendocrinicus (carcinoidum) intestini	neuroendocrine tumor (carcinoid) of the intestine	guz neuroendokrynnny (rakowiak) jelita
Gastrinoma duodeni	duodenal gastrinoma	guz neuroendokrynnny dwunastnicy wydzielajacy gastrynę
Carcinoma neuroendocrinicum intestini	neuroendocrine carcinoma of the intestine	rak neuroendokrynnny jelita
Carcinoma (neuroendocrinicum) microcellulare intestini	carcinoma (neuroendocrinicum) microcellulare intestini	rak (neuroendokrynnny) drobnokomórkowy jelita
Lymphoma intestini	lymphoma of the intestine	chłoniak jelita
Tumor stromalis intestini tenuis	gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine	guz (nowotwór) podścieliskowy jelita cienkiego
Leiomyoma intestini crassi	leiomyoma of the large intestine	mięśniak gładkokomórkowy j. g.
Lipoma intestini crassi	lipoma of the large intestine	tłuszczak jelita grubego
Appendicitis	appendicitis	zapalenie wyrostka robaczkowego

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Appendicitis acuta	acute appendicitis	ostre zapalenie wyrostka robaczkowego
Appendicitis phlegmonosa	phlegmonous appendicitis	ropowicze zapalenie wyrostka r.
Appendicitis gangraenosa	gangrenous appendicitis	zgorzelinowe zapalenie w. r.
Mucocoele appendicis vermiciformis	mukocele of the (vermiform) appendix	torbiel śluzowa wyrostka r.
Tumor neuroendocrinicus (carcinoidum) a. vermiciformis	neuroendocrine tumor (carcinoid) of the appendix	guz neuroendokrynnny (rakowiak) wyrostka robaczkowego
Carcinoidum mucinosum appendicis vermiciformis	goblet-cell carcinoid of the appendix (mucinous carcinoid of the a.)	rakowiak z komórek kubkowych wyrostka robaczkowego
Adenocarcinoma a. vermiciformis	adenocarcinoma of the appendix	gruczolakorak w. robaczkowego
Adenocarcinoma mucinosum a. v.	mucinous adenocarcinoma of the appendix	gruczolakorak śluzowy w.r.
Peritonitis (diffusa/circumscripata)	(diffuse/localized) peritonitis	zapalenie otrzewnej (rozlane/ograniczone)
Peritonitis purulenta	purulent peritinitis	ropne zapalenie otrzewnej
P. fibrinoso-purulenta	fibrino-purulent peritonitis	włóknikowo-ropne z. otrzewnej
Peritonitis biliaris	biliary peritonitis (bile p.)	żółciowe zapalenie otrzewnej
Peritonitis stercoralis	stercoral peritonitis (fecal p.)	kałowe zapalenie otrzewnej
Omentitis	omentitis	zapalenie sieci
Corpus liberum	(peritoneal) loose body	ciało wolne (oderwany przyczepki sieciowej w stanie martwicy, zwykle zwąpniały)
Haemascos (haemoperitoneum)	hemoperitoneum	obecność krwi w jamie otrzewnej
Ascites (hydroperitoneum)	ascites (hydroperitoneum)	wodobrzusze, płyn w jamie otrzewnej
Mesothelioma peritonei	peritoneal mesothelioma	międzybłoniak otrzewnej
Carcinosis peritonei (carcinomatosis peritonei)	peritoneal carcinomatosis (peritoneal carcinosis)	rozsiew raka w otrzewnej (zrakowacenie otrzewnej)
Pseudomyxoma peritonei	pseudomyxoma peritonei (peritoneal pseudomyxoma)	śluza rzekomy otrzewnej
Fibrosis retroperitonealis (idiopathic) (morbus Ormond)	(idiopathic) retroperitoneal fibrosis (Ormond disease)	(idiopatyczne) zwłóknienie zaotrzewnowe (choroba Ormonda)

13.1.1 Zapalenia jamy ustnej

Zapalenie w obrębie jamy ustnej może dotyczyć błony śluzowej, języka, dziąseł, warg, gardła oraz migdałków podniebiennych (tzw. **angina**) oraz być etiologii bakteryjnej, grzybiczej lub wirusowej.

Afty (owrzodzenia jamy ustnej)

Częste zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, pojawiające się zwykle w pierwszych dwóch dekadach życia. **Afty są to powierzchowne, płytke nadżerki o sadłowatym dnie, pokryte włóknikowo-ropnym wysiękiem oraz otoczone rąbkiem zapalnym.** Morfologicznie w ich dnie występuje obfitý naciek neutrofilowy. Są bardzo **bolesne** i mają charakter nawracający. Przyczyny ich powstania są nieznane, niekiedy mają związek z chorobami układowymi. Ustępują samostnie po 7-10 dniach bez pozostawienia blizny.

Zakażenie wirusem opryszczki

Większość zakażeń opryszczkowych twarzy i jamy ustnej jest spowodowana wirusem opryszczki typu 1 (**HSV-1**). Tylko nieliczne są wywołane przez HSV typu 2 – będącym częstszą przyczyną opryszczki narządów płciowych. Zakażenie objawia się zmianami drobnopęcherzykowymi, wypełnionymi przezroczystym płynem, umiejscowionymi **na granicy błon śluzowych i skóry**, ze skłonnością do nawrotów. **Zakażenie pierwotne HSV** występuje u dzieci między 2 a 4 rokiem życia i jest bezobjawowe. W 20% przypadków pierwotne zakażenia przebiegają bardzo ciężko i charakteryzują się nagłym powstaniem licznych pęcherzy i owrzodzeń (**ostre opryszczkowe zapalenie jamy ustnej**). Większość dorosłych to nosiciele HSV-1, u których infekcja utrzymuje się w postaci utajonej. Wirus lokuje się w zwojach nerwowych, a objawy są prowokowane m.in.:

- urazem
- alergią / niedoborami odporności
- przegrzaniem / wyziewieniem
- ciążą / miesiączką
- chorobami gorączkowymi i zakaźnymi

Zmiany nawracające lokalizują się w miejscu pierwotnego wszczepienia wirusa lub w sąsiadującej z nim błonie śluzowej unerwionej przez ten sam zwój nerwowy. Zazwyczaj mają postać licznych, drobnych pęcherzyków. Najczęściej występują na wargach (**opryszczka wargowa**), nozdrzach przednich, błonie śluzowej policzków, dziąsłach i podniebieniu twardym. Zmiany ustępują po 3-4 tygodniach.

Mikroskopowo można zauważać charakterystyczne **balonowane komórki** z kwasochlonnymi wtrętami śródkomórkowymi. Czasami dochodzi do fuzji sąsiadujących komórek z wytworzeniem komórek olbrzymich.

Drożdżycą (kandydozą) jamy ustnej – pleśniawka

Najczęstsze grzybicze zapalenie jamy ustnej, wywołane przez *Candida albicans*. **Pleśniawki** są to białawe plamy zbudowane ze spletanego ze sobą mikroorganizmów oraz włóknikowo-ropnego wysięku. Są one jakby nałożone na błony śluzowe (łatwo je z nich zeskrubać) i przypominają ściele mleko. Zajęte błony śluzowe wykazują ostry stan zapalny, czemu towarzyszy ból i pieczenie. Wyróżniamy trzy typy kandydozy jamy ustnej: rzekomobłoniastą (najczęstsza, w niej występują pleśniawki), rumieniową oraz rozrostową. Drożdżycą występuje u osób:

- z immunosupresją (AIDS, niedobory odporności, leczenie cytostatykami)
- z przewlekłą antybiotykoterapią
- z cukrzycą
- z zaburzeniami hematologicznymi (ciężka anemia, neutropenia)
- z kserostomią (suchość błony śluzowej jamy ustnej z powodu uszkodzenia ślinianek)

13.1.2 Zapalenia ślinianek

Nagminne zapalenie ślinianki przyusznej (świnka)

Stanowi najczęstszą formę ostrego, wirusowego zapalenia ślinianki. Może spowodować powiększenie wszystkich gruczołów ślinowych, ale najczęściej dotyczy **przyusznicy**. Świnka występuje głównie u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym (bardzo rzadko przed ukończeniem 2 roku życia).

Patogeneza

Świnka spowodowana jest **wirusem świnki** (paramyksowirus związanego z wirusem grypy i paragrypy). Źródłem zakażenia jest kontakt ze śliną chorego człowieka (droga kropelkowa).

Morfologia

Makroskopowo ślinianki są powiększone oraz bolesne. Skóra nad nimi jest zaczerwieniona i napięta.

Mikroskopowo obecne zapalenie śródmiąższowe z naciekiem komórek jednojądrowych. **Gruczoły ślinowe nigdy nie ulegają zropieniu.**

Przebieg kliniczny

U dzieci świnka jest zwykle niegroźną i samoistnie ustępującą chorobą (w około 40% zachorowań jest bezobjawowa). Charakteryzuje się **bolesnym obrzękiem ślinianki przyusznej**, temperaturą do 40°C trwającą 3-4 dni, trudnością w żuciu, połykaniu i mówieniu. Choroba samoistnie się cofa i pozostawia trwałą oporność. U dorosłych ma cięższy przebieg i częstsze powikłania, np.:

- zapalenie trzustki
- zapalenie jąder (zwykle po 14 roku życia), może skutkować **bezpotędnością**
- zapalenie opon MR, mózgu
- zapalenie jajników
- zapalenie gruczołu piersiowego
- zapalenie mięśnia sercowego.

Inną, rzadszą formą zakażenia wirusowego ślinianek, jest **zakażenie wirusem CMV** (wirus cytomegalii).

Ostre bakteryjne zapalenie ślinianek

Jest zapaleniem ropnym wynikającym zwykle z wniknięcia bakterii do przewodu Stensa. Występuje dość często i najczęściej obejmuje **ślinianki podżuchwowe**. Do jego przyczyn zaliczamy:

- bakterie (*Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans*)
- zaczopowanie przewodu wyrowadzającego ślinianek (kamica ślinianek, przez resztki jedzenia)
- obrzęk ślinianek powstały w wyniku urazu
- odwodnienie oraz zmniejszenie funkcji wydzielniczej.
- znaczne odwodnienie może predysponować do ropnego zapalenia ślinianki przyusznej, zwłaszcza u pacjentów starszych i pooperacyjnych.

Morfologia

Ostre ropne zapalenie jest zwykle jednostronne, niekiedy przebiega z wytworzeniem obszarów martwicy oraz ropni w obrębie ślinianki (obfitły naciek neutrofilowy). Ślinianka jest nabrzmiała i bolesna, a skóra nad nią zaczerwieniona. Zmianom miejscowym często towarzyszą objawy ogólne (gorączka, leukocytoza, zmęczenie, osłabienie).

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Przewlekłe zapalenie ślinianek

Choroba rzadka. Występuje głównie między 40 a 70 rokiem życia. Jest związana z:

- kamicą ślinianek – zastój śliny stwarza dogodne warunki do rozwoju drobnoustrojów (gronkowce, paciorkowce). Wydzielina wydobywa się do podścieliska i wywołuje odczyn pod postacią ziarniniaków z obecnością komórek olbrzymich.
- chorobami autoimmunologicznymi (np. zespół Sjögrena).

Morfologia

Makroskopowo powiększenie i obrzęk ślinianki – **najczęściej podżuchwowej** – wykazują one niewielką bolesność, często popołkową. Skóra nad zajętą ślinianką jest zaczerwieniona

Mikroskopowo można zaobserwować (1) nacieki z limfocytów i plazmocytów, (2) obecność grudek chłonnnych w obrębie ślinianki, (3) zmniejszenie ilości komórek wydzielniczych oraz (4) włóknienie przewodu wyprowadzającego i miąższu ślinianki.

Torbiel śluzowa gruczołu ślinowego

Najczęstsza zmiana zapalna ślinianek (szczególnie gruczołów ślinowych mniejszych). Występuje głównie u dzieci i osób w wieku podeszłym.

Patogeneza

Powstaje wskutek blokady lub uszkodzenia gruczołów ślinowych powodującego wyciek śliny do okolicznego zrębów łącznotkankowego.

Morfologia

Makroskopowo charakterystyczny obrzęk dolnej wargi, który może zmieniać wielkość pod wpływem przyjmowania posiłków. Mikroskopowo widoczna torbielowa przestrzeń pokryta ziarniną i tkanką łączną włóknistą, wypełniona śluzem i komórkami zapalnymi – szczególnie makrofagami.

Torbiel zastoinowa ślinianki podjęzykowej (żabka)

Torbiel lokalizuje się najczęściej w dużych śliniankach (ślinianka podjęzykowa na dnie jamy ustnej). Występuje głównie u dzieci oraz młodzieży. Może drażyć głęboko w dnie jamy ustnej i przecisnąć się na szyję.

Morfologia

Mikroskopowo widoczne rozległe jeziorka śluzu pozakomórkowego otoczone nieswoistą ziarniną z dużą liczbą makrofagów. Zmiana nie jest wyścielona nabłonkiem, dlatego zaliczamy ją do **pseudotorbieli**.

Zespół Sjögrena

Przewlekła **choroba autoimmunologiczna** o nieznanej etiologii, w której dochodzi do upośledzenia czynności oraz zniszczenia gruczołów wydzielania zewnętrznego (**gruczoły tzwowe i ślinowe**). Może występować, jako:

- postać pierwotna (ok. 40% przypadków) – choroba izolowana, tzw. zespół suchości
- postać wtórna (ok. 60% przypadków) – towarzyszy innym chorobom autoimmunologicznym, np. toczniowi rumieniowatemu (SLE), reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS), zapaleniu wielomięśniowemu, chłoniakom, twardzinie uogólnionej (SS) lub zapaleniu tarczycy.

Patogeneza

Zakłada się, że choroba spowodowana jest autoimmunologiczną reakcją komórek T CD4+ reagujących z nieznanym antygenem w komórkach nabłonka gruczołów wydzielniczych. Ważną rolę w patogenezie zespołu odgrywają również nadreaktywność limfocytów B i czynniki genetyczne (wrodzone posiadanie niektórych cząsteczek MHC klasy II).

W diagnostyce zespołu Sjögrena pomaga obecność:

- **przeciwciał SS-A** (dawna nazwa przeciwciała Ro)
- **przeciwciał SS-B** (dawna nazwa przeciwciała La)
- RF (czynnik reumatoidalny)
- Przeciwciały przeciwjądrowych (ANA)

Przeciwciała SS-A i SS-B mogą przechodzić przez łożysko, skutkując blokami sercowymi u płodu.

Morfologia

Choroba najczęściej zajmuje **gruczoły łzowe** oraz **ślinianki**. W badaniu histologicznym stwierdza się **gęsty naciek limfocytarny** (głównie z aktywowanych limfocytów CD4+) oraz z komórek plazmatycznych.

Czasami tworzą się grudki chłonne z centrami rozrodczymi. Towarzyszy temu **zniszczenie pierwotnej architektury narządu** oraz proliferacja komórek epithelialnych wokół uszkodzonych przewodów.

Makroskopowo ślinianki są powiększone, objęte stanem zapalnym. Wysuszenie śluzówek prowadzi do zaniku błony śluzowej z nadżerkami i owrzodzeniami w obrębie jamy ustnej i gałki ocznej. Niekiedy dochodzi do przedziurawienia przegrody nosa, wtórnego zapalenia krtani, zapalenia oskrzeli oraz płuc.

Przebieg kliniczny

Choroba dotyczy głównie kobiet (90% przypadków) między 35 a 45 rokiem życia.

1. Objawy gruczołowe – związane z upośledzeniem struktury oraz czynności gruczołów łzowych lub ślinianek.

- Upośledzenie gruczołów łzowych:
 - Suchość rogówki i spojówek (uczucie „piasku w oczach”)
 - Pieczenie i drapanie
 - Nadwrażliwość na światło
 - Przekrwienie spojówek
- Upośledzenie ślinianek:
 - Suchość w jamie ustnej (tzw. **kserostomia**)
 - Trudność w połykaniu, mówieniu i w rozpoznawaniu smaków
 - Postępująca próchnica
 - Powiększenie ślinianek
 - Zanik i pękanie brodawek języka

2. Objawy pozagruczołowe – częstsze u pacjentów z wysokim mianem przeciwciała SS-A.

- Zmęczenie
- Stany podgorączkowe
- Ból stawów i mięśni
- Objaw Raynarda
- Powiększenie węzłów chłonnych
- Wtórne zapalenia krtani, oskrzeli, płuc
- Śródmiąższowe zapalenia nerek (w odróżnieniu od SLE nie zajmuje kłębuszków)
- Zapalenie trzustki, wątroby, tarczycy
- Kamica nerkowa

Pacjenci z zespołem Sjögrena mają 40-krotnie wyższe ryzyko rozwoju chłoniaków B-komórkowych.

Wariantem zespołu Sjögrena może być **choroba Mikulicza**, czyli symetryczne powiększenie gruczołów łzowych i ślinowych bez zespołu suchości.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.2 Zmiany rozrostowe oraz nowotwory jamy ustnej

1. Zmiany rozrostowe (nienowotworowe)

- a. Ziarniniaki naczyniaste (ropotwórcze)
- b. Nadziąslaki olbrzymiokomórkowe (ziarniniaki olbrzymiokomórkowe)
- c. Włókniaki rzekome

2. Nowotwory łagodne

- a. Brodawczaki płaskonabłonkowe
- b. Guz Abrikosowa

3. Nowotwory miejscowo złośliwe

- a. Szkliwiak
- b. Guz Pindborga

4. Nowotwory złośliwe

- a. Rak płaskonabłonkowy
- b. Czerniak złośliwy
- c. Mięsak Kaposiego

Ziarniniaki naczyniaste (ropotwórcze)

Dotychczas nie wyjaśniono czy ziarniniak jest zmianą nienowotworową czy nowotworem, tzn. postacią naczyniaka. Są to szybko rosnące, uszypułowane zmiany zlokalizowane głównie na **dziąsłach** (niekiedy też na skórze głowy, kończyn, palców i pochwy) dzieci, młodych dorosłych oraz kobiet ciężarnych (tzw. **ziarniniak ciążowy**). Do czynników sprzyjających występowaniu ziarniniaków naczyniastych zaliczamy:

- ciążę,
- doustne środki antykoncepcyjne,
- urazy.

Morfologia

Ziarniniaki naczyniaste są bogato unaczynione (przez co często krwawią) i owrzodziałe, co powoduje czerwone lub purpurowe zabarwienie. Ich szybki wzrost może nasuwać podejrzenie nowotworu złośliwego.

Obraz mikroskopowy przypomina ziarnię. Widoczna jest gęsta proliferacja niedojrzałych naczyń włosowatych, obrzęk oraz nacieki z komórek zapalnych (neutrofile i limfocyty).

Przebieg kliniczny

Ziarniniaki naczyniaste mogą się cofać (szczególnie u kobiet ciężarnych po porodzie), tworzyć zbite włókniste masy lub rozwijać się w kierunku obwodowego włókniaka kostniejącego. Leczenie polega na wycięciu zmiany.

Nadziąslak olbrzymiokomórkowy

Nadziąslaki – są to najczęściej obserwowane guzy występujące w obrębie **dziąseł**. Ich etiologia nie jest do końca poznana, uważa się, że na ich powstanie mają wpływ czynniki drażniące oraz wahania hormonalne. **Charakterystyczną cechą wszystkich rodzajów nadziąslaków jest nadmierny przerost śluzówki**. Dotychczas nie wyjaśniono czy są one zmianami nienowotworowymi czy nowotworami łagodnymi (złośliwiejącym jedynie w niezmiernie rzadkich przypadkach). Wyróżniamy następujące typy nadziąslaków:

- nadziąslak ziarnisty
- nadziąslak włóknisty
- **nadziąslak olbrzymiokomórkowy**
- nadziąslak wrodzony
- nadziąslak szczelinowy

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Nadziąslak olbrzymiokomórkowy – ta forma rozwija się tylko i wyłącznie w obrębie dziaseł, zwykle na stronach bocznych łuków zębowych, obok zębów trzonowych i przedtrzonowych. Występuje przeważnie u osób pomiędzy 40 a 60 rokiem życia, częściej u kobiet.

Morfologia

Nadziąslaki olbrzymiokomórkowe osiągają bardzo duże rozmiary (od 2 do 5 cm). Zmianie towarzyszą często zapalenie węzłów chłonnych oraz owrzodzenia sąsiadującej błony śluzowej. Makroskopowo przypominają ziarniniaki naczyniaste. Stanowią miękkie, purpurowe, lekko krwawiące zmiany pokryte nieuszkodzoną lub owrzodziałą błoną śluzową. **Komórki nadziąslaka posiadają właściwości kościogubne** – mogą powodować zmiany w istocie kości, obok której występują (nadżerki w RTG). Mikroskopowo widoczne są małe grupy nieregularnie rozłożonych komórek olbrzymich, płatowy podział zmiany, jednojądrowe nacieki komórkowe oraz złogi hemosyderyny. Należy go różnicować z **guzem śród kostnym olbrzymiokomórkowym**.

Włókniaki rzekome

Podśluzówkowe guzkowe masy tkanki włóknistej, które powstają w wyniku przewlekłego drażnienia. Najczęściej występują na błonie śluzowej policzków wzdłuż linii zgryzu. Nie są zmianą nowotworową.

Brodawczak płaskonabłonkowy

Najczęstszy nowotwór łagodny jamy ustnej, lokalizujący się m.in. na podniebieniu, języku, policzkach i wargach. Jego występowanie jest związane z zakażeniem wirusem **HPV 6 lub 11** (50% przypadków), otyłością, cukrzycą oraz polipowatością jelit.

Morfologia

Makroskopowo jest niewielką, zwykle pojedynczą, uszypułowaną zmianą, rosnącą egzofitycznie. Mikroskopowo stanowi brodawkowe wyrośle pokryte hiperplastycznym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim z włóknisto-naczyniowym rdzeniem. Brak cech atypii. **Zmiana nie złośliwieje**.

Guz Abrikosowa / Guz ziarnistokomórkowy / Myoblastoma

Łagodny nowotwór wywodzący się z osłonek nerwowych. Może pojawić się w różnych miejscach ciała (skóra klatki piersiowej, policzek), ale **najczęściej lokalizuje się na języku**. Występuje zwykle u osób w średnim wieku (30-60 lat).

Morfologia

Zmiana zazwyczaj pojedyncza, zlokalizowana w tkance podskórnej tułowia lub na języku, często w sąsiedztwie lub w obrębie nerwów. Rośnie powoli, ale zwykle nie przekracza średnicy 3cm. Jest niebolesna.

Mikroskopowo nowotwór zbudowany jest z gniazd dużych, okrągłych lub wielokątnych komórek o ziarnistej, PAS-dodatniej i kwasochłonnej cytoplazmie. Poszczególne gniazda poprzedzielane są włóknami tkanki łącznej. Jądra komórkowe są małe, pyknotyczne i hiperchromatyczne.

Szkliwiak

Nowotwór miejscowo złośliwy, tzn. nacieka, daje nawroty, ale nie daje przerzutów. Wywodzi się z ameloblastów listewki zębowej. Około 80% przypadków występuje w tylnej części żuchwy w okolicy zębów trzonowych. Pozostałe guzy lokalizują się w tylnej części szczęki. Najczęściej dotyka osoby między 30 a 50 rokiem życia, równie często u obu płci. Rośnie powoli (do kilkudziesięciu lat) i jest bezbolesny. Systematycznie nacieka na okoliczne tkanki (zatoki przynosowe, kości podstawy czaszki oraz mózg). Radiologicznie stwierdza się **wielokomorowe ogniska lityczne** w kościach.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Morfologia

Mikroskopowo obecne ogniska nabłonka przypominającego narząd szkliwotwórczy. Komórki warstwy zewnętrznej są walcowate z jądrami oddalonymi od błony podstawnej. W warstwie środkowej luźna siatka komórek przypominających komórki gwiaździste miazgi narządu szkliwotwórczego. Zmienione nowotworowo komórki nie produkują szkliwa i zębiny.

13.2.1 Zmiany prekursorowe nowotworów złośliwych jamy ustnej

Zmiany przedrakowe są to klinicznie lub histopatologicznie stwierdzane zmiany błony śluzowej w miejscach, w których inwazyjny rak występuje ze zwiększoną częstością. Zaliczamy do nich:

- **Leukoplakię (rogowacenie białe)**
- **Erytoplakię (rogowacenie czerwone)**
- Leukoplakię kiłową
- *Keratosis sublingualis* (rogowacenie podjęzykowe)

Stany przedrakowe są to uogólnione lub ogólnoustrojowe choroby, w których inwazyjny rak jamy ustnej występuje statystycznie częściej, ale w miejscach nieprzewidywalnych. W ich skład wchodzą:

- Liszaj płaski
- Przewlekły niedobór żelaza (zespół Plummer-Vinsona)
- Toczeń rumieniowaty ogniskowy
- Skóra pergaminowa

Leukoplakia (rogowacenie białe)

Są to bezobjawowe, białawe plamy (zgrubienia) umiejscowione w obrębie błon śluzowych **jamy ustnej, krtani lub narządów płciowych**, których **nie daje się usunąć** (są silnie zrosnięte z podścieliskiem w odróżnieniu od pleśniawek). **Ich przyczyną powstania nie jest inna określona jednostka chorobowa** (białe plamy w jamie ustnej w przebiegu, np. kandydozy, liszaja płaskiego, łuszczycy – nie są zaliczane do leukoplakii). Zatem leukoplakia obejmuje obraz histologicznie różnorodnych zmian, które mogą być: (1) zmianami nowotworowymi nieinwazyjnymi (zmiany przedrakowe raka płaskonabłonkowego jamy ustnej) lub (2) nienowotworowymi, np. hiperkeratoza. Rogowacenie białe powstaje w wyniku:

- przewlekłego drażnienia błon śluzowych
 - urazy chemiczne (drażniące potrawy, metale ciężkie)
 - przyczyny termiczne (nadmiernie spożywanie gorących potraw)
 - niedopasowane protezy
- palenia tytoniu, żucia tytoniu, przyjmowania tabaki
- alkoholizmu

Morfologia

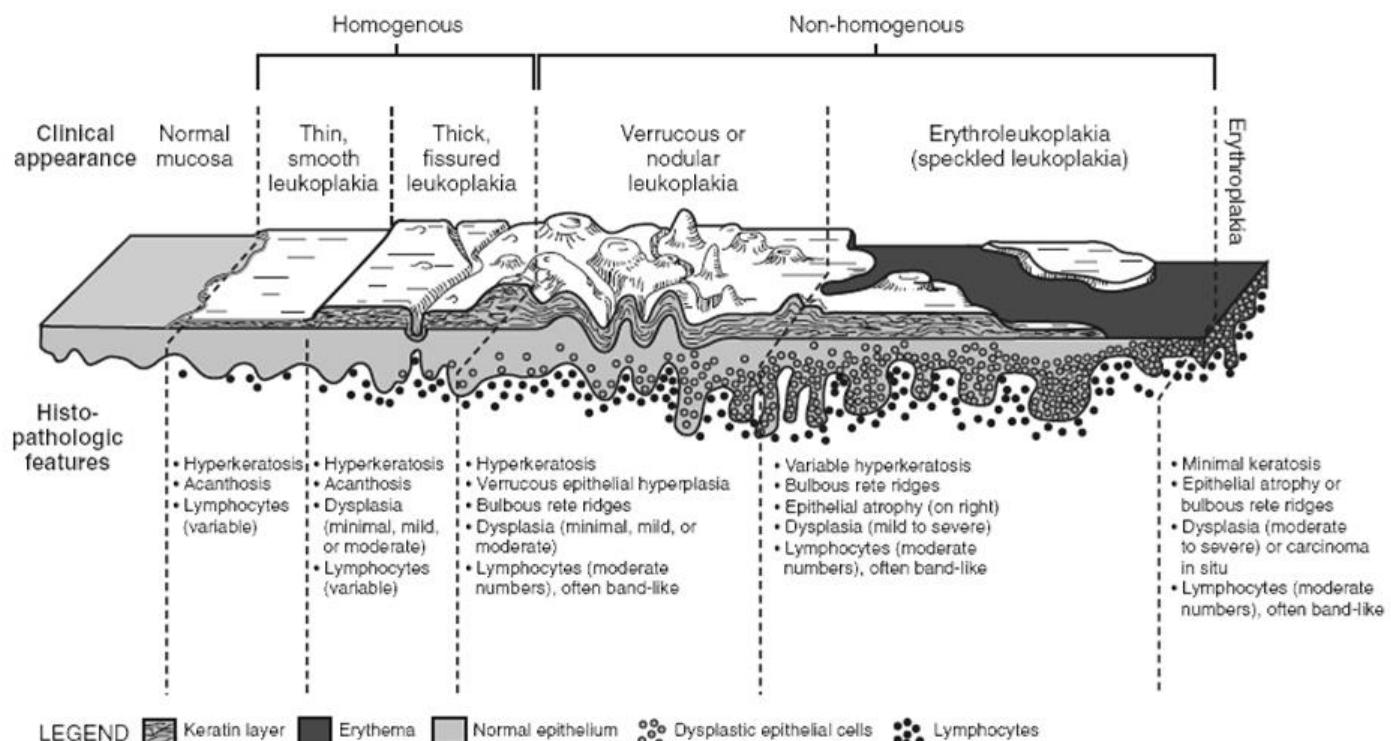
Makroskopowo widoczne są pojedyncze lub mnogie, drobne lub zlewające się ze sobą białe plamy, których granice są ostro lub nieostro odgraniczone od otoczenia. Zmiany mogą być gładkie lub brodawkowate, w związku z czym leukoplakię dzielimy na:

- **homogenną** (płaska, jednolita, biała plama o gładkiej powierzchni)
- **niehomogenną** (brodawkującą lub guzkową o dużym ryzyku progresji do raka).

Mikroskopowo stwierdza się cechy hiperkeratozy (nadmiernego rogowacenia), parakeratozy (niepełnego rogowacenia) i akantozy z często (ale nie zawsze) towarzyszącą neoplazją śród nabłonkową.

Każde ognisko leukoplakii musi być traktowane jako zmiana przedrakowa aż do wykluczenia przez badanie histopatologiczne.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek



Erytroplakia (rogowacenie czerwone)

Zmiana pokrewna leukoplakii, lecz rzadziej występująca. Jest czerwonym, aksamitnym i płaskim (niekiedy z widoczną nadżerką) obszarem błony śluzowej. Znacznie częściej ulega transformacji nowotworowej niż leukoplakia. Obie zmiany mogą występować u osób w każdym wieku, z przewagą mężczyzn między 40 a 70 rokiem życia.

Morfologia

Mikroskopowo widoczne liczne poszerzone naczynia krwionośne, ścieńcząły nabłonek (stąd czerwona barwa) oraz cechy neoplasji wewnętrznobłonkowej (SIN) dużego stopnia. Często w brzegach zmiany występuje inwazyjny rak płaskonabłonkowy.

Ryzyko zezłoświenia leukoplakii oraz erytroplakii jest związane z:

- czasem występowania zmiany
- lokalizacją (częstsza transformacja zmian na dnie jamy ustnej oraz na dolnej powierzchni języka)
- kolorem czerwonym i wyczuwalnym stwardnieniem zmiany
- pojawiением się zmian u osób niepalących
- mikroskopowo rozpoznany SIN

13.2.2 Nowotwory złośliwe jamy ustnej

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej

Najczęstszy nowotwór złośliwy jamy ustnej (95% przypadków). Występuje najczęściej na dnie jamy ustnej, bocznej oraz dolnej powierzchni języka i na podniebieniu miękkim. Jest to nowotwór osób starszych, zwłaszcza mężczyzn. Do czynników zwiększających ryzyko jego wystąpienia zaliczamy:

- **tytoń i alkohol** (główne predyspozycje rozwoju)
- zakażenie onkogennym szczepem HPV, np. HPV-16
- przewlekłe drażnienie i przewlekłe stany zapalne
- nadmierna ekspozycja na promieniowanie UVB (rak wargi dolnej)
- niedobór żelaza

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Morfologia

Makroskopowo wygląda jak wypukła, twarda, perłowa blaszka lub nieregularne, chropowate zgrubienie błony śluzowej. Niekiedy może wrzodzić.

Mikroskopowo może przyjmować cechy wysokiego lub niskiego zróżnicowania. W przypadku wysokiego zróżnicowania komórek, występują charakterystyczne cechy raków płaskonabłonkowych – **mostki międzykomórkowe** oraz **perły rogowe**. **Rak brodawkowy** jest wysokozróżnicowanym wariantem raka płaskonabłonkowego. Rośnie wolno, nacieka powierzchownie i późno daje przerzuty. W przypadku nowotworów niskozróżnicowanych cechy rogowacenia są słabo wyrażone (wysoka anaplazia).

Przebieg kliniczny

Nowotwór nacieka okoliczne tkanki. Może dawać przerzuty, głównie do węzłów chłonnych podżuchwowych i szyjnych, a nawet do płuc, wątroby i kości.

13.3 Nowotwory ślinianek

Nowotwory gruczołów ślinowych są rzadkie. Głównie dotyczą osób dorosłych z przewagą kobiet.

1. Nowotwory łagodne

- a. Gruczolak wielopostaciowy / guz mieszany ślinianek (50%)
- b. Guz Warthina (5%)
- c. Gruczolak kwasochłonny / onkocytoma (2%)
- d. Gruczolakotorbielak (2%)
- e. Gruczolak podstawnokomórkowy (2%)

2. Nowotwory złośliwe

- a. Rak śluzowo-naskórkowy (15%)
- b. Rak zrazikowokomórkowy (6%)
- c. Gruczolakorak niespecyficzny / NOS (6%)
- d. Rak gruczołowato-torbielowy (4%)
- e. Guz mieszany złośliwy (3%)

Prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego ślinianki jest odwrotnie proporcjonalne do wielkości gruczołu. Zależność tą przedstawia tabela poniżej.

	% wszystkich nowotworów ślinianek	% przypadków raków
Przyusznica	65–80%	15–30%
Ślinianka podżuchwowa	10–15%	40%
Ślinianka podjęzykowa	Pozostałe przypadki	70–90%

Gruczolak wielopostaciowy (guz mieszany ślinianek)

Zmiana łagodna, stanowiąca **najczęstszy nowotwór ślinianek** (do 60%). Występuje częściej u osób pomiędzy 30 a 60 rokiem życia, z przewagą wśród kobiet. **Zajmuje najczęściej śliniankę przyuszną**, rzadziej podżuchwową. Wywodzi się z nabłonkowych komórek rezerwowych wstawek przewodów ślinianek.

Morfologia

Makroskopowo są to kuliste, twarde i dobrze odgraniczone od otoczenia guzki. Mogą osiągać duże rozmiary, lecz nie przekraczają 6cm w swoim największym wymiarze. Są różnorodnej barwy (od białego do niebieskiego), zwykle szaro-białe. Guzy są otorebkowane, ale w niektórych lokalizacjach (szczególnie na podniebieniu) torebkę nie jest w pełni rozwinięta. Guz poprzez ekspansywny wzrost może wrastać w swoją torebkę i wytworzyć liczne **guzki satelitarne** – stąd częste wznowy po niedoszłej operacji. Na przekroju są szarobiaławe, lite, spoiste, czasem z drobnymi torbielkami.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Mikroskopowo obraz jest niejednorodny. **Najbardziej charakterystyczną cechą histologiczną tego nowotworu jest wysokie zróżnicowanie.** W utkaniu nowotworu można wyróżnić dwie komponenty:

- **nabłonkową** (małe, prostopadłościenne komórki z dużym hiperchromatycznym jądrem)
- **mezenchymalną** (śluzowe podścielisko, niekiedy z wyspami tkanki chrzęstnej lub kostnej)

Tworzą one struktury lite, beleczkowe, gruczołowe lub cewkowe. Dla struktur gruczołowych typowe jest występowanie dwóch warstw komórek, z których zewnętrzna to **komórki mioepitelialne**. Bardzo zróżnicowane elementy środowiska – tkanka włóknista, śluzowa, śluzowata, chrzęstna i kostna są pochodzenia nabłonkowego (**metaplazja komórek mioepitelialnych**). Świadczy o tym obecność w ich cytoplazmie **markerów** typowych dla mioepitelium (**cytokeratyna, aktyna, wimentyna, białko S-100**). W większości przypadków brak patologicznych mitoz oraz ognisk martwicy.

Przebieg kliniczny

Gruczolaki wielopostaciowe są bezbolesnymi, wolno rosnącymi, ruchomymi względem podłoża, niewielkimi guzami. Ich leczenie polega na usunięciu chirurgicznym z odpowiednim marginesem tkanki. Gruczolaki wielopostaciowe dają częste nawroty. Ryzyko zezłośliwienia guza jest niewielkie i rośnie z każdym kolejnym nawrotem.

Materiał do badania histopatologicznego ze ślinianki można pobrać za pomocą **biopsji cienkoigłowej (BAC)** pod kontrolą USG.

Guz Warthina (torbielakogruczolak brodawczakowy limfatyczny)

Łagodny nowotwór zaliczany do **gruczolaków jednopostaciowych ślinianek** (heterogenna grupa łagodnych nowotworów nabłonkowych bez metaplastycznego zrębu). Lokalizuje się prawie wyłącznie w przyusznicy, **częściej u mężczyzn** po 50 roku życia. Wywodzi się z komórek przewodów gruczołów ślinowych, które „zapłatały się” wewnętrz i około węzłów chłonnych w okresie embrionalnym. Palenie tytoniu predysponuje do rozwinięcia tego nowotworu.

Morfologia

Makroskopowo okrągły, otorbiony guz o średnicy 1-10 cm. Powierzchnia przekroju jest niejednorodna, widoczne są torbielowe lub szczelinowe przestrzenie wypełnione śluzową lub surowiczą treścią. Do tych przestrzeni wpuklają się brodawkowe twory.

Mikroskopowo szczeliny i torbile wyścielone są **dwuwarstwowym walcowatym nabłonkiem**. Warstwa podstawnia składa się z eozynochłonnych, ziarnistych komórek, a warstwa powierzchniowa z komórek walcowatych. W zrębie występuje obfita tkanka chłonna z grudkami.

Rak śluzowo-naskórkowy

Najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór ślinianek (drugi co do częstości wśród wszystkich nowotworów ślinianek). Lokalizuje się najczęściej w **śliniankach przyusznich** (60% przypadków) lub **gruczołach ślinowych mniejszych** (30% przypadków), zwykle w 5. dekadzie życia. **Jest związany z ekspozycją na promieniowanie jonizujące.**

Morfologia

Makroskopowo może osiągać 8cm średnicy, i chociaż jest dobrze odgraniczony od otoczenia, **nie ma rozwiniętej torebki**, więc szybko nacieka tkanki. Powierzchnia przekroju jest bladoszara i często ma śluzowe torbile.

Mikroskopowo guz zbudowany jest z komórek płaskonabłonkowych, śluzowych oraz pośrednich (hybrydy mające cechy płaskonabłonkowe i wypełnione śluzem wakuole). Guz może być wysoko- lub niskozróżnicowany i z tego powodu dzielimy je na nowotwory: niskiego (*low grade*), umiarkowanego (*intermediate grade*) i wysokiego stopnia (*high grade*) złośliwości histologicznej.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Rak gruczołowo-torbielowy

Nowotwór złośliwy, stanowiący około 20% wszystkich nowotworów małych ślinianek. Rośnie powoli. Jest bolesny, ponieważ komórki nowotworowe **naciekają pnie nerwowe**. Nowotwór bardzo agresywny, trudny do usunięcia. Daje częste wznowy i przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby, kości i mózgu.

Morfologia

Mikroskopowo nowotwór zbudowany jest z komórek różnicujących się w kierunku nabłonka przewodowego oraz w kierunku komórek mioepitelialnych tworzących lite lub sitowane pola, w których widoczne są małe torbielki.

Rak zrazikowokomórkowy

Rzadszy nowotwór złośliwy ślinianek (1-4% przypadków), głównie przyusznicy. Chorują najczęściej mężczyźni w 2. – 3. Dekadzie życia. Guz rośnie powoli i może pojawiać się u dzieci. Posiada względnie dobre rokowanie.

Morfologia

Zmiana otorebkowana, zwykle poniżej 3 cm średnicy. Zbudowana z komórek przypominających komórki surowicze zrazików gruczołów ślinowych ułożonych w struktury beleczkowe lub lite.

13.4 Anomalie wrodzone i nabyte przełyku

Achalazja przełyku

Achalazją nazywamy poszerzenie światła przełyku w następstwie zwiększonego napięcia spoczynkowego dolnego zwieracza przełyku (LES) oraz braku jego całkowitej relaksacji podczas przełykania, co prowadzi do utrudnienia przechodzenia pokarmów do żołądka i zalegania ich w przełyku. Achalazja występuje zwykle u młodych dorosłych oraz u dzieci. Ze względu na przyczynę powstania achalazję dzielimy na:

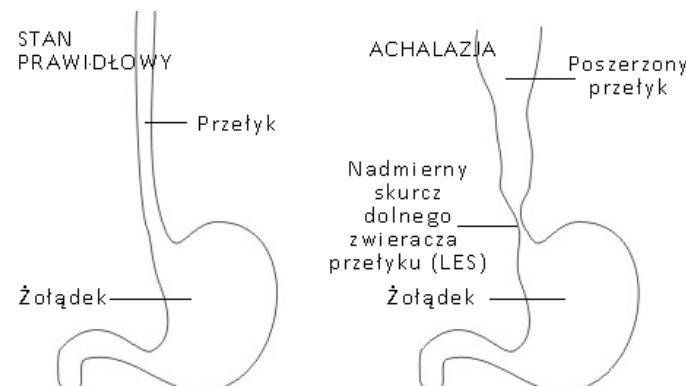
- **achalazję pierwotną** – idiopatyczna, spowodowana nieprawidłowym unerwieniem (brak komórek zwojowych) LES i błony mięśniowej dolnej części przełyku.
- **achalazję wtórną** – m.in. w cukrzycy, chorobie Chagasa, zakażeniu *Trypanosoma cruzi*

Do objawów choroby należą:

- dysfagia (utrudnienie połykania pokarmów)
- zarzucanie treści pokarmowej do jamy ustnej
- zgaga, ból w klatce piersiowej
- kaszel, krztuszenie się

Do powikłań choroby natomiast:

- ✓ zapalenie przełyku
- ✓ wrzody przełyku
- ✓ uchyłkowość przełyku
- ✓ zachłyścawe zapalenie płuc
- ✓ ropień płuc
- ✓ raka przełyku

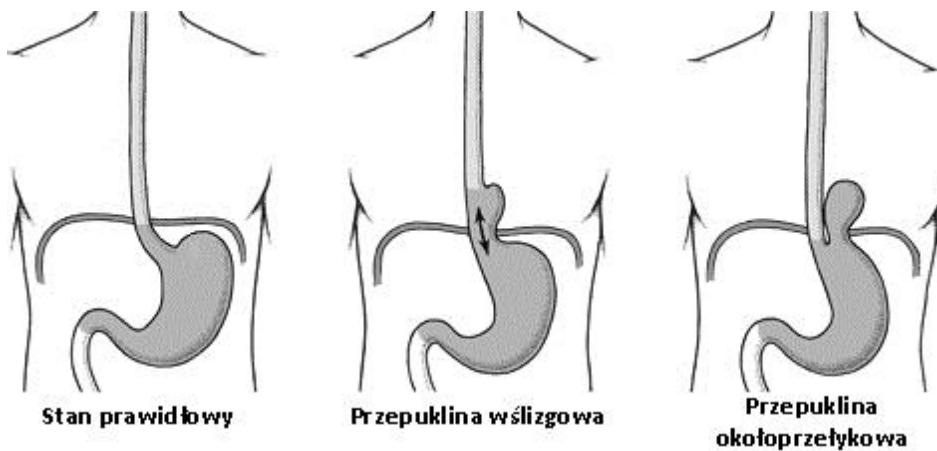


Przepuklina rozworu przełykowego

Stanowi przemieszczenie wpustu i dna żołądka ponad powierzchnię przepony przez poszerzony rozwór przełykowy. Wyróżnia się przepukliny:

- **wślizgowe** (95% przypadków) – wynikają z częściowego wpuklenia wpustu i dna żołądka powyżej przepony. Żołądek tworzy dzwonowate poszerzenie.
- **okołoprzełykowe** (5% przypadków) – workowato uwypuklona część żołądka sterczy obok przełyku ponad przeponę.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek



Do objawów klinicznych należą bóle zomostkowe lub w nadbrzuszu, zgaga i trudność w połykaniu. Czasem jednak nie występują żadne dolegliwości. U niektórych chorych pojawia się powikłanie wynikające z obniżenia napięcia dolnego zwieracza przełyku (LES), m.in.:

- refluksowe zapalenie przełyku,
- owozrodzenia przełyku,
- krwawienia do światła przełyku,
- perforacje przełyku.

Uchyłki przełyku

Są to kieszonkowate uwypuklenia ściany przełyku na zewnątrz. Mogą powstać przez samoistne uwypuklenie się ściany lub w wyniku pociągania z zewnątrz (np. przez blizny pozapalne w narządach sąsiadujących). Wyróżniamy:

- **uchyłek gardłowo-przełykowy (Zenkera)** – uwypuklenie osłabionej tylnej ściany gardła oraz przełyku w rejonie jego górnego zwieracza, wskutek zaburzenia czynności mięśnia pierścienno-gardłowego.
- **uchyłki środkowej części przełyku** – powstają wskutek wzrostu ciśnienia śródprzełykowego (nadmierne, równolegle skurcze mięśniówki przełyku).
- **uchyłki nadprzeponowej części przełyku** – powstają wskutek zaburzeń motoryki, np. achalazji.

Do objawów uchyłkowości przełyku zaliczamy: trudności w połykaniu, zarzucanie treści pokarmowej, krztuszenie się oraz krwawienia z przełyku.

Zespół Mallory'ego-Weissa

Polega na podłużnych pęknięciach dolnego odcinka przełyku i wputu żołądka. Jest często związany z odruchami wymiotnymi lub wymiotami, dlatego głównie występuje u **alkoholików**. Podczas zwracania rozkurcz mięśniówki jest niewystarczający, co powoduje przepełnienie wputu żołądka i jego pękanie. Stan ten jest przyczyną krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Linijne nieregularne naddarcia są powierzchowne (dotyczą tylko śluzówki) i ułożone podłużnie. Głębokie pęknięcia (nawet przedziurawienia ściany) powstające w podobny sposób określane są **zespołem Boerhaavego**.

Żylaki przełyku

Żylaki przełyku powstają u chorych z nadciśnieniem wrotnym, którego przyczynami są:

- **marskość wątroby**, głównie poalkoholowa (50% przypadków)
- schistosomatoza wątrobową (rzadziej)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Dochodzi do utrudnienia przepływu krwi z żyły wrotnej przez wątrobę, co skutkuje wykorzystaniem dróg krążenia obocznego (anastomoz) przez żyły dolnego odcinka przełyku do żyły głównej górnej i dolnej. Nadmierny przepływ krwi poszerza naczynia żylne przełyku i powstają żylaki.

Morfologia

Makroskopowo są to kręte, poszerzone żyły zlokalizowane głównie w błonie podśluzowej dystalnej części przełyku (1/3 dolna) i proksymalnej części żołądka. W badaniu pośmiertnym żylaki mogą być niewidoczne, ponieważ ich ściany zapadają się w wyniku braku krwi.

Mikroskopowo błona śluzowa pokrywająca żylaki może być niezmieniona. Jeżeli dojdzie do pęknienia ściany żylaka – mogą wrzodzić i ulegać martwicy.

Przebieg kliniczny

Żylaki przełyku są zwykle bezobjawowe, ale ich pęknienie może prowadzić do masywnych krvawych wymiotów i śmierci. Pęknienie żylaków wymaga natychmiastowej interwencji medycznej.

13.5 Zapalenia przełyku

Chemiczne zapalenie przełyku

Pokryta nabłonkiem wielowarstwowy płaskim błona śluzowa przełyku może zostać uszkodzona przez różne czynniki, np.:

- alkohol i dym tytoniowy
- żrące kwasy i zasady
- nadmiernie gorące płyny
- leki – tabletki zamiast dotrzeć do żołądka mogą utknąć w przełyku i tam rozpuszczać się, skutkując **polekowym zapaleniem przełyku**
- przyczyny jatrogenne (chemioterapia, radioterapia, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)

Morfologia

W obrazie morfologicznym widoczne zmiany niedokrwienne, owrzodzenia oraz naciek neutrofilowy.

Obraz kliniczny

- odynofagia (ból w czasie połykania)
- krwotoki
- zwężenia i perforacje przełyku

Zakaźne zapalenie przełyku

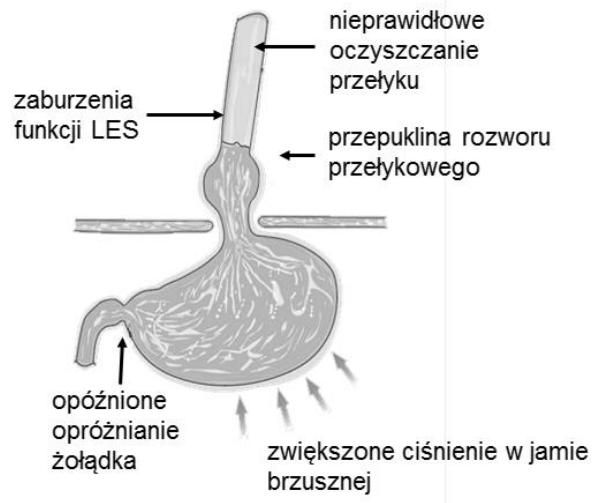
Najczęściej dotyczy osób z zaburzeniami odporności. Czynniki etiologiczne zajmują blaszkę właściwą i mogą powodować martwicę leżącej poniżej błony śluzowej. Zapalenia te mogą być spowodowane:

- **wirusem opryszczki (HSV)**
 - makroskopowo: głębokie owrzodzenia
 - mikroskopowo: wtręty jądrowe na skraju zwyrodniałych komórek nabłonka brzegu wrzodu
- **wirusem cytomegalii (CMV)**
 - makroskopowo: płytsze owrzodzenia
 - mikroskopowo: obecne wtręty śródjądrowe – tzw. „sowie oczka” oraz wtręty cytoplazmatyczne w śródbłonku naczyń włosowatych i komórkach zrębu
- **grzybami (kandydoza, aspergiłoza, mykormykoza)**
 - w przypadku kandydozy obecne białoszarawe błony rzekome składające się z gęsto spletanymi strzępków grzyba i komórek zapalnych
- **chorobami dermatologicznymi** (pemfigoid pęcherzowy, pęcherzowe oddzielanie się naskórka)
- **chorobą Leśniowskiego-Crohna** (rzadko)

Refluksowe zapalenie przełyku (GERD)

Najczęstsza postać zapalenia przełyku. Dotyka osób dorosłych po 40 roku życia, chociaż może też dotyczyć dzieci. Spowodowana jest refluksem żołądkowo-przełykowym, czyli zarzucaniem zawartości żołądka (kwas, pepsyna, żółć) do przełyku z powodu przemijającej lub trwałej niewydolności dolnego zwieracza przełyku (LES). Do zaburzenia funkcji LES predysponują:

- przepuklina rozworu przełykowego
- nieprawidłowe oczyszczanie przełyku
- zwiększone ciśnienie w jamie brzusznej
- opóźnione opróżnianie żołądka
- dysfunkcja gruczołów podśluzówkowych (wydzielają ochronne mucyny i HCO_3^-)
- twardzina układowa
- polineuropatia: cukrzycowa, alkoholowa
- palenie tytoniu
- ciąża
- otyłość
- leki (NLPZ, agoniści receptorów β , diazepam, progesteron, tetracykliny, metyloksantyny)



Refluksowe zapalenie przełyku (GERD) wedle definicji jest to zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, powodujące **obniżenie jakości życia chorych** i/lub uszkodzenie nabłonka przełyku. Stanowi zespół objawów klinicznych towarzyszących refluksowi żołądkowo-przełykowemu.

Morfologia

Makroskopowo niekiedy jedyną zmianą jest zaczerwienienie tkanki. Mikroskopowo widoczne przekrwienie. W łagodnej postaci GERD obraz błony śluzowej często bez zmian. W bardziej zaawansowanych przypadkach w błonie śluzowej widoczne są eozynofile, a następnie neutrofile, które są charakterystyczne dla cięższych uszkodzeń. Może być też obecna **hiperplazja warstwy podstawnej**.

Przebieg kliniczny

Objawy przełykowe GERD	Objawy pozaprzewałowe GERD
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zgaga (uczucie pieczenia za mostkiem) ○ Zwracanie ○ Puste odbijanie ○ Dysfagia ○ Odynofagia (ból podczas przełykania) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Chrypka, napadowy suchy kaszel ○ Bóle w klatce piersiowej ○ Nadżerki szkliwa zębów ○ Zapalenie języka, dziąseł, zatok, krtani ○ Owrzodzenie strun głosowych ○ Napady duszności (zwężenie tchawicy) ○ Nadmierna utrata masy ciała

Do powikłań GERD zaliczamy:

- Zwężenie przełyku
- Owrzodzenie przełyku (krwotoki → smoliste stolce i krwawe wymioty, perforacje)
- **Przełyk Barretta**
- Gruczolakoraka przełyku
- Zanikowe zapalenie błony śluzowej gardła i krtani
- Zespół rzekomo-astmatyczny
- Nawracające odoskrzelowe zapalenie płuc

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)

Przewlekła choroba przełyku o podłożu immunologicznym, indukowana przez alergeny pokarmowe oraz wziewne. Klinicznie charakteryzuje się objawami dysfunkcji przełyku (uczucie zatrzymania pokarmu, dysfagia), a histologicznie – **naciekiem zapalnym ściany przełyku, w którym dominują eozynofile**. U większości chorych współwystępują choroby atopowe, np. astma, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, IgE-zależne alergie pokarmowe. U osób predysponowanych może wystąpić włóknienie ścian i zaburzenie motoryki przełyku.

13.6 Przełyk Barretta

Przykład **metaplazji polegającej na zastąpieniu nabłonka wielowarstwowego płaskiego przez nabłonek gruczołowy z komórkami kubkowymi** wskutek długotrwałego zarzucania treści żołądkowej do przełyku (powikłanie GERD). Najczęściej dotyczy 1/3 dolnej przełyku. Do czynników predysponujących wystąpienie przełyku Barretta zaliczamy: płeć męską, wiek >50 roku życia, rasę białą, palenie tytoniu, picie alkoholu, otyłość oraz GERD.

Morfologia

Makroskopowo widoczne łaty czerwonej, aksamitnej błony śluzowej, rozciągającej się w górę od połączenia żołądkowo-przełykowego. Metaplastyczna błona śluzowa leży pomiędzy:

- proksymalnie: gładką, bladą błoną śluzową przełyku pokrytą nabłonkiem wielowarstwowym płaskim
- dystalnie: jasnobrązową błoną śluzową żołądka pokrytą nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym

Mikroskopowo widoczna metaplasja żołądkowa lub jelitowa. Charakterystyczne dla metaplazji jelitowej są **komórki kubkowe**, mające wyraźne śluzowe wakuole barwiące się na bladoniebieski kolor w barwieniu H+E i nadające kształt kielicha pozostały cytoplazmie. Na podstawie cech morfologicznych wyróżnia się dysplazję niskiego i wysokiego stopnia.

Dodatkowe barwienia na przełyk Barretta: PAS, błękit alcjanu, muckykarmin.

Znaczenie kliniczne

Przełyk Barretta jest zmiana przedrakowa, która zwiększa ryzyko rozwoju **gruczolakoraka przełyku**.

Dysplazja nabłonka w obrębie przełyku Barretta uważana jest za zmianę przedinwazyjną. Leczenie może być związane z resekcją przełyku, albo z nowszymi metodami, np. terapią fotodynamiczną, ablacją laserową i mukozektomią endoskopową.

13.7 Nowotwory przełyku

1. Nowotwory łagodne

a. Nowotwory mezenchymalne

- i. Mięśniaki gładkokomórkowe – najczęściej wśród łagodnych
- ii. Guzy stromalne – GIST
- iii. Włókniaki, tłuszczaki, naczyniaki

b. Nowotwory nabłonkowe

- i. Brodawczaki płaskonabłonkowe

2. Nowotwory złośliwe

a. Rak płaskonabłonkowy – najczęściej

- b. Gruczolakorak
- c. Rak niezróżnicowany
- d. Rakowiak

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Patogeneza raka płaskonabłonkowego oraz gruczolakoraka jest odmienna, jedyne wspólne czynniki ryzyka to **palenie tytoniu** (silniejszy wpływ na raka płaskonabłonkowego) oraz przebyta radioterapia.

Rak płaskonabłonkowy przełyku

Najczęstszy nowotwór przełyku. Występuje głównie u osób powyżej 50 roku życia, znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:1) oraz u osób rasy czarnej. Do czynników ryzyka rozwoju zaliczamy:

- picie alkoholu i palenie papierosów
- oparzenia przełyku
- achalazję
- zespół Plummera-Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej)
- niedobory witaminowe (A, C, B₁, B₂, B₆) oraz pierwiastków śladowych (cynk, molibden)
- radioterapię śródpiersia

Morfologia

Najczęściej lokalizuje się w **środkowej 1/3 przełyku**. Rak płaskonabłonkowy rozpoczyna się od zmiany *in situ* w postaci **dysplazji nabłonka wielowarstwowego błony śluzowej**. Wczesna zmiana ma wygląd małego, szarobiałego zgrubienia podobnego do płytka. W późniejszym okresie przybiera ona postać: polipowatą (60% przypadków), wrzodziejącą (25%) lub rozlegle naciekającą (15%). Przełyk staje się pogrubiały, sztywny, a jego światło zwężone.

Mikroskopowo rak na początku rozwija się w nabłonku, następnie nacieka błonę śluzową i podśluzową i dalej błonę mięśniową z okolicznymi tkankami. Cechą raków przełyku jest to, że są umiarkowanie lub dobrze zróżnicowane. Widoczne są perły rogowe oraz mostki międzykomórkowe. Wyróżniamy trzy typy histologiczne raka płaskonabłonkowego przełyku:

1. brodawkowaty
2. wrzecionowy
3. bazaloidny

Objawy kliniczne

Objawowe nowotwory zazwyczaj mają bardzo duże rozmiary w momencie rozpoznania i naciekają ściany przełyku. Do najczęstszych objawów zaliczamy dysfagię, odynofagię oraz niedrożność przełyku.

Bogata podśluzowa sieć limfatyczna sprzyja rozprzestrzenianiu się nowotworu na obwód:

- raki górnej 1/3 najczęściej przerzutują do węzłów chłonnych szyi
- raki środkowej 1/3 do węzłów śródpiersiowych, przytchawiczych i tchawiczo-oskrzelowych
- raki dolnej 1/3 do węzłów żołądkowych i trzewnych

Gruczolakorak przełyku

Drugi co do częstości występowania rak przełyku. Dotyka najczęściej mężczyzn około 50 roku życia.

Powstaje na podłożu przełyku Barretta i analogicznie do niego najczęściej lokalizuje się w 1/3 dolnej przełyku. Ryzyko jego wystąpienia zwiększa palenie tytoniu, otyłość oraz radioterapia śródpiersia, a zmniejsza dieta bogata w owoce i warzywa. Posiada lepsze rokowanie od raka płaskonabłonkowego.

Morfologia

Makroskopowo widoczne płaskie lub wypukłe łaty na błonie śluzowej. Guzy mogą przybierać kształt egzofitycznych mas, rozległego nacieku lub owrzodzenia i szerzyć się w głąb ściany. Niekiedy nacieczony nowotworowo jest wpuść żołądka.

Mikroskopowo w sąsiedztwie nowotworu często występuje przełyk Barretta. Komórki nowotworowe wydzielają śluz i formują gruczoły.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.8 Zapalenia żołądka

Zapalenie żołądka dotyczy przede wszystkim błony śluzowej. Wyróżniamy zapalenia:

1. Ostre

- a. Krwotoczne
- b. Wrzodziejące
- c. Wywołane przez *H. pylori*

2. Przewlekłe

- a. Zakaźne (głównie *H. pylori*)
- b. Idiopatyczne
- c. Autoimmunologiczne (najczęstsza przyczyna zanikowego zapalenia żołądka)
- d. Refluksowe

3. Inne (choroba Menetiera, reaktywne, eozynofilowe, popromienne, polekowe)

Ostre zapalenie żołądka

Patogeneza

Wiąże się z uszkodzeniem bariery śluzówkowej lub zmianami w ukrwieniu błony śluzowej żołądka.

Szczególnie często może być to wywołane przez:

- NLPZ (np. aspirynę) i glikokortykosterydy
- nadużywanie alkoholu
- palenie papierosów
- chemio- i radioterapię
- niedokrwienie, wstrząs
- stres w związku z ciężkimi urazami, oparzeniami i zabiegami chirurgicznymi
- spożycie stężonych kwasów i zasad

Morfologia

Błona śluzowa jest nieznacznie obrzęknięta i przekrwiona. W jej obrębie obecne są nacieki z neutrofilów, czasem małe wylewy krwotoczne oraz **nadżerki**, czyli powierzchowne i ogniskowe ubytki w błonie śluzowej. W przypadkach wypicia stężonych kwasów lub zasad może dojść do powstania martwicy i owrzodzeń. W zależności od stopnia uszkodzenia komórek nabłonka błony śluzowej lub nasilenia krwotoków w tkance zrębu wyodrębniono **zapalenie ostre krwotoczne** i **zapalenie ostre wrzodziejące**.

Obraz kliniczny

Ostre zapalenie żołądka może przebiegać bezobjawowo lub manifestować się bólem w nadbrzuszu, nudnością i wymiotami, a niekiedy objawami krwawienia do światła przewodu pokarmowego (smoliste stolce i krwiste wymioty). Zazwyczaj ma charakter przemijający. Do powikłań ostrego zapalenia żołądka zaliczamy krwotoki oraz perforacje ściany.

Zapalenie żołądka wywołane *Helicobacter pylori*

Patomechanizm

Zakażenie spowodowane jest bakterią *H. pylori*. Człowiek zakaża się nią drogą pokarmową. Jej zdolność związana jest z czterema czynnikami:

- **rzęskami** – umożliwiają bakteriom ruch w gęstym śluzie
- **ureazą** – wytwarzana z endogenego amoniaku, zwiększa pH żołądka, chroniąc bakterię przed kwaśnym pH
- **adhezynami** – wzmacniają przyleganie bakterii do komórek dołeczkowych
- **toksynami** – mogą powodować owrzodzenia i raka.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Morfologia

Makroskopowo w endoskopii widoczne pogrubiałe, obrzęknięte i usztywnione fałdy, nadżerki oraz przekrwienie błony śluzowej. W przypadkach przewlekłych śluzówka usiana jest grudkami ze współwystępującymi obszarami metaplazji jelitowej – głównie w okolicy przedodźwiernikowej.

Mikroskopowo:

- bakterie w śluzie pokrywającym komórki nabłonka żołądka i w rejonach szyjki gruczołów
- naciek zapalny neutrofilowy blaszki właściwej, przekracza błonę podstawną i osiąga położenie wewnętrznobłonkowe. Neutrofile mogą gromadzić się w dołeczkach żołądkowych, tworząc **ropnie kryptowe**. Dodatkowo duża liczba komórek plazmatycznych, limfocytów i makrofagów
- obecne grudki chłonne z centrami namnażania (indukowane formy tkanki limfatycznej MALT)
- metaplasja jelitowa z obecnością komórek kubkowych oraz komórek Panetha.

Przebieg i znaczenie kliniczne

H. pylori jest przyczyną >90% przypadków zapaleń żołądka, które może przebiegać bezobjawowo lub objawiać się dyspepsią. **Do powikłań zakażenia *H. pylori* zaliczamy:**

- zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka
- chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy
- metaplastję jelitową w żołądku (**intestinalizacja**)
- gruczolakoraka żołądka
- chłoniaka z komórką B (MALToma)

Autoimmunologiczne zapalenie żołądka

Patogeneza

1. Obecność we krwi p/ciał przeciwko komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrznemu
2. Uszkodzenie komórek okładzinowych prowadzi do obniżenia poziomu pepsyny oraz czynnika wewnętrznego (wymagany do prawidłowego wchłaniania witaminy B₁₂)
3. Zwiększenie wydzielania gastryny wskutek braku kwasu
4. Hipochlorydia (obniżenie wydzielania kwasu żołądkowego) lub achlorydia (bezkwaśność)

Morfologia

Makroskopowo widoczne ścieśczenie błony śluzowej trzonu i dna żołądka oraz utrata fałdowania.

Mikroskopowo obecne **rozlane uszkodzenie komórek okładzinowych** trzonu i dna. Naciek zapalny (nieliczne neutrofile, głównie limfocyty, makrofagi i komórki plazmatyczne. Zapalenie sięga głęboko i koncentruje się w gruczołach. Niekiedy obecna metaplasja jelitowa.

Przebieg kliniczny

Głównym objawem jest anemia megaloblastyczna wynikająca z zaburzonego wchłaniania witaminy B₁₂. Niedokrwistość megaloblastyczną spowodowaną p/ciałami skierowanymi przeciwko komórkom okładzinowym żołądka nazywamy **niedokrwistością Addisona-Biermerra**. Stan ten predysponuje do rozwinięcia nowotworów żołądka.

Zapalenie spowodowane. <i>H.pylori</i>	Cecha	Zapalenie autoimmunologiczne
Część przedodźwiernikowa	Lokalizacja	Trzon i dno
Neutrofile, plazmocyty, jest powierzchniowy	Naciek zapalny	Limfocyty, makrofagi, sięga głęboko
Hiperchlorydia lub w normie	Produkcja kwasu	Obniżona (achlorydia)
Obniżony	Poziom gastryny	Podwyższony
P/ciała przeciwko <i>H. pylori</i>	Serologia	P/ciała przeciwko kk. okładzinowym

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Przewlekłe zapalenia żołądka

Rodzaj zapalenia	Etiologia	Opis
Zakaźne	<i>H. pylori</i>	Najczęściej zajęta część odźwiernikowa i rzadziej trzon żołądka. Obecne grudki chłonne (zagrożenie chłoniakiem). Wysoka aktywność zapalenia.
Idiopatyczne	Czynniki środowiskowe	Obejmuje głównie część odźwiernikową oraz przylegającą część trzonu. Często hipochlorydia. Brak autoprzeciwiąt.
Autoimmunologiczne	Przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym i czynnikowi wewnętrzemu	Często związana z innymi chorobami autoagresji. Obejmuje trzon i dno. Prowadzi do achlorydii oraz niedokrwistości złośliwej (z powodu braku czynnika wewnętrznego nie wchłania się B_{12}).
Refluksowe	Zarzucanie zasadowej treści dwunastniczej i żółci	Najczęściej po częściowej gastrektomii. Naciek zapalny często nieznaczny (liczniejsze eozynofile), dominuje rozrost dołeczkowy, przekrwienie oraz obrzęk.

13.8.1 Ocena histopatologiczna wycinków endoskopowych przewlekłego zapalenia żołądka (klasyfikacja Sydney-Houston)

W przypadku przewlekłego zapalenia żołądka należy pobrać, co najmniej 5 wycinków z typowych miejsc:

- 8 cm poniżej wpustu (krzywizna mniejsza i większa)
- 2 cm przed odźwiernikiem (krzywizna mniejsza i większa)
- Kąt żołądka

Oceniając zapalenie należy porównać nasilenie zmian w różnych częściach żołądka. Brane są pod uwagę takie aspekty jak:

1. nasilenie zapalenia (mierzona gęstością nacieku jednojądrowego)
2. aktywność zapalenia (mierzona gęstością i stopniem wnikania do gruczołów neutrofilów)
3. obecność zmian zanikowych i metaplazji
4. obecność *H. pylori*

Dodatkowe barwienia stosowane w diagnostyce przewlekłego zapalenia żołądka:

- **Błękit alcjanu + PAS** (rutynowo) – uwidacniają **metaplazję jelitową**
- **Srebrzenie Warthin-Starry** – uwidacnia *H. pylori*

13.9 Wrzody żołądka

Wrzód jest to ograniczony ubytek sięgający w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody trawienne najczęściej lokalizują się w opuszce dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy. W żołądku mogą występować **wrzody trawienne ostre i przewlekłe**.

Wrzody należy różnicować z nadżerkami, bowiem:

- **nadżerka** jest to ubytek ściany, który nie przekracza blaszki mięśniowej błony śluzowej,
- **owrzodzenie** stanowi ubytek ściany, który drąży przez blaszkę mięśniową błony śluzowej aż do błony podśluzowej lub głębiej.

Ostry trawienny wrzód żołądka

Patogeneza

Nie jest do końca wyjaśniona. Jego powstanie może być spowodowane:

- przewlekłym stosowaniem NLPZtów – hamują cyklooksygenazę (COX) w tkankach. Zmniejsza to produkcję prostaglandyn wchodzących w skład śluzu żołądkowego, broniącego żołądek przed działaniem kwaśnej treści.
- nadmierne pobudzenie nerwu błędnego (wzmoczone wydzielanie kwasu żołądkowego)
- układowa kwasica, niedotlenienie
- zmniejszony przepływ krwi na skutek indukowanego stresem skurczu naczyń

Morfologia

Podana w tabelce na następnej stronie.

Obraz kliniczny

Są częstą zmianą. Występują zwykle u osób w średnim lub starszym wieku, częściej u mężczyzn.

Ze względu na przyczynę powstania wrzodów ostrych, wyróżniamy:

- **wrzody stresowe** – najczęściej dotyczą krytycznie chorych (wstrząs, sepsa, ciężki uraz),
- **wrzody Curlinga** – pojawiają się w proksymalnym odcinku dwunastnicy, związane z ciężkimi oparzeniami i urazami,
- **wrzody Cushinga** – powstają w żołądku, dwunastnicy lub przełyku osób z zaburzeniami wewnętrzczaszkowymi. Wykazują duże ryzyko perforacji.

Do objawów klinicznych zaliczamy fusowane wymioty oraz nudności.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Patogeneza

Związana jest z zachwianiem równowagi między mechanizmami obronnymi błony śluzowej a czynnikami uszkadzającymi, prowadzącymi do przewlekłego zapalenia żołądka. Kluczowym czynnikiem patogenezy jest **nadkwasota żołądkowa**. Do najczęstszych przyczyn choroby wrzodowej zaliczamy:

- zakażenie *Helicobacter pylori* (najczęściej)
- zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i sterydów
- nadmierną kwaśnością soku żołądkowego (np. zespół Zollingera-Ellisona)
- marskość wątroby
- papierosy
- czynniki genetyczne (u krewnych 1 stopnia ryzyko 3x wyższe)
- wrzód dwunastnicy występuje częściej u osób z **grupą krwi 0**

Zespół Zollingera-Ellisona obejmuje nowotworowy guz produkujący gastrynę (*gastrinoma*) najczęściej w ścianie dwunastnicy, trzustce lub węzłach chłonnych. W wyniku hipergastrynemii rośnie produkcja kwasu solnego w żołądku, co wtórnie stymuluje do powstania uporczywie nawracających owrzodzeń.

Mimo powszechniej opinii występuje **brak dowodów na związek występowania choroby wrzodowej z jakąkolwiek dietą, napojami (w tym alkoholu) i stresem (!)**.

Morfologia

Choroba wrzodowa może występować w każdej części przewodu pokarmowego narażonej na działanie kwasu żołądkowego (**od przełyku po uchyłek Meckela**), ale najczęściej dotyczy **opuszki dwunastnicy**.

Więcej informacji zawiera tabela na następnej stronie.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Cecha	Wrzód ostry	Wrzód w chorobie wrzodowej
Liczba	Często mnogie	Pojedyncze
Lokalizacja	Brak charakterystycznych lokalizacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>opuszka dwunastnicy</u> ▪ żołądek (krzywizna mniejsza, część odźwiernikowa) ▪ dolna część przełyku ▪ jelito cienkie
Średnica	Mały (< 1 cm)	Duży (> 1cm)
Obraz makroskopowy	Brzegi słabo odgraniczone, dno ciemne, zazwyczaj płytkie	Brzegi wyraźne i uniesione, dno błyszczące
Obraz mikroskopowy	Naciek zapalny neutrofilowy, brak zmian martwiczych oraz pogrubień ścian. Niekiedy krwotoki.	Ograniczony ubytek sięgający poniżej mięśniówki błony śluzowej, naciek zapalny i martwica skrzepowa. Obecna włóknista kolagenowa blizna.

Przebieg kliniczny

Główne objawy wrzodów żołądka to ból w nadbrzuszu nasilający się po posiłku, nudności, wymioty, spadek masy ciała i niedokrwistość. Przy wrzodach dwunastnicy występuje ból na czocco, łagodniejący po posiłku. Większość przypadków można wyleczyć stosując schemat PPI (inhibitor pompy protonowej) + 2 antybiotyki (amoksycylina, metronidalzol, klarytromycyna) + bizmut przez okres 10-14 dni. Do powikłań choroby zaliczamy:

- krwawienia do światła przewodu pokarmowego
- perforacje ściany przewodu pokarmowego
- zapalenie otrzewnej
- penetracje wrzodu do trzustki lub wątroby
- zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego (niedrożność, zwężenie odźwiernika)
- wzrost ryzyka raka żołądka (związany z *H. pylori*) – **wrzód żołądka może (ale rzadko) ulegać transformacji nowotworowej, natomiast wrzód dwunastnicy nie ulega zezłośliwieniu.**

13.10 Nowotwory żołądka

Podział według WHO:

1. Nabłonkowe

- a. Gruczolaki
- b. Gruczolakoraki:
 - i. Cewkowe
 - ii. Brodawkowe
 - iii. Śluzowe (śluzotwórcze)
 - iv. Śluzowokomórkowe (sygnetytowatokomórkowe)
- c. Rak płaskonabłonkowy
- d. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy

2. Rakowiaki

- 3. Nienabłonkowe (zarówno łagodne jak i złośliwe, np. mięśniak gładkokomórkowy, nerwiak, GIST, mięsak Kaposiego, chłoniaki)

4. Wtórne (rzadko)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.10.1 Polipy i nowotwory łagodne żołądka

Polipy są to guzki lub masy wystające ponad powierzchnię otaczającej błony śluzowej. Mogą powstawać w wyniku hiperplazji komórek nabłonka lub zrębu, zapalenia, ektopii lub nowotworzenia. W żołądku można znaleźć wiele typów polipów, m.in. **polipy zapalne, hiperplastyczne, z gruczołów trawieńcowych oraz nowotworowe**.

Polipy zapalne i hiperplastyczne

Najczęstsze polipy żołądka (nawet do 75% przypadków). Występują głównie u osób między 50 a 60 rokiem życia. Powstają na podłożu przewlekłego zapalenia żołądka, które zapoczątkowuje uszkodzenie oraz odczynową hiperplazję, w wyniku którego powstaje polip.

Morfologia

Polipy zapalne i hiperplastyczne różnią się jedynie stopniem zapalenia. Polipy często są mnogie, owalne, o średnicy mniejszej niż 1 cm i gładkiej powierzchni. Mikroskopowo widoczne są nieregularne, torbielowato poszerzone i wydłużone gruczoły dołeczkowe żołądka. Mogą pojawiać się nadżerki. Blaszka właściwa błony śluzowej jest obrzęknięta oraz zajęta różnego stopnia odczynem zapalnym.

Częstość, z jaką występuje **dysplazja (zmiany nowotworowe)** w polipach zapalnych i hiperplastycznych zależy od **wielkości zmiany** – ryzyko wzrasta w przypadku polipów **większych niż 1,5 cm**.

Polipy z gruczołów trawieńcowych

Polipy z gruczołów trawieńcowych dna żołądka występują rzadko, z wyjątkiem osób cierpiących na rodzinną polipowatość gruczolakową (FAP). **Nie są zmianami nowotworowymi**. Mogą przebiegać bezobjawowo lub powodować nudności, wymioty i ból w nadbrzuszu. Polipy te są dobrze odgraniczone, pojawiają się w trzonie oraz dnie żołądka, często są mnogie oraz zbudowane z nieregularnych gruczołów wyłożonych spłaszczenymi komórkami okładzinowymi i głównymi.

Gruczolaki żołądka

Stanowią 10% polipów żołądka. Częstość ich występowania wzrasta z wiekiem. Występują głównie u osób między 50 a 60 rokiem życia, częściej u mężczyzn. Gruczolaki prawie zawsze powstają na podłożu przewlekłego zapalenia żołądka z zanikiem i metaplazją jelitową.

Ryzyko transformacji w gruczolakoraka jest związane z rozmiarem zmian i jest szczególnie wysokie w gruczolakach o średnicy większej niż 2 cm.

13.10.2 Nowotwory złośliwe żołądka

Gruczolakorak żołądka (!)

Najczęstszy nowotwór złośliwy żołądka. Częściej występuje u mężczyzn, szczególnie po 50 roku życia (bardzo rzadko zdarza się przed 30). Do czynników ryzyka raka żołądka należą:

- dieta – bogatą w skrobię, wędzone mięso, marynowane warzywa, smażone ziemniaki (akrylamid)
- palenie papierosów
- niedokwasota żołądkowa
- infekcja *H. pylori* lub wirusem EBV

Do zmian przedrakowych raka żołądka zaliczamy:

- zanikowe zapalenie żołądka (zwłaszcza autoimmunologiczne, z niedokrwistością złośliwą oraz metaplazją niedokonaną, czyli bez komórek Panetha)
- stan po częściowym wycięciu żołądka
- gruczolaki
- choroba Menetrieria (postać przewlekłego zapalenia żołądka o nieznanej etiologii, cechuje się wysokimi, pogrubiałymi fałdami głównie w trzonie i dnie żołądka, naciekiem w zrębie oraz ucieczką białek ze śluzem → hipoalbuminemia, obrzęki (4x częściej u mężczyzn))
- przewlekły wrzód i bliznę powrzodową

Morfologia

Gruczolakoraki żołądka klasyfikuje się na podstawie zarówno lokalizacji (**najczęściej wpuść i krzywizna mniejsza**), jak i budowy makroskopowej i mikroskopowej. **Klasyfikacja Laurena** dzieli raki żołądka na:

- typ jelitowy (53%)
- typ rozlany – głównie sygnetowatokomórkowy (33%)
- typ mieszany (14%)

Typ jelitowy	Typ rozlany
Wyraźne guzy o obwałowanych brzegach, które składają się ze struktur gruczołowych. Najczęściej rosną wzdłuż szerokiego frontu, tworząc egzofityczne lub owrzodziałe guzy. Komórki nowotworowe wypełnione są śluzem, a światło gruczołów substancją śluzową.	Cechuje się naciekającym typem wzrostu. Ten typ raka zbudowany jest z rozproszonych komórek z dużymi wakuolami śluzowymi, które rozpierają cytoplazmę i powodują przemieszczenie się jądra na obwód – tzw. komórki sygnetowate . Często wywołuje desmoplazję (odczynowe włóknienie ścian narządu), która usztywnia ściany żołądka i powoduje spłycenie fałdów. Nieelastyczna i pogrubiała ściana daje obraz „skórzanej butelki” określanej jako <i>linitis plastica</i> .

Barwieniem dodatkowym używanym w przypadkach raka sygnetowatokomórkowego jest **mucyzkarmin**. Markerem raków żołądka jest **CA 72-4**.

Ze względu na zaawansowanie nowotworu wyróżnia się raka wczesnego żołądka i zaawansowanego.

- **Wczesny rak żołądka** jest to rak ograniczony do błony śluzowej lub śluzowej i podśluzowej z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych (obecność przerzutów nie wyklucza rozpoznania).
- **Rak zaawansowany** nacieka pozostałe warstwy ściany żołądka (błonę mięśniową i surowiczą) i znacznie częściej daje przerzuty do węzłów lub odległych narządów.

Obraz kliniczny

Rak żołądka rozwija się podstępnie, objawy kliniczne pojawiają się późno, zwykle gdy są już przerzuty. Do objawów klinicznych zaliczamy: spadek masy ciała, ból brzucha, brak apetytu i wymioty. Rzadziej anemię, zaburzenia połykania i krvotoki. Badanie gastroskopowe umożliwia wcześnie wykrycie raka. Nowotwór szerzy się przez naciekanie sąsiednich tkanek oraz rozsiew do otrzewnej. Przerzutuje do węzłów chłonnych krzywizny mniejszej i większej, wątroby, płuc oraz **jajników (guz Krukenberga)**.

Rokowanie

Zależy od stopnia zaawansowania nowotworu (głębokość nacieków oraz obecność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych). Rak wczesny żołądka cechuje się wysokim wskaźnikiem przeżywalności, rak zaawansowany – niskim (15%). Najgorsze rokowanie ma typ rozlany.

Chłoniaki żołądka

Chłoniaki stanowią 5% wszystkich nowotworów żołądka. Prawie zawsze są to **chłoniaki z komórek B** (tzw. chłoniaki MALT, MALToma) – większość ma związek z przewlekłym zapaleniem.

Rakowiaki przewodu pokarmowego

Nowotwory neuroendokrynnne o niskim lub umiarkowanym stopniu złośliwości (klasyfikacja na podstawie aktywności mitotycznej i indeksie proliferacyjnym określonym za pomocą **markera proliferacji Ki-67**). Ich powstanie jest związane z:

- hiperplazją komórek neuroendokrynnych
- przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka
- zespołem Zollingera-Ellisona

Morfologia

Rakowiaki to guzy zlokalizowane śródściennie i tworzące drobne zmiany polipowe. Są koloru żółtego lub brązowego i powodują silną desmoplazję. Histologicznie zbudowane są z wysp, beleczek, pasm, gruczołów lub płatów złożonych z jednolitych komórek ze skąpą, różową, ziarnistą cytoplazmą i okrągłym jądrem z grudkami chromatyny. Rzadko wykazują wysoki stopień złośliwości (tzw. raki neuroendokrynnne), wtedy mikroskopowo widoczne są ogniska martwicy (najczęściej w jelcie czczym). Wykazują ekspresję **synaptofizyny** oraz **chromograniny** (markery).

Obraz kliniczny

Szczyt zachorowalności przypada na 6 dekadę życia. Objawy zależą od wydzielanych przez guzy hormonów. **Zespół rakowiaka** jest spowodowany wydzielaniem substancji wazoaktywnych powodujących napadowe przekrwienie powłok skórnych, pocenie się, napadowy skurcz oskrzeli, kolkowy ból brzucha i biegunkę. Guzy ograniczone do jelit nie wywołują tych objawów (hormony metabolizowane są przez wątrobę – efekt pierwszego przejścia). **Najbardziej istotnym czynnikiem rokowniczym dla rakowiaka jest ich lokalizacja:**

Rakowiaki...	Lokalizacja	Agresywność	
Proksymalnego odcinka cewy jelitowej	Żołądek, dwunastnica, przesyłek	Rzadko przerzutują, skutecznie się je leczy przez wycięcie	
Środkowego odcinka cewy jelitowej	Jelito czcze i kręte	Mnogie i agresywne. Głęboko naciekały, mają duże rozmiary, obecna martwica i liczne mitozy. Źle rokują.	
Dystalnego odcinka cewy jelitowej	Wyrostek robaczkowy, odbytnica	Zwykle bezobjawowe. Dobrze rokują	

Nowotwory podścieliskowe (stromalne) przewodu pokarmowego – GIST (!)

Najczęstszy nowotwór mezenchymalny jamy brzusznej, który lokalizuje się w:

- żołądku (najczęściej, około 50% przypadków),
- ścianie jelit, przesyłku, krezce.

GISTy wywodzą się z komórek rozrusznikowych fali perystaltycznej (tzw. **komórki Cajala**). Nieznacznie częściej występują u mężczyzn. Szczyt zachorowalności przypada na 60 rok życia.

Patogeneza

Związana jest z onkogenną mutacją genu **c-KIT** kodującą kinazę tyrozynową lub receptora A płytkopochodnego czynnika wzrostu (**PDGFRA**).

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Morfologia

Pierwotne nowotwory to pojedyncze, dobrze odgraniczone, mięsiste, podśluzówkowe guzy. Przerzuty tworzą liczne guzki w surowicówce lub kilka większych guzów w wątrobie. Rzadko rozsiewają poza granice jamy brzusznej. GIST może być zbudowany z **komórek wrzecionowatych** lub **nabłonkowatych**. Najbardziej skutecznym markerem diagnostycznym jest **c-KIT (CD117)**.

Cechy kliniczne

Objawy zależą od wielkości guza i obecności ovrzodzeń śluzówki. Leczeniem z wyboru jest wycięcie zmiany lub podanie inhibitorów kinaz. Rzadko nawraca. Rokowanie związane jest z rozmiarem nowotworu, lokalizacją (**GIST żołądka jest mniej agresywny od GISTu jelita cienkiego**) oraz indeksem mitotycznym.

13.11 Zakaźne zapalenia jelit

Etiologia	Morfologia	Obraz kliniczny
<i>Vibrio cholerae</i>	<u>Makroskopowo</u> – woda przechodzi do światła jelita wskutek gradientu osmotycznego. <u>Mikroskopowo</u> – niewielkie zmiany, bakterie przylegają do ścian jelita.	Biegunki ryżowe, wodnistre oraz wymioty. Odwodnienie, obniżenie ciśnienia, zaburzenia elektrolitowe, skurcze mięśni, bezmocz, wstrząs oraz śmierć.
<i>Campylobacter jejuni</i>	<u>Makroskopowo</u> – ropnie kryptowe z zachowaną architekturą krypt. <u>Mikroskopowo</u> – nacieki neutrofilowe, zapalenie neutrofilowe i ropnie krypt.	Biegunka, dyzenteria (czerwonka), gorączka jelitowa, reaktywne zapalenie stawów, rumień guzowy, zespół Guillaina-Barrego.
<i>Shigella</i>	<u>Makroskopowo</u> – najczęściej zajęta lewa połowa okrężnicy lub jelito cienkie. <u>Mikroskopowo</u> – początkowo obraz ostrego zapalenia jelita, następnie ovrzodzenia, krwawienia i błony rzekome. Obecne zaburzenie architektoniki krypt.	Samoograniczająca się choroba (przez 6 dni wodnistra biegunka, gorączka i ból brzucha). 50% przypadków przechodzi w fazę czerwonki (krwiste stolce o wyglądzie „ <u>porzeczkowej galaretki</u> ”). Powikłania – reaktywne zapalenie stawów, spojówka i cewki moczowej.
<i>Escherichia coli</i>	Zmiany histopatologiczne, zwane ostrym infekcyjnym zapaleniem jelita grubego.	Zależne od szczepu <i>E. coli</i> : ETEC – biegunka podróżnicza, EHEC – czerwonka, EIEC – krwista biegunka, EAEC .
<i>Salmonella typhi</i>	Zmiany histopatologiczne, zwane ostrym infekcyjnym zapaleniem jelita grubego.	Dur brzuszny – jadłostrępy, objawy paragrypowe, <u>bradykardia</u> , <u>niskie ciśnienie</u> , gorączka, bóle głowy, mięśni i brzucha, apatia, wymioty, <u>stolce o wyglądzie grochówkii</u> , różyczka durowa (w 2 tygodniu choroby). W morfologii <u>leukopenia</u> (mimo, że choroba bakteryjna) oraz brak <u>eozynofilów</u> .
<i>Clostridium difficile</i>	<u>Makroskopowo</u> – uszkodzenia nabłonka, skrzepliny w naczyniach, uszkodzone krypty jelitowe z ropnym wysiękiem. Szarożółte tarczki na powierzchni błon śluzowych jelita. <u>Mikroskopowo</u> – błony rzekome w miejscu uszkodzenia śluzówki jelita i naciek neutrofilowy.	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, <u>poantybiotykowa</u> biegunka, gorączka, leukocytoza, bóle brzucha, hipoalbuminemia, odwodnienie. W kale leukocyty i krew utajona. <u>Stolce są wodnistre, zielonkawe oraz cuchnące</u> .
<i>Norovirus</i>	Brak charakterystycznych zmian.	Nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha.
<i>Rotavirus</i>	Wirus selektywnie zakaża enterocyty jelita cienkiego, powierzchnia kosmków pokryta niedojrzałymi komórkami wydzielniczymi.	<u>Najczęstsza przyczyna ciężkich biegunek u dzieci</u> . Nudności poprzedzają biegunkę. Stolce pieniste oraz tryskające.
<i>Glista ludzka (Ascaris lumbricoides)</i>	Połkniete jaja wylęgają się w jelicie. Larwy penetrują śluzówkę, przedostają się do krążenia i wędrują do narządów (płuca, wątroba). Dorosłe osobniki bytują w jelicie.	Do innych pasożytów powodujących zapalenia jelit zaliczamy m.in. <u>wegorka jelitowego, tegoryjce, giardia lamblia, tasiemiec i przywry</u> .

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.12 Zespoły złego wchłaniania

Jest to duża i różnorodna grupa chorób, spowodowana upośledzonym trawieniem i/lub wchłanianiem tłuszczy, witamin, białek, węglowodanów, elektrolitów, minerałów i wody.

Rodzaje zespołów złego wchłaniania

- **choroba trzewna** (celiakia, enteropatia glutenowa)
- **zespół jelita drażliwego** – przewlekłe i nawracające bóle brzucha, wzdecia, biegunki i zaparcia
- **choroby trzustki** – skutkują zewnętrznywodzienniczą niewydolnością trzustki
 - **przewlekłe zapalenie trzustki**
 - **mukowiscydoza**
- **resekja żołądka lub jelita krętego**
- **nieswoiste choroby zapalne jelit**
- **abetalipoproteinemia** – niezdolność do wytworzenia chylomikronów transportujących egzogenne triacyloglicerole
- **mikroskopowe zapalenie jelita grubego**
- **biegunka tropikalna**
- **niedobór laktazy**
- **choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi**

Morfologia

Obraz mikroskopowy zespołów złego wchłaniania nie jest jednolity, ze względu na różnorodność chorób się na niego składający.

- **Zanik kosmków i hiperplazja krypt** – najczęstszy typ zmian spotykany, np. w **celiakii**, niedożywieniu, anemii złośliwej, niedoborze komórek Panetha, niedoczynności przysadki i bieguncie tropikalnej). Uszkodzenie i szybkie złuszczanie enterocytów prowadzi do hiperplazji krypt (duża liczba mitoz), a czasem do redukcji długości kosmków i zmian ich kształtu.
- **Zanik kosmków i hipoplazja krypt** – wynika z pierwotnego uszkodzenia krypt. Cała błona śluzowa jest cienka, kosmki zanikłe i krypty spłycone. Występuje w uszkodzeniu popromiennym, po chemioterapeutykach, w wieloletniej celiakii i niedoborach witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego.
- **Przerost kosmków** – zwiększoną wysokość kosmków i większa głębokość krypt. Cała błona śluzowa jest grubsza. Taki typ zmian występuje po rozległej resekcji jelita cienkiego, w brzegach owozodzeń i u pacjentów z *glucagonoma*.
- **Metaplazja** – najczęściej zastąpienie błony śluzowej typu jelitowego przez typ żołądkowy.

Objawy kliniczne

Obfite, cuchnące biegunki, wymioty, wzdecia, ból brzucha, spadek masy ciała i niedożywienie.

Choroba trzewna (celiakia / enteropatia glutenowa)

Przewlekłe zapalenie jelita cienkiego spowodowane nietolerancją glutenu (białka zawartego w pszenicy, jęczmieniu i żywie). Choroba może dawać pierwsze objawy w każdym wieku, częściej u kobiet.

Patogeneza

Związana jest z immunologiczną reakcją jelita na gluten.

1. Spożyty gluten ulega obróbce enzymatycznej do **gliadyny** w rąbku szczoteczkowym jelita.
2. Transglutaminaza tkankowa powoduje deaminację gliadyny, która w tej postaci ma możliwość interakcji z antygenami.
3. Gliadyna jest prezentowana limfocytom T (**podłożę genetyczne – ekspresja genu HLA-DQ2, HLA-DQ8** na limfocytach T CD4+, brak tych genów wyklucza celiakię), które wydzielają cytokiny uszkadzające nabłonek.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

4. Limfocyty B zaczynają produkować 3 rodzaje przeciwciał (**markery choroby**):

- a. przeciwko transglutaminazie tkankowej (tTG),
- b. przeciwko deaminowanej gliadynie (AGA) IgG, IgA,
- c. przeciwko endomysium (EMA).

5. Dodatkowe uszkodzenie tkanek przez aktywowane limfocyty T CD8+.

Morfologia

Zmiany w celiakii najczęściej obejmują dystalną część dwunastnicy lub początkową część jelita cienkiego.

W obrazie mikroskopowym widoczny **naciek zapalny z limfocytów T CD8+** (uszkadzający kosmkie jelitowe) wraz z **śródnabłonkową limfocytozą, hiperplazją krypt jelitowych i zanikiem kosmków**.

Uszkodzony zostaje rąbek szczoteczkowy powierzchni błony śluzowej, co skutkuje zaburzeniami wchłaniania. W górnej części blaszki właściwej widoczne są nagromadzenia plazmocytów, mastocytów oraz eozynofilii. Są to jednak zmiany niespecyficzne, należy je potwierdzić badaniami serologicznymi.

Obraz kliniczny

Objawy mogą występować u dorosłych (zwykle 30-60 rok życia) oraz u dzieci (6-24 miesiąc).

- **Postać dorosła** może być bezobjawowa. Objawowej celiakii często towarzyszy niedokrwistość (z niedoboru żelaza i kwasu foliowego), biegunka, wzdęcia, wzmożona męczliwość, osteoporoza, zaburzenia miesiączkowania, poronienia i bezpłodność.
- **Postać dziecięca** – luźne stolce, bóle i wzdęcia brzucha, wymioty, jadłowstręt, chudnięcie, drażliwość, zaburzenia rozwoju, swędzące pęcherze skórne i zapalenia żołądka lub jelita grubego

Do powikłań choroby trzewnej zalicza się rozwój **pierwotnych chłoniaków T-komórkowych** oraz **gruczolakoraka jelita cienkiego**.

Leczenie polega na całkowitym wyeliminowaniu glutenu z diety.

13.13 Idiopatyczne (nieswoiste) zapalenia jelit – IBD (*Inflammatory Bowel Disease*)

Przewlekłe choroby powstające w wyniku zaburzeń odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej.

Składają się na nie takie jednostki jak:

- **choroba Leśniowskiego-Crohna,**
- **wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa),**
- **nieokreślone zapalenie jelita grubego** – nachodzenie na siebie zmian histologicznych oraz klinicznych *colitis ulcerosa* oraz choroby Leśniowskiego-Crohna.

Częściej występują u młodych dorosłych (20-30 rok życia), szczególnie kobiet rasy białej.

Patogeneza

Przyczyny powstania IBD nie są poznane. Uważa się, że powstają w wyniku połączenia wadliwego oddziaływania między gospodarzem a jego mikroflorą jelitową z zaburzeniem funkcji nabłonka jelit oraz nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną. Do czynników ryzyka IBD zaliczamy:

- **Dziedziczne czynniki genetyczne**
- **Czynniki środowiskowe**
 - Hipoteza higieniczna – sugeruje, że zwiększenie zapadalności na IBD może być spowodowane poprawą poziomu higieny, która zmniejszyła narażenie na ryzyko zakażeń w okresie wczesnego dzieciństwa
 - Palenie tytoniu – **zwiększa** ryzyko choroby Leśniowskiego-Crohna, **zmniejsza** ryzyko *colitis ulcerosa*
 - Zaburzenia w obrębie mikroflory jelitowej
 - Ostre zapalenia żołądkowo-jelitowe

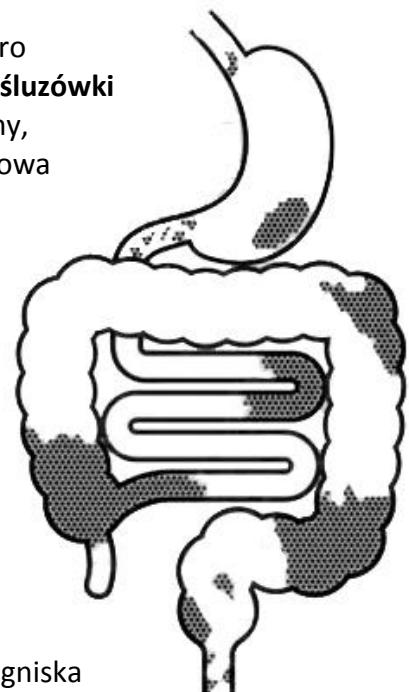
Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Morfologia

Najczęstszą lokalizacją choroby jest **część końcowa jelita krętego, zastawka krętniczo-kątnicza i kątnica**, chociaż choroba może atakować cały przewód pokarmowy.

Charakterystyczne dla ChLC jest obecność wielu, oddzielonych od siebie, ostro odgraniczonych obszarów, zwanych „**zmianami skaczącymi**”. **Owrzodzenia śluzówki** mogą ulec zmianie w wieloogniskowe, łączące się ze sobą – długie serpentyny, układające się wzduż długiej osi jelita. Stosunkowo niezmieniona błona śluzowa między owrzodzeniami powoduje powstanie ognisk zgrubienia dających obraz **wybrukowanej powierzchni**, w której zmieniona tkanka znajduje się poniżej poziomu prawidłowej śluzówki. Często powstają **szczeliny** między fałdami błony śluzowej, które mogą penetrować głęboko w ścianę jelita i stać się przyczyną perforacji lub przetok. **Ściana jelita jest pogrubiała** wskutek **pełnościennego zapalenia**, obrzęku, włóknienia błony podśluzowej oraz przerostu błony mięśniowej właściwej. Jest to przyczyną **zwężenia światła jelita**. W zaawansowanych przypadkach, gdzie choroba zajmuje całą grubość ściany jelita, tkanka tłuszczowa krezki pokrywa dookoła zewnętrzna powierzchnię jelita („**petiący tłuszcz**”).

Mikroskopowo cechą aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna są liczne neutrofile naciekające i niszczące krypty nabłonkowe. Powstają **ropnie kryptowe**. **Dochodzi do destrukcji architektury błony śluzowej**. Widoczne ogniska **metaplasji rzekomoodźwiernikowej** (przybiera postać gruczołów odźwiernika żołądka). **Metaplasja z komórek Panetha** częściej występuje w lewej połowie okrężnicy. Niekiedy pojawiają się **ziarniniaki nieserowoczące w jelitach, węzłach chłonnych krezki oraz skórze**.



Objawy kliniczne

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle z naprzemiennymi okresami remisji i zaostrzeń. Nawroty choroby mogą być związane z różnymi czynnikami zewnętrznymi, fizycznymi lub emocjonalnymi, diettą i paleniem tytoniu.

- **Objawy ogólne**
 - Biegunki (rzadko krwawe) i bóle brzucha
 - Osłabienie, spadek masy ciała (bo upośledzone wchłanianie), gorączka
- **Objawy pozajelitowe** (wspólne dla IBD)
 - Niedokrwistość (nadmierna utrata krwi, niedobór: żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego)
 - Osteoporozę (upośledzenie wchłaniania Ca i witaminy D₃)
 - Wędrujące zapalenie stawów
 - Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
 - Zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - Zapalenie tęczówki i naczyniówka oka
 - Piodermia zgorzelinowa
 - Rumień guzowy
 - Palce pałeczkowate
 - Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Do **powikłań ChLC** zaliczamy: niedrożność jelit, przetoki do pęcherza moczowego, pochwy, skóry, **ropnie okołoodbytnicze (!)**, ropnie i perforacje otrzewnej, zaburzenia wchłaniania, zwiększone ryzyko gruczolakoraka okrężnicy, kamicę żółciową oraz kamicę nerkową.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*)

Morfologia

Zmiany dotyczą wyłącznie jelita grubego (najczęściej odbytnicy i esicy). Szerzą się w sposób ciągły i powierzchowny (błona śluzowa i podśluzowa), zajmując część lub całe jelito grube.

Postać choroby zajmującej całe jelito grube nazywamy ***pancolitis***. Jelito cienkie zazwyczaj jest niezmienione (nieliczne zajęcia krętnicy w ciężkich przypadkach).

Makroskopowo błona śluzowa jelita grubego jest zaczerwieniona, ziarnista, krucha, łatwo krvawiąca i z **owrzodzeniami o szerokiej podstawie**. Granica między odcinkiem jelita zmienionym zapalnie a zdrowym może być ostra.

Owrzodzenia mogą być rozległe, a odosobnione wyspy regenerującej się śluzówki znajdują się między nimi uwypuklają się w kierunku światła jelita, tworząc niewielkie wzniesienia – **pseudopolipy**. Przewlekła choroba może prowadzić do **zaniku błony śluzowej** i spłaszczenia lub wygładzenia fałdów powierzchni. **Ściany jelita nie są pogrubiałe, surowicówka bez zmian, a zwężenia światła nie występują**. Proces zapalny i mediatory reakcji zapalnej mogą uszkadzać błonę mięśniową właściwą i zaburzać przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, prowadząc do poszerzenia światła jelita i powstania **toksykcznego jelita olbrzymiego (megacolon toxicum)**.

Mikroskopowo widoczny naciek zapalny neutrofilowy i eozynofilowy, ropnie kryptowe, zniekształcenia krypt oraz nabłonkową metaplastję.

Zmiany szerzą się w sposób ciągły oraz **powierzchownie** (zwykle ograniczają się do błony śluzowej i podśluzowej). W ciężkich przypadkach uszkodzeniu błony śluzowej towarzyszą owrzodzenia. Niekiedy dochodzi do włóknienia podśluzówki, zaniku śluzówki i zaburzenia jej architektury. Ziarniniaki nie występują.



Objawy kliniczne

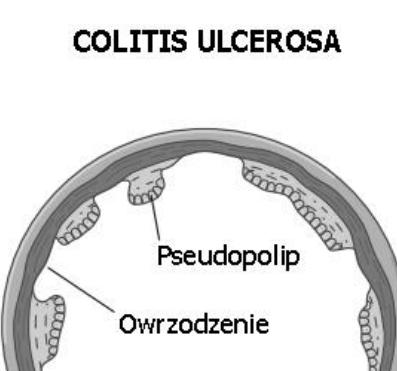
Choroba przebiega przewlekle, najczęściej z ostrymi rzutami i remisjami. Czynniki wywołujące rzuty: stres, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe, zakażenia jelit oraz antybiotykoterapia.

- **Objawy ogólne**
 - Biegunki z domieszką krwi (nawet do 20 na dobę)
 - Osłabienie
 - Utrata masy ciała
 - Bolesność uciskowa brzucha
- **Objawy pozajelitowe** – wspólne z ChLC

Do powikłań *colitis ulcerosa* zaliczamy **polipowatość zapalna (najczęściej)**, krvotoki, ***megacolon toxicum* (!)**, zgorzel ściany jelita, perforacje i raka jelita.



Zapalenie obejmuje całą ścianę
Owrzodzenia
Szczeliny



Pseudopolip
Owrzodzenie

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Cechy histologiczne wspólne dla ChLC i *colitis ulcerosa*:

- Neutrofile w nacieku (wnikają w nabłonek tworząc ropnie krypt)
- Obecne owrzodzenia
- Przewlekłe uszkodzenie błony śluzowej (spłaszczenie kosmków, nieregularne i rozgałęzione krypty, zanik krypt, włóknienie)

13.13.1 Porównanie cech morfologicznych oraz klinicznych IBD

Cechy morfologiczne	ChLC	<i>Colitis ulcerosa</i>
Lokalizacja	Jelito grube, jelito kręte, przełyk, żołądek, dwunastnica	Tylko jelito grube
Zajęcie odbytnicy	Czasami	Zawsze
Dystrybucja	Zmiany skaczące	Zmiana rozlana
Zwężenia jelit	Tak	Rzadko
Wygląd ściany	Pogrubiała	Cienka
Zapalenie	Pełnościenne	Ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej (powierzchniowe)
Pseudopolipy	Nieliczne lub brak	Wyraźne i liczne
Owrzodzenia	Głębokie, linijne	Powierzchniowe o szerokim dnie
Reakcja limfatyczna	Wyraźna	Umiarkowana
Włóknienie	Wyraźne	Brak lub delikatne
Zapalenie surowicówki	Wyraźne	Nie
Ziarniniaki	Ziarniniaki nieserowociążące (35%)	Nie
Przetoki	Tak	Nie

13.13.2 Porównanie cech klinicznych ChLC i *colitis ulcerosa*

Cechy kliniczne	ChLC	<i>Colitis ulcerosa</i>
Krwawienia	Rzadkie	Bardzo częste
Ból brzucha	Silny, częsty	Niezbyt nasilony
Zajęcie odbytnicy	50%	95%
Przetoka okołoodbytnicza	Tak	Nie
<i>Megacolon toxicum</i>	Nie	Tak
Zwężenia jelita	Częste	Rzadkie
Zaburzenia wchłaniania	Tak	Nie
Zdolność do złośliwienia	Tak (gdy <i>pancolitis</i>)	Tak
Nawroty po wycięciu	Częste	Nie
Przeciwciała	ASCA (60%)	pANCA (60%)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.14 Choroba niedokrwienienna jelit

Niedokrwienie jelit jest następstwem nagłego ograniczenia drożności tętnic krezkowych i/lub zmniejszenia perfuzji jelitowej. Do jej przyczyn zaliczamy:

- zaawansowaną miażdżycę – najczęstszy powód
- tętniaka aorty
- nadkrzepliwość krwi
- doustne środki antykoncepcyjne
- zatory pochodzące ze skrzelipin zastawek lewej połowy serca lub blaszek miażdżycowych aorty
- ucisk z zewnątrz na naczynia żylnie jelita (wgłobienie, skręt, uwieńnięcie, przepukliny)
- niewydolność serca, wstrząs, odwodnienie
- leki powodujące skurcz naczyń
- układowe zapalenia naczyń (PAN, plamica Schönleina-Henocha, ziarniak Wegenera)
- rzadkie przyczyny (zakrzepica żył krezkowych, naciek nowotworowy, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, uraz, guzy jamy brzusznej uciskające na naczynia krążenia wrotnego, zakażenie CMV, popromienne zapalenie jelit)

Patogeneza

Odpowiedź jelit na niedokrwienie zachodzi w dwóch etapach:

1. Początkowe niedotlenienie – prowadzi do niewielkich uszkodzeń, komórki nabłonka jelitowego są odporne na przejściowe niedotlenienie
2. Uszkodzenie reperfuzyjne – rozpoczyna się z chwilą przywrócenia przepływu krwi i powoduje większe uszkodzenie ściany jelita. Dochodzi do powstania wolnych rodników tlenowych, nacieków neutrofilowych i wydzielania mediatorów reakcji zapalnej.

Lokalizacja

Choroba niedokrwienienna najczęściej dotyka obszary unaczynione przez naczynia końcowe, czyli:

- zagięcie śledzionowe okrężnicy
- esica
- odbytnica
- nabłonek powierzchowny jelita

Morfologia

Ostre niedokrwienie jelita manifestuje się jego **zawałem** (typu krwotocznego). Wyróżniamy 3 rodzaje zawałów jelita:

- **zawał śluzówkowy** – sięga nie głębiej niż do błony mięśniowej śluzówki
- **zawał śródścienny** – obejmuje błonę śluzową i podśluzową, razem z zawałem śluzówkowym może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego (od żołądka do odbytu) i jest spowodowany spadkiem przepływu naczyniowego
- **zawał pełnościenny** – obejmuje wszystkie warstwy ściany jelita, zwykle jest spowodowany ostrym zamknięciem światła naczynia

Makroskopowo widoczne są wieloogniskowe odcinkowe zmiany. Błona śluzowa jest krwotocznie zmieniona (podbiegnięcia krwawe) i często owozodziła, a ściana jelita obrzęknęła i pogrubiała. Ciężkie przypadki manifestują się pod postacią masywnego krwotoku i rozległej martwicy.

Mikroskopowo obserwuje się zanik lub złuszczanie nabłonka powierzchniowego, rozrost krypt jelitowych oraz zniszczenie kosmków. W późniejszych etapach pojawia się naciek neutrofilowy. Przewlekłe niedokrwienie prowadzi do włóknienia blaszki właściwej błony śluzowej, zwężenia światła jelita oraz **martwicy skrzepowej** elementów ściany jelita. Może dochodzić do nadkażenia bakteryjnego, np. przez *Clostridium difficile*.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Obraz kliniczny

Choroba niedokrwienna jelita najczęściej występuje u osób starszych i współistnieje z chorobami serca i naczyń. Ostry zawał pełnościenny objawia się nagłym, silnym bólem brzucha, tkliwością, nudnością, wymiotami, krwawymi biegunkami oraz smolistymi stolcami. Pacjent wskutek utraty krwi może wpaść we wstrząs. Zanik perystaltyki i skurcz mięśniówki powodują sztywność powłok brzusznego (brzuch deskowaty).

13.15 Żylaki odbytu (hemoroidy / guzki krwawnicze)

Są to poszerzone odbytnicze i okołoodbytnicze naczynia oboczne łączące układ wrotny z systemem żył głównych w celu zmniejszenia zwiększonego ciśnienia w splocie odbytniczym. Do ich wystąpienia predysponują:

- długotrwałe przekrwienie w obrębie miednicy,
- ciąża,
- nadciśnienie wrotne (marskość wątroby),
- nadmierne parcie przy defekacji,
- seks analny.

Morfologia

Wyróżniamy:

- **żylaki odbytu wewnętrzne** – powstają w wyniku poszerzenia żył górnego splotu odbytniczego, powyżej linii odbytowo-odbytniczej
- **żylaki odbytu zewnętrzne** – powstają w wyniku poszerzenia dolnego splotu odbytniczego, poniżej linii odbytowo-odbytniczej

Mikroskopowo widoczne cienkościenne, poszerzone, podśluzówkowe naczynia wystające ponad błonę śluzową odbytu i odbytnicy. Niekiedy powierzchowne owozodzenia.

Przebieg kliniczny

Świad, pieczenie, ból i krwawienia z odbytu. Ich umiejscowienie sprzyja urazom, zapaleniom, zakrzepicom oraz rekanalizacji.

13.16 Uchyłkowatość jelita

Uchyłki są to workowate uwypuklenia błony śluzowej i podśluzowej. Występują zwykle w jelcie grubym, szczególnie często w esicy, chociaż mogą być obecne w całym przewodzie pokarmowym. Są rzadko stwierdzane u osób przed 30 rokiem życia, szczyt występowania osiąga u 60-latków.

Morfologia

Makroskopowo są to małe, podobne do butelki uwypuklenia, które tworzą się między taśmami okrężnicy. Często są okrążone przez przyczepki tłuszczowe okrężnicy.

Mikroskopowo widoczna cienka ściana zbudowana z wąskiej lub zanikowej błony śluzowej, uciśniętej błony podśluzowej oraz osłabionej mięśniówki właściwej.

Przebieg kliniczny

Zwykle bezobjawowy, niektórzy skarżą się na napadowe skurcze jelit, dyskomfort w podbrzuszu, zaparcia i biegunki. Do powikłań należą:

- ostre i przewlekłe zapalenie uchyłku,
- ropień okołojelitowy,
- krwawienia,
- perforacje oraz przetoki, np. jelitowo-pęcherzowa
- zwężenie okrężnicy

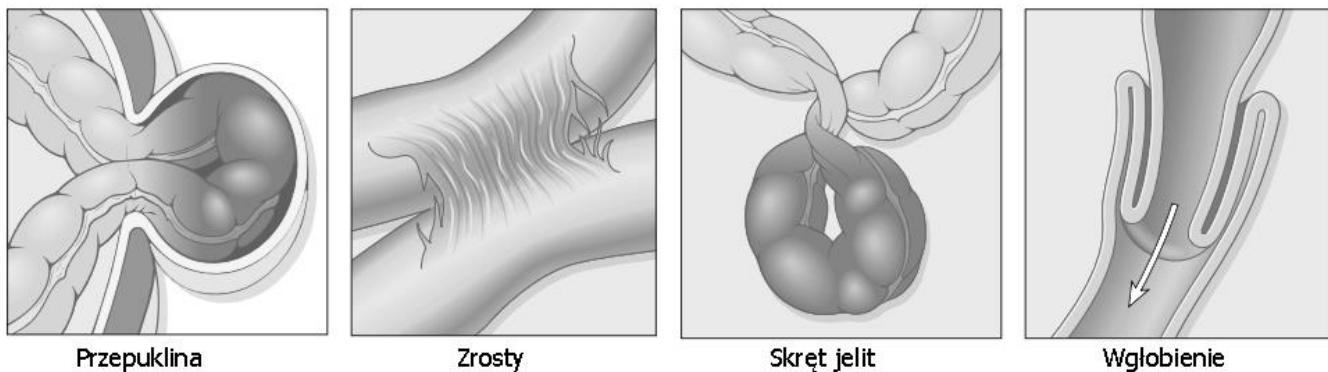
13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

13.17 Niedrożność jelit

Może występować w każdym odcinku jelita, lecz najczęściej dotyczy jelita cienkiego z powodu jego względnie wąskiego światła. Do przyczyn niedrożności zaliczamy:

- przepukliny brzusze – wysunięcie pokrytej surowicówką kieszeni otrzewnej (tzw. **worek przepuklinowy**) wskutek uszkodzenia lub osłabienia ściany jamy otrzewnej. Wyróżniamy przepukliny pachwinowe, kanału udowego i pępkowe.
- zrosty jelitowe
- skręty jelit
- wgłobienia jelita – stan, w którym odcinek jelita wsuwa się teleskopowo w inną część jelita
- nowotwory i zawały (rzadko)

Triada objawów niedrożności jelit: 1) nudności i wymioty, 2) bóle brzucha, 3) zatrzymanie gazów i stolca.



13.18 Choroba Hirschsprunga (wrodzone jelito olbrzymie)

Rzadka choroba wrodzona charakteryzująca się **brakiem komórek zwojowych w splotach nerwowych w ścianie jelita grubego** (tzw. aganglioza), które warunkują prawidłową motorykę jelit.

Nieskoordynowane ruchy perystaltyczne skutkują **czynnościową niedrożnością jelita**.

Morfologia

Choroba zawsze dotyczy **odbytnicy**, a długość odcinka bezzwojowego jest zmieniona – z rzadka może zajmować esicę, a jeszcze rzadziej całe jelito grube. Makroskopowo segment jelita dotknięty brakiem komórek zwojowych jest obkurczony, natomiast powyżej zmiany występuje zaleganie kału i znaczne rozdęcie światła prawidłowo unerwionego, proksymalnego odcinka jelita.

Obraz kliniczny

Choroba częściej dotyczy mężczyzn, ale u kobiet ma cięższy przebieg. Chorzy najczęściej prezentują objawy od okresu noworodkowego pod postacią zahamowania pasału smółki oraz zaparć. Do powikłań zaliczamy zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, zaburzenia wodno-elektrytolitowe, perforacje i zapalenia otrzewnej.

13.19 Polipy jelita grubego

Polipy są to guzki lub masy wystające ponad powierzchnię otaczającej błony śluzowej. Mogą powstawać w wyniku hiperplazji komórek nabłonka lub zrębu, zapalenia, ektopii lub nowotworzenia. Wyróżniamy:

1. Polipy nienowotworowe

- a. Zapalne
- b. Hamartomatyczne
 - i. Młodzieńczy
 - ii. Zespół Peutza-Jeghersa
- c. Hiperplastyczne

2. Polipy nowotworowe (gruczolaki)

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

Polipy najczęściej występują w jelcie grubym, ale mogą również lokalizować się w przełyku, żołądku lub jelcie cienkim. Polipy niemające szypuły nazywamy **siedzącymi**, zaś polipy z szypułą – **uszypułowanymi**.

Polipy zapalne

Powstają jako część schorzenia zwanego **samotnym wrzodem odbytnicy**, są przykładem zmiany czysto zapalonej. Pacjenci prezentują triadę objawów:

- krwawienia z odbytu,
- śluzowe upławy
- obecność zmian zapalnych na przedniej ścianie odbytu.

Przyczyną powstania tej choroby jest osłabiona relaksacja zwieracza odbytu, co predysponuje do nawracających otarć i owrzodzeń błony śluzowej odbytnicy. Długo trwający cykl uszkodzeń i gojenia powoduje polipowe masy składające się z zapalnie zmienionej i odczynowej błony śluzowej.

Polipy hamartomatyczne

Występują sporadycznie oraz jako część różnych dziedzicznych lub nabytych zespołów chorobowych, np. w zespole Peutza-Jeghersa. Najczęstszą formą polipów hamartomatycznych są **polipy młodzieżowe**.

Charakterystyczną dla nich lokalizacją jest **odbytnica** i najczęściej objawiają się krwawieniami z odbytu.

Polip może wypadać z odbytu, a także (rzadko) ulec transformacji nowotworowej do **gruczolakoraka jelita grubego**.

Morfologia

Pojedyncze, zazwyczaj uszypułowane polipy o gładkiej, czerwonej powierzchni. Na przekroju widoczne są torbielowe przestrzenie wypełnione śluzem i objęte naciekiem zapalnym.

Polipy hiperplastyczne

Występują głównie w 6-7 dekadzie życia. Powstanie tych zmian związane jest z niepełnym zwrotem komórek nabłonkowych oraz opóźnionym złuszczaniem nabłonka jelitowego, co powoduje nawarstwianie się komórek kubkowych. Polipy te **nie złośliwieją**.

Morfologia

Najczęściej lokalizują się w **lewej połowie okrężnicy** i zazwyczaj mają średnicę mniejszą niż 5 mm. Są gładkimi, guzkowymi uwypukleniami błony śluzowej zlokalizowanymi często na szczytach jej fałdów. Mogą być pojedyncze, ale częściej są mnogie, zwłaszcza w esicy i odbytnicy. Histologicznie zbudowane są z nagromadzonych, dojrzałych komórek kubkowych i absorpcyjnych o ząbkowanej strukturze (cecha diagnostyczna polipów hiperplastycznych).

13.20 Nowotwory jelit

1. Nowotwory nabłonkowe

- a. Gruczolaki (typy: cewkowy, kosmkowy, cewkowo-kosmkowy, ząbkowany)
- b. Gruczolakorak
- c. Rak odbytu
- d. Rakowiak

2. Nowotwory mezenchymalne

- a. Tłuszcak
- b. Naczyniak
- c. GIST
- d. Mięsak Kaposiego
- e. Chłoniaki

Gruczolak

Niezłośliwy nowotwór nabłonkowy, który najczęściej występuje w jelicie grubym. Głównie dotyczy osób po 50 roku życia, porównywalnie kobiet i mężczyzn, ale też dzieci chorych na zespół polipowatości (FAP).

Morfologia

Makroskopowo są to małe, uszypułowane lub siedzące zmiany. Ich powierzchnia przypomina aksamit lub malinę wskutek nieprawidłowego wzrostu nabłonka. Uszypułowane gruczolaki mają smukło włóknisto-mięśniową szypułę zawierającą naczynia krwionośne. Zazwyczaj jest ona pokryta prawidłowym nabłonkiem, niekiedy z cechami dysplazji.

Mikroskopowo gruczolaki jelita grubego charakteryzują się **obecnością dysplazji nabłonkowej** (hiperchromazja, wydłużenie oraz warstwoowość jąder komórkowych), najlepiej widocznej na powierzchni zmiany. Na podstawie nasilenia zmian dysplastycznych oraz budowy, wyróżniamy 3 typy gruczolaka jelita grubego:

- **cewkowe (75%)** – małe, uszypułowane polipy z małych okrągłych gruczołów cewkowych
- **kosmkowe (15%)** – często duże, siedzące zmiany pokryte smukłymi kosmkami.
- **cewkowo-kosmkowe (10% gruczolaków jelita grubego)**

Polipy jelita grubego mogą ulegać transformacji nowotworowej. Zwiększone ryzyko zezłośliwienia wykazują polipy:

- o średnicy >1cm (rozmiar jest najważniejszą cechą świadczącej o potencjalnej złośliwości)
- kosmkowe
- siedzące (polipy bez szypuły)

Zespół gruczolakowej polipowatości rodzinnej (FAP)

W FAP gruczolaki występują już w dzieciństwie i są bardzo liczne (od 100 do kilku tysięcy). Poza jelitem grubym mogą być obecne w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Stanowią duże ryzyko rozwoju **raka jelita grubego** (szacuje się, że u 100% pacjentów w przeciągu 10-15 lat rozwinię się rak), dlatego chorym zaleca się profilaktyczne usunięcie jelita grubego. Do odmian FAP zaliczamy zespoły, w których stwierdza się także inne nowotwory i zmiany w różnych narządach:

- **zespół Gardnera** – kostniaki żuchwy, czaszki i kości długich, torbiele epidermalne, guzy desmoidalne, nowotwory tarczycy,
- **zespół Turkota** – nowotwory OUN.

Zmiany te są związane z mutacją genu **APC** i/lub **MUTYH**.

Gruczolakorak

Gruczolakorak jelita grubego stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego. Szczyt zachorowań przypada na 60-70 rok życia, z przewagą u mężczyzn. U osób młodych jest to zwykle rak uwarunkowany dziedzicznie lub stanowi powikłanie przewlekłych stanów zapalnych jelit, np. *colitis ulcerosa*.

Patogeneza

Większość raków jelita grubego powstaje sporadycznie na podłożu gruczolaków, a tylko niewiele w zespołach rodzinnych uwarunkowanych. Do czynników predysponujących raka jelita grubego zaliczamy:

- **Czynniki środowiskowe**
 - Dieta uboga w błonnik, a bogata w tłuszcze, węglowodany oraz czerwone mięso
 - Awitaminozy A, C, E
- **Czynniki genetyczne**

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

- **Szlak APC/β-katenina** – odpowiedzialny za 80% sporadycznych raków jelita grubego. Dochodzi do mutacji genu APC – głównego supresora β-kateniny. Aby doszło do nowotworzenia obie kopie genu muszą być inaktywowane. Następnie zachodzą wieloetapowe mechanizmy (np. mutacja genu KRAS i TP53), które najpierw prowadzą do powstania gruczolaka, a następnie do rozwoju raka inwazyjnego. Szlak ten występuje, np. w gruczolakowej polipowatości rodzinnej.
- **Szlak niestabilności mikrosatelitarnej** – u pacjentów z zaburzeniem naprawy zasad DNA dochodzi do mutacji w sekwencjach mikrosatelitarnych, mutacji genu BRAF oraz metylacji specyficznych genów, np. MLH1. Mutacje te zazwyczaj są ciche, ale niektóre mogą prowadzić do zaburzeń regulacji wzrostu komórek oraz procesu apoptozy.

Stany przedrakowe raka jelita grubego

- Gruczolaki (polipy nowotworowe) jelita grubego
- *Colitis ulcerosa* i choroba Leśniowskiego-Crohna
- Zespół Lynch (HNPPCC) – wrodzony rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością
- Zespół gruczolakowej polipowatości rodzinnej (FAP)
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Morfologia

Lokalizują się prawie równomiernie na całej długości jelita.

- **Guzy proksymalnej części jelita** rosną jako polipowate, egzofityczne masy rozciągające się wzdłuż jednej ze ścian szerokiej kątnicy i okrężnicy wstępującej, nowotwory te są rzadko przyczyną niedrożności
- **Guzy dystalnej części jelita** mają tendencję do pierścieniowatego wzrostu, tworzą w jelcie obraz kółka do haftowania serwetki i zwężają jego światło, a czasami prowadzą do niedrożności.

Obie formy z czasem naciekają ścianę jelita i mogą być wyczuwalne jako twardy masy.

Mikroskopowo większość nowotworów zbudowana jest z wysokich walcowatych komórek przypominających dysplastyczny nabłonek charakterystyczny dla gruczolaków. Naciek nowotworowy ściany wywołuje silną desmoplazję podścieliska. W utkaniu nisko zróżnicowanych raków występuje jedynie kilka struktur gruczołowych. Niektóre gruczolakoraki są zdolne do **produkcji śluzu**, który gromadzi się w świetle jelita, co pogarsza rokowanie. Rak jelita może być zbudowany z komórek sygnetytowych.

Przebieg kliniczny

Objawy zależą od lokalizacji guza:

Rak lewej połowy okrężnicy i odbytnicy	Rak prawej połowy okrężnicy
<ul style="list-style-type: none">▪ Obecność „świeżej” krwi w stolcu▪ Zmiana rytmu wypróżnień▪ Skurcze jelit▪ Uczucie dyskomfortu, kolkowy ból brzucha▪ Fałszywe biegunki / zaparcia	<ul style="list-style-type: none">▪ Długi bezobjawowy przebieg▪ Krew utajona w stolcu▪ Niedokrwistość z niedoboru żelaza▪ Osłabienie i utrata wagi

Dwoma najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi są **głębokość nacieku nowotworowego** oraz **obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych**. Czynniki te zostały uwzględnione w **skali Dukesa** oraz **skali AJCC**, które służą do oceny stopnia zaawansowania (stagingu) raka jelita grubego. Przerzuty nowotworowe mogą lokalizować się w **wątrobie** (najczęściej), **płucach**, **kościach** oraz regionalnych **węzłach chłonnych**. Ponieważ krew z odbytnicy nie jest odprowadzana za pomocą krążenia wrotnego, przerzuty nowotworowe tego odcinka jelita często omijają wątrobę.

13. Patologia przewodu pokarmowego i ślinianek

		Rak jelita grubego (skala AJCC)
T		Tis Dysplazja lub rak śródśluzówkowy
T1		Naciek na błonę śluzową
T2		Naciek na błonę mięśniową właściwą
T3		Naciek guza przekracza błonę mięśniową właściwą
T4		Naciek na sąsiadujące narządy lub otrzewną trzewną
N		Nx Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0		Brak przerzutów w węzłach regionalnych
N1		Przerzuty obecne w maksymalnie 3 węzłach
N2		Przerzuty w więcej niż 3 węzłach (w tym w węzłach pozaregionalnych)
M		Mx Nie można ocenić odległych przerzutów
M0		Brak przerzutów
M1		Obecne przerzuty dalekie

Rakowiaki – opisane w punkcie 13.10.2

13.21 Zapalenie wyrostka robaczkowego – opisane na stronie 77.

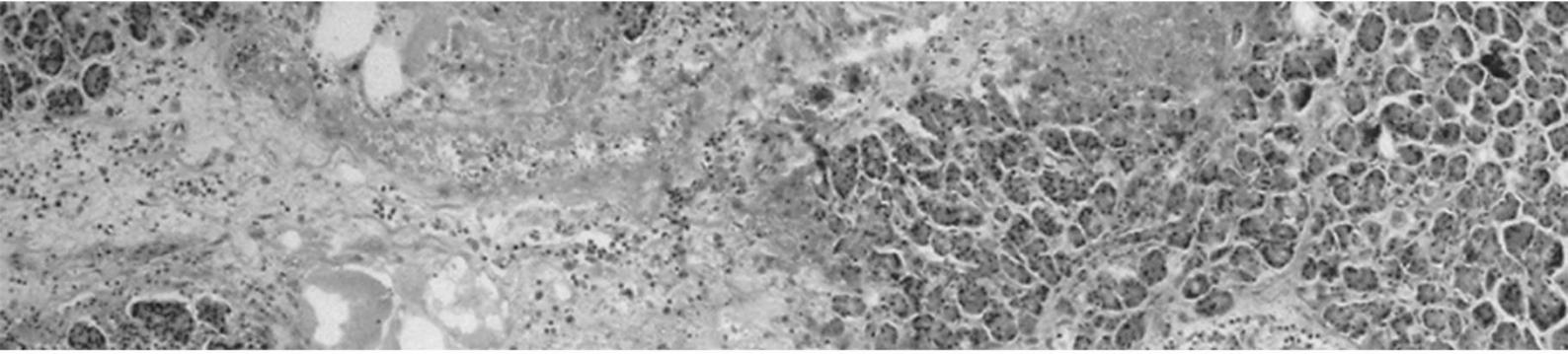
13.22 Zapalenie otrzewnej

Może być spowodowane przez:

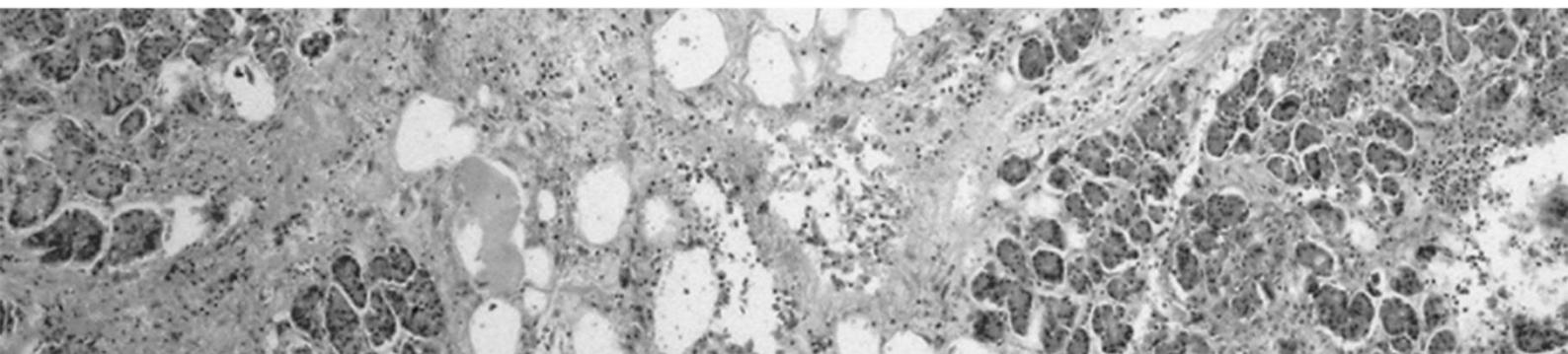
- Infekcje
- Perforacje przewodu pokarmowego
- Wyciek żółci lub soków trzustkowych
- Perforacje lub pęknięcie pęcherzyka żółciowego
- Ostre, krwotoczne zapalenie trzustki
- Zabiegi chirurgiczne
- Choroby ginekologiczne (rieżączka, ropne zapalenie jajowodów, endometrioza)

Morfologia

Zanik polysku otrzewnej, która pokryta jest wysiękiem surowiczym, włóknikowym lub ropnym. Wysień może ulegać resorpcji, albo powodować powstanie zlepów i zrostów otrzewnej. Niekiedy powstaje ropień nadwątrobowy lub podprzeponowy.



PATOLOGIA WĄTROBY I TRZUSTKI



SŁOWNICZEK

WĄTROBA I DROGI ŻÓŁCIOWE		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Morbus fibroso-(poly)cysticus hepatitis	fibrocystic liver disease	choroba włóknisto-(wielo)torbielowata wątroby
Fibrosis hepatis congenita	congenital hepatic fibrosis	wrodzone zwłóknienie wątroby
Hamartoma biliare hepatis	biliary hamartoma (bile duct hamartoma, von Meyenburg complex)	hamartoma wewnatrzwątrobowych przewodów żółciowych (zespół von Meyenburga)
Cystis simplex hepatis	simple hepatic cyst	torbiel prosta wątroby
Morbus polycysticus (degeneratio polycystica) hepatis	polycystic liver disease	torbielowatość (choroba wielotorbielowata) wątroby
Atresia ductum biliferorum intrahepaticorum congenita	biliary atresia	wrodzona atrezja (brak, skapość) wewnatrzwątrobowych przewodów żółciowych
Atresia d. b. extrahepaticorum	extrahepatic biliary atresia	atrezja zewnatrzwątrobowych przewodów żółciowych
Atresia ductum biliferorum intrahepaticorum	intrahepatic biliary atresia (paucity of i. bile ducts)	atrezja (brak, skapość) wewnatrzwątrobowych p. ż.
Hypertensio portalis	portal hypertension	nadciśnienie wrotne
Varices oesophagi	esophageal varices	żylaki przełyku
Insufficientia hepatis	liver failure	niewydolność wątroby
Insufficientia hepatis acuta	acute liver failure	ostra niewydolność wątroby
Encephalopathia hepatica	hepatic encephalopathy	encefalopatia wątrobową
Coma hepaticum	hepatic coma	śniadka wątrobową
Insufficientia hepatis chronica	chronic liver failure	przewlekła niewydolność wątroby
Necrosis hepatis	liver necrosis (hepatic necrosis, hepatocellular necrosis)	martwica wątroby
Necrosis hepatis massiva (necrosis hepatic extensa)	massive liver necrosis	martwica wątroby rozległa
Necrosis hepatis centralis (necrosis h. centrilobularis)	centrilobular necrosis	martwica śródowej stref zrazików wątrobowych
Icterus	jaundice	żółtaczka
Icterus haemolyticus	hemolytic jaundice	żółtaczka hemolityczna
Icterus parenchymatosus	hepatic j. (hepatocellular j.)	żółtaczka miaższowa
Icterus neonatalis (physiologica)	neonatal j. (physiologic jaundice of the newborn)	żółtaczka (fizjologiczna) noworodków
Icterus mechanicus (icterus obstructivus)	obstructive j. (mechanical j.)	żółtaczka mechaniczna (ż. zaporowa, zastoinowa)
Cholestasis	cholestasis	zastój żółci
Cholestasis hepatis (cholestasis intrahepatica)	intrahepatic cholestasis	zastój żółci w wątrobie
Ch. hepatocellularis	hepatocellular cholestasis	zastój żółci w hepatocytach
Degeneratio plumea	feathery degeneration	zwydrodnienie pierzaste
Cholestasis canalicularis	canalicular cholestasis	zastój żółci w kanalikach żółciowych
Cholestasis ductularis hepatis	ductular cholestasis	zastój żółci w przewodzikach żółciowych
Cholestasis hepatis neonatalis	neonatal cholestasis	zastój żółci noworodków
Cholestasis extrahepatica	extrahepatic cholestasis	zastój żółci w zewnatrzwątrobowych przewodach żółciowych

14. Patologia wątroby i trzustki

Obturatio ductum biliferorum maiorum	large (bile) duct obstruction (LDO)	upośledzenie drożności dużych p. żółciowych
Proliferatio ductulorum biliferorum intrahepaticorum	intrahepatic ductular proliferation	rozolem wewnątrzwątrobowych przewodzików żółciowych
Steatosis hepatis	fatty liver (hepatic steatosis, hepatocellular steatosis)	stłuszczenie wątroby
Steatosis macrovacuolaris h.	macrovesicular hepatic steatosis	stłuszczenie wątroby wielkokropelkowe
Steatosis microvacuolaris h.	microvesicular hepatic steatosis	stłuszczenie wątroby drobnokropelkowe
Syndroma Reye	Reye syndrome	zespół Reye'a
Degeneratio vacuolaris (glycogenica) nucleorum cellularum hepaticarum	intranuclear glycogen accumulation in hepatocytes	zwyrodnienie wodniczkowe (glikogenowe) jąder hepatocytów
Amyloidosis hepatis	amyloidosis of the liver	skrobiawica wątroby
Haemochromatosis hepatis	hemochromatosis of the liver	hemochromatoza wątroby
Haemosiderosis hepatis	hemosiderosis of the liver	hemosyderoza wątroby
Morbus Wilson (degeneratio hepato-lenticularis)	Wilson disease ("hepatolenticular degeneration")	choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo- soczewkowe)
Atrophia fusca hepatis	brown atrophy of the liver	zanik brunatny wątroby
Hyperaemia passiva chronica hepatis	chronic passive hyperemia (chronic congestion) of the liver	przewlekłe przekrwienie bierne wątroby
H. passiva chronica recens hepatis	early chronic passive hyperemia of the liver	przewlekłe przekrwienie bierne wątroby wcześnie
Hepar moschatum	nutmeg liver	wątroba muszkatołowa
Atrophia hepatis rubra (hepar moschatum atrophicum)	atrophic nutmeg liver	zanik czerwony wątroby (wątroba muszkatołowa zanikowa)
Induratio hepatis venostatica	congestive induration of the liver	stwardnienie zastoinowe wątroby
Cirrhosis cardiaca	cardiac cirrhosis	marskość (rzekoma) sercowa
Syndroma Budd-Chiari	Budd-Chiari syndrome	zespół Budda-Chiariego
Morbus veno-occlusivus hepatis	hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)	zespół zamknięcia naczyń zatokowych (choroba weno- okluzyjna wątroby)
Hepatitis	hepatitis	zapalenie wątroby
Hepatitis portalis	portal hepatitis	zapalenie wątroby toczące się w przestrzeniach wrętnyc
Hepatitis periportalis	periportal hepatitis (interface hepatitis)	zapalenie wątroby okołowrotne (przechodzące z przestrzeni wrętnych do mięszu)
Hepatitis lobularis	lobular hepatitis	zapalenie wątroby zrazikowe (toczące się w głębi mięszu)
Hepatitis viralis (virusalis)	viral hepatitis	wirusowe zapalenie wątroby
Hepatitis viralis acuta	acute viral hepatitis	ostre wirusowe zapalenie wątroby
H. viralis fulminans	fulminant viral hepatitis	piorunujące wirusowe z. wątroby
H. viralis chronica	chronic viral hepatitis	przewlekłe wirusowe z. wątroby
H. v. chronica non activa (h. v. chronica persistens)	chronic non-active viral h. (chronic persistent viral h.)	przewlekłe wirusowe z. wątroby nieaktywne (stacjonarne)
Hepatitis v. chronica activa (periportalis / lobularis)	chronic active viral h. (periportal/lobular)	przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby aktywne (okołowrotne/zrazikowe)

14. Patologia wątroby i trzustki

Steatohepatitis	steatohepatitis	zapalenie w. ze stłuszczeniem
Steatohepatitis alcoholica	alcoholic steatohepatitis (ASH)	alkoholowe zapalenie wątroby ze stłuszczeniem
Steatohepatitis non alcoholica	non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	niealkoholowe zapalenie wątroby ze stłuszczeniem
Hepatitis autoimmunologiczna	autoimmune hepatitis	zapalenie w. autoimmunologiczne („autoimmunologiczne”)
Cirrhosis (hepatis) biliaris primaria	primary biliary cirrhosis (PBC)	marskość wątroby żółciowa pierwotna
Hepatitis toxiczna/postmedicamentosa	toxic/drug-induced hepatitis	zapalenie wątroby toksyczne/polekowe
Hepatitis granulomatosa	granulomatous hepatitis	ziarniniakowe zapalenie wątroby
Tuberculosis hepatis	hepatic tuberculosis	gruźlica wątroby
Sarcoidosis hepatis	hepatic sarcoidosis	sarkoidoza wątroby
Hepatitis lueticzna	syphilitic hepatitis	kiłowe zapalenie wątroby
Hepatitis neonatalis (idiopathica) (hepatitis gigantocellularis)	(idiopathic) neonatal hepatitis (giant cell hepatitis)	(idiopatyczne) zapalenie wątroby noworodków (olbrzymiomórkowe z. w.)
Hepatitis purulenta	purulent hepatitis	ropne zapalenie wątroby
Abscessus hepatis	liver abscess	ropień wątroby
Cirrhosis hepatis	cirrhosis (of the liver)	marskość wątroby
Cirrhosis h. macronodularis	macronodular cirrhosis	marskość wątroby wielkoguzkowa
Cirrhosis h. micronodularis	micronodular cirrhosis	marskość wątroby drobnoguzkowa
Cirrhosis postinflammatoria/ /postnecrotica	postinflammatory (posthepatitic)/postnecrotic c.	marskość wątroby pozapalna/pomartwicza
Cirrhosis hepatis activa	active cirrhosis	m. w. aktywna (współistniejąca z aktywnym zapaleniem)
Cirrhosis alcoholica	alcoholic cirrhosis	marskość alkoholowa
C. h. biliaris secundaria	secondary biliary cirrhosis	marskość w. żółciowa wtórna
Cirrhosis hepatis cryptogenes	cryptogenic cirrhosis	marskość wątroby o nieznanej przyczynie
Hyperplasia nodularis focalis hepatis	focal nodular hyperplasia of the liver (FNH)	ogniskowy rozrost guzkowy wątroby
Adenoma hepatocellulare	hepatocellular adenoma	gruczolak wątrobowokomórkowy
Dysplasia hepatocellularis	liver cell dysplasia	dysplazja hepatocytów
Laesio macrocellularis hepatis (dysplasia macrocellularis h.)	large cell change of the liver (large cell dysplasia of the liver)	zmiana (dysplazja) wielkokomórkowa hepatocytów
Laesio microcellularis hepatis (dysplasia microcellularis h.)	small cell change of the liver (small cell dysplasia of the liver)	zmiana (dysplazja) drobnokomórkowa hepatocytów
Nodusus dysplasticus hepatis	(low/high grade) dysplastic nodule of the liver	guzek dysplastyczny wątroby (z dysplazją małego/dużego stopnia)
Carcinoma hepatocellulare	hepatocellular carcinoma (HCC)	rak wątrobowokomórkowy
Carcinoma h. trabeculare	h. carcinoma, trabecular pattern	rak wątrobowokomórkowy beleczkowy
Carcinoma h. pseudoglandulare	h. c., pseudoglandular pattern	rak w. rzekomogruczołowy
Carcinoma h. fibrolamellare	fibrolamellar hepatocellular c.	rak w. włóknistoblaszkowy
Cholangiocarcinoma	cholangiocarcinoma (intrahepatic cholangiocarcinoma)	rak z nablonka wewnatrzwątrobowych przewodów żółciowych
Hepatoblastoma	hepatoblastoma	wątrobiak płodowy
Haemangioma cavernosum hepatis	cavernous hemangioma of the liver	naczyniak krwionośny jamisty wątroby

14. Patologia wątroby i trzustki

Angiosarcoma hepatis	angiosarcoma of the liver	naczyniakomiesak wątroby
Cholangitis	cholangitis	zapalenie przewodów żółciowych
Cholangitis intrahepatica	intrahepatic cholangitis	z. p. ż. wewnatrzwątrobowych
Cholangitis extrahepatica	extrahepatic cholangitis	z. p. ż. zewnatrzwątrobowych
Cholangitis ascendens	cholangitis ascendens	wstępujące zapalenie przewodów żółciowych
Cholangiolitis	cholangiolitis	zapalenie przewodzików ż.
Cholangitis purulenta	cholangitis purulenta	ropne zapalenie przewodów ż.
Cholangitis sclerosans primari	primary sclerosing cholangitis (PSC)	pierwotne zapalenie przewodów żółciowych ze stwardnieniem
Cholecystitis	cholecystitis	zapalenie pęcherzyka żółciowego
Cholecystitis calculosa	calculous cholecystitis	kamicze zapalenie pęcherzyka ż.
Cholecystitis acalculosa	acalculous cholecystitis	bez kamicze zapalenie p. ż
Cholecystitis acuta	acute cholecystitis	ostre zapalenie pęcherzyka ż.
Cholecystitis phlegmonosa	phlegmonous cholecystitis	ropowicze zapalenie p. ż.
Cholecystitis gangraenosa	gangrenous cholecystitis	zgorzelinowe zapalenie p. ż.
Empyema vesicae felleae	empyema of the gallbladder	ropniak pęcherzyka żółciowego
Fistula cholecystoenterica	cholecystenteric fistula	przetoka między pęcherzykiem żółciowym a jelitem
Cholecystitis chronica	chronic cholecystitis	przewlekłe zapalenie p. ż.
Cholelithiasis	cholelithiasis (gallstone disease)	kamica żółciowa
Cholezystolithiasis	cholecystolithiasis	kamica pęcherzyka żółciowego
Hydrops vesicae felleae	hydrops of the gallbladder (mucocele of the gallbladder)	wodniak pęcherzyka żółciowego
Cholangiolithiasis	cholangiolithiasis	kamica przewodów żółciowych
Choledocholithiasis	choledocholithiasis	kamica przewodu ż. wspólnego
Adenocarcinoma vesicae felleae	adenocarcinoma of the gallbladder	gruczolakorak pęcherzyka ż.

TRZUSTKA

Agenesis pancreatis	agenesis of the pancreas	wrodzony brak trzustki (brak zawiązka trzustki)
Pancreas divisum	pancreas divisum (divided p.)	trzustka dwudzielna
Pancreas anulare	annular pancreas	trzustka pierścieniowata
Pancreas ectopicum (heterotopicum), ectopia pancreatica	ectopic pancreas (heterotopic pancreas)	trzustka ektopowa (ektopia trzustkowa) heterotopia
Cystis pancreatis	pancreatic cyst	torbiel trzustki
Cystis pancreatis congenita	congenital pancreatic cyst	torbiel wrodzona trzustki
Cystis pancreatis acquisita	acquired pancreatic cyst	torbiel nabyta trzustki
Atrophia pancreatis	pancreatic atrophy	zanik trzustki
Atrophia lipomatosa p.	lipomatous pancreatic atrophy	zanik tłuszczakowy trzustki
Necrosis enzymatica telae adiposae pancreatis (necrosis Balser)	(enzymatic) fat necrosis of the pancreas (Balser necrosis)	martwica enzymatyczna tkanki tłuszczowej trzustki (martwica Balsera)
Pancreatitis	pancreatitis	zapalenie trzustki
Pancreatitis acuta	acute pancreatitis	ostre zapalenie trzustki
P. acuta oedematosa (p. acuta interstitialis)	acute edematous pancreatitis (a. interstitial pancreatitis)	ostre obrzękowe (śródmiąższowe) zapalenie trzustki
Pancreatitis acuta necroticans	(acute) necrotizing p.	(ostre) martwicze z. trzustki

14. Patologia wątroby i trzustki

P. acuta haemorrhagica (necrosis haemorrhagica pancreatis)	(acute) hemorrhagic pancreatitis (hemorrhagic necrosis of the pancreas)	ostre krvotoczne z. trzustki (martwica krvotoczna trzustki)
Pancreatitis chronica	chronic pancreatitis	przewlekłe zapalenie trzustki
P. chronica alcoholica	chronic alcoholic pancreatitis	przewlekłe alkoholowe z. t.
P. c. autoimmunologica (p. lymphoplasmocytularis sclerosans)	chronic autoimmune p. (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)	p. autoimmunizacyjne z. t. (limfoplazmocytowe z. trzustki ze stwardnieniem)
Pseudocystis pancreatis	pancreatic pseudocyst	torbiel rzekoma trzustki
Morbus fibroso-cysticus (fibrosis cystica) pancreatis	cystic fibrosis of the pancreas	choroba włóknisto-torbielowata trzustki (zmiany w trzustce w przebiegu mukowiscydozy)
Cystadenoma serosum pancreatis	serous cystadenoma of the pancreas	gruczolakotorbielak surowiczny trzustki
Neoplasia intraepithelialis pancreatis	pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)	nowotworzenie śród nabłonkowe (wewnątrzprzewodowe) w trzustce
Neoplasma intraductale papillare mucinosum pancreatis (cum dysplasia epithelii gradus minoris/mediocris/maioris)	intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas (with mild/moderate/severe dysplasia)	wewnątrzprzewodowy nowotwór brodawkowaty śluzowy trzustki (z dysplazją nabłonka małego/średniego/dużego stopnia)
Neoplasma mucinosum cysticum p. (cum dysplasia epithelii gradus minoris/mediocris/maioris)	mucinous cystic neoplasm of the pancreas (with mild/moderate/severe dysplasia)	nowotwór śluzowy torbielowy trzustki (z dysplazją nabłonka małego/średniego/dużego stopnia)
Adenocarcinoma ductale pancreatis	ductal adenocarcinoma of the pancreas	gruczolakorak przewodowy trzustki
Carcinoma (ductale) adenoplanoepitheliale (adenosquamosum) pancreatis	(ductal) adenosquamous carcinoma of the pancreas	rak (przewodowy) gruczolowo- płaskonabłonkowy trzustki
Carcinoma (ductale) indifferentiatum pancreatis	undifferentiated (ductal) carcinoma of the pancreas	rak (przewodowy) niezróżnicowany trzustki
Carcinoma acinocellulare p.	acinar cell carcinoma of the pancreas	rak zrazikowokomórkowy trzustki
Tumor neuroendocrinicus p.	pancreatic neuroendocrine tumor	guz neuroendokrynnny trzustki
Insuloma (nesidioma)	islet cell tumor	wyspiak, nowotwór z komórek wysp trzustkowych
Insulinoma	insulinoma	guz neuroendokrynnny trzustki wydzielający insuline
Gastrinoma	gastrinoma	guz neuroendokrynnny trzustki wydzielający gastrynę
Syndroma Zollinger-Ellison	Zollinger-Ellison syndrome	Zespół Zollingera-Ellisona
Glucagonoma	glucagonoma	guz neuroendokrynnny trzustki wydzielający glukagon
Carcinoma neuroendocrinicum pancreatis	neuroendocrine carcinoma of the pancreas	rak neuroendokrynnny trzustki
Carcinoma (neuroendocrinicum) microcellulare pancreatis	small cell (neuroendocrine) carcinoma of the pancreas	rak (neuroendokrynnny) drobnokomórkowy trzustki

14. Patologia wątroby i trzustki

14.1 Wykładniki morfologiczne uszkodzenia wątroby

1. Zwydrodnenia i wewnętrzkomórkowe gromadzenie substancji

- a. **Zwydrodnenie balonowe** – obrzmienie hepatocytów z nieregularnymi zagęszczeniami cytoplazmy i dużymi, jasnymi przestrzeniami, wskutek działania toksyn i czynników immunologicznych
- b. **Zwydrodnenie pierzaste** – zatrzymany materiał żółciowy może powodować rozlane, pierzaste obrzmienie hepatocytów
- c. **Zwydrodnenie glikogenowe** – złogi glikogenu gromadzą się w jądrach hepatocytów, spychając chromatynę jądrową na obwód i tworząc charakterystyczne pierścienie – tzw. glikogenowe zwydrodnenie jader hepatocytów
- d. **Zwydrodnenie wodniczkowe** – występuje w wirusowych zapalenach wątroby oraz przy niedoborach pokarmowych
- e. **Nadmierne odkładanie żelaza, miedzi**
- f. **Stłuszczenie** – gromadzeniu tłuszczów prostych **wewnętrz komórki**, narząd staje się powiększony i ciężki. Wyróżniamy stłuszczenie drobnokropelkowe (alkoholizm, zespół Reye'a, ciąża) oraz grubokropelkowe, kiedy występują duże, pojedyncze krople tłuszczy spychające jądro komórkowe (alkoholizmu, otyłość, cukrzyca).

2. Zanik barwnikowy wątroby – odkładanie się w wątrobie lipofuscyny współwystępujący z zanikiem miąższa, np. wskutek starości i wyniszczenia

3. Martwica i apoptoza

a. Martwica pojedynczych hepatocytów

- i. **Martwica skrzepowa** – hepatocyt zagęszcza się i powstaje szklista, kwasochlonna kula (ciałko Councilmana)
- ii. **Martwica rozpływna** – hepatocyt rozpuszcza się i znika, np. w wirusowym zapaleniu wątroby

b. Martwica ogniskowa

- c. **Martwica rozległa** – dotyczy całego narządu, posiada cechy martwicy rozpływnej, cechuje przypadki piorunującego zapalenia wątroby (WZW, zatrucie grzybami)

- d. **Martwica strefowa** – rezultat niedotlenienia, zatrucia lub nadczynności tarczycy, dotyczy środka każdego ze zrazików

4. Zapalenie – uszkodzenie wątroby, któremu towarzyszy napływ nacieków zapalnych, hepatocyty uległy martwicy lub apoptozie zostają wchłonięte przez makrofagi, w badaniu hist-pat można zauważać ciała obce, np. jaja pasożytów i czasami reakcję ziarniniakową

5. Rozrost miąższa wątroby – pojawienie się figur podziału, zwiększenie liczby komórek, układanie się hepatocytów w beleczki oraz wzrost liczby przewodzików wątrobowych. Jest przejawem regeneracji miąższa wątroby po uszkodzeniu. Występuje, np. w marskości.

6. Włóknienie – zwiększenie ilości kolagenu w wątrobie ponad normę. Dochodzi do zaburzenia przepływu krwi i perfuzji hepatocytów. Tkanka włóknista powstaje w odpowiedzi na zapalenie lub działanie toksyn na wątrobę. W miarę narastania włóknienia wątroba jest dzielona na guzki regeneracyjne otoczone włóknistą blizną.

7. Skrobiawica wątroby

14.2 Zespoły kliniczne w przebiegu chorób wątroby

- Niewydolność wątroby
- Zastój żółci (cholestaza)
- Nadciśnienie wrotne
- Encefalopatia wątrobową
- Marskość wątroby

Niewydolność wątroby

Stanowi końcową fazę postępującego uszkodzenia wątroby. Formy uszkodzenia, które prowadzą do niewydolności, można ująć w trzech kategoriach:

1. Ostra niewydolność wątroby – może być spowodowana:

- a. lekami
- b. toksyną muchomora sromotnikowego (amanityną)
- c. WZW typu A i B

Obraz niewydolności narządu, rozwija się w ciągu 2-3 tygodni od początkowych objawów encefalopatii wątrobowej. Gdy przebieg ten wydłuża się do 3 miesięcy, jest określany mianem niewydolności podostrej. **Histologicznym wykładnikiem ostrej niewydolności wątroby jest nasilona martwica wątroby**, niezależnie od przyczyny. Stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga przeszczepienia wątroby.

2. Przewlekła niewydolność wątroby – upośledzenie funkcji syntetycznych, metabolicznych oraz detoksykacyjnych wątroby w następstwie stopniowo postępującego, przewlekłego procesu uszkadzającego miąższ narządu. Może być spowodowana uszkodzeniem hepatocytów, dróg żółciowych oraz zmianami naczyniowymi, przez np.:

- a. **Czynniki wirusowe**, np. WZW typu B i C
- b. **Czynniki autoimmunologiczne**
 - i. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - ii. Pierwotna marskość żółciowa
 - iii. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
 - iv. Autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych
- c. **Czynniki metaboliczne**
 - i. Stłuszczenie wątroby
 - ii. Hemochromatoza
 - iii. Choroba Wilsona
- d. **Czynniki toksyczne**
 - i. Leki
 - ii. Alkohol

3. Nieprawidłowa czynność wątroby bez oznak martwicy – hepatocyty nie spełniają swoich czynności metabolicznych. Przykładem może być uszkodzenie mitochondriów w zespole Reye'a, ostre ciążowe stłuszczenie wątroby oraz niektóre uszkodzenia polekowe i toksyczne.

Objawy kliniczne

Niezależnie od przyczyny wystąpienia niewydolności objawy kliniczne są zwykle takie same:

- Żółtaczka
- Hipoalbuminemia – spadek produkcji i wydzielania albumin → obrzęki obwodowe
- Wzrost stężenia amoniaku (hiperammonemia) – nieprawidłowy metabolizm mocznika w wątrobie
- Rumień dłoniowy i pajęczki naczyniowe – skutki poszerzenia naczyń
- Hipogonadyzm, zanik jąder i ginekomastia – hiperestrogenizm wskutek zaburzonego metabolizmu estrogenów
- Niewydolność wielonarządowa
- Skaza krwotoczna – zaburzona synteza czynników krzepnięcia → zwiększoną tendencja do krwawień

Około 40% przypadków ostrej niewydolności wątroby może samoistnie się cofać, natomiast 80% przypadków pełnoobjawowej niewydolności kończy się zgonem. Leczenie polega na przeszczepieniu wątroby.

Żółtaczka i zastój żółci (cholestaza)

Zastój żółci (cholestaza) jest to zaburzenie przepływu żółci, które powoduje nadmierną retencję bilirubiny oraz innych składników żółci (zwłaszcza soli kwasów żółciowych i cholesterolu). Zastój jest skutkiem zamknięcia wewnętrz- lub zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub zaburzenia funkcji hepatocytów. Cholestaza może skutkować powstaniem żółtaczki.

Żółtaczka jest to żółte zabarwienie twardówek, błon śluzówek oraz skóry spowodowane odkładaniem się w tkankach bilirubiny. Pojawia się, gdy stężenie bilirubiny całkowitej przekroczy **>2,5 mg/dl**.

Wyróżniamy 2 rodzaje bilirubiny:

Bilirubina niesprzężona (wolna, pośrednia)	Przedwątrobową postać, związana z transportującymi ją albuminami , nierozpuszczalna w wodzie
Bilirubina sprzążona (bezpośrednia)	W wątrobie bilirubina spręga się z resztami kwasu glukuronowego , rozpuszczalna w wodzie

Patomechanizm

Żółtaczki, ze względu na sposób powstania, dzielimy na:

- **Przedwątrobowe** – hiperbilirubinemia niesprzężona
 - Nadprodukcja bilirubiny wskutek hemolizy zewnętrz- lub wewnętrznaczynowej
 - Niedokrwistość hemolityczna
 - Resorpca krwi z krewotoków wewnętrznych
 - Uszkodzenie erytrocytów (sztuczna zastawka, DIC, plamica małopłytkowa)
 - Zespoły związane z nieefektywną erytropoezą (talasemie, anemia złośliwa)
 - Zakażenia (posocznica, malaria, toxoplazmoza)
 - Oparzenia
 - Fizjologiczna żółtaczka noworodków
 - Upośledzenie spręgania bilirubiny z kwasem glukoronowym
 - Zespół Gilberta
 - Zespół Criglera-Najjara
 - Zmniejszony wychwyt bilirubiny przez wątrobę
- **Wątrobowe** – hiperbilirubinemia mieszana wskutek uszkodzenia wątroby
 - Marskość wątroby
 - Zakażenia wirusowe i bakteryjne wątroby (WZW, żółta gorączka, kiła, leptospira, sepsa)
 - Ropnie wątroby
 - Pierwotna marskość żółciowa
 - Polekowe i toksyczne uszkodzenie wątroby
 - Nowotwory wątroby
 - Żółtaczka ciężarnych
- **Pozawątrobowe** – tzw. żółtaczki mechaniczne, hiperbilirubinemia sprzążona w wyniku zaburzenia odpływu żółci
 - Kamica przewodowa
 - Rak trzustki i dróg żółciowych
 - Zapalenia dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych
 - Stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Przebieg kliniczny

Choroby z zastojem żółci charakteryzują się **świądem całego ciała, kępkami żółtymi** (ogniskowe nagromadzenia cholesterolu, najczęściej wokół oczu, wynikają z hiperlipidemii), zaburzeniem wchłaniania witamin A, D, K oraz podwyższonym stężeniem fosfatazy zasadowej w surowicy krwi.

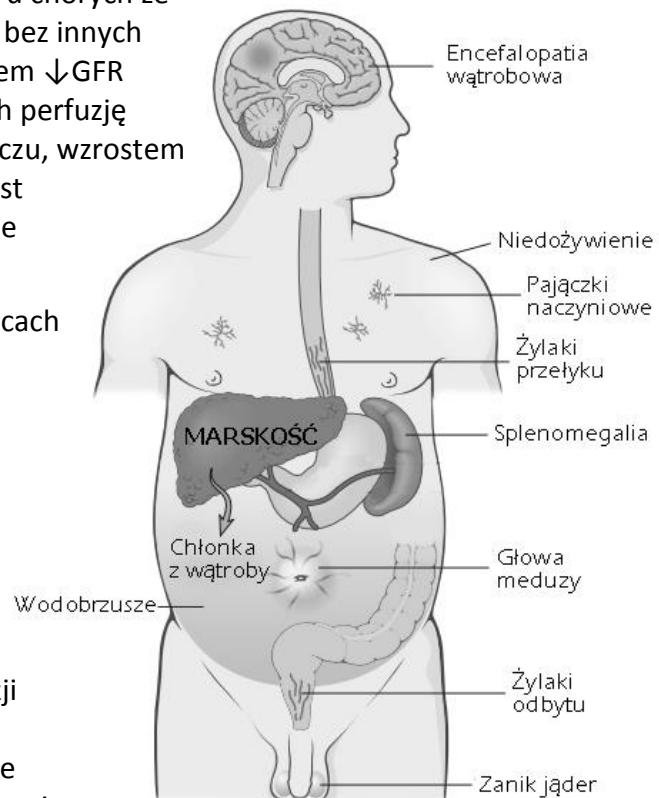
Nadciśnienie wrotne

Nadciśnienie wrotne można zaobserwować w przebiegu:

- **marskości wątroby** – najczęstsza przyczyna
- **schistosomiaza** – druga co do częstości przyczyna
- nasilonego stłuszczenia wątroby
- rozlanych chorób ziarniniakowych (sarkoidoza, gruźlica prosówkowa)
- przewlekłej niewydolności prawokomorowej serca
- zaciskającego zapalenia osierdzia
- zakrzepicy żyły wrotnej
- chorób zaburzających mikrokrążenie wrotne (hiperplazja guzkowa regeneracyjna)
- wzrost przepływu w systemie żyły wrotnej, np. spowodowane nadprodukcją NO

Objawy kliniczne

- **Wodobrzusze** – nadmierne gromadzenie płynów w jamie otrzewnowej. Objawia się powiększeniem obwodu brzucha. Płyn jest głównie surowiczy z komórkami międzyblonka oraz kk. jednojądrowymi. Niekiedy może być podbarwiony krwią (rak w jamie brzusznej) lub zawierać granulocyty (zakażenie). Do jego powikłań zaliczamy wysiek opłucnowy lub bakteryjne zapalenie otrzewnej.
- **Połączenia omijające wrotno-układowe**
 - ✓ żylaki odbytu – krwawienia z odbytu, świeża krew w kale, ból i świąd odbytu
 - ✓ żylaki przełykowo-żołądkowe – masywne krvotoki, krvawe wymioty, smolisty stolec
 - ✓ żylaki naczyń pępkowych i ścian brzucha (głowa meduzy)
- **Splenomegalia** – może prowadzić do hipersplenizmu.
- **Zespół wątrobowo-nerkowy** – niewydolność nerek u chorych ze znacznym uszkodzeniem wątroby i wodobrzuszem, bez innych przyczyn upośledzenia czynności nerek. Jest wynikiem ↓GFR wskutek zmian hemodynamicznych upośledzających perfuzję nerek. Objawia się spadkiem ilości wydalanego moczu, wzrostem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Mocz jest hiperosmolarny oraz pozbawiony białek, a w osadzie stwierdza się niskie stężenie sodu.
- **Nadciśnienie wrotno-płucne** – nadciśnienie w tętnicach płucnych związane z chorobą wątroby lub z nadciśnieniem wrotnym. Objawia się dusznością wydechową, palcami pałeczkowatymi, kołtaniem serca i bólem w klatce piersiowej.
- **Zespół wątrobowo-płucny** – poszerzenie naczyń płucnych i zwiększenie przepływu krwi przez płuca u chorych z niewydolnością wątroby. Jest wynikiem wewnętrzoplucnego przecieku tętniczo-żylnego. Dochodzi do zaburzenia wentylacji i perfuzji tlenu, hipoksji, duszności oraz sinicy. Objawami patognomonicznymi zespołu są **platypnoe** (nasilenie duszności w pozycji stojącej lub siedzącej a zmniejszenie duszności podczas leżenia) i **ortodeoksja** (spadek utlenowania krwi w pozycji stojącej).



Encefalopatia wątrobową

Zespół zaburzeń czynności OUN w przebiegu chorób wątroby. Jest prawdopodobnie spowodowany:

- działaniem endogennych toksyn (np. amoniaku i fenoli), które nie są prawidłowo rozkładane w wątrobie wskutek jej niedomogi,
- działaniem fałszywych neuroprzekaźników,
- nadmiernej aktywacji GABA-ergicznej.

Może rozwijać się nagle w ostrej lub podstępnie w przewlekłej niewydolności wątroby. U pacjentów stwierdza się zaburzenia zachowania, nastroju, osobowości, inteligencji, świadomości oraz aktywności nerwowo-mięśniowej (sztywność, wygórowane odruchy oraz drgawki).

Następstwa kliniczne chorób wątroby

Objawy nasilonego zaburzenia czynności wątroby

Żółtaczka i zastój żółci	Pajaczki naczyniowe
Hipoalbuminemia	Niedoczynność gonad (hipogonadyzm)
Wzrost poziomu amoniaku	Ginekomastia
Hipoglikemia	Utrata masy ciała
Rumień dloniowy	Osłabienie mięśniowe

Objawy nadciśnienia w żyle wrotnej

Wodobrzusze	Żylaki odbytu
Splenomegalia	Głowa meduzy
Żylaki przełyku	

Powikłania niewydolności wątroby

Koagulopatia	Nadciśnienie wrotno-płucne
Encefalopatia wątrobową	Zespół wątrobowo-płucny
Zespół wątrobowo-nerkowy	

Marskość wątroby

Rozlany proces, charakteryzujący się włóknieniem, przebudową oraz destrukcją prawidłowego miąższa wątroby, z wytworzeniem nieprawidłowych strukturalnie guzków regeneracyjnych.

Przyczyny marskości wątroby u dorosłych:

- alkoholowa choroba wątroby
- niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)
- wirusowe zapalenie wątroby (WZW typu B, C lub D)
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- choroby dróg żółciowych (niedrożności, pierwotna marskość żółciowa, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych)
- choroby metaboliczne (hemochromatoza, choroba Wilsona, mukowiscydoza, porfiria późna skórna, niedobór α_1 -antytrypsyny)
- leki (metotreksat, amiodaron, metyldopa) i toksyny
- marskość kryptogenna (przyczyna nieznana)

Przyczyny marskości wątroby u dzieci:

- niedorozwój (**hipoplazja**) dróg żółciowych wewnętrz- i/lub zewnątrzwątrobowych
- brak (**agenezja**) określonych elementów dróg żółciowych
- wrodzone zarośnięcie (**artrezja**) dróg żółciowych
- poszerzenia (torbiele) dróg żółciowych wewnętrz- lub zewnątrzwątrobowych
- wrodzone choroby metaboliczne (choroba Wilsona, niedobór α_1 -antytrypsyny)

14. Patologia wątroby i trzustki

Patogeneza

W powstaniu marskości biorą udział trzy główne mechanizmy:

1. Martwica hepatocytów

Do marskości prowadzą różne przyczyny związane z wieloma czynnikami etiologicznymi. Uszkadzają one hepatocyty, prowadząc do ich martwicy oraz wytworzenia nacieku zapalnego.

2. Odkładanie macierzy pozakomórkowej (włóknienie)

Uszkodzone hepatocyty, komórki zapalne i aktywowane komórki Browicza-Kupffera uwalniają liczne czynniki wzrostu, reaktywne formy tlenu, cytokiny prozapalne (IL-1, TNF) i limfotoksyny. Stymulują one proces **aktywacji oraz przekształcenia komórek gwiazdzistych** (komórki Ito, komórki okołozatokowe) w **miofibroblasty, odpowiedzialne za produkcję kolagenu**. Same aktywowane komórki Ito wytwarzają również czynniki wzrostu, cytokiny i chemokiny, zwłaszcza **TGF-β**, które powodują ich dalszą proliferację i produkcję tkanki łącznej włóknistej. **Włóknienie** jest procesem dynamicznym obejmującym syntezę, odkładanie i rozpad składowych macierzy pozakomórkowej, modulowanym przez metaloproteinazy oraz ich tkankowe inhibitory. Jeżeli uda się zatrzymać lub wyeliminować proces chorobowy i możliwa jest znaczna przebudowa miąższa, nawet z przywróceniem funkcji narządu – mówimy o **regresji marskości**.

3. Reorganizacja naczyń

a. Nierównomierny przepływ krwi

Zapalenie i zakrzepica żyły wrotnej, tętnic wątrobowych i żył centralnych może prowadzić do ognisk niedokrwienia (hipoperfuzji) miąższa z ogniskami zaniku lub obszarów o zwiększym przepływie krwi z kompensacyjną regeneracją.

b. Utrata fenestracji i pogrubienie błony podstawnej w komórkach śródbłonka zatok

Prowadzi do zaburzenia wymiany białek (albumin, czynników krzepnięcia, lipoprotein) między hepatocytami a osoczem. Cienkościenne naczynia zatokowe stają się pogrubiały, wysokociśnieniowymi kanałami z szybkim przepływem bez możliwości wymiany płynów. Zmiany te czynnościowo są wzmacniane przez utratę mikrokosmków na powierzchni hepatocytów, co zmniejsza ich możliwości transportowania.

c. Rozwój połączeń omijających

Anastomozy powstają między żyłą i tętnicą wątrobową a żyłą wrotną. Ciśnienie w naczyniach wątroby jest nieprawidłowe, co prowadzi do dysfunkcji narządu i nadciśnienia wrotnego.

Klasyfikacja

Wyróżniamy dwa sposoby klasyfikowania marskości wątroby:

1. Na podstawie etiologii (alkoholowa, żółciowa, zastoinowa, pozapalna, kryptogenna)

2. Na podstawie wielkości guzków regeneracyjnych

- a. **Marskość drobnoguzkowa** – guzki są małe, ich średnica nie przekracza 3mm
- b. **Marskość wielkoguzkowa** – średnica guzków wynosi od 3mm do 2cm

Morfologia

Makroskopowo wątroba pomniejszona, twarda, brązowa, na powierzchni pokryta licznymi guzkami.

Mikroskopowo pobudzenie komórki Ito produkują **kolagen typu I i III**, skutkując rozlanym procesem włóknienia miąższa wątroby. Dochodzi do zaburzenia architektoniki narządu, zmniejszenia ilości czynnego miąższa i powstania:

- **Mostków włóknistych** – włókniste przegrody otaczające wiele sąsiednich zrazików
- **Guzków regeneracyjnych** – różnej wielkości zgrupowania hepatocytów otoczonych przez włókniste pasma. Hepatocyty w guzkach mogą pochodzić z dwóch źródeł: (1) z wcześniej obecnych, długo żyjących hepatocytów oraz (2) z nowo tworzonych hepatocytów zdolnych do replikacji, komórki te są źródłem **proliferacji przewodzików wątrobowych**, obecnych na obwodzie większości guzków w marskości.

14. Patologia wątroby i trzustki

W miąższu wątroby widoczne komórki śródbłonkowe, miofibroblasty i komórki nacieku zapalnego. Dodatkowo można zaobserwować dwa rodzaje martwicy:

- **Martwica kęsowa** – polega na wychodzeniu limfocytów z przestrzeni wrotnych i atakowaniu przylegających hepatocytów, które ulegają martwicy
- **Martwica mostkująca** – polega na tworzeniu mostków wrotno-wrotnych, wrotno-centralnych oraz centralno-centralnych

Dodatkowym barwieniem stosowanym w marskości wątroby jest **van Gieson**.

Obraz kliniczny

Początkowo objawy ogólne – osłabienie, łatwe męczenie, utrata łaknienia, spadek masy ciała, bolesne kurcze mięśni. Następnie rozwijają się objawy **niewydolności wątroby, nadciśnienia wrotnego, encefalopatii wątrobowej** oraz **zastoju żółci** (kumulacja wszystkich objawów na poprzednich stronach). Może dochodzić do zgonu. Do powikłań zaliczamy ryzyko rozwoju **raka wątrobowokomórkowego**.

14.3 Toksyczne i polekowe uszkodzenie wątroby

Wątroba jest głównym narządem, który metabolizuje leki i odtruwą organizm. Wpływ różnorodnych substancji może doprowadzić do jej uszkodzenia.

Przykłady substancji uszkadzających wątrobę	Zmiany morfologiczne
Acetaminofen	Rozlana martwica sfery 3 hepatocytów, piorunująca niewydolność wątroby
Chloropromazyna	Prowadzi do zastoju żółci i osób, których jej metabolizm przebiega wolniej
Halotan	Śmiertelne zapalenie wątroby, powstające drogą immunologiczną
Etanol	Stłuszczenie wielkokropelkowe bez zapalenia lub drobnokropelkowe z zapaleniem wątroby i ciałkami Mallory'ego
Metotreksat	Włóknienie okołowrotne i okołokomórkowe wątroby, marskość
Sulfonamidy	Ziarniniaki nieserowacjące wątroby z komórek nabłonkowych
Chemioterapia	Zarastanie naczyń zatokowych lub żył centralnych
Doustna antykoncepcja	Zespół Budda-Chiariego, gruczolak wątroby
Thorotраст	Rak wątrobowokomórkowy, rak z nabłonka dróg żółciowych, miesak naczyniowy

14.4 Wirusowe zapalenie wątroby (WZW)

Szybko lub długotrwałe rozwijające się zmiany martwiczo-zapalne wątroby, wywołane przez wirusy:

- **Pierwotnie hepatotropowe**
 - Wirusy zapalenia wątroby typu A, B, C, D, E
- **Wtórnie hepatotropowe** – zapalenie wątroby jest jednym z objawów zakażenia uogólnionego
 - EBV
 - CMV
 - HSV-1 i HSV-2
 - Różyczki
 - Ospy wietrznej
 - Wirus ECHO
 - Odry
 - Żółtej gorączki
 - Adenowirusy

14. Patologia wątroby i trzustki

Wirus	WZW-A (HAV)	WZW-B (HBV)	WZW-C (HCV)	WZW-D (HDV)	WZW-E (HEV)
Typ wirusa	Jednoniciowy RNA	Często dwuniciowy DNA	Jednoniciowy RNA	Kolisty zdefektowany jednoniciowy RNA	Jednoniciowy RNA
Klasyfikacja	Hepatowirusy, związane z pikornawirusami	Hepadnawirusy	Flawiwirusy	Cząsteczki wirusa z rodziny <i>Deltaviridae</i>	Hepewirusy
Droga przenoszenia	Fekalno-oralna (zanieczyszczona żywność i woda)	Pozajelitowa, kontakty seksualne, w czasie porodu	Pozajelitowa, donosowe używanie kokainy	Pozajelitowa	Fekalno-oralna
Okres wylegania	2-6 tygodni	4-26 tygodni	2-26 tygodni	Jak HBV	2-8 tygodni
Częstość przewlekania choroby wątroby	Nigdy	10%	80%	5%, gdy koinfekcja z HBV 70%, gdy superinfekcja (gdy nosicielstwo HBV)	Nigdy
Diagnostyka	p/ciała anty-HAV IgM w surowicy	HBsAg lub p/ciała anty-HBcAg	PCR HCV RNA, wykrywanie ELISA p/ciął anty-HCV	p/ciała IgM i IgG, RNA wirusa, HDAG w wątrobie	PCR RNA wirusa, p/ciała klasy IgG i IgM w surowicy

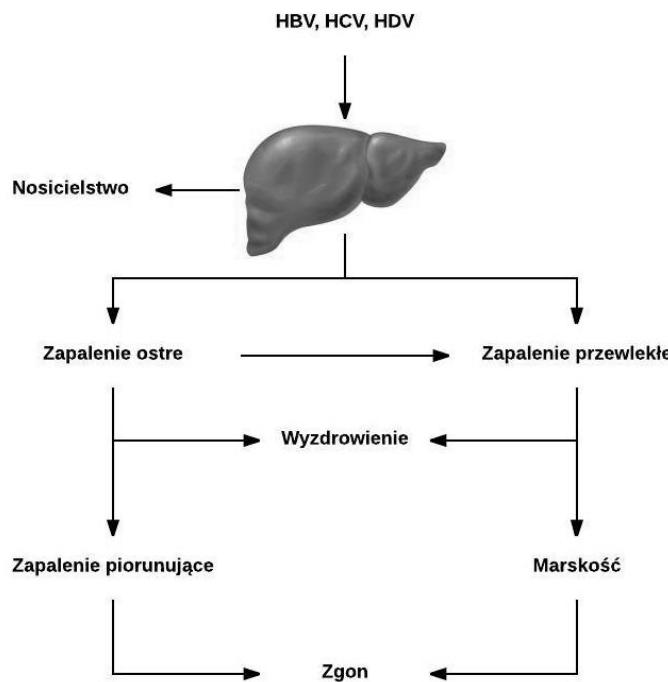
Sposób na zapamiętanie WZW

- Samogłoski (A, E) nie powodują przewlekłego zapalenia wątroby, tylko zapalenie ostre (**AcutE**)
- Spółgłoski (B, C, D) powodują przewlekłe zapalenie wątroby (**Bardzo Długi Czas trwania**)
- Zapalenie wątroby typu B jest przenoszone przez krew (**Blood**), podczas porodu (**Birth**) i przez kontakty seksualne (**Banging**)
- Zapalenie typu C bardzo często (80%) przechodzi w przewlekłe zapalenie (**ChroniC**) i w 20% powoduje marskość wątroby (**Cirrhosis**)
- Zapalenie wątroby typu D jest spowodowane wirusem **Delta**, który ma **Defekt**, bo wymaga koniugacji z HBV
- WZW-E występuje **Endemicznie**, w rejonach równika (**Equator**) i wywołuje **Epidemie**

14.4.1 Zespoły kliniczno-patologiczne WZW

Zakażenie wirusami zapalenia wątroby prowadzi do kilku zespołów objawów klinicznych, takich jak:

- **Stan przewlekłego nosicielstwa** – obecność zakażenia bez objawów klinicznych.
- **Ostre bezobjawowe zakażenie** – obecne jedynie wykładniki serologiczne choroby.
- **Ostre zapalenie wątroby** – przebiegające z żółtaczką lub bez niej.
- **Piorunujące zapalenie wątroby** – nasilona, maszynowa martwica wątroby skutkująca ostrą niewydolnością narządu. Rozwija się u niektórych chorych na WZW typu A, B, D, E (WZW-C tylko w przypadku pacjentów z immunosupresją).
- **Przewlekłe zapalenie wątroby** – może postępować w kierunku marskości.



Ostre zapalenie wątroby

Może być spowodowane przez każdy wirus hepatotropowy. Niezależnie od czynnika etiologicznego ostre zapalenie wątroby dzielimy na 4 fazy:

- Okres wylegania** – szczyt zakaźności występuje pod koniec fazy inkubacji i w początkowych dniach choroby.
- Faza objawowa przedżółtaczkowa** – charakteryzuje się nieswoistymi objawami ogólnoustrojowymi. Po kilku dniach złego samopoczucia pojawia się zmęczenie, nudności, apatia, utrata łaknienia, niewielka gorączka. Rzadziej pojawiają się bóle głowy, mięśni i stawów, dreszcze, wymioty, biegunka oraz tkiliwość w prawym górnym kwadracie brzucha.
- Faza objawowa żółtaczkowa** – razem z pojawieniem się zażółcenia powłok skórnnych inne objawy zaczynają ustępować. Chory oddaje **ciemny mocz, jasny stolec** i odczuwa uogólniony **świąd skóry**. Faza żółtaczkowa występuje zwykle u dorosłych (nie zdarza się u dzieci) zakażonych **HAV**, rzadziej **HBV**, ale **nie występuje w większości przypadków zakażeń HCV**.
- Okres rekonalizacji** – w ciągu kilku tygodni lub miesięcy objawy ustępują.

Następstwa

- Piorunujące zapalenie wątroby**
- Podostra martwica wątroby** – przypadek zapalenia trwający kilka tygodni lub miesięcy, któremu masywnej martwicy towarzyszy rozrost regeneracyjny.

Morfologia

Makroskopowo wątroba powiększona, czerwono podbarwiona, w przypadku zastoju żółci zielonkawa. Gdy dochodzi do masywnej martwicy narząd się obkurcza, pokryty jest pomarszczoną, zbyt obfitą torebką. Rozmieszczenie ognisk martwiczych może być nierównomierne i obejmować całą wątrobę lub tylko poszczególne miejsca.

Mikroskopowo stwierdza się zaburzenie architektury budowy narządu, nacieki zapalne, obrzmienie, pomnożenie komórek Browicza-Kupffera, cholestatę oraz zwydrodnienie, martwicę rozpływną i apoptozę hepatocytów. Rzadko, a właściwie tylko w przypadkach zakażenia **HCV dochodzi do stłuszczenia hepatocytów**. Uszkodzone hepatocyty przybierają dwie główne formy:

14. Patologia wątroby i trzustki

- hepatocyty obrzmiałe (zwydrodnenie balonowate) z bladą cytoplazmą, które pękają i ulegają martwicy (cytolizie). Pozostawiają po sobie puste miejsce, które następnie wypełniane jest włóknami kolagenowymi retikulinowymi.
- hepatocyty ulegające apoptozie – obkurczone, kwasochłonne komórki z fragmentarycznym jądrem. W ich pobliżu są efektorowe komórki T. Gdy zmiany tego typu są w pewnej odległości od przestrzeni wrotnych, określa się je jako **zapalenie zrazikowe**.

Przewlekłe zapalenie wątroby

Schorzenie o charakterze ciągłym lub nawracającym, które trwa dłużej niż 6 miesięcy, przebiega z objawami klinicznymi lub stwierdzane są tylko wykładniki biochemiczne czy serologiczne. Ze względu na etiologię przewlekłe zapalenia wątroby dzielimy na:

- **wirusowe (HBV, HCV – najczęściej, HDV)**
- **autoimmunologiczne**
- **polekowe**
- **alkoholowe**
- **metaboliczne (choroba Wilsona i niedobór α_1 -antytrypsyny)**

Przebieg kliniczny

Zależy od dynamiki włóknienia, które prowadzi do marskości. Początkowo choroba może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszym objawem jest uczucie zmęczenia, rzadziej złe samopoczucie, utrata apetytu, łagodna żółtaczka, rumień dłoniowy, pajęczki naczyniowe, hepatomegalia i tkliwość wątroby. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się wydłużenie czasu protrombinowego, hiper- γ -globulinemię, hiperbilirubinemię, krioglobulinemię (u zakażonych HCV) i nieznaczny wzrost fosfatazy zasadowej. U niektórych pacjentów z zapaleniem wątroby typu C może dojść do samoistnej remisji.

Powikłania

Dzielimy na wątrobowe i pozawątrobowe.

- **Wątrobowe** – główne przyczyny zgonów chorych na przewlekłe zapalenie wątroby:
 - marskość pozapalna wątroby
 - encefalopatia wątrobową
 - nadciśnienie wrotne (krwotoki z żyłaków przełyku)
 - rak wątrobowokomórkowy
- **Pozawątrobowe** – w przypadku zakażenia wirusem HBV lub HCV może dojść do chorób kompleksów immunologicznych:
 - guzkowe zapalenie tętnic (PAN)
 - leukoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych
 - kłębuszkowe zapalenie nerek
 - polimialgia reumatyczna

Morfologia

W większości zmian są wspólne z ostrym zapaleniem wątroby, niekiedy bardziej nasisione. Do zaburzeń architektonicznych niewystępujących w ostrym zapaleniu zaliczamy:

- nasisione nacieki z komórek jednojądrowych w przestrzeniach bramno-żółciowych
- przy zakażeniu **HBV** hepatocyty przybierają wygląd **matowego szkła** – zawierają równomiernie rozproszoną, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę oraz duże wtręty cytoplazmatyczne zbudowane z HBsAg (antygien otoczkowy wirusa)
- przy zakażeniu **HCV** obecne **stłuszczenie hepatocytów** (wynik zaburzeń metabolizmu lipidów), **nacieki limfocytarne** w przestrzeniach wrotnych (niekiedy z wytworzeniem grudek chłonnych) oraz **uszkodzenie przewodów żółciowych**

14. Patologia wątroby i trzustki

14.5 Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW)

Przewlekła choroba wątroby o **nieznanej etiologii**, która:

- występuje głównie u kobiet, najczęściej w okresie pokwitania lub między 40 a 60 r.ż.
- nie posiada markerów serologicznych zakażenia wirusowego
- cechuje się wzrostem stężenia IgG w surowicy krwi
- posiada wysokie mianem autoprzeciwciał (prawdopodobnie są tylko markerami choroby i nie uczestniczą w patogenezie)
 - ANA (przeciwjądrowe)
 - przeciw komórkom mięśniowym gładkim (SMA)
 - przeciwko antygenom mikrosomalnym komórek wątroby i nerek
 - przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątroby i trzustki
- występuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi (zespół Sjögrena, RZS, *colitis ulcerosa*)

Patogenez

Głównymi komórkami efektorowymi, które uszkadzają hepatocyty są limfocyty pomocnicze CD4+.

Morfologia

AZW w obrazie histologicznym bardzo przypomina WZW, jednakże różni się przedziałem czasowym rozwoju zmian histologicznych. W WZW włóknienie jest następstwem powolnego uszkodzenia, natomiast w AZW **bliznowacenie rozwija się gwałtownie**. W obrazie mikroskopowym obserwujemy:

- **rozśieraną, zlewną martwicę hepatocytów,**
- intensywne zapalenie z bliznowaceniem (nacieki zapalne obfitują w **komórki plazmatyczne**),
- „**wypaloną marskość**” związaną z niewielkim uszkodzeniem, a także mało nasilonym zapaleniem.

Przebieg kliniczny

Może przebiegać całkowicie bezobjawowo albo z objawami ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby. U 25% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się marskość wątroby i jej powikłania. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest **znużenie**, rzadziej nasilona żółtaczka.

14.6 Alkoholowe i niealkoholowe zapalenie wątroby ze stłuszczeniem

Alkoholowa choroba wątroby

Choroba spowodowana jest nadmiernym piciem alkoholu. Głównym szlakiem metabolizmu etanolu w wątrobie jest jego utlenienie do kwasu octowego. Podczas tego procesu powstaje toksyczny metabolit pośredni – **aldehyd octowy**. Uszkodzenie wątroby rozwija się etapowo:

1. **Alkoholowe stłuszczenie wątroby** – przewlekłe uszkodzenie wątroby z nagromadzeniem kropli tłuszczy w hepatocytach. Jest spowodowane: (1) nadmiarem NADH, co sprawia, że substraty, które miały być katalizowane, nie rozpadają się i dochodzi do syntezy lipidów, (2) zaburzeniem syntezy i wydzielania lipoprotein i (3) wzmożonym rozpadem tłuszczów w tkankach obwodowych
2. **Alkoholowe zapalenie wątroby** – zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, jego powstanie może być związane z działaniem:
 - a. aldehydu octowego – peroksydacja lipidów i zaburzenie budowy cytoszkieletu i błon
 - b. alkoholu – bezpośrednio wpływa na destrukcję cytoszkieletu (**ciążka Mallory'ego-Denka**), funkcję mitochondriów i płynność błon
 - c. wolnych rodników tlenowych – powstają w trakcie utleniania alkoholu. Prowadzą do zniszczenia błon i białek komórkowych.
 - d. działaniem cytokin (TNF, IL-1, IL-6, IL-8)
3. **Alkoholowa marskość wątroby**

Poszczególne stadia nie są od siebie odgraniczone i niekiedy występują równocześnie.

Poradnik studenta

Za „bezpieczną” tygodniową dawkę alkoholu, pod względem chorób wątroby, u osób zdrowych uznaje się:

- dla mężczyzn 21 porcji po 8g (co odpowiada ~4L piwa, ~1,75L wina, ~0,5L wódki)
- dla kobiet od 7 do 14 porcji po 8g (~1,4–2,7L piwa, ~0,6–1,2L wina, 0,1–0,3L wódki)

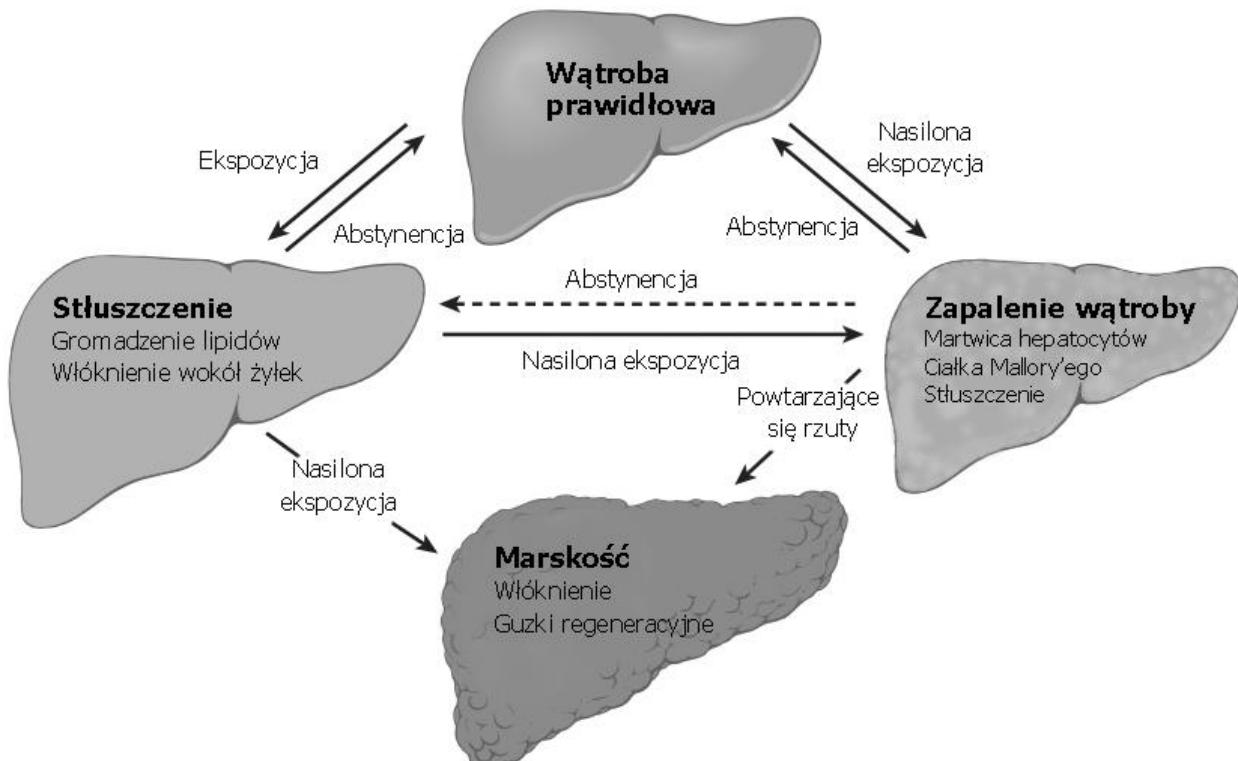
Za różnicę odpowiada predyspozycja genetyczna.

Morfologia

- **Stłuszczenie wątroby** – przy zastosowaniu abstynencji zmiany są całkowicie odwracalne.
 - Makroskopowo – wątroba jest powiększona, żółta, miękka i „tłusta”.
 - Mikroskopowo – w cytoplazmie hepatocytów widoczne wodniczki po wyługowanym tłuszczu (stłuszczenie drobno- lub grubokropelkowe). Widoczne włóknienie wokół żyłek.
- **Alkoholowe zapalenie wątroby**
 - Mikroskopowo cechuje się:
 - zmianami zwydrodneniowymi hepatocytów (wodniczkowe i stłuszczenie)
 - występowaniem **ciałek Mallory'ego**
 - martwicą hepatocytów
 - naciekiem neutrofilowym
 - włóknieniem i postępującą dezorganizacją miąższu

Ciało Mallory'ego – eozynochłonne, nieregularne złogi cytoplazmatyczne zbudowane z włókienek keratynowych i innych białek (filamentów pośrednich). Występują głównie w hepatocytach osób z alkoholowym zapaleniem wątroby (czyli u alkoholików), ale też u chorych z cholestazą, pierwotną marskością wątroby, chorobą Wilsona oraz niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NASH).

- **Alkoholowa marskość wątroby**
 - Makroskopowo – wątroba pomniejszona, brązowa, pokryta licznymi guzkami.
 - Mikroskopowo – marskość drobnoguzkowa, włóknienie i dezorganizacja struktury całego narządu, obecne guzki regeneracyjne, pomiędzy guzkami szerokie pasma tkanki łącznej.



Przebieg kliniczny

▪ Alkoholowe stłuszczenie wątroby

Często przebiega bezobjawowo, niekiedy hepatomegalia, wzrost stężenia bilirubiny oraz fosfatazy zasadowej. Ciężkie upośledzenie czynności wątroby prawie się nie zdarza. Zmiany ulegają regresji przy odstawieniu alkoholu.

▪ Alkoholowe zapalenie wątroby

Mожет rozwijać się kilka tygodni po zaprzestaniu stałego picia. Początek zwykle jest ostry i występuje po epizodzie nadużycia alkoholu. Objawia się uczuciem zmęczenia, nudnością, wymiotami, utratą łaknienia, bólem w okolicy prawego podżebrza, tkliwością i powiększeniem wątroby, wodobrzuszem, żółtaczką i gorączką. Każdy rzut choroby niesie ze sobą ryzyko 10-20% zgonu, a jeżeli rzuty często się powtarzają, to rośnie ryzyko markości wątroby. Zapalenie alkoholowe może się nakładać na istniejącą już marskość.

▪ Alkoholowa marskość wątroby

Niczym nie różni się od marskości o innej etiologii.

Do powikłań zaliczamy niewydolność wątroby, masywne krwotoki z przewodu pokarmowego, towarzyszące zakażenia i zwiększone ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)

NASH jest przewlekłym i postępującym zapaleniem wątroby występującym u osób **niepijących alkoholu**. W obrazie histopatologicznym i klinicznym bardzo przypomina alkoholowe zapalenie wątroby.

Patogeneza

NASH stanowi zespół metaboliczny, który może zostać spowodowany wieloma czynnikami, np. poprzez:

• Zaburzenia przemiany materii i czynniki żywieniowe – najczęstsze przyczyny NASH

- Otyłość – obładowane lipidami hepatocyty są wrażliwe na działanie produktów peroksydacji lipidów oraz cytokin, powstały w wyniku stresu oksydacyjnego. Dochodzi do uszkodzenia błon cytoplazmatycznych oraz mitochondrialnych, co stymuluje apoptozę.
- Cukrzyca – patomechanizm stłuszczenia wątroby w cukrzycy wiąże się z:
 - zaburzeniem utleniania KT (kwasów tłuszczowych)
 - wzrostem syntezy i pobierania KT
 - spadkiem wydzielania cholesterolu z VLDL
- Dyslipidemie

• Wrodzone zaburzenia metabolizmu

- Abetalipoproteinemia
- Choroby spichrzeniowe (zespół Taya-Sachsa, Niemann-Picka, choroba Wilsona, hemochromatoza, glikogenozy)

• Choroby infekcyjne

- WZW-C, WZW-D

• Powikłania ciążowe

- Ostre stłuszczenie wątroby
- Rzucawka

• Substancje hepatotoksyczne (leki i toksyny)

Przebieg kliniczny

Zwykle bez objawów, niekiedy zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, dyskomfort w prawym podżebrzu. Chorobę zwykle rozpoznaje się przypadkowo podczas badania USG lub badania poziomu enzymów wątrobowych (podwyższony ALAT i ASPAT). Choroba rzadko ulega progresji do marskości. Do powikłań zaliczamy: kryptogenną marskość wątroby, chorobę wieńcową i raka wątroby.

14.7 Choroby wątroby z zastojem żółci

Pierwotna marskość żółciowa (PBC)

Przewlekła, postępująca i czasami śmiertelna choroba wątroby wynikająca z zastoju żółci. Główną zmianą w tej chorobie jest **nieropne zapalenie z niszczeniem małych i średniej wielkości wewnętrzżątrobowych przewodów żółciowych**. Występuje głównie u kobiet, ze szczytem zachorowań w 40-50 roku życia.

Patogeneza

Nie jest do końca poznana. U 90% osób z PBC można wykryć wysokie miana **autoprzeciwciał przeciwko mitochondrialnym kwaśnym dehydrogenazom**. Prawdopodobnie jest to spowodowane nadmierną ekspozycją na ksenobiotyki – modyfikują białka mitochondrialne, co aktywuje odpowiedź immunologiczną. Celem ataku immunologicznego stają się wewnętrzżątrobowe przewody żółciowe.

Morfologia

Choroba charakteryzuje się:

- **nieropnym uszkodzeniem przewodów żółciowych** przez jednojadrzasty naciek zapalny,
- **zwyrodnieniem pierzastym hepatocytów** – obecność balonowatych komórek wypełnionych żółcią, powikłanie zastoju żółci,
- **proliferacją przewodzików żółciowych** – wskutek zniszczenia przewodów żółciowych
- zapaleniem i martwicą okołowrotnego miąższa wątroby,
- **włóknieniem mostkującym wrotno-wrotnym**, aż do rozwoju marskości.
- **hepatomegalią**

Przebieg kliniczny

Początek jest skryty. Rozpoznanie zazwyczaj stawia się na podstawie wykrycia w surowicy przeciwciał przeciwmitochondrialnych i typowych zmian w biopsji. Często pierwszym objawem jest **świąd całego ciała**. W zaawansowanych przypadkach dołączają objawy i powikłania marskości wątroby (nadciśnienie wrotne, krwawienia z żyłaków, encefalopatia wątrobową). PBC może współwystępować z zespołem Sjögrena, sklerodermią, zapaleniem tarczycy, RZS, zespołem Raynauda i chorobą trzewną.

Leczenie polega na podaniu kwasu ursodeoksykoloowego.

Wtórna marskość żółciowa

Powstaje w wyniku przedłużonego zwężenia zewnątrzżątrobowych dróg żółciowych. Najczęstszymi przyczynami są kamica żółciowa, nowotwory dróg żółciowych i głowy trzustki, mukowiscydoza oraz pooperacyjne zwężenia dróg żółciowych.

Patogeneza

Niedrożność dróg żółciowych zewnątrzżątrobowych → wzrost ciśnienia w przewodzikach żółciowych → uszkodzenie przewodzików żółciowych → zapalenie w przestrzeniach bramno-żółciowych → włóknienie przestrzeni bramno-żółciowych → marskość

Morfologia

Marska wątroba ma kolor zielonkawy, jest twarda a na przekrojach drobnoziarnista.

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych (PSC)

Przewlekłe schorzenie z zastojem żółci, charakteryzujące się uszkodzeniem wewnętrz- i zewnątrzżątrobowych dróg żółciowych. Występuje częściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowań między 30 a 50 rokiem życia. **Bardzo często współwystępuje z colitis ulcerosa** (70% przypadków).

14. Patologia wątroby i trzustki

Patogeneza

Nie jest znana. Przypuszcza się, że choroba wywołana jest mechanizmem immunologicznym. U większości chorych w surowicy krwi występują autoprzeciwciała pANCA.

Morfologia

Makroskopowo zmiany w przewodach występują ogniskowo, **endoskopowa cholangiografia** oraz **rezonans magnetyczny** (raczej do rozpoznania nie używa się biopsji wątroby), ujawniają charakterystyczne „paciorki” w zajętych odcinkach dróg żółciowych, wskutek naprzemienne występujących przewężen, odcinków o prawidłowej średnicy i poszerzeń.

Mikroskopowo widoczny naciek zapalny limfocytowy w przestrzeniach wrotnych oraz ścianach przewodów żółciowych. Zmiany w PSC są różne dla poszczególnych części drzewa dróg żółciowych:

- **drogi zewnątrzwątrobowe i duże przewody wewnątrzwątrobowe** – przewlekłe zapalenie przypominające ostry rzut *colitis ulcerosa*. Objęte zapaleniem, obrzękiem lub postępującym bliznowacieniem obszary są przyczyną **zwężeń dużych przewodów żółciowych**,
- **mniejsze przewody żółciowe** – mniej zmian zapalnych, za to dominuje **koncentryczne włóknienie** o układzie „**tupin cebuli**” okrężnie otaczających zanikające światła przewodów. Z czasem dochodzi do ich zarośnięcia, z pozostawieniem litej i **powrózkowej blizny**.

W odpowiedzi na utratę przewodów, podobnie jak w pierwotnej marskości żółciowej, obserwujemy **proliferację przewodzików żółciowych, włóknienie wrotno-wrotnego i marskość**.

Przebieg kliniczny

Choroba w 15-45% przypadków przebiega bezobjawowo, wtedy jedynym wyznacznikiem choroby jest podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej. U innych chorych objawy pojawiają się nagle i są związane z ostрыm zapaleniem dróg żółciowych wywołanych zakażeniem, które jest powikłaniem bezobjawowego wcześniej zwężenia. Do objawów zaliczamy: zmęczenie, świad skórę, spadek masy ciała, nawracające epizody żółtaczki, gorączki i bólu w okolicy podżebrowej prawej. W stadium zaawansowanym mogą wystąpić objawy marskości wątroby. **W PSC wzrasta ryzyko rozwoju raka z nabłonka dróg żółciowych.**

14.8 Choroby metaboliczne manifestujące się w wątrobie

Hemochromatoza

Ogólnoustrojowa choroba spowodowana nadmiernym gromadzeniem żelaza. Wyróżniamy:

- **hemochromatozę pierwotną** – uwarunkowana genetycznie, najczęściej mutacja genu HFE.
- **syderozy wtórne** – wtórne zespoły przeładowania żelazem, np.:
 - niedokrwistość hemolityczna i syderoblastyczna,
 - wielokrotne przetaczanie krwi,
 - choroby z nieefektywną erytropoezą (β -talasemie, zespoły mielodysplastyczne),
 - przewlekłe choroby wątroby (WZW-B, WZW-C, alkoholowa marskość wątroby, NASH),
 - zwiększone pobieranie żelaza

Patogeneza

Ekspresja zmutowanego genu *HFE* na enterocytach jelita cienkiego prowadzi do nieprawidłowej, zwiększonej absorpcji żelaza i wiązania go z **transferyną** (głównym białkiem transportującym żelazo we krwi). *HFE* oddziałuje również na inne białka, szczególnie na **hepcydynę**, obniżając jej poziom we krwi.

Fizjologicznie obniża ona napływ żelaza z jelit i makrofagów do krwi oraz hamuje absorpcje żelaza.

Objawy hemochromatozy pojawiają się zwykle, gdy ilość zgromadzonego żelaza wynosi ponad 20 g.

Nadmiar żelaza jest bardzo toksyczny dla tkanek w jednym z następujących mechanizmów:

- peroksydacji lipidów w wyniku katalizowanej żelazem reakcji z wolnymi rodnikami,
- pobudzenia tworzenia kolagenu,
- bezpośredniej interakcji żelaza z DNA.

Morfologia

Zmiany morfologiczne we wrodzonej hemosyderozie stanowią odpowiedź na **odkładanie się hemosyderyny** w różnych narządach. Barwieniem dodatkowym, wybarwiającym zlogi żelaza jest **błękitt pruski**. W tabeli poniżej uszeregowano zajmowane narządy od najczęstszego do najrzadszego.

Narząd	Zmiany morfologiczne i objawy kliniczne
Wątroba	Odkładanie żelaza w hepatocytach pod postacią złotożółtych ziarnistości hemosyderyny , w przewodach żółciowych oraz komórkach Browicza-Kupffera. Brak wykładników zapalenia, gdyż żelazo dla wątroby jest bezpośrednio toksyczne. Dochodzi do włóknienia mięsza wątroby → marskość . Wątroba jest ciemnobrązowa, twarda i powiększona (hepatomegalia).
Trzustka	Odkładanie żelaza w komórkach zrazikowych i komórkach wysp → rozlane włóknienie śródmiąższowe → zanik i zniszczenie części zewnętrz- oraz wewnętrzwydzielniczej trzustki → zaburzenia stężenia glukozy / jawnego cukrzycy .
Mięsień sercowy	Odkładanie hemosyderyny we włóknach mięśnia sercowego (brązowe zabarwienie serca) → rozlane włóknienie śródmiąższowe → kardiomiopatia, arytmie
Gruczoły (przysadka, nadnercza, tarczyca)	Odkładanie hemosyderyny w korze nadnerczy → ↓ wydzielania hormonów kory nadnerczej → ↑ACTH → ↑produkcji melaniny → ciemne zabarwienie skóry
Skóra	Odkładanie hemosyderyny w makrofagach i fibroblastach skóry → ciemne zabarwienie skóry
Stawy	Odkładanie żelaza w błonie maziowej skóry → zapalenie stawów
Jądra	Ulegają pomniejszeniu i zanikowi, zwykle nie są przebarwione → utrata popędu płciowego, impotencja

Przebieg kliniczny

Hemochromatoza pierwotna najczęściej występuje u mężczyzn w 5.-6. dekadzie życia (kobiety tracą żelazo w czasie miesiączki i w okresie ciąży) i jest chorobą dziedziczoną autosomalnie recesywnie.

Do triady najczęstszych objawów zaliczamy (pozostałe podane w tabeli):

- **drobnoguzkową marskość wątroby** (wszyscy chorzy)
- **cukrzycę** (75-80%)
- **ciemne zabarwienie skóry** (75-80%).

Zgon wynika z rozwoju **marskości, raka wątroby lub niewydolności serca**.

Choroba Wilsona

Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, związana z **nadmiernym gromadzeniem miedzi w tkankach**, głównie w wątrobie, mózgu, nerkach, gałce ocznej, kościach, stawach i przytarczycach, co prowadzi do ich uszkodzenia.

Patogeneza

Związana jest z mutacją genu *ATP7B*, kodującego ATP-zależne białko transportujące jony metali w obrębie błon hepatocytów. Bez aktywności tego genu, miedź nie może być wiązana z apoceruloplazminą i wydalona do żółci, a jest to **główna metoda usuwania miedzi z ustroju**. Dlatego miedź stopniowo gromadzi się w wątrobie, powodując jej toksyczne uszkodzenie w trójfazowym mechanizmie:

1. promowanie tworzenia wolnych rodników tlenowych,
2. wiązanie z grupami sulfohydrylowymi białek komórkowych,
3. przemieszczanie innych metali z metaloenzymów wątrobowych.

Przebieg kliniczny

Najczęściej manifestuje się ostrymi lub przewlekłymi chorobami wątroby, zmianami w zachowaniu, psychozami, cechami choroby Parkinsona oraz pierścieniami Kaysera-Fleischera (zielonkawe lub brązowe złogi miedzi w rogówce). **Rzadko dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego.**

Za rozpoznaniem choroby przemawia obecność pierścieni ocznych oraz wzrost stężenia miedzi we krwi z jednoczesnym spadkiem stężenia ceruloplazminy.

Niedobór α1-antytrypsyny (AAT)

Choroba dziedziczona autosomalnie recessywnie, z charakterystycznym obniżonym stężeniem w surowicy białka, które jest inhibitorem proteaz (zwłaszcza elastazy uwalnianej z neutrofilów nacieku zapalnego).

Patogeneza

Mutacja genu AAT lub genotyp PiZZ. Niedobór AAT prowadzi do:

- **rozedmy płuc** – wskutek zwiększonej aktywności elastazy
- **marskości wątroby** – spowodowana gromadzeniem nieprawidłowo sfałdowanego AAT

Przebieg kliniczny

Przebieg może dugo być bezobjawowy, aż do rozwoju objawów związanych z zastojem żółci, przewlekłymi zapaleniami wątroby, marskością lub chorobami płuc. Występuje zwiększa predyspozycja rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Leczenie polega na przeszczepieniu wątroby.

14.9 Zaburzenia krążenia w wątrobie

Rodzaj	Przyczyny i morfologia zmian	Obraz kliniczny
Zaburzenie napływu krwi do wątroby	<p>Zaburzenie napływu krwi tętnicą wątrobową (zakrzep, zator, ucisk nowotworu)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Martwica i zawał wątroby (rzadko z powodu podwójnego unaczynienia) <p>Zakrzepica żyły wrotnej (ropne zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, zabiegi operacyjne, nacieki nowotworowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zawał Zahna – dobrze odgraniczone ognisko barwy wiśniowoniebieskiej, zanik i brak zmian martwiczych hepatocytów, nasilone przekrwienie, poszerzenie naczyń zatokowych. 	Ból brzucha, żylaki przełyku, splenomegalia, przekrwienie jelit, wodobrzusze
Zaburzenie przepływu wewnętrz wątroby	<p>Marskość (zmiany typowe dla marskości)</p> <p>Zamknięcie sinusoidów (anemia sierpowata, DIC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Martwica miąższu wątroby, naczynia zatokowe zatkane przez wadliwe krwinki oraz zakrzepy. <p>Niewydolność krążenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przekrwienie bierne i martwica środkowej strefy zrazika, wątroba muszkatołowa, włóknienie 	Wodobrzusze, żylaki przełyku, hepatomegalia, ↑ aminotransferaz rzucawka
Zaburzenie odpływu krwi z wątroby	<p>Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wątroba obrzmała, czerwonofioletowa, o napiętej torebce, widoczne przekrwienie środkowych zrazików oraz martwica, niekiedy rozwija się włóknienie. W świetle żył obecne zakrzepy. <p>Zespół zamknięcia naczyń zatokowych (choroba weno-okluzyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uszkodzenie i oddzielanie kk. śródłonkowych naczyń zatokowych, włóknienie końcowych odcinków żył wątrobowych 	Wodobrzusze, hepatomegalia ból brzucha ↑ aminotransferaz Żółtaczka

14.10 Zmiany guzopodobne i nowotwory wątroby

1. Nienowotworowe guzowate zmiany wątroby

- a.Ogniskowy rozrost guzkowy
- b.Rozrost guzkowy regeneracyjny

2. Nowotwory łagodne

- a.Naczyniak krwionośny jamisty – **najczęstszy nowotwór łagodny wątroby**
- b.Gruczolak wątrobowokomórkowy
- c. Gruczolak z przewodów żółciowych

3. Nowotwory złośliwe

- a.Rak wątrobowokomórkowy (!)
- b.Rak z nabłonka przewodów żółciowych (!)
- c. Naczyniakomięsak – związany z ekspozycją na winyl i arsen
- d.Hepatoblastoma / wątrobiak płodowy
- e.Nowotwory przerzutowe – każdy nowotwór złośliwy może dawać przerzuty do wątroby, najczęściej raki przewodu pokarmowego (żołądka, jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, trzustki), płuc, sutka i nerki. **Przerzuty stanowią najczęstsze nowotwory wątroby.**

Ogniskowy rozrost guzkowy

Dobrze odgraniczona zmiana, o średnicy do kilkunastu cm, stwierdzana najczęściej u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Występuje zwykle bez żadnych innych towarzyszących zmian. W obrazie histologicznym stwierdza się hepatocyty tworzące guzki otoczone tkanką włóknistą, z centralnie zlokalizowaną blizną. Zmiana nie niesie ze sobą ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego, ale może powodować objawy związane z uciskiem na torebkę wątroby.

Naczyniak krwionośny jamisty wątroby

Naczyniaki jamiste stanowią najczęstszy nowotwór łagodny wątroby. Są to dobrze odgraniczone zmiany zbudowane z dużych, poszerzonych kanałów naczyniowych wysłanych śródbłonkiem. Tworzą odosobnione, czerwononiebieskie miękkie guzki, zwykle poniżej 2cm średnicy. Lokalizują się często bezpośrednio pod torebką narządu. Można je łatwo pomylić z chorobą przerzutową. Zmiany nie ulegają samoistnej regresji, z czasem mogą włóknieć lub wapnić. Częściej chorują kobiety.

Gruczolak wątrobowokomórkowy

Nowotwór łagodny wywodzący się z hepatocytów, który najczęściej występuje u młodych kobiet, przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne (cofa się po ich odstawieniu).

Patogeneza

Gruczolaki mogą powstać w wyniku:

- mutacji genów *HNF1A* lub *CYP1B1* – niskie ryzyko zezłośliwienia, częściej u kobiet, związane z doustną antykoncepcją
- **mutacji aktywującej β-kateninę – wysokie ryzyko zezłośliwienia**, częściej u mężczyzn, związane ze sterydami anabolicznymi i NASH
- zmian o fenotypie zapalnym (\uparrow ekspresji w komórkach guza białek ostrej fazy), częściej u kobiet, związane z otyłośćią i alkoholowym stłuszczeniem wątroby

Morfologia

Guzy są dobrze odgraniczone, nieotorebkowane, żółtobrązowe i mogą osiągać 30 cm średnicy. Lokalizują się pod torebką wątroby. Mikroskopowo widać sznury i wyspy komórek podobnych do prawidłowych hepatocytów. Ciąża wiąże się z ryzykiem pęknięcia gruczolaka i wystąpienia krwotoku do otrzewnej.

Rak wątrobowokomórkowy (!)

Najczęstszy pierwotny nowotwór złośliwy wątroby, który częściej występuje u mężczyzn.

Epidemiologia

Częstość występowania raka wątroby jest bardzo zróżnicowana pod względem geograficznym. Różnice te wynikają z różnic pomiędzy danymi regionami w stylu i jakością życia oraz częstością występowania chorób wątroby.

Cecha	Niska zapadalność	Wysoka zapadalność
Obszar geograficzny	Ameryka Północna, Europa	Korea, Tajwan, Mozambik, Chiny
Zachorowalność	2-4/100 000	36/100 000
Płeć	M:K = 3:1	M:K = 8:1
Współistnienie marskości	90% przypadków	50% przypadków
Średnia wieku	>60 lat	20-40 lat

Patogeneza

Do czynników predysponujących raka wątrobowokomórkowego zaliczamy:

- zakażenie HBV, HCV
- przewlekły alkoholizm i marskość alkoholową
- zanieczyszczenia pożywienia aflatoksynami
- stłuszczenie wątroby
- hemochromatozę
- niedobór α1-antytrypsyny
- wrodzoną tyrozynemię
- obecność zaburzeń chromosomalnych, niestabilność genomu (mutacje genu β-kateniny i TP53)

Do zmian prekursorowych raka wątrobowokomórkowego zaliczamy **zmiany komórkowe lub guzkowe w przewlekłych chorobach wątroby**:

- dysplazja hepatocytów – występuje w procesach zapalnych wątroby. Wyróżniamy dwie formy dysplazji komórek wątroby:
 - **zmiany zbudowane z dużych komórek** tworzą rozsiane, większe od prawidłowych hepatocytów, komórki z polimorficznym jądrem. **Komórki te nie są uważane za etap transformacji złośliwej**, a za marker histologiczny wynikający z uszkodzenia wątroby, który predysponuje inne hepatocyty do transformacji nowotworowej.
 - **zmiany z małych komórek** charakteryzują się hepatocytami mniejszymi niż prawidłowe, które mają hiperchromatyczne, owalne jądra o prawidłowej wielkości. Zmiany mogą lokalizować się w każdej części zrazika i tworzyć skupiska (guzki). Ta forma dysplazji jest uznawana za **stan przedrakowy**.
- guzki dysplastyczne – **główna droga rozwoju raka wątrobowokomórkowego** w przewlekłym zapaleniu wątroby. Guzki te mogą wywodzić się z dojrzałych hepatocytów lub komórek progenitorowych. W marskości wyróżniają się większymi rozmiarami (1-2 cm średnicy). Stanowią one rozrost nowotworowy, który zajmuje sąsiadujące zraziki. W zmianach tego typu istnieje **wysokie ryzyko transformacji nowotworowej**.
- niekiedy też gruczolaki wątrobowokomórkowe, ale bardzo rzadko złośliwieją

Marskość wątroby nie jest uznawana za stan przedrakowy, ponieważ oba te procesy zachodzą zazwyczaj równocześnie przez lata, a nie wynikają jeden z drugiego.

Morfologia

Makroskopowo objawia się jako:

- jednoogniskowy, zwykle duży guz
- wieloogniskowy nowotwór składający się z guzów różnej wielkości
- raki rozległe inwazyjne, które szeroko naciekają miąższ i czasem zajmują cały narząd

Są to słabo odgraniczone guzy o barwie żółtobiałej, z obszarami zabarwionymi żółcią oraz ogniskami krvotoków lub martwicy. **Rak wątrobowokomórkowy ma dużą skłonność naciekania naczyń**, wrasta do żyły wrotnej (powodując blokadę krążenia wrotnego) lub do żyły głównej dolnej i tą drogą może sięgać nawet prawej połowy serca.

Mikroskopowo rak wątrobowokomórkowy charakteryzuje się różnorodnym stopniem dojrzałości komórek:

- formy o wysokim stopniu dojrzałości – hepatocyty formują beleczki, sznury i struktury gruczołowe oraz są zdolne do produkcji żółci. W cytoplazmie komórek czasami możemy stwierdzić żółć, lipidy, glikogen oraz kwasochłonne ciałka wewnętrzne. Komórki rakowe wykazują dodatni odczyn na obecność AFP i z przeciwciałem HepPar1.
- formy o niskim stopniu dojrzałości – zbudowane są z olbrzymich i anaplastycznych komórek wielojądrowych. W większości raków wątrobowokomórkowych występuje niewielka ilość zrębów, co tłumaczy ich miękką konsystencję.

Wyróżniającym się wariantem kliniczo-patologicznym raka wątrobowokomórkowego jest **rak włóknisto-błaszkowy**. Występuje z równą częstością u mężczyzn i u kobiet, zwykle między 20 a 40 rokiem życia. Nie ma związku z marskością czy innymi czynnikami rozwoju raka. Tworzy zwykle pojedynczy guz z przenikającymi pasmami tkanki łącznej, powierzchniowo przypominający ogniskowy rozrost guzkowy. Posiada lepsze rokowanie niż inne częściej występujące warianty.

Przebieg kliniczny

Pierwotne raki wątroby mogą przebiegać bezobjawowo. Objawami alarmującymi są:

- ✓ gwałtowne powiększenie wątroby
- ✓ nagłe pogorszenie wodobrzusza
- ✓ pojawienie się krwistego płynu w jamie otrzewnej
- ✓ gorączka
- ✓ bóle brzucha

Nie ma dobrych testów serologicznych dla raka wątrobowokomórkowego. Najczęściej stosowanym markerem jest stężenie **α-fetoproteiny**, lecz jej wzrost obserwujemy w zaawansowanych przypadkach, u połowy pacjentów i w innych chorobach, np. guzie pęcherzyka żółciowego, przewlekłych zapalenach wątroby i marskości. Rokowanie jest niepomyślne.

Rak z nablonka przewodów żółciowych (!)

Są to **gruczolakoraki** występujące głównie u osób między 50 a 70 rokiem życia, które wywodzą się z cholangiocytów wyścielających przewody żółciowe. Mogą lokalizować się w:

- przewodach żółciowych pozawątrobowych – 66% przypadków, **tzw. guzy Klatskina**
- przewodach żółciowych wewnątrzwątrobowych – 33% przypadków

Patogeneza

Do czynników ryzyka zaliczamy:

- zapalenie dróg żółciowych ze stwardnieniem,
- chorobę włóknisto-wielotorbielowatą dróg żółciowych,
- zakażenie przywrami.

Wszystkie wymienione czynniki są przyczyną zastoju żółci i zapalenia, co przypuszczalnie promuje wystąpienie **mutacji** w cholangiocytach (aktywacja onkogenu KRAS i BRAF oraz inaktywacja TP53).

Morfologia

Zmianą prekursorową raka jest wewnątrznabłonkowa neoplasja dróg żółciowych (BIN).

Makroskopowo twarda i ziarnista konsystencja.

Mikroskopowo gruczolakorak zbudowany jest z lepiej lub gorzej uformowanych gruczołów, z charakterystycznym włóknistym zrębem (desmoplazja). W komórkach nie stwierdza się barwników żółciowych oraz szklistych wrętów, natomiast mogą pojawić się duże ilości śluzu. Raki te często przerzucają do narządów poza wątrobą (okoliczne węzły chłonne, płuca, kości, nadnercza) i mogą naciekać okoliczne nerwy.

Przebieg kliniczny

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji nowotworu:

- raki dróg wewnątrzwątrobowych – pojawienie się guza w wątrobie, utrata masy ciała, bóle, jadłowstręt i wysięki w jamie otrzewnej,
- raki dróg pozawątrobowych – żółtaczka, odbarwione stolce, nudności, wymioty, spadek masy ciała (objawy są powikłaniem zamknięcia dróg żółciowych)

14.11 Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego

Kamica żółciowa

Choroba, w której dochodzi do powstawania kamieni w drogach żółciowych. Występuje u około 20% dorosłych, częściej powyżej 40 roku życia.

Patogeneza i morfologia

Cholesterol dzięki agregacji z solami żółciowymi i lecytyną staje się rozpuszczalny w wodzie. Kiedy stężenie cholesterolu przewyższy zdolność żółci do rozpuszczania go, dochodzi do krystalizacji i powstania kamieni. Najczęściej lokalizują się w:

- pęcherzyku żółciowym (najczęściej)
- pęcherzyku żółciowym i przewodach żółciowych
- wyłącznie w przewodach żółciowych wewnętrz- lub zewnętrzwanitrobowych

Złogi w zależności od składu dzieli się na:

1. **kamienie cholesterolowe** – występują tylko w pęcherzyku żółciowym, są pojedyncze lub mnogie, twarde i jasnożółte. W ich patogenezie odgrywają rolę:
 - a. nadmierne wysycenie żółci cholesterolom
 - b. obecność substancji stanowiących jądro krystalizacji kamienia – najczęściej sole wapnia, wokół których gromadzi się cholesterol
 - c. zastój żółci w pęcherzyku żółciowym i nadmierne wydzielanie śluzu przez komórki gruczołowe pęcherzyka
2. **kamienie barwnikowe** – występują zarówno w pęcherzyku, jak i drogach żółciowych. W ich patogenezie główną rolę odgrywa wzrost stężenia bilirubiny niezwiązańej, która trudno rozpuszcza się w żółci. Wyróżniamy kamienie barwnikowe czarne i brązowe.
 - a. **Kamienie czarne** – powstają, gdy żółć jest jałowa. Są zwykle małe oraz liczne i łatwo się kruszą. Zawierają pewnie ilości węglanów i fosforanów wapnia, przez co są nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich.
 - b. **Kamienie brązowe** – występują w zakażonych przewodach żółciowych. Są pojedyncze lub jest ich mało, są miękkie, tłustawe, o konsystencji mydła. Zwykle są liczne, miękkie, czarne (gdy żółć jest jałowa) lub brązowe (w stanach zapalnych dróg żółciowych). Są przepuszczalne dla promieni rentgenowskich.
3. **kamienie mieszane**

Czynniki ryzyka rozwoju kamicy żółciowej

- **Kamienie cholesterolowe**
 - Czynniki demograficzne: mieszkańcy Europy, Ameryk
 - Zaawansowany wiek
 - Płeć żeńska
 - Estrogeny i doustna antykoncepcja – zwiększą pobieranie i syntezę cholesterolu w wątrobie, powodując nadmierne wydalanie cholesterolu do żółci.
 - Ciąża
 - Otyłość i odporność na insulinę
 - Nagły spadek masy ciała
 - Zastój w pęcherzyku żółciowym
 - Wrodzone zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych
 - Dyslipidemie
- **Kamienie barwnikowe**
 - Czynniki demograficzne: Azjaci, częściej na rejonach wiejskich niż miejskich
 - Przewlekła hemoliza (wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej)
 - Anemia sierpowatokrwinkowa
 - Sferocytoza wrodzona
 - Zakażenia dróg żółciowych (np. *E. coli*)
 - Schorzenia przewodu pokarmowego
 - Choroba Leśniowskiego-Crohna
 - Niewydolność trzustki w przebiegu mukowiscydozy

Sposób na zapamiętanie

Do głównych czynników ryzyka **kamicy cholesterolowej** zaliczamy (**zasada 4F**):

- otyłość (**fat**)
- wiek >40 r.ż. (**forty**)
- płeć żeńską (**female**)
- płodność (**fertile**)

Gruba, płodna kobieta po czterdziestce



Obraz kliniczny

70% pacjentów nie ma żadnych objawów przez całe życie. Pozostałe 30% odczuwa:

- **kolkę żółciową** – napadowy ostry ból brzucha, który pojawia się po spożyciu tłustego posiłku, w wyniku wzrostu ciśnienia w pęcherzyku żółciowym po zamknięciu przewodów żółciowych przez złog. Ból zlokalizowany jest w prawym podżebrzu, nadbrzuszu i może promieniować do prawej łopatki. Kolka nawraca co kilka dni, tygodni lub miesięcy.
- nudności i wymioty

Do **powikłań** kamicy żółciowej zaliczamy:

- ✓ zapalenie pęcherzyka żółciowego
- ✓ zapalenie dróg żółciowych → ropnie wątroby i pęcherzyka żółciowego
- ✓ żółtaczkę (kamienie w PZW)
- ✓ perforacja pęcherzyka żółciowego → zapalenie otrzewnej
- ✓ przetoka pęcherzykowo-jelitowa
- ✓ ostre zapalenie trzustki

Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego

W 90% występuje u osób z kamicą pęcherzyka żółciowego i utrudnieniem odpływu żółci wynikającym z lokalizacji kamienia w szycie lub przewodzie pęcherzykowym. Tylko w 10% ma charakter niekamiczy, zwykle w przebiegu ciężkich chorób ogólnoustrojowych, operacji dróg żółciowych, ciężkich oparzeń oraz posocznicy.

Patogeneza

Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego jest skutkiem podrażnienia chemicznego i zapalenia ściany pęcherzyka w warunkach zamknięcia przepływu żółci.

1. Utrudnienie odpływu żółci z pęcherzyka żółciowego
2. Poszerzenie i wzrost ciśnienia w świetle pęcherzyka żółciowego
3. Uwolnienie fosfolipaz przez błonę śluzową – powodują hydrolizę lecytyny żółci do **lizolecytyny**, która działa toksycznie na błonę śluzową
4. Zniszczenie ochronnej warstwy śluzu pokrywającej nabłonek
5. Bezpośrednie działanie soli kwasów żółciowych na ścianę pęcherzyka
6. Uwolnienie prostaglandyn ze ścian pęcherzyka (biorą udział w rozwoju stanu zapalnego)

Morfologia

Makroskopowo pęcherzyk żółciowy jest powiększony i napięty oraz przybiera barwę jasnoczervoną, plamistą lub siną. Jego ściana w następstwie obrzęku i przekrwienia ulega pogrubieniu. W ciężkich przypadkach, gdy rozwija się martwica, ściana ma kolor zielonkawoczarny – tzw. **zgorzelinowe zapalenie pęcherzyka żółciowego**. Powierzchnia błony surowiczej pokryta wysiękiem włóknikowym lub włóknikowo-ropnym. Światło pęcherzyka jest wypełnione żółcią, która może zawierać włóknik, treść ropną oraz krew. Jeżeli wysięk jest prawie w całości z ropy powstaje **ropniak pęcherzyka żółciowego**. Mikroskopowo cechy zapalenia ostrego (obrzek, naciek leukocytarny, przekrwienie, ropnie, zgorzel).

Przebieg kliniczny

Objawy zamknięcia mogą rozwijać się gwałtownie i szybko, co wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Niekiedy jednak objawy mogą być łagodne i przemijać bez konieczności leczenia. Do objawów zaliczamy:

- kolkę żółciową utrzymującą się ponad 6 godzin
- gorączkę i dreszcze
- nudności i wymioty
- silną tkliwość okolicy podżebrowej prawej
- niekiedy wyczuwalny i bolesny pęcherzyk żółciowy
- hiperbilirubinemia sprzężona

Powikłania zapaleń pęcherzyka żółciowego:

- ✓ zakażenia bakteryjne → zapalenie dróg żółciowych i posocznica
- ✓ zgorzel pęcherzyka → perforacja → zapalenie otrzewnej i miejscowe ropnie
- ✓ przetoka (np. pęcherzykowo-jelitowa)

Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego

Rozwija się w następstwie powtarzających się epizodów zapalenia ostrego, albo skrycie. Towarzyszy mu kamera w więcej niż 90% przypadków, a około w 1/3 przypadków w żółci można stwierdzić bakterie jelitowe. Kamienie nie odgrywają zasadniczej roli w patogenezie tego zapalenia. **Inaczej niż w ostrym zapaleniu, zamknięcie odpływu przez kamień nie jest warunkiem koniecznym do powstania zapalenia przewlekłego.** To raczej przesycenie żółci predysponuje do przewlekłego zapalenia i tworzenia kamieni.

Morfologia

Makroskopowo pęcherzyk żółciowy może być pomniejszony, prawidłowej wielkości lub powiększony. Owrzodzenia błony śluzowej występują rzadko. Za cechę wystarczającą do rozpoznania jest obecność kamieni w pęcherzyku, nawet gdy brak objawów ostrego zapalenia.

Mikroskopowo można zaobserwować:

- skąpe przewlekłe nacieki zapalne
- włóknienie
- szkliwienie ścian
- dystroficzne zwapienia tworzące obraz „pęcherzyka porcelanowego”
- kamienie w pęcherzyku

Przebieg kliniczny

Nawracające napady ciągłego bólu w nadbrzuszu lub w prawym górnym kwadracie. Często towarzyszą mu nudności, wymioty i nietolerancja tłustych pokarmów. Powikłania przewlekłego i ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego są identyczne.

14.12 Nowotwory pęcherzyka żółciowego

Rak pęcherzyka żółciowego

Chociaż nie zdarza się często, jest najczęstszym nowotworem złośliwym pęcherzyka żółciowego. Występuje u ludzi starszych, częściej u kobiet.

Patogeneza

Do czynników ryzyka zaliczamy:

- kamicę żółciową (stwierdzana w 90% przypadków raka pęcherzyka żółciowego)
- zakażenie bakteriami ropotwórczymi oraz pasożytami w obrębie pęcherzyka
- torbile dróg żółciowych
- polip pęcherzyka żółciowego

Przewlekły stan zapalny pęcherzyka z kamicą jest uważany za stan przedrakowy.

Morfologia

Większość raków pęcherzyka żółciowego to **gruczolakoraki**. Ich wygląd i budowa zależą od sposobu wzrostu nowotworu:

- egzofityczny – nowotwór rośnie do światła pęcherzyka, tworząc nieregularną, kalafiorowaną masę, która nacieka ścianę leżącą pod nim.
- naciekający – występuje częściej. Stanowi słabo odgraniczony obszar rozlanego pogrubienia i stwardnienia ściany pęcherzyka żółciowego. Guzy mają charakter włóknisty i są bardzo twardy.

Do innych rodzajów nowotworów pęcherzyka żółciowego zaliczamy raki płaskonabłonkowe oraz gruczołowo-płaskonabłonkowe i guzy neuroendokrynnne, lecz występują one bardzo rzadko. Nowotwory pęcherzyka bardzo często bezpośrednio naciekają wątrobę, przewody żółciowe i węzły chłonne wnęki wątroby.

Przebieg kliniczny

Objawy są niecharakterystyczne i występują zwykle późno (często rozpoznawane już w stadium nieoperacyjnym), najczęściej ból okolicy podżebrowej prawej (promieniujący do kręgosłupa i prawej łopatki), żółtaczka, jadłowstręt, nudności, wymioty i spadek masy ciała. Rokowanie niepomyślne (średni czas przeżycia 6 miesięcy).

14.13 Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki

Ostre zapalenie trzustki (OZT)

Ostry stan zapalny związany z przedwczesną aktywacją proenzymów trzustkowych (głównie trypsyny) i różnego stopnia uszkodzeniem trzustki, sąsiadujących tkanek i niekiedy odległych narządów.

Patogeneza

Czynniki	Przyczyny OZT (podkreślono najczęstsze)
Metaboliczne	<u>Alkoholizm</u> Hiperlipoproteinemia Hiperkalcemia Leki
Genetyczne	Mutacje genu <i>PRSS1</i> i <i>SPINK1</i> Mukowiscydoza
Mechaniczne	<u>Kamica żółciowa</u> Urazy mechaniczne Uszkodzenia jatrogenne
Naczyniowe	Wstrząs Zator miażdżycowy Zapalenia naczyń (guzkowe zapalenie tętnic – PAN)
Zakaźne	Wirusy: świniki, <i>Coxsackie</i> , HIV, CMV Pasożyty: glistnica

Idiopatyczne ostre zapalenie trzustki – OZT o nieznanej etiologii, stanowi 10% przypadków choroby.

Patogeneza OZT polega na **samostrawieniu mas trzustki przez nieprawidłowo aktywowane enzymy trzustkowe**. Fizjologicznie enzymy wydzielane są w nieaktywnej postaci (zymogenu), a żeby zostały zaktywizowane muszą być enzymatycznie pocięte. **Krytycznym zdarzeniem patogenezy OZT jest przedwczesna aktywacja trypsyny**. Może ona:

- sama się aktywować
- aktywować inne enzymy (np. fosfolipazy i elastazy), które mogą brać udział w procesie samostrawienia
- przekształcać prekallikreinę w jej aktywną postać, włączając tym samym system kinin
- aktywować czynnik XII (czynnik Hagemana) – uruchamia układy krzepnięcia i komponentu.

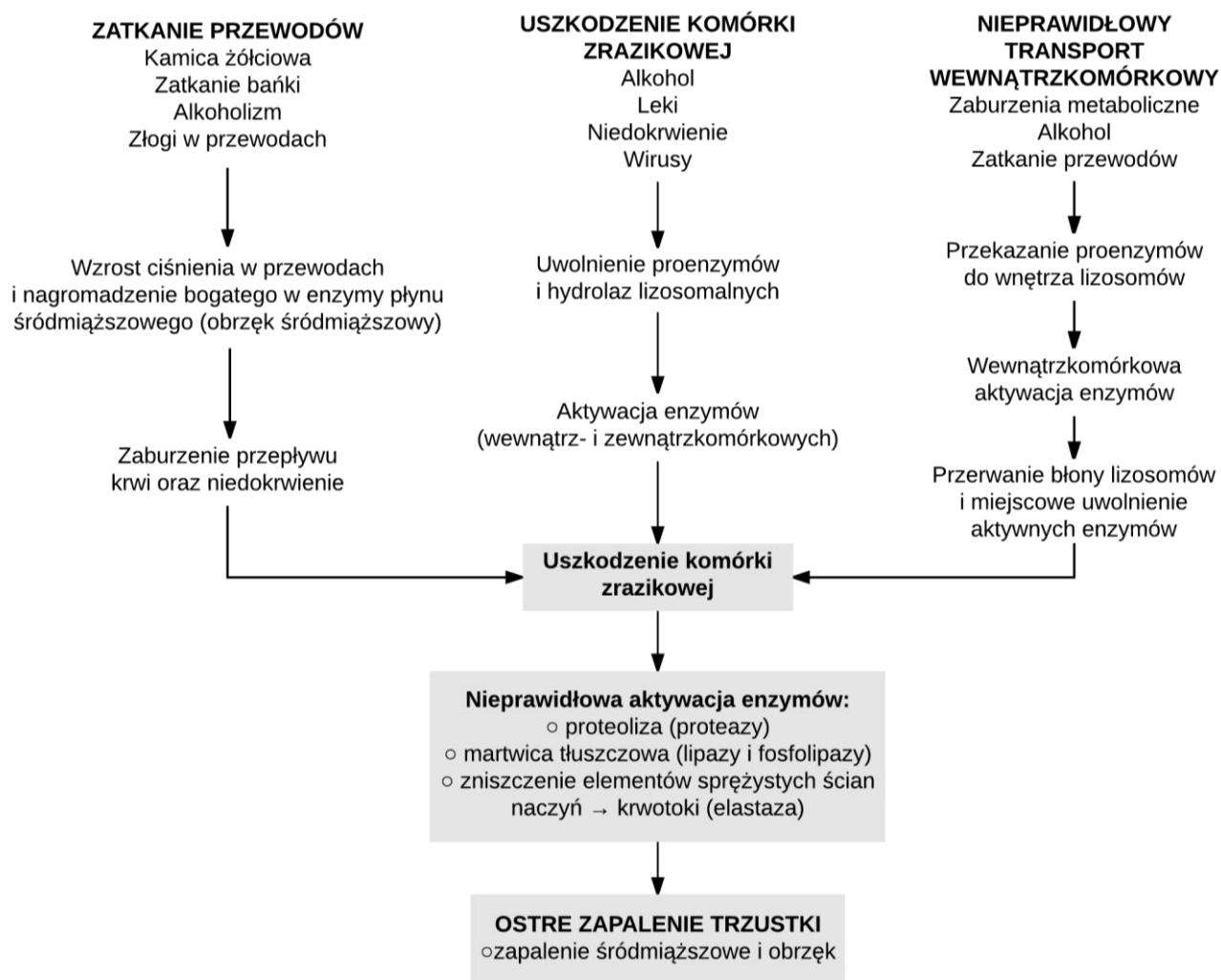
Początkową aktywację enzymu, która prowadzi do OZT, mogą pobudzać trzy szlaki (*zmiany w poszczególnych szlakach przedstawione na schemacie na następnej stronie*):

- **zatkanie przewodu trzustkowego**
- **pierwotne uszkodzenie komórki zrazikowej**
- **wadliwy wewnętrzkomórkowy transport proenzymów wewnętrz komórki zrazikowej**

Spożywanie alkoholu może powodować zapalenie trzustki poprzez kilka mechanizmów. Alkohol:

- krótkotrwałe podwyższa zewnętrzne wydzielanie trzustki i powoduje skurcz zwieracza Oddiego
- jest bezpośrednio toksyczny dla komórek zrazikowych – wzmacnia stres oksydacyjny, który prowadzi do uszkodzenia błon
- powoduje wydzielanie soku trzustkowego bogatego w białka, co prowadzi do wytrącania zagęszczonych czopów białkowych i zatykania małych przewodów trzustkowych

14. Patologia wątroby i trzustki



Morfologia

Makroskopowo trzustka jest obrzęknięta, wykazuje czerwonoczarne obszary krvotoczne przetykane ogniskami żółtobiałej i kredowej martwicy tłuszczowej. Martwica może też obejmować tłuszcz zewnątrztrzustkowy (*omentum* – sieć większa i mniejsza, krezka jelita), a nawet tkankę tłuszczową podskórную. W jamie otrzewnej obecny jest surowiczy, mętny, zabarwiony na brązowo płyn z kulkami tłuszcza (pochodzącymi z martwicy tłuszczowej). *Obraz ten trochę przypomina tłuszczowe bajoro*.

Mikroskopowo podstawowymi zmianami w OZT są:

- **Martwica enzymatyczna tkanki tłuszczowej (martwica Balsera)** – morfologiczny wykładnik OZT, spowodowany oddziaływaniem zbyt wcześnie aktywowanych lipaz na tkankę tłuszczową śródtrzustkową, okołotrzustkową, jamy brzusznej i podskórą. Uwolnione kwasy tłuszczowe łączą się z wapniem (dlatego rozwija się **hipokalcemia**), tworząc kredowobiałe, nierozpuszczalne sole wytrącające się w miejscu powstania.
- **Przeciekanie drobnych naczyń powodujące obrzęk**
- **Ostra reakcja zapalna**
- **Proteolityczne uszkodzenie miąższu trzustki**
- **Uszkodzenie naczyń krvionośnych prowadzące do krvotoku śródmiąższowego**

Na podstawie zmian morfologicznych i badań laboratoryjnych wyróżniamy dwa rodzaje OZT:

1. **Śródmiąższowe obrzękowe OZT**
2. **Martwicze OZT**
3. **Krvotoczne OZT** – rozległa martwica i rozlane krvotoki trzustki

14. Patologia wątroby i trzustki

Przebieg kliniczny

- ✓ **Ból brzucha** (nadbrzusza lub lewego kwadrantu) promieniujący do kręgosłupa
- ✓ Nudności i wymioty nieprzynoszące ulgi
- ✓ Gorączka
- ✓ Osłabienie lub brak odgłosów perystaltyki
- ✓ Wzmożone napięcie brzucha
- ✓ Tachykardia
- ✓ Hipotensja (wynik zwiększonej przepuszczalności drobnych naczyń i hipowolemii)
- ✓ Wstrząs

W 80% przypadków OZT jest łagodne i samoograniczające, u pozostałych rozwija się w ciężką chorobę.

Wykładniki laboratoryjne OZT

- ✓ **Lipaza w surowicy** (największa czułość i swoistość)
- ✓ Amylaza we krwi i w moczu
- ✓ Leukocytoza
- ✓ Biały CRP
- ✓ LDH
- ✓ Hiperbilirubinemia
- ✓ AST, ALT, ALP, GGT
- ✓ Hipokalcemia

Badania obrazowe

- ✓ USG
- ✓ TK
- ✓ RTG
- ✓ MR

Powikłania OZT

- ✓ Niewydolność oddechowa
- ✓ Niewydolność nerek
- ✓ Ropnie trzustki
- ✓ Pseudotorbile trzustki – powstają wskutek upływnienia obszarów martwiczych. Zwykle są pojedyncze, przymocowane do powierzchni gruczołu. Ich średnica waha się od 2 do 30 cm. Złożone są z martwiczych pozostałości obramowanych przez włókniste warstwy tkanki ziarninowej. Nie są wyścielone nabłonkiem.
- ✓ Zwężenia dwunastnicy

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT)

Przewlekły proces zapalny powodujący postępujące, nieodwracalne zmiany w miąższu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnętrz- i wewnętrzwydzielniczej trzustki.

Patogeneza

Nie jest do końca poznana, prawdopodobnie jest konsekwencją nawracającego OZT i włóknienia. Wyróżnia się kilka hipotez zmian predysponujących do PZT:

- **Zatkanie przewodów trzustkowych przez złogi** – alkohol zwiększa stężenie białek w soku trzustkowym, które mogą tworzyć czopy w przewodach
- **Przyczyny toksyczno-metaboliczne (system TIGAR-O)** – opisany na następnej stronie
- **Stres oksydacyjny** – uszkadza błony komórkowe i zwiększa ekspresję chemokin, które werbują jednoядrowe komórki zapalne

Przyczyny PZT, wedle systemu TIGAR-O, dzielimy na:

T <u>Toksyczno-metaboliczne</u>	Alkohol (85% przypadków) Palenie tytoniu Hiperkalcemia (nadczynność przytarczyc) Hiperlipidemia Przewlekła niewydolność nerek Leki i toksyny
I <u>Idiopatyczne</u>	O nieznanej etiologii
G <u>Genetyczne</u>	Mutacje genu <i>PRSS1</i> i <i>SPINK1</i> Mutacje genu <i>CFTR</i> (mukowiscydoza)
A <u>Autoimmunologiczne</u>	Zwiększone stężenie IgG-4
R <u>Nawracające (Recurrent)</u>	Ciężkie lub nawracające OZT Choroby naczyń Niedokrwienie
O <u>Zaporowe (Obstructive)</u>	Trzustka dwudzienna Zaburzenia czynnościowe zwieracza Oddiego Niedrożność przewodu trzustkowego

Morfologia

Makroskopowo gruczoł jest twardy, czasem z poszerzonymi przewodami i widocznymi zwapnieniami.

Mikroskopowo PZT charakteryzuje się:

- **zwólkniением tkanki miąższowej**
- **zwapnieniami w obrębie miąższa trzustki**
- **zmniejszeniem liczby i wielkości zrazików**
- **zróżnicowanym poszerzeniem przewodów trzustkowych**
- przewlekłym naciekiem zapalnym
- atroficznym lub przerośniętym nabłonkiem przewodów, niekiedy z metaplasją płaskonabłonkową

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AZT) różni się od PZT tym, że przejawia się w formie jednego z dwóch morfologicznych typów:

1. Limfoplazmatyczne stwardniające zapalenie trzustki

Obfitły naciek trzustki przez komórki limfoplazmatyczne z towarzyszącym „wirującym” włóknieniem wokół żył

2. Idiopatyczne okołoprzewodowe zapalenie trzustki

Okołoprzewodowe nacieki neutrofil, limfocytów i plazmocytów, niszczące nabłonek przewodów.

Przebieg kliniczny

Przebieg jest powolny. W obrazie klinicznym PZT dominują:

- **ból brzucha** – nadbrzusza, który promienia do kręgosłupa i nasila się po alkoholu i przejedzeniu
- **objawy zewnętrz- i wewnętrzwydzielniczej niewydolności trzustki:**
 - wzdęcia, wymioty i tłuszczowa biegunka
 - cukrzyca / nietolerancja glukozy
 - obrzęki

Główną różnicą między OZT i PZT jest nieodwracalne upośledzenie funkcji gruczołu w tym drugim.

14. Patologia wątroby i trzustki

Wykłady laboratoryjne PZT

Niekiedy łagodne podwyższenie poziomu amylazy. W końcowym stadium choroby uszkodzenie zrazików może być tak zaawansowane, że wzrost stężenia enzymów nie występuje.

Powikłania PZT

- zaburzenia wchłaniania
- cukrzyca
- zwężenia przewodów
- pseudotorbiele
- rak trzustki

14.14 Nowotwory trzustki

1. Nowotwory torbielowe – 5% nowotworów trzustki

- a. Torbielakogruczolak surowiczy – w większości zmiana łagodna
- b. Nowotwory śluzowe torbielowe (MCN) – zmiana łagodna lub złośliwa
- c. Wewnętrzprzewodowe brodawkowe nowotwory śluzowe (IPMN)

2. Nowotwory lite

- a. Rak trzustki / naciekający przewodowy gruczolakorak trzustki (!)

Nowotwór	Grupa ryzyka	Morfologia	Objawy	Predyspozycje
Torbielakogruczolak surowiczy	Kobiety po 70 r.ż.	Bogate w glikogen sześciennie komórki otaczające torbiele zawierające słomkowy płyn	Ból brzucha	Mutacje genu <i>VHL</i>
MCN	Kobiety	Lokalizują się w trzonie lub ogonie trzustki. Wnętrze torbieli wypełnia śluz, torbiel wyścielona walcowatym nabłonkiem z gęstokomórkowym podścieliskiem. Obecna dysplazja.	Bolesny, wolno rosnący guz ↑ ryzyko gruczolakoraka	–
IPMN	Mężczyźni	Lokalizuje się w głowie trzustki w przewodach trzustkowych, brak komórkowego podścieliska, obecna dysplazja	–	Mutacja genu <i>GNAS</i>

Rak trzustki / naciekający przewodowy gruczolakorak trzustki

Najczęściej **gruczolakorak** z komórek przewodowych trzustki. Dotyczy głównie osób starszych, w okolicy 60-80 roku życia.

Patogeneza

Do czynników ryzyka raka trzustki zaliczamy:

- Palenie tytoniu
- Przewlekłe zapalenia trzustki
- Predyspozycję genetyczną i genetyczne zespoły nowotworowe
 - Dziedziczny rak piersi lub jajnika (mutacja genu *BRCA2*)
 - Zespół Peutza-Jeghersa
 - Zespół Lynch'a
 - Rodzinna polipowatość gruczolakowa (FAP)
- Otyłość
- Cukrzyca

14. Patologia wątroby i trzustki

Rak trzustki prawdopodobnie powstaje z nieinwazyjnych zmian prekursorowych i rozwija się przez narastające nagromadzenie mutacji charakterystycznych genów. Za zmiany przednowotworowe raka trzustki uważa się:

- **Wewnętrzprzewodowe nowotwory trzustki (PanIN) – najczęstsza zmiana przedrakowa,** powstaje w przewodach i przewodzikach. Komórki nabłonkowe w PanIN wykazują radykalne skrócenie telomerów, co predysponuje te zmiany do gromadzenia dodatkowych nieprawidłowości chromosomalnych.
- **Nowotwory śluzowe torbielowe (MCN)**
- **Wewnętrzprzewodowe brodawkowate nowotwory śluzowe (IPMN)**

Natomiast najczęściej dotknietymi przez mutacje genami w raku trzustki są:

- **KRAS** (na zapamiętanie: KRASnik – takie miasto)
- **CDKN2A/p16** (Ciąg Dalszy Kurwa Nastąpi 2A)
- **SMAD4** (4 SMArDze – takie grzyby)
- **TP53**

Morfologia

Rak trzustki zazwyczaj lokalizuje się w **głowie trzustki** (60%), rzadziej w trzonie (15%) lub ogonie (5%).

Pozostałe 20% zajmuje cały narząd w sposób rozlany.

Makroskopowo są to twarde, szarobiałe, gwiaździste, słabo odgraniczone masy. Wątroba wskutek przerzutów często jest powiększona.

Mikroskopowo większość raków stanowią średnio lub słabo zróżnicowane **gruczolakoraki przewodowe**, tworzące poronne struktury kanalikowe lub skupiska komórek. Dla raka trzustki wyróżniamy dwie charakterystyczne cechy:

- **jest bardzo inwazyjny** – nawet wczesne zmiany rozlegle naciekają, na okoliczne nerwy (wywołując ból), śledzionę, nadnercza, kregosłup, poprzecznice i żołądek, a przerzutują odlegle do płuc, kości i węzłów chłonnych,
- **wywołuje silną reakcję desmoplastyczną** (włóknienie podścieliska nowotworu).

Większość **raków głowy** trzustki **zatyka główny przewód żółciowy wspólny**, który przebiega przez głowę trzustki. Dochodzi do poszerzenia drzewa żółciowego i pacjenci zwykle wykazują objawy żółtaczki.

Raki trzonu i ogona nie wpływają na drogi żółciowe, dlatego przez długi czas są nieme. W momencie wykrycia zwykle są duże i szeroko rozsiane. Innymi, rzadziej spotykanymi typami raka trzustki są:

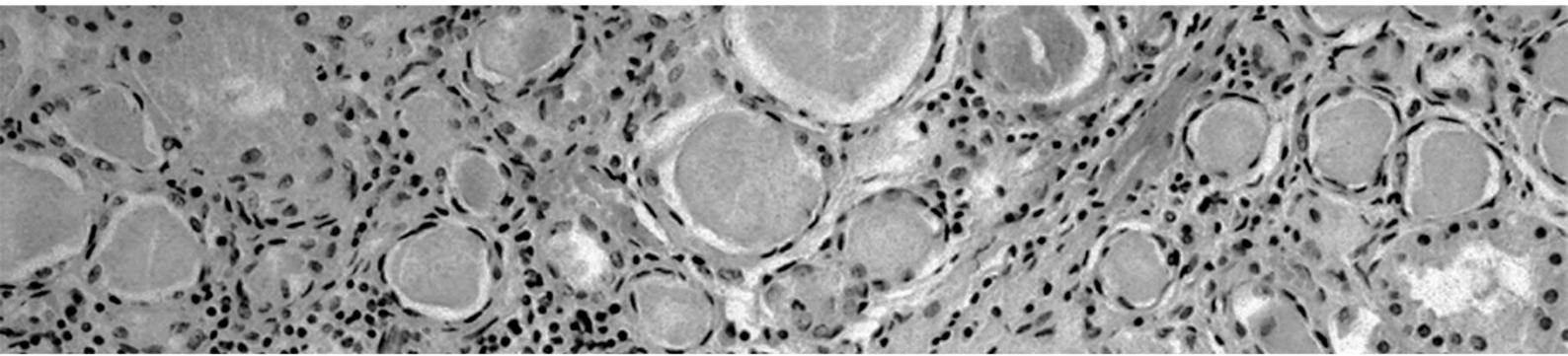
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy,
- rak niezróżnicowany z komórkami olbrzymimi.

Przebieg kliniczny

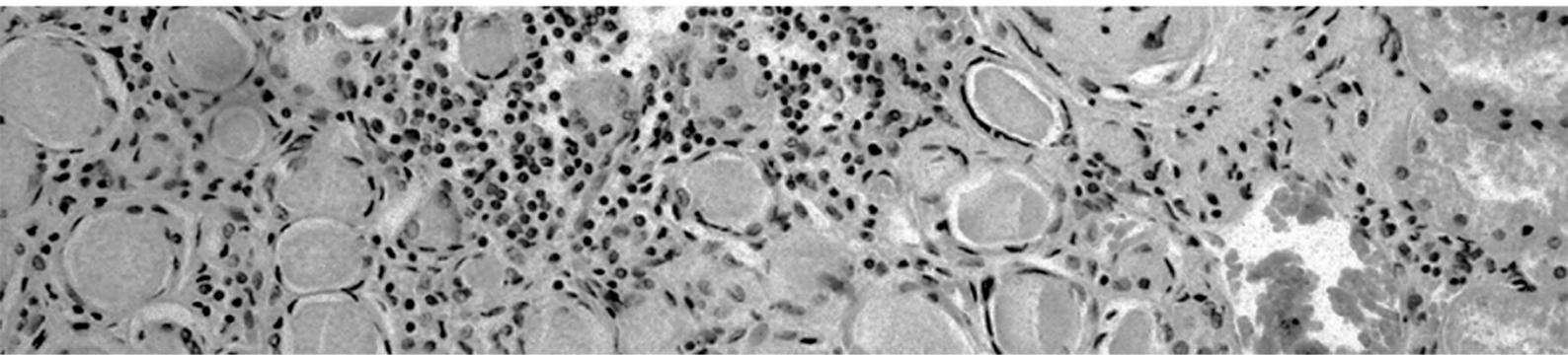
Raki trzustki zazwyczaj pozostają długo nieme. W bardziej zaawansowanych stadiach objawiają się:

- bólem – jeden z pierwszych objawów, ale od tego momentu raki te są na ogół nieuleczalne (naciekają na nerwy)
- żółtaczką mechaniczną – ucisk raka głowy trzustki na przewód żółciowy wspólny
- **objaw Courvoisiera** – powiększony, wyczuwalny przez powłoki, pęcherzyk żółciowy u chorego z bezbolesną żółtaczką
- **objaw Troussseau** – wędrujące zakrzepowe zapalenie żył, spowodowane wydzielaniem przez guza prokoagulantów i czynników agregacji płytek
- utrata wagi i łaknienia
- zaburzenia wchłaniania
- spadek masy ciała

Rokowanie jest bardzo złe (5-letnie przeżycie u <5% chorych). Nieswoistymi i mało czułymi markerami choroby są **CEA** oraz **CA 19-9**.



PATOLOGIA NEREK I UKŁADU MOCZOWEGO



15. Patologia nerek i układu moczowego

SŁOWNICZEK

NERKI		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Agenesis renis	renal agenesis (agenesis of the kidney)	wrodzony brak nerki (brak zawiązka nerki)
Hypoplasia renis	renal hypoplasia	niedorozwój nerki
Dysplasia renis	renal dysplasia	dysplazja nerki
Ren arcuatus	horseshoe kidney	nerka podkowiasta
Ren accessorius	accessory kidney	nerka dodatkowa
Cystis simplex renis	simple renal cyst	torbiel prosta nerki
Morbus polycysticus (degeneratio polycystica) renum (typus adultus/typus infantilis)	adult (autosomal dominant) / childhood (autosomal recessive) polycystic kidney disease	torbielowatość (choroba wielotorbielowata) nerek (typu dorosłych/typu dziecięcego)
Ren spongiosus (spongiosis medullae renis)	medullary sponge kidney	nerka gąbczasta (gąbczastość rdzenia nerki)
Nephronophthisis	nephronophthisis	nefronoftyza
Proteinuria	proteinuria	białkomocz
Haematuria	hematuria	Krwiomocz
Syndroma nephroticum (nephrosis)	nephrotic syndrome (nephrosis)	zespół nerczycowy (nerczyca)
Syndroma nephriticum	nephritic syndrome	zespół nefrytyczny
Insufficientia renum	renal failure (renal insufficiency)	niewydolność nerek
Insufficientia renum acuta	acute renal failure	ostra niewydolność nerek
Insufficientia renum chronica	chronic renal failure	przewlekła niewydolność nerek
Glomerulonephritis chronica sclerosans (hyalinosis post inflammatoria glomerulorum renalium)	chronic sclerosing glomerulonephritis	przewlekłe szkliwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek (szkliwienie pozapalne kłębuszków nerkowych)
Fibrosis interstitialis renum	interstitial fibrosis of the kidneys	włóknienie śródmiąższowe nerek
Azotaemia	azotemia	azotemia (podwyższone stężenie związków azotowych w surowicy krwi)
Uraemia	uremia	mocznica
Nephropathiae	nephropathies	nefropatie (choroby nerek)
Glomerulopathiae	glomerulopathies	choroby kłębuszków nerkowych
Glomerulopathiae primariae	primary glomerulopathies	pierwotne choroby kłębuszków nerkowych
Glomerulopathiae secundariae	secondary glomerulopathies	wtórne choroby kłębuszków nerkowych (w przebiegu chorób układowych)
Glomerulonephritis luposa	lupus nephritis (lupus glomerulonephritis)	toczniowe (kłębuszkowe) zapalenie nerek
Nephropathia diabetica (glomerulosclerosis intercapillaris diabetica, syndroma Kimmelstiel-Wilson)	diabetic nephropathy (diabetic glomerulopathy, diabetic glomerulosclerosis, Kimmelstiel-Wilson syndrome)	nefropatia cukrzycowa (międzywłośniczkowe stwardnienie kłębuszków nerkowych w cukrzycy zespół Kimmelstiel-Wilsona)
Syndroma Goodpasture	Goodpasture syndrome	zespół Goodpasture'a
Amyloidosis renum	renal amyloidosis	skrobiawica nerek
Nephritis	nephritis	zapalenie nerek
Glomerulonephritis	glomerulonephritis	kłębuszkowe zapalenie nerek
Glomerulonephritis acuta	acute glomerulonephritis	ostre kłębuszkowe zapalenie nerek

15. Patologia nerek i układu moczowego

Glomerulonephritis chronica	chronic glomerulonephritis	przewlekłe kłębuzkowe z. nerek
Glomerulonephritis chronica sclerosans	chronic sclerosing glomerulonephritis (end-stage kidneys)	p. szkliwiające k. z. nerek (obraz morfologiczny przewlekle niewydolnych nerek w przebiegu glomerulopatii)
G. diffusa	diffuse glomerulonephritis	rozlane kłębuzkowe zapalenie nerek
G. non proliferativa	non-proliferative g.	kłębuzkowe z. nerek nierozpłemowe
Laesio minimalis (G. minimalis, G. submicroscopica)	minimal change disease (minimal change g., m. change glomerulopathy, lipoid nephrosis)	zmiana minimalna (submikroskopowe kłębuzkowe zapalenie nerek)
Glomerulosclerosis focalis segmentalis	focal segmental glomerulosclerosis	ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuzków nerkowych
G. membranosa (nephropathia membranosa)	membranous nephropathy (membranous glomerulonephritis)	błoniaste kłębuzkowe z. nerek (nefropatia błoniasta)
Glomerulonephritis proliferativa	proliferative glomerulonephritis	kłębuzkowe zapalenie nerek rozpłemowe
G. p. mesangialis	mesangial (proliferative) g.	k. z. n. rozpłemowe mezangialne
G. proliferativa endocapillaris	proliferative endocapillary glomerulonephritis	kłębuzkowe zapalenie nerek rozpłemowe śródwłośniczkowe
G. acuta postinfectiosa (g. proliferativa acuta)	acute postinfectious g. (acute proliferative g.)	ostre pozakaźne k. z. n. (o. rozpłemowe k. z. n.)
G. acuta poststreptococcica	acute poststreptococcal glomerulonephritis	o. popaciorkowcowe kłębuzkowe z. nerek
G. proliferativa extracapillaris	proliferative extracapillary glomerulonephritis	kłębuzkowe z. n. rozpłemowe zewnatrzwośniczkowe (z rozpłemem nablonka torebki kłębuzka)
G. rapide progressiva	rapidly progressive glomerulonephritis (crescentic g.)	kłębuzkowe z. nerek gwałtownie postępujące (k. z. n. z półksiężycami)
G. membrano-proliferativa (G. mesangio-capillaris)	membranoproliferative glomerulonephritis (mesangiocapillary glomerulonephritis)	kłębuzkowe zapalenie nerek błoniasto-rozpłemowe (kłębuzkowe zapalenie nerek mezangialno-włośniczkowe)
Nephropathia IgA	IgA nephropathy	nefropatia IgA
Nephritis (tubulo-)interstitialis	(tubulo)interstitial nephritis	(kanalikowo-)śródmiąższowe zapalenie nerek
Pyelonephritis	pyelonephritis	odmiedniczkowe zapalenie nerek
Pyelitis	pyelitis	zapalenie miedniczki nerkowej (z. układu kielichowo-miedniczkowego)
Pyelonephritis acuta	acute pyelonephritis	ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
Pyelonephritis acuta abscedens	acute pyelonephritis with abscess formation	ostre o. z. n. z tworzeniem ropni
Pyonephrosis	pyonephrosis	Roponercze
Necrosis papillarum renalium	renal papillary necrosis	martwica brodawek nerkowych
Pyelonephritis chronica	chronic pyelonephritis	przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek

15. Patologia nerek i układu moczowego

Pyelonephritis chronica obstructiva (nephropathia obstructiva)	chronic obstructive p. (obstructive nephropathy)	przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek związane z zaburzeniami odpływu moczu
Nephropathia refluxualis (reflux nephropathy)	chronic reflux-associated pyelonephritis (reflux nephropathy)	przewlekłe o. zapalenie nerek refluksowe (nephropatia refluksowa)
Nephritis (tubulo-) interstitialis postmedicamentosa	drug-induced (tubulo)interstitial nephritis	(kanalikowo-)śródmiąższowe zapalenie nerek polekowe
Necrosis tubulorum renalium	(acute) (renal) tubular necrosis	martwica kanalików nerkowych
Necrosis t. r. ischaemica	ischemic tubular necrosis	martwica niedokrwienienna kanalików nerkowych
Necrosis t. r. toxica	toxic tubular necrosis	martwica toksyczna kanalików nerkowych
Microthrombosis dispersa (microthrombosis disseminata) renum	disseminated intravascular coagulation (DIC) in the kidneys	zajęcie nerek w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania śródniaczyniowego (DIC)
Microangiopathia thrombotica	thrombotic microangiopathy	mikroangiopatia zakrzepowa
Syndroma haemolytico-uraemicum	hemolytic uremic syndrome	zespół hemolityczno-mocznicowy
Purpura thrombotica thrombocytopoenica	thrombotic thrombocytopenic purpura	zakrzepowa plamica małopłytkowa (zakrzepowa skaza małopłytkowa)
Necrosis corticis renum	renal cortical necrosis	martwica kory nerek
Infarctus renis	renal infarct (infarct of the kidney)	zawał nerki
Arteriolosclerosis (hypertonica) renum (arteriolonephrosclerosis)	nephrosclerosis	stwardnienie tętniczek nerkowych (w przebiegu nadciśnienia)
Arteriolosclerosis hyalinica r. (arteriolonephrosclerosis benigna)	hyaline arteriolosclerosis of the kidneys (benign nephrosclerosis)	szkliwienie tętniczek nerkowych
Arteriolonephrosclerosis maligna	malignant nephrosclerosis	stwardnienie t. nerkowych w nadciśnieniu złośliwym
Arteriolosclerosis hyperplastica renum	hyperplastic arteriolosclerosis of the kidneys	rozrostowe stwardnienie tętniczek nerkowych
Arteriolonecrosis fibrinoidea renum	fibrinoid necrosis of renal arterioles	martwica włóknikowata tętniczek nerkowych
Urolithiasis	urolithiasis	kamica moczowa
Nephrolithiasis	nephrolithiasis	kamica nerkowa
Hydronephrosis	hydronephrosis	wodonercze
Hydroureter	hydroureter	poszerzenie moczowodu
Nephrocalcinosis	nephrocalcinosis	wapnica nerek (rozproszone odkładanie soli wapnia w nerkach - najczęściej wapnienie przerzutowe)
Adenoma papillare renis	papillary adenoma of the kidney	gruczolak brodawkowy nerkowy
Oncocytoma renis	oncocytoma of the kidney	gruczolak kwasochłonny nerkowy
Carcinoma nephrocellulare	renal cell carcinoma	rak nerkowokomórkowy
Carcinoma n. clarocellulare	clear cell renal cell carcinoma	rak nerkowokomórkowy jasnomórkowy
Carcinoma n. papillare	papillary renal cell carcinoma	rak nerkowokomórkowy brodawkowy
Carcinoma n. chromophobicum	chromophobe renal c. carcinoma	rak nerkowokomórkowy chromofobowy
Nephroblastoma (tumor Wilms)	Wilms tumor (nephroblastoma)	nerczak płodowy (guz Wilmsa)

15. Patologia nerek i układu moczowego

MOCZOWÓD, PĘCHERZ MOCZOWY I CEWKA MOCZOWA

Ureteritis	ureteritis	zapalenie moczowodu
Ureterolithiasis	ureterolithiasis	kamica moczowodu
Stenosis iuncturae ureteropelvicalis	ureteropelvic junction stenosis (ureteropelvic junction obstruction)	zwężenie ujścia (połączenia) miedniczkowo-moczowodowego
Fibrosis retroperitonealis (idiopathic) (idiopathica) (morbus Ormond)	(idiopathic) (sclerosing) retroperitoneal fibrosis (Ormond disease)	(idiopatyczne) zwłóknienie zaotrzewnowe (choroba Ormonda)
Diverticulum vesicae urinariae	diverticulum of the urinary bladder (vesical diverticulum)	uchyłek pęcherza moczowego
Cystitis (urocystitis)	cystitis (urocystitis)	zapalenie pęcherza moczowego
Cystitis acuta	acute cystitis	ostre zapalenie pęcherza moczowego
Cystitis haemorrhagica	hemorrhagic cystitis	krwotoczne zapalenie p. moczowego
Cystitis chronica	chronic cystitic	przewlekłe zapalenie p. moczowego
Cystitis interstitialis	interstitial cystitis	śródmiąższowe zapalenie p. moczowego
Malakoplakia vasicae urinariae	malakoplakia of the urinary bladder	malakoplakia pęcherza moczowego
Cystitis polyposa	polypoid cystitis	polipowe zapalenie p. moczowego
Cystitis glandularis	cystitis glandularis (glandular cystitis)	„zapalenie gruczołowe” p. moczowego (metaplasja gruczołowa gniazd von Brunna)
Cystitis cystica	cystitis cystica (cystic cystitis)	„zapalenie torbielowe” p. m.
Metaplasia planoepithelialis uroepithelii	squamous metaplasia	metaplasja płaskonablonkowa nabłonka przejściowego dróg moczowych
Cystolithiasis (calculosis vesicae urinariae)	cystolithiasis	kamica pęcherza moczowego
Urethritis	urethritis	zapalenie cewki moczowej
Urethritis gonorrhoeica (u. gonococcica)	gonorrhreal urethritis (gonococcal urethritis)	rzeżackowe zapalenie cewki moczowej

NOWOTWORY Z NABŁONKA PRZEJŚCIOWEGO DRÓG MOCZOWYCH

Papilloma uroepitheliale (p. urotheliale, p. transitionale)	urothelial papilloma (transitional cell papilloma)	brodawczak z nabłonka przejściowego
Papilloma u. inversum	inverted urothelial papilloma	brodawczak odwrócony z n. p
Carcinoma uroepitheliale (c. urotheliale, c. transitionale)	urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma)	rak z nabłonka przejściowego
Carcinoma uroepitheliale in situ	urothelial carcinoma in situ	rak z nabłonka przejściowego <i>in situ</i> (rak nienaciekający niebrodawkowy)
Carcinoma uroepitheliale papillare (non invasivum)	non-invasive papillary urothelial carcinoma (low- grade/high-grade)	nienaciekający rak brodawkowy z n. p. (o niskiej/wysokiej złośliwości)
C. uroepitheliale infiltrans (c. uroepitheliale invasivum)	infiltrating urothelial carcinoma	rak naciekający z nabłonka przejściowego

15.1 Objawy kliniczne i zespoły towarzyszące chorobom nerek

Azotemia

Podwyższenie stężenia mocznika oraz kreatyniny w surowicy krwi. Powstaje w wyniku upośledzenia tempa filtracji kłębuskowej (GFR), wskutek:

- zmniejszonego ukrwienia nerek bez uszkodzenia miąższa (**azotemia przednerkowa**)
- zaburzenia odpływu moczu poniżej poziomu nerek (**azotemia pozanerkowa**)

W połączeniu z objawami klinicznymi oraz innymi zaburzeniami biochemicznymi azotemia jest określana mianem **mocznicy**. Do objawów mocznicy, w poszczególnych układach, zaliczamy:

Układ / organ	Objawy
Przewód pokarmowy	Mocznicowe zapalenie błony śluzowej Wrzody żołądka, nadżerki błony śluzowej jelit Nudności, wymioty
Układ sercowo-naczyniowy	Włóknikowe zapalenie osierdzia Drobne ogniska martwicy mięśnia sercowego Liza kardiomiocytów Zapalenie oraz przerost mięśnia sercowego Wapnienie mięśnia sercowego Miążdżycą naczyń wieńcowych
Układ wewnętrznywydzielniczy	Nadczynność gruczołów przytarczycznych Cykle bezowulacyjne
Płuca	Niedodma Przekrwienie i obrzęk Suche zapalenie opłucnej Wytwarzanie błon szklistych
Skóra	Wylewy krwawe oraz skazy krwotoczne Świąd oraz stany zapalne skóry Szron mocznika
Układ kostno-stawowy	Osteodystrofia i zmiany krzywicze
Układ nerwowo-mięśniowy	Obrzęk mózgu oraz jąder podstawy Encefalopatia Neuropatia obwodowa
Biochemia krwi	Hipokalcemia, hiperfosfatemia, hiperkaliemia Kwasica metaboliczna

Zespół nefrytyczny

Stanowi zespół kliniczny o nagłym początku, często poprzedzony zakażeniem. Charakteryzuje się:

- Krwiomoczem** z obecnością w moczu zniekształconych erytrocytów i ich zlepów
- Skąpomoczem**
- Nadciśnieniem tętniczym**
- Azotemią**
- Gorączką, bólem brzucha, bólem okolicy lędźwiowej**

15. Patologia nerek i układu moczowego

Spowodowany jest patologicznymi zmianami w obrębie kłębuszków nerkowych (glomerulopatiami):

Glomerulopatie pierwotne	Glomerulopatie wtórne
Nefropatia IgA	Ostre poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek
Dziedziczne zapalenie nerek (zespół Alporta)	SLE (toczeń rumieniowaty układowy)
	Cukrzyca
	Amyloidzoza (skrobiawica)
	Wirusowe zapalenie wątroby

Wspólną cechą procesów chorobowych prowadzących do zespoły nefrytycznego jest **proliferacja komórek w obrębie kłębuszka nerkowego z naciekami leukocytarnymi**. Odczyn zapalny uszkadza ściany naczyń kapilarnych, co umożliwia przedostawanie się krwinek do moczu i powoduje zmiany hemodynamiczne prowadzące do spadku GFR, skąpomoczu, nadmiernego wychwytu zwrotnego płynów i azotemii. Nadciśnienie tętnicze wynika ze wzmożonego wydzielania reniny przez niedokrwioną nerkę.

Zespół nerczycowy

- Masywny białkomocz** (powyżej 3,5 g dobowej utraty białka z moczem)
- Hipoalbuminemia** (stężenie albumin osoczowych mniejsze niż 3g/dl)
- Uogólnione obrzęki**
- Hiperlipidemia i hiperlipiduria**

Patogeneza

- Uszkodzenie i wzrost przepuszczalności ścian naczyń
- Masywny białkomocz i lipiduria
- Hipoalbuminemia i spadek ciśnienia onkotycznego
- Spadek ilości płynów wewnętrz naczyniowych pobudza układ RAA
- Nadmierna retencja soli i wody przez nerki, powstają obrzęki
- Hipoalbuminemia nasila syntezę lipidów (hiperlipidemia)

Przyczyny zespołu nerczycowego	Częstość występowania w %	
	Dzieci	Dorośli
Glomerulopatie pierwotne – głównie u dzieci		
Nefropatia błoniasta	5	30
Zmiana minimalna	65	10
Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych	10	35
Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerki	10	10
Nefropatia IgA i inne	10	15
Wtórne przyczyny zespołu nerczycowego – głównie u dorosłych		
Cukrzyca		
Skrobiawica (amyloidzoza)		
Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)		
Stany zapalne naczyń (guzkowe zapalenie tętnic, ziarniniakowość z zapaleniem naczyń)		
Działanie substancji egzogennych (sole złota, penicylamina, zanieczyszczona heroina)		
Zakażenia (malaria, kiła, WZW B, WZW C, HIV, CMV)		
Nowotwory złośliwe (rak, czerniak, chłoniak Hodgkina)		
Inne (uczulenie na użądlenia pszczół, dziedziczne formy zapalenia nerek, choroba posurowicza)		

*Wedle Szczechlika najczęstsza przyczyna zespołu nerczycowego u dorosłych nie jest FSGS, tylko nefropatia błoniasta.

Ostra niewydolność nerek (ONN)

Nagle upośledzenie filtracji kłębusekowej i uszkodzenie nablonka kanalików, które manifestuje się:

- **Skąpomoczem** (oligurią)
- **Bezmoczem** (anurią)
- **Azotemią**

Ze względu na przyczynę powstania wyróżnia się trzy postacie (ONN):

1. Ostra niewydolność nerek przednerkowa (czynnościowa)

Wywołana jest przez nagle pogorszenie ukrwienia nerek, a w konsekwencji pogorszeniem GFR spowodowanym spadkiem ciśnienia krwi i/lub zmniejszeniem objętości krwi krążącej:

- Niedrożność tętnic nerkowych wywołana zakrzepem lub zatorem
- Zawał mięśnia sercowego
- Krwotok (wstrząs pokrwotoczny), ostra niewydolność krążeniowa
- Odwodnienie (rozległe oparzenia, wymioty, biegunki, znaczne obrzęki)
- Zespół wątrobowo-nerkowy (niewydolność nerek w przebiegu ciężkich chorób wątroby)
- Zaburzenia jatrogenne (przedawkowanie leków moczopędnych i obniżających ciśnienie)

2. Ostra niewydolność nerek w postaci nerkowej (zapalna lub niezapalna)

Może być spowodowana pierwotnym uszkodzeniem:

- kłębusek nerkowych (kłębusekowe zapalenie nerek)
- naczyń krwionośnych (nadciśnienie złośliwe, guzkowe zapalenie tętnic, DIC)
- cewek i śródmiąższu (ostra martwica cewek nerkowych, ostre odrzucenie przeszczepu)

3. Ostra niewydolność nerek pozanerkowa (mechaniczna)

Spowodowana nagle trwałą lub przerywaną niedrożnością dróg moczowych:

- Obustronne zamknięcie moczowodów (ucisk przez nowotwór, zaczopowanie przez kamienie czy skrzepy krwi)
- Utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego (rozrost lub nowotwór gruczołu krokowego, nowotwory pęcherza moczowego, kamica)
- Zamknięcie cewki moczowej (nowotwory)
- Tworzenie złogów wewnętrznerkowych (kryształy kwasu moczowego)

Przewlekła niewydolność nerek

Polega na całkowitym i nieodwracalnym uszkodzeniu kłębusek oraz cewek nerkowych, co manifestuje się objawami mocznicy. Rozwija się stopniowo. Objawy niewydolności pojawią się dopiero, gdy GFR wynosi 20-50% wartości prawidłowej. W czasie choroby może dochodzić do śródmiąższowego włóknienia nerki oraz schytkowej niewydolności narządu, wymagającej dializ (eGFR <15%).

Zakażenia układu moczowego

Cechują się bakteriomoczem oraz ropomoczem (obecnością leukocytów w moczu). Zakażenie może mieć charakter objawowy lub bezobjawowy i może dotyczyć wyłącznie nerek (odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub jedynie pęcherza moczowego.

Kamica nerkowa

Polega na nawrotowym tworzeniu złogów w nerce. Klinicznie objawia się kolką nerkową i krwiomoczem.

Bezobjawowy krwiomocz (krwinkomocz) lub białkomocz

Świadczy o patologii kłębusek.

15.2 Najczęstsze zaburzenia rozwojowe nerek

Wrodzone wady nerek

Występują u 3-4% noworodków. Zaliczamy do nich anomalie dotyczące:

- **Liczby nerek**
 - Wrodzony brak zawiązka nerki (agenezja nerek)
Brak obu nerek uniemożliwia życie noworodka. Jednostronna agenezja wiąże się z kompensacyjnym przerostem drugiej nerki.
 - Nerki dodatkowe
- **Wielkości nerek**
 - Aplazja nerek
Nieznacznie rozwinięty, afunkcyjny zawiązek nerki
 - Hipoplazja nerek
Redukcja masy nerek poprzez ograniczenie liczby płatów i piramid, bez zaburzeń budowy histologicznej
 - Wrodzony przerost nerek
- **Położenia i kształt nerek**
 - Nerka przemieszczona (ektopowa)
Wyróżniamy nerki międniczne, położone na talerzu kości biodrowej, piersiowe oraz przemieszczone na stronę przeciwną. Nerki są prawidłowej budowy i rozmiarów. Często współtwarzyszy nieprawidłowe ustawnienie moczowodów, co utrudnia odpływ moczu i predysponuje do nawracających infekcji bakteryjnych układu moczowego.
 - Nerka podkowiasta
Polega na zrośnięciu ze sobą dolnych biegunów nerek. Jeżeli dojdzie do zrośnięcia obu biegunów obu nerek powstaje nerka pierścieniowata.
 - Niedokonany zwrot nerki
- **Budowy miąższa nerek**
 - Dysplazja nerki (opisana w następnym punkcie)

Torbielowatość nerek

Torbiel nerek to przestrzeń płynowa o różnej wielkości zlokalizowana w obrębie miąższa nerek (w warstwie korowej lub rdzennej). Powstaje wskutek poszerzenia różnych części cewek nerkowych. Wyróżniamy **torbiele prawdziwe** (wyścielone nabłonkiem) oraz **rzekome** (niewyścielone nabłonkiem).

1. **Torbiele nabyte nerek**
 - Torbiele proste
 - Nabyta torbielowatość nerek związana z dializami
2. **Torbiele nerek uwarunkowane genetycznie**
 - Autosomalnie dominujące zwyrodnienie wielotorbielowe nerek (**typu dorosłych**)
 - Autosomalnie recesywne zwyrodnienie wielotorbielowe nerek (**typu dziecięcego**)
 - Nefronoftyza (zespół zaniku nefronów)
 - Autosomalna dominująca cewkowo-śródmiąższowa choroba nerek
3. **Torbiele nerek wrodzone**
 - Zgąbczenie rdzenia nerek
 - Wielotorbielowa dysplazja nerek
 - Związane z rzadkimi zespołami genetycznymi, np. choroba von Hippel-Lindaua

Torbiele proste

Pojedyncze lub mnogie torbiele o różnych rozmiarach oraz o szarej, lśniącej i gładkiej powierzchni, wypełnionej przejrzystym płynem. Mikroskopowo ich ściana wyścielona jest pojedynczą warstwą komórek nabłonka sześciennego. Torbiele są zlokalizowane w obrębie warstwy korowej. Nie posiadają istotnego znaczenia klinicznego.

Torbiele nabycie związane z dializami

Powstają u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych długotrwałej dializoterapii. Występują zarówno w korze, jak i rdzeniu nerki. Objawiają się krwiomoczem. Na ich podłożu może dojść do rozwoju gruczolakoraka lub raka nerki.

Wielotorbielowość nerek typu dorosłych (autosomalna dominująca)

Wielonarządowa, dziedziczna choroba polegającą na tworzeniu licznych torbieli w obu nerkach i w innych narządach, co prowadzi do zniszczenia miąższu i niewydolności nerek. Patomechanizm tworzenia torbieli nie jest poznany. Przypuszcza się, że mogą w nim brać udział mutacje genów **PKD**.

Morfologia

Obie nerki są bardzo powiększone, o nieregularnej powierzchni, usiane licznymi torbielami w korze i rdzeniu. Torbiele wypełnione są płynem, niekiedy podbarwionym krwią i lokalizują się w każdej części **nefronu**, dlatego ściany torbieli wysłane są przez różne typy nabłonka. Uciśnięty miąższ może włóknieć. Pomiędzy zmianami występują prawidłowe nefrony.

Przebieg kliniczny

U wielu pacjentów może przebiegać bezobjawowo aż do momentu rozwinięcia objawów niewydolności nerek (około 40-50 roku życia):

- bóle brzucha (związane z uciskiem nerek na sąsiednie struktury)
- napadowy krwiomocz
- kolka nerkowa
- nadciśnienie tętnicze

U chorych z tym typem wielotorbielowości stwierdza się również:

- ✓ torbiele wątroby, śledziony, trzustki, płuc (zwykle bezobjawowe)
- ✓ tętniaki koła tętniczego mózgu (ich pęknięcie skutkuje krwotokiem podpajęczynówkowym)
- ✓ wypadnięcie płatka zastawki mitralnej
- ✓ częste zakażenia dróg moczowych z zakażeniem torbieli i tworzeniem ropni

Choroba nieuchronnie prowadzi do śmierci, chociaż rokowanie jest o wiele lepsze, niż w jej dziecięcym odpowiedniku. Leczenie polega na dializach i przeszczepie nerki.

Wielotorbielowość nerek typu dziecięcego (autosomalna recesywna)

Występuje najczęściej u noworodków i małych dzieci. Ten typ wielotorbielowości zajmuje nerki oraz wątrobę. W zależności od momentu rozpoznania wyróżnia się kategorię płodową, noworodkową, niemowlęcą i młodzieńczą. Patogeneza jest związana z mutacją genu **PKHD1**.

Morfologia

Obie nerki są powiększone, ale ich powierzchnia jest gładka. Na przekroju zarówno kora, jak i rdzeń usiane są cylindrycznymi i niewielkimi torbielami o średnicy 1-2mm. **Torbiele powstają przede wszystkim z poszerzonych cewek zbiorczych** i dlatego większość wyścielona jest jednorodną warstwą komórek nabłonka sześciennego. Zmianom towarzyszy włóknienie śródmięjszowe oraz zanik cewek nerkowych. **Układ kielichowo-miedniczkowy (podobnie jak w typie dorosłych) jest prawidłowy**.

Przebieg kliniczny

Choroba najczęściej ujawnia się w okresie poporodowym i noworodkowym i wiąże się z wysokim wskaźnikiem śmiertelności (ok. 75% chorych). U dzieci, które przeżyły dochodzi do rozwoju **marskości wątroby** oraz objawów związanych z nadciśnieniem wrotnym.

Zespół zaniku nefronów (nefronoftyza)

Złożona choroba torbielowata rdzenia nerki, która głównie rozpoczyna się w okresie dzieciństwa.

W zależności od momentu rozpoznania wyróżniamy cztery postaci nefronoftazy: niemowlęcą, **wczesnodziecięcą** (najczęstsza), postać występującą w okresie dojrzewania i postać dorosłą. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie i jest uwarunkowana mutacjami wielu genów (**NHP1-NHP9**).

Morfologia

Charakterystyczny jest obraz małych, skurczonych nerek. Na granicy kory i rdzenia nerki widoczne są liczne drobne torbiele wyścielone spłaszczonym nabłonkiem. Wokół nich stwierdza się odczyn zapalny i włóknienie, a w korze zanik cewek bliższych i dalszych. Kłębuszki niekiedy szkliwieją.

Przebieg kliniczny

Stwierdza się wielomocz i wzmożone pragnienie, a razem z progresją choroby objawy przewlekłej niewydolności nerek. Niekiedy współwystępują objawy pozanerkowe:

- ✓ nieprawidłowości siatkówki
- ✓ wczesna ślepota
- ✓ upośledzenie umysłowe
- ✓ nieprawidłowości rozwoju mózdku
- ✓ włóknienie wątroby
- ✓ opóźnienie wzrostu
- ✓ niedokrwistość

Zgąbczenie rdzenia nerki

Stosunkowo częste i łagodne zaburzenie rozwojowe o nieznanej patogenezie. Polega na obecności licznych torbielowato poszerzonych cewek zbiorczych w części rdzennej nerki (średnica <5mm). Torbiele wyścielone są nabłonkiem kostkowym, rzadziej nabłonkiem przejściowym. Choroba dotyczy w 70% obu nerek i może przebiegać bezobjawowo. Pierwsze objawy mogą pojawić się w wieku 40-50 lat i związane są z kamicą nerkową, krwiomoczem lub infekcją nerek.

Torbielowata dysplazja nerek

Niewarunkowane genetycznie zaburzenie rozwojowe nerki. Polega na zaburzeniu różnicowania nefronów w połączeniu z występowaniem w nerce nieprawidłowych struktur, np.: torbieli i/lub przetrwałych struktur płodowych (wysepki tkanki chrzęstnej).

Morfologia

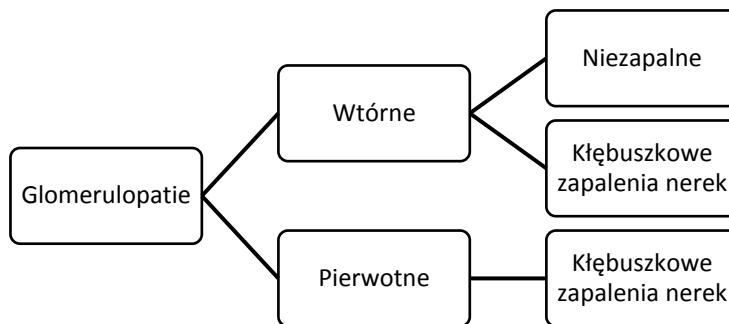
Nerka jest powiększona, **zatraca** swój kształt (przypomina kiść winogron) oraz **strukturę architektoniczną budowy**. Torbiele są bardzo liczne o różnej średnicy. Widoczne są przestrzenie torbielowate wyścielone spłaszczonym nabłonkiem, otoczone ogniskami chrząstki, niedojrzałymi przewodami i mięśniówką gładką. W utkaniu mogą znajdować się prawidłowe nefrony.

Przebieg kliniczny

Wyczuwalny palpacyjnie guz jamy brzusznej. Rokowanie w przypadku usunięcia zmienionej nerki jest bardzo dobre. W przypadkach obustronnych zmian dochodzi do niewydolności nerek.

15.3 Glomerulopatie (choroby kłębuszków nerkowych)

Duża grupa schorzeń o różnym przebiegu klinicznym. Wyróżniamy choroby kłębuszków o podłożu zapalnym (kłębuszkowe zapalenia nerek) oraz choroby kłębuszków nerkowych o podłożu niezapalnym (glomerulopatie niezapalne) np. w przebiegu cukrzycy, skrobiawicy oraz rzucawki poporodowej.



Glomerulopatia – choroba nerek pierwotnie ograniczona do kłębuszka nerkowego.

Glomerulopatia pierwotna – choroby obejmujące wyłącznie lub niemal tylko nerkę.

Glomerulopatia wtórna – choroby kłębuszków wywołane towarzyszącymi chorobami układowymi.

Kłębuszkowe zapalenie nerek (skrótnie **KZN**) – glomerulopatia o podłożu zapalnym.

Przyczyny uszkodzenia kłębuszków nerkowych:

- **Glomerulopatie pierwotne**

- Zmiana minimalna (submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek, nerczyca lipidowa)
- Ogniskowe segmentalne szkliwienie kłębuszków nerkowych
- Nefropatia błoniasta
- Ostre poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek
- Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
- Nefropatia IgA (choroba Bergera)
- Ostre rozlane rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
- Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (z półksiężycami)

- **Glomerulopatie wtórne**

- Choroby immunologiczne
 - Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) → toczniowe zapalenie nerek
- Choroby naczyń
 - Mikroskopowe zapalenie naczyń
 - Zespół Goodpasture'a
 - Nadciśnienie złośliwe
 - Ziarnnikowatość z zapaleniem naczyń
 - Mikroangiopatia zakrzepowa
- Choroby metaboliczne
 - Cukrzyca → nefropatia cukrzycowa
 - Amylidoza
- Nowotwory (np. szpiczaka plazmocytowego)
- Glomerulopatia wtórna do bakteryjnego *endocarditis*

- **Dziedziczne choroby kłębuszków nerkowych**

- Zespół Alporta – patrz dopisek obok
- Choroba Fabry'ego
- Mutacje genów białek podocytów i błon filtracyjnych

Zespół Alporta

Wrodzona, genetyczna choroba nerek ze współwystępującymi i postępującymi zaburzeniami słuchu (głuchota) oraz wzroku (ślepota). Spowodowana jest nieprawidłową budową kolagenu typu IV – ważnego elementu budowy kłębuszków nerkowych, ucha i oka.

15. Patologia nerek i układu moczowego

Patogeneza glomerulopatii jest nieznana. Duże znaczenie mają **mechanizmy immunologiczne**, w wyniku których dochodzi do uszkodzenia kłębuszków, najczęściej przez odkładanie się w nich kompleksów immunologicznych (III typ nadwrażliwości). Kompleksy w obrębie kłębuszka mogą odkładać się:

- w mezangium
- między komórkami śródbłonka a błoną podstawną (**złogi podśrodnabłonkowe**)
- między zewnętrzną powierzchnią błony podstawnej a podocytami (**złogi podnabłonkowe**)

Przeciwciała uszkadzają kłębuszki nerkowe w jednych z trzech mechanizmów:

1. Bezpośrednie uszkodzenia przez reakcję z antygenami kłębuszka *in situ*

- a. Anty-GBM (przeciwko błonie podstawnej kłębuszka)
- b. Antygeny mezangialne

Przykładem stanu z tym typem uszkodzenia jest **kłębuszkowe zapalenie nerek związane z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszka** (anti-GBM). Przeciwciała wiążą się z antygenami wzdłuż błony podstawnej, czego obrazem w mikroskopie immunofluorescencyjnym jest **linijny układ złogów**. W niektórych przypadkach przeciwciała reagują krzyżowo z błoną podstawną pęcherzyków płucnych, powodując **zespół Goodpasture'a**. Choroby związane z przeciwciałami anti-GBM stanowią mniej niż 1% przypadków glomerulopatii. Wiążą się jednak z ciężko postępującą chorobą, martwicą kłębuszków i tworzeniem półksiężyców (**gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek**).

2. Uszkodzenie związane z reakcją przeciwciał przeciwko antygenom zagnieżdżonym w kłębuszku:

W tym typie uszkodzenia dochodzi do reakcji przeciwciał z odległymi antygenami, które „osiadły” w nerce, wchodząc w interakcje ze strukturami kłębuszka nerkowego.

Antygeny zagnieżdżone (osiadłe)

Antygeny zewnętrzne – leki, czynniki infekcyjne: HBV, HCV, *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum*, toksyny bakteryjne np. endostreptozyna

Antygeny wewnętrzne – DNA, immunoglobuliny, kompleksy immunologiczne, kompleksy nukleosomów u pacjentów z SLE, duże konglomeraty białkowe - agregaty IgG

3. Osadzanie się w kłębuszku kompleksów antygen-przeciwciało krążących w ustroju, pomimo że nie mają one żadnego powinowactwa do nerek:

- ✓ Antygeny zewnętrzne (infekcje)
- ✓ Antygeny wewnętrzne (DNA, antygeny nowotworowe)

Uszkodzenie kłębuszków zachodzi w wyniku immunologicznej odpowiedzi komórkowej oraz aktywacji dopełniacza.

Złogi w obrębie kłębka nerkowego mogą przyjmować różne układy, co ułatwia rozpoznanie różnicowe poszczególnych glomerulopatii:

- **układ ziarnisty** – zapalenie związane z kompleksami immunologicznymi krążącymi lub powstającymi *in situ*
- **układ linijny** – uszkodzenie wywołane przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej

Czasami choroby kłębuszków nerkowych nie są spowodowane kompleksami immunologicznymi. Do zaburzenia ich pracy mogą przyczyniać się **uszkodzenie podocytów** oraz **redukcja liczby nefronów**. Podocyty mogą zostać uszkodzone drogą immunologiczną (autoagresywne przeciwciało), lub drogą nieimmunologiczną (substancje toksyczne, zmiana minimalna). **Morfologicznie uszkodzone podocyty** (1) zatraca wypustki cytoplazmatyczne, (2) ulegają wakuolizacji cytoplazmy i (3) oddzielają się od błony podstawnej kłębuszków nerkowych. Wykładnikiem ich patologii jest **białkomocz**.

15. Patologia nerek i układu moczowego

Zmiana minimalna (nerczyca lipidowa / submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek)

Stosunkowo łagodne schorzenie będące najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego u dzieci. Choroba ta najczęściej dotyczy dzieci między 1 a 7 rokiem życia, choć może wystąpić w każdym wieku.

Morfologia

Mikroskopia światlna	<ul style="list-style-type: none">obraz kłębuszków prawidłowy (stąd nazwa „zmiana minimalna”!!!)komórki nabłonka kanalika krętego bliższego obładowane są lipidami i białkami
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none">zmniejszenie ilości wypustek podocytarnychwykładniki uszkodzenia podocytów
Mikroskopia fluorescencyjna	➤ brak złogów immunologicznych

Przebieg kliniczny

Choroba objawia się skrycie rozwijającym się zespołem nerczycowym. Nie stwierdza się nadciśnienia, a wydolność nerek u większości pacjentów jest prawidłowa. Charakterystyczny jest **białkomocz selektywny**. Rokowanie jest dobre. Choroba w 90% przypadków ustępuje pod wpływem kortykoterapii.

Ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS)

Charakteryzuje się zajęciem tylko części kłębuszków (zmiany ogniskowe), a w poszczególnych kłębkach zmiany dotyczą jedynie niektórych ich segmentów (zmiany segmentalne). **Stanowi najczęstszą pierwotną przyczyną zespołu nerczycowego u dorosłych (35%)**. FSGS może mieć charakter pierwotny (idiopatyczny, wrodzony) lub wtórny do innych zaburzeń. Może pojawić się:

- w związku z innymi chorobami (HIV, SLE, PAN, ziarniniakowość z zapaleniem naczyń)
- jako zmiana wtórna w glomerulopatiach (np. w nefropatii IgA)
- jako składowa glomerulopati w następstwie spadku GFR

Patogeneza

Jest nieznana. Niezależnie od przyczyny, **etapem inicjującym tej choroby jest uszkodzenie podocytów**.

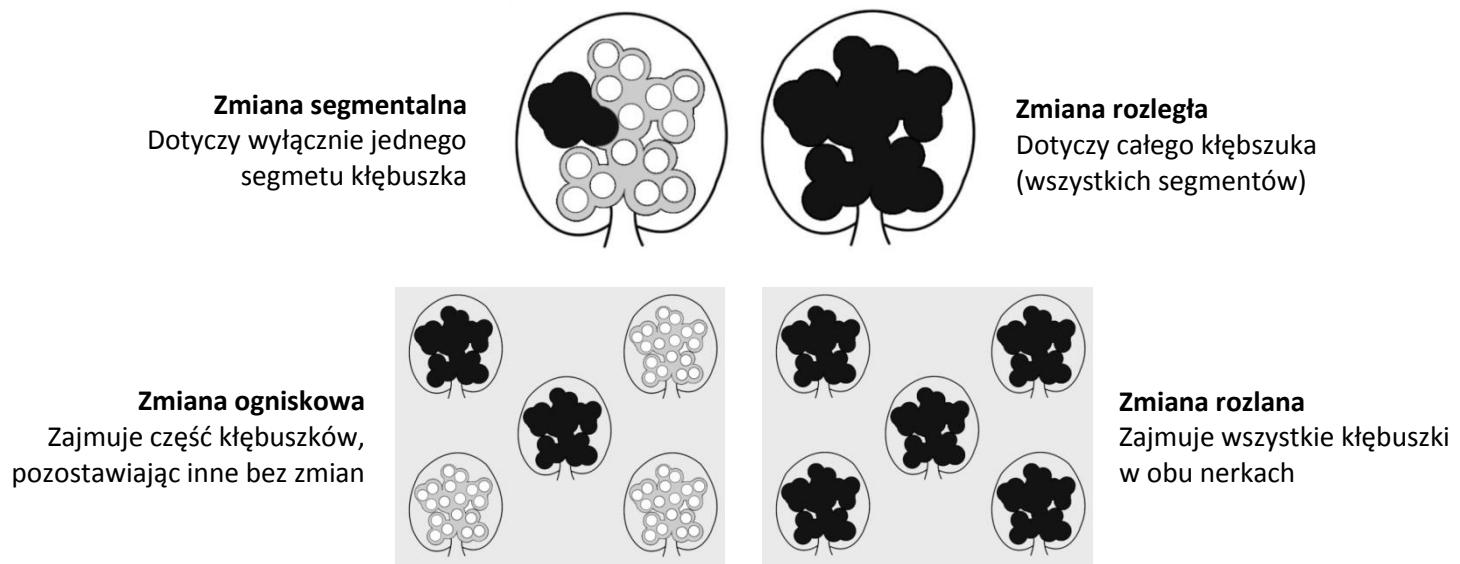
Morfologia

Mikroskopia światlna	<ul style="list-style-type: none">Zmiany morfologiczne ogniskowe oraz segmentalne (zazwyczaj na obwodzie)Odkładanie mas szklistych oraz kropelek lipidów w kiębuszkuWraz z progresją twardnienie kiębków, zanik kanalików i włóknienie miąższa
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none">Zanik wypustek podocytarnych
Mikroskopia fluorescencyjna	➤ Obecność złogów, zwykle z IgM oraz dopełniacza w obszarach szkliwienia

Przebieg kliniczny

Choroba może rozwijać się w każdym wieku. Najczęściej występuje w 25-35 roku życia. Cechuje się:

- Nawrotowym krwinkomoczem lub krwiomoczem
- Nadciśnieniem tętniczym
- Białkomoczem nieselektywnym**



Nefropatia błoniasta (błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)

Jest to powoli postępująca choroba dotycząca głównie osób między 30 a 60 rokiem życia.

Patogeneza

W około 85% nefropatia błoniasta wywołana jest przez własne przeciwciała (pierwotna), które wykazują reaktywność krzyżową z endogennymi抗原ami podocytów. Jej rozwój może być również indukowany innymi czynnikami (wtórną), np. przez:

- zakażenia (WZW-B, WZW-C, AIDS, kiła, schistosomiasis, malaria, bakteryjne zapalenie wsierdzia)
- nowotwory złośliwe (rak płuca, rak jelita grubego, czerniak złośliwy)
- schorzenia immunologiczne (toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie tarczycy typu Hashimoto)
- cukrzycę
- leki i sole nieorganiczne (złota, rtęci)

Nie wiadomo, w jaki sposób kompleksy immunologiczne uszkadzają ścianę naczynia włosowatego kłębuszka podczas nieobecności komórek zapalnych. Przypuszcza się, że ważną rolę odgrywa tu dopełniacz, szczególnie kompleks lityczny C5b-C9.

Morfologia

Mikroskopia świetlna	<ul style="list-style-type: none"> Rozlane pogrubienie błony podstawnej (wynikające z odkładania się złogów) Wytworzenie wypustek błony podstawnej w postaci <u>kolców podnabłonkowych</u> Zmniejszenie światła naczyń, szkliwienie mezangium, zanik cewek oraz włóknienie
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none"> Podnabłonkowe złogi, które wpuklają się częściowo do błony podstawnej i oddzielają od siebie uwypukleniami jej macierzy (wspomnianymi <u>kolcami</u>) Złogi mogą wchłaniać się do błony podstawnej, gdzie zostają katabolizowane i zanikają z pozostawieniem drobnych ubytków w obrębie błony Zanik wypustek podocytów
Mikroskopia fluorescencyjna	➤ Ziarniste depozyty immunoglobulin ułożonych wzdłuż błony podstawnej

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN)

Występuje, jako zapalenie pierwotne (idiopatyczne) lub wtórne (w przebiegu różnych chorób), zazwyczaj u ludzi do 30 roku życia. Manifestuje się **krwiomoczem i białkomoczem**, albo obraz kliniczny odpowiada **zespołowi nerczycowo-nefrytycznemu**. Na podstawie obrazu ultrastruktury, immunofluorescencyjnego oraz mikroskopowego wyróżniamy **dwa typy choroby**:

1. **MPGN typu I** – 80% przypadków. Dochodzi w niej do odkładania złogów IgG i C3 oraz do aktywacji układu dopełniacza drogą klasyczną i alternatywną. Może być wywołane **krążącymi w ustroju kompleksami immunologicznymi** związanymi z chorobą posurowiczą, albo **antygenami zakotwicznymi w obrębie kłębuszka**. Wtórnie występuje w przebiegu:
 - a. WZW-B, WZW-C, HIV
 - b. SLE
 - c. Zapalenia wsierdzia
 - d. Schistosomatozy
 - e. Niedoborze $\alpha 1$ -antitrypsyny
 - f. Nowotworów złośliwych (chłoniaki, czerniak)
2. **Chorobę gęstych złogów** (dawniej MPGN typu II) – patogeneza nieznana. Dochodzi do nadmiernej aktywacji drogi alternatywnej układu dopełniacza. Obniżeniu ulega składowa C3 komponentu.

Morfologia

Mikroskopia świetlna	<ul style="list-style-type: none">• Kłębuszki nerkowe są duże, o płacikowatym kształcie• <u>Nadmierna proliferacja komórek mezangium i śródblonka w obrębie kiębuszka</u>• <u>Nacieki zapalne leukocytarne</u>• Obraz „torów tramwajowych” – podwójne okonturowanie naczyń kapilarnych, spowodowane rozwarczaniem błony podstawnej
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none">▪ W typie I gęste podśródabłonkowe i mezangialne złogi oraz obraz „torów tramwajowych”▪ W typie II widoczne jest pogrubienie błony podstawnej, w której stwierdza się obfite złogi o bardzo dużej ziarnistości elektronowej
Mikroskopia fluorescencyjna	<ul style="list-style-type: none">➢ W typie I złogi, zawierające IgG, C3, C1q i C4, lokalizują się podśródabłonkowo. Układają się w postaci nieregularnych ziarnistych złogów➢ W typie II stwierdza się ziarnisto-liniowe złogi C3 w obrębie błony podstawnej (wewnątrzblonowo).

Przebieg kliniczny

Choroba postępuje powoli, chociaż niekiedy występują samoistne remisje. Objawia się:

- w 50% zespołem nerczycowym z białkomoczem o niewielkim nasileniu
- niekiedy zespołem nefrytycznym, z ostrym początkiem i krwiomoczem

Nieleczona może skutkować kłębuszkowym zapaleniem nerek z półksiężyćami oraz niewydolnością nerek. Rokowanie MPGN I jest złe, a choroby gęstych złogów jeszcze gorsze. Leczymy terapią sterydowo-immunosupresyjną.

Ostre popaciorkowcowe (poinfekcyjne) kłębuzkowe zapalenie nerek

Jedna z najczęściej występujących glomerulopatii, wywołana przez odkładające się w kłębuzku kompleksy immunologiczne. Może być wywołane antygenami egzogennymi lub endogennymi, np.:

- **Antygeny egzogenne**
 - ✓ Paciorkowce β-hemolizujące grupy A
 - ✓ Inne bakterie: gronkowce (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*), pneumokoki
 - ✓ Wirusy (świnia, odra, ospa wietrzna, WZW-B, WZW-C, CMV)
 - ✓ Grzyby (*Histoplasma capsulatum*)
 - ✓ Pierwotniaki
- **Antygeny endogenne**
 - ✓ SLE

Patogeneza

Ostre popaciorkowcowe kłębuzkowe zapalenie nerek jest **chorobą kompleksów immunologicznych (III typ nadwrażliwości)**. Dochodzi w niej do uszkodzenia kłębuzków nerkowych na skutek aktywacji dopełniacza drogą klasyczną oraz działania nacieku zapalnego. Zakotwiczone w błonie podstawnej kłębuzka białka paciorkowca wyzwalają miejscowe tworzenie kompleksów immunologicznych, w których stwierdza się obecność dopełniacza oraz złogi IgG na błonie podstawnej.

Morfologia

Mikroskopia światlna	<ul style="list-style-type: none">• Wzrost komórkowości kłębuzka nerkowego (kłębuzki powiększone)• Proliferacja, obrzęk i uszkodzenie komórek śródłonka i mezangium• Naciek zapalny neutrofilowy i monocytowy• Zwężenie światła włośniczek
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none">▪ Podnabłonkowe złogi kompleksów immunologicznych (tzw. „<u>garbiki</u>”!!!), które przylegają do błony podstawnej
Mikroskopia fluorescencyjna	<ul style="list-style-type: none">➢ Rozproszone, ziarniste złogi IgG i C3 wzdłuż ścian włośniczek i mezangium➢ Złogi zanikają stopniowo przez okres 2 miesięcy

Przebieg kliniczny

Choroba rozwija się nagle, najczęściej w czasie **1-2 tygodni po przebyciu paciorkowcowego zapalenia gardła**. Podstawowe objawy kliniczne ostrego popaciorkowcowego kłębuzkowego zapalenia nerek składają się na tzw. **triadę Addisa**:

1. Obrzęki (85%) głównie zlokalizowane pod oczami, rzadko uogólnione
2. Nadciśnienie tętnicze (60-80%)
3. Zmiany w moczu (krwinkomocz i wałeczki erytrocytowe)

Do objawów ogólnych zaliczamy osłabienie, gorączkę, nudności oraz składowe zespół nefrytycznego. Choroba rokuje dobrze. W większości przypadków ustępuje samoistnie po kilkunastu dniach.

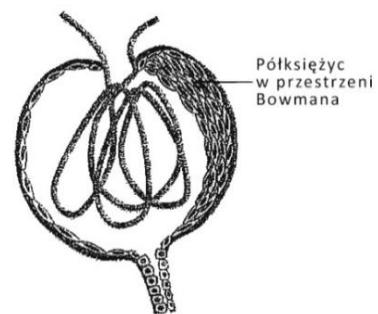
Tak na egzamin...

Innymi chorobami, które rozwijają się po pewnym okresie od pierwotnego zakażenia paciorkowcami z grupą A są:

- ostre postreptokokowe KZN,
- choroba reumatyczna serca,
- rumień guzowy.

Gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (RPGN)

Inna nazwa – kłębuszkowe zapalenie nerek z półksięzycami. Stanowi zespół objawów klinicznych związanych z szybkim pogorszeniem czynności nerek ze znaczną oligurią. Nieleczone może prowadzić do śmierci.



Patogeneza

RPGN może pojawiać się w przebiegu wielu chorób, zarówno ograniczonych do nerek, jak i układowych. W większości przypadków uszkodzenie kłębuszków nerkowych zachodzi drogą immunologiczną. Choroba może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny. Wyróżniamy:

- Typ I – KZN z półksięzycami związane z p/ciałami skierowanymi przeciwko błonie podstawnej**
Zawiera liniowe złogi IgG oraz C3 na powierzchni błony podstawnej. U niektórych pacjentów przeciwciała reagują również z błoną podstawną naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych, co sprawia, że do klinicznego obrazu niewydolności nerek dochodzą też krwawienia z płuc – **zespół Goodpasture'a**. Przeciwciała skierowane przeciwko błonie podstawnej (anty-GBM) wykrywa się w surowicy pacjentów.
- Typ II – KZN z półksięzycami związane z kompleksami immunologicznymi**
Półksięzycy stanowią powikłanie zapaleń nerek w przebiegu:
 - Popaciorkowcowego KZN
 - Nefropatii IgA
 - SLE
- Typ III – skapoimmunologiczne KZN z półksięzycami**
Brak złogów immunologicznych oraz przeciwciał anty-GBM. W surowicy pacjentów występują p/ciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (cANCA, pANCA), które biorą udział w niektórych zapaleniach naczyń. Ten typ zapalenia występuje w **ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń** (dawniej: ziarniniaku Wegenera) oraz **mikroskopowych zapaleniach naczyń**.

Morfologia

Makroskopowo nerki są powiększone, bladie z drobnymi wyboczeniami krvotocznymi. Kiedyś określano je jako „**nerki pokąsane przez pchły**”.

Mikroskopia świetlna	<ul style="list-style-type: none">• Charakterystyczne półksięzycy z nabłonka torebki Bowmana (mogą włóknieć)• Ogniskowa martwica włóknikowata pętli naczyniowych i naciek zapalny (typ I i III)• Proliferacja komórek śródbłonka i mezangium (typ II)
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none">▪ W typie II – podnabłonkowe „garbiki” wskazujące na etiologię paciorkowcową
Mikroskopia fluorescencyjna	<ul style="list-style-type: none">➢ W typie I linijne złogi IgG, frakcji C3 komponentu i rzadko IgA zlokalizowane wzdłuż błon podstawnych naczyń kłębuszka.➢ W typie II – ziarniste złogi IgG, C3 oraz IgM wzdłuż błon podstawnych kapilar➢ W typie III – nie stwierdza się złogów immunoglobulin ani dopełniacza

Przebieg kliniczny

Początek przypomina zespół nefrytyczny, choć skąpomocz i azotemia są znacznie silniej wyrażone. Może dojść do białkomoczu nerczycowego, bezmoczu i schyłkowej niewydolności nerek. W przypadku rozwoju zespołu Goodpasture'a stwierdza się krwioplucie i krwotoki płucne. W badaniach serologicznych obecne p/ciała ANCA. Leczymy dializami lub przeszczepem. Rokowanie zależy od liczby zajętych kłębuszków.

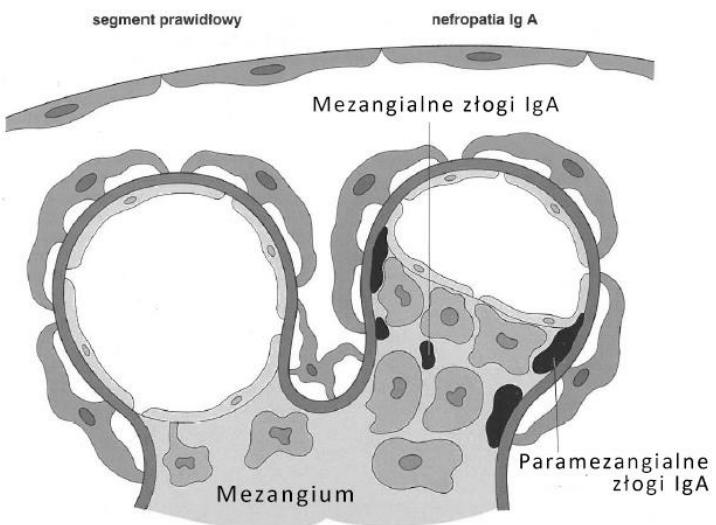
Nefropatia IgA (choroba Bergera)

Zwykle dotyczy dzieci i młodych dorosłych i stanowi najczęściej rozpoznawaną glomerulopatię rozpoznawaną w biopsji nerki. Bardzo charakterystyczną cechą jest odkładanie złogów IgA w mezangium.

Patogeneza

Przypuszcza się, że nefropatia IgA jest powodowana przez wzmożenie syntezy IgA w obrębie przewodu pokarmowego i oddechowego w odpowiedzi na egzogenny patogen. Obfite złogi IgA odkładają się w mezangium, gdzie pobudzają alternatywną drogę dopełniaczą, co uszkadza kłębuszek nerkowy.

Z takim mechanizmem zmian przemawia występowanie **wtórnego nefropatii IgA** u chorych na celiakie i u pacjentów z chorobami wątroby (marskość, alkoholowe i przewlekłe zapalenie).



Morfologia

Mikroskopia świetlna	<ul style="list-style-type: none"> Mogą mieć prawidłowy wygląd lub wykazywać cechy rozszerzenia mezangium razem z segmentalnym naciekiem zapalnym obejmującym część kłębuszków Rozlana proliferacja mezangium (zapalenie mezangialno-rozplemowe) Razem z czasem może dochodzić do szkliwienia kłębuszków nerkowych
Mikroskopia elektronowa	<ul style="list-style-type: none"> Obecność złogów w mezangium!!! Rozplem komórek mezangium i przybycie ilości macierzy
Mikroskopia fluorescencyjna	<ul style="list-style-type: none"> Charakterystyczne złogi IgA w mezangium

Przebieg kliniczny

Wyróżniamy dwie postaci kliniczne nefropatii IgA:

- Postać częstsza** – rozpoczyna się epizodem krwiomoczu 1-2 dni po niespecyficznym zakażeniu dróg oddechowych lub (rzadziej) przewodu pokarmowego lub moczowego. Krwiomocz utrzymuje się kilkanaście dni i ustępuje samoistnie (bez leczenia). Napady krwiomoczu powtarzają się co kilka dni / miesięcy. **Nefropatia IgA jest jedną z najczęstszych przyczyn nawrotowego krwiomoczu**. Towarzyszą mu zazwyczaj bóle w okolicy lędźwiowej.

- Postać rzadsza** – zaczyna się podstępnie skąpymi objawami, np.:

- krwinkomoczem
- selektywnym białkomoczem
- wałeczkomoczem

Może ona ulegać progresji i prowadzić do nadciśnienia i niewydolności nerek.

15. Patologia nerek i układu moczowego

15.4 Glomerulopatie wtórne

Występują w przebiegu chorób układowych wrodzonych lub nabytych, takich jak:

- **Toczeń rumieniowy układowy (SLE)**
- **Zapalenia naczyń:** guzkowe zapalenie tętnic (PAN), ziarniniak Wegenera, zespół Goodpasture'a
- **Cukrzyca**
- **Amylidoza (skrobiawica)**
- Choroby reumatyczne: twardzina uogólniona (SS), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
- Bakteryjne zapalenie wsierdzia
- Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) – paraproteinemia

15.4.1 Glomerulopatie wtórne w przebiegu SLE

Zajęcie nerek stanowi najważniejszą cechę kliniczną SLE, a ich niewydolność główną przyczynę zgonów. Objawia się zazwyczaj **patologią kłębuszków nerkowych**. Patogeneza zapaleń kłębuszkowych w SLE obejmuje **złogi kompleksów DNA i anty-DNA** w kłębuszkach. Powodują one odpowiedź zapalną, która stymuluje nadmierną proliferację śródbłonka, mezangium lub nabłonka, a nawet martwicę kłębuszków. Wyróżniamy 6 klas chorób kłębuszków w SLE:

Klasa I – minimalne toczniowe mezangialne KZN

Rzadko widoczne w biopsji nerki. Kompleksy immunologiczne są obecne w mezangium, bez współwystępujących zaburzeń widocznych w mikroskopie świetlnym.

Klasa II – toczniowe rozplemowe mezangialne KZN

Występuje w 10-25% przypadków i wiąże się z niewielkimi objawami klinicznymi. Złogi kompleksów znajdują się w mezangium, z nieznacznym wzrostem ilości macierzy mezangialnej oraz liczby komórek

Klasa III – ogniskowe toczniowe KZN

Występuje w 20-35% przypadków. Zmiany pojawiają się w nieco mniej niż połowie kłębuszków. W każdym zajętym natomiast zmiany mogą być segmentalne lub globalne. Zmiany cechują się obrzmieniem, rozplemem śródbłonków i mezangium, naciekami neutrofilów oraz złogami włóknikowymi i skrzelinami we włośniczkach. Może dochodzić do krwotoków, białkomoczu, krwinkomoczu oraz ostrej niewydolności nerek.

Klasa IV- rozlane toczniowe KZN

Najcięższa i najczęściej spotykana postać kłębuszkowego zapalenia nerek w SLE. Występuje od 35% do 60% przypadków i **obejmuje ponad połowę kłębuszków nerkowych**. W mikroskopii świetlnej widoczne jest zwiększenie komórkowości struktury, poprzez rozolem śródbłonków i mezangium. W niektórych kłębuszkach powstają **półksiężyce** wypełniające przestrzeń Bowmana. W mikroskopii elektronowej uwidaczniamy obfite **podśródbłonkowe** złogi kompleksów immunologicznych, o ziarnistym typie świecenie w mikroskopii fluorescencyjnej. Pogrubione ściany włośniczek tworzą obraz tzw. **pętli drutu**, widocznych w mikroskopie świetlnym. Zmienione chorobowo kłębuszki mogą bliźnować. Większość chorych ma krwiomocz, białkomocz, nadciśnienie oraz niewydolność nerek.

Klasa V – błoniaste toczniowe KZN

Występuje w 10-15% przypadków. Cechuje się rozlanym pogrubieniem ścian włośniczek ze względu na odkładanie w nich kompleksów immunologicznych oraz materiałów podobnych do błon podstawnych. Chorzy posiadają masywny białkomocz z wyraźnym zespołem nerczycowym.

Klasa VI – zaawansowane toczniowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Całkowita sklerotyzacja ponad 90% kłębuszków i odpowiada krańcowej niewydolności nerek.

Przebieg kliniczny glomerulopatii wtórnych w SLE

- Białkomocz, krwinkomocz lub aktywny osad w moczu
- Nadciśnienie tętnicze
- Zmniejszenie GFR, rzadko ostra niewydolność nerek
- Tubulopatie – towarzyszą objawom zajęcia śródmiąższa i kory
- Obecność autoprzeciwciał we krwi (zwłaszcza anty-dsDNA i anty-Sm)
- Kwasica cewkowa z hiperkaliemią

15.4.2 Glomerulopatie wtórne w przebiegu zapaleń naczyń

1. Zapalenia dużych tętnic

a. Zapalenie tętnic Takayasu

Zapalenie ziarniniakowe obejmujące aortę i jej główne odgałęzienia (w tym tętnice nerkowe). Miejsca odejścia naczyń są bardzo zwężone, a nawet zamknięte. Dochodzi do pogrubienia ich ściany, powstania licznych zbliznowaceń oraz włóknienia przydanki. Mikroskopowo widoczne są nacieki jednojądrowe oraz ziarniniaki z komórkami olbrzymimi. Może rozwinąć się martwica w obrębie błony środkowej naczynia. Klinicznie nerka jest niedokrwiona. Mogą powstawać zakrzepy oraz tętniaki.

2. Zapalenia średnich tętnic

a. Guzkowe zapalenie tętnic (PAN)

Zmiany w nerkach są główną przyczyną zgonu chorych. PAN najczęściej zajmuje:

- **Tętnice międzyrzazikowe nerki** – w jednym naczyniu mogą występować zmiany w różnym stadium choroby. Stan zapalny obejmuje całą grubość ściany tętnicy, z martwicą włóknikową oraz naciekami neutrofilowymi, eozynofilnymi i limfocytowymi. Ściana następnie włóknieje.
- **Kłębuszki nerkowe** - obecny jest rozplem komórek mezangium, przybytek macierzy oraz ogniskowa martwica pętli naczyń. Niektóre kłębuszki mogą szkliwieć.

Klinicznie dochodzi do zakrzepicy, niedokrwienia i zawału nerek. Zmiany zajmują zazwyczaj tylko część obwodu naczynia, zwłaszcza w miejscach rozwidleń. Zapalenie często przebiega z zaostreniami w rzutach. Proces zapalny osłabia tętnice, co sprzyja powstawaniu tętniaków. W wyniku zajęcia tętnic nerkowych występuje **nadciśnienie**.

3. Zapalenia małych naczyń

a. Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ZZN) (dawniej: ziarniniak Wegenera)

Nerki zajęte są w 80% przypadków. ZZN stanowi zapalenie naczyń z martwicą, które może skutkować **KZN**. Zmiany nerkowe przyjmują różne formy, od ogniskowej, po zaawansowane zmiany kłębuszkowe z rozlaną martwicą i **półksiężyców**. Klinicznie krwiomocz, białkomocz, postępującą niewydolność nerek oraz gorączka.

b. Zapalenie wielonaczyniowe mikroskopowe

Zapalenie naczyń z martwicą. Szczególnie często skutkuje zespołem Goodpasture'a. Klinicznie krwioplucie, krwiomocz, krwawienia z jelit, bóle, osłabienia mięśni oraz plamica.

15.4.3 Nefropatia cukrzycowa (zespół Kimmelstiel-Wilsona)

Wtórna glomerulopatia niezapalna. Stanowi zespół zmian nerkopochodnych, które pojawiają się w przebiegu cukrzycy. Klinicznie manifestuje się trzema objawami, związanymi z postępującym uszkodzeniem kłębuszków nerkowych:

- **Białkomoczem**
- **Zespołem nerczycowym**
- **Przewlekłą niewydolnością nerek**

Zmiany w nerkach są drugą (po zawale) co do częstości przyczyną śmierci chorych na cukrzycę, a **nefropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną niewydolności nerek.**

Patogeneza

Związana jest z **uogólnioną mikroangiopatią cukrzycową**. Zmiany w kłębuszkach są wynikiem defektów metabolicznych (hipoinsulinemia i hipoglikemia) oraz zmian hemodynamicznych związanych z przerostem kłębuszków. Hiperglikemia działa toksycznie na komórki śródbłonka i mezangium kłębuszków. Innym mechanizmem uszkadzającym jest tworzenie glikozylowanych białek na drodze nieenzymatycznej, np. kolagenów, co prowadzi do ich zmian w obrębie struktury oraz wytworzenia oporności na enzymy proteolityczne (co utrudnia ich degradację). Dochodzi do nagromadzenia nieprawidłowych protein (głównie glikozaminoglikanów) w obrębie struktur kłębuszka, co w obrazie mikroskopowym przedstawia się, jako **stwardnienia międzywłośniczkowe** (szkliwienia kłębuszków).

Morfologia

Wyróżniamy trzy główne rodzaje zmian w przebiegu cukrzycy:

1. Zmiany w kłębuszkach nerkowych

- a. Pogrubienie błon podstawnych
- b. Rozlane stwardnienia międzywłośniczkowe (typ Bella)

Równomierny, rozlany przybytek (PAS dodatniej) macierzy mezangialnej oraz proliferacja komórek mezangium. Zmiany mogą występować we wszystkich kłębuszkach.

- c. Guzkowe (ogniskowe) stwardnienia międzywłośniczkowe (typ Kossa)

Wytworzenie ovalnych, ograniczonych, PAS-dodatnich złogów (mas szklistych), zlokalizowanych głównie w mezangium i obwodowych częściach kłębuszków. Złogi te mogą zawierać lipidy i włóknik. **Guzkowe stwardnienia międzywłośniczkowe są cechą diagnostyczną** (patognomoniczną) cukrzycy. Z czasem mogą się powiększać, uciskać na naczynia i przyczyniać się do zaniku cewek, włóknienia oraz niewydolności nerek.

2. Zmiany naczyniowe

- a. stwardnienia włośniczek **zarówno doprowadzających, jak i odprowadzających**
- b. miażdżycą tętnic nerkowych

3. Odmiedniczkowe zapalenie nerek z martwicą brodawek nerkowych

Barwieniami, używanymi do nefropatii cukrzycowej są **H+E** oraz **PAS**

Przebieg kliniczny

Przebieg nefropatii cukrzycowej dzieli się na 5 okresów:

1. Hiperfiltracji
2. Pogrubienia błon podstawnych
3. Mikroalbuminurii (wydalanie z moczem od 30 do 300mg albumin na gram kreatyniny)
4. Białkomoczu (wydalanie powyżej 500mg białka na dobę)
5. Schyłkowej niewydolności nerek

15. Patologia nerek i układu moczowego

W skład typowego obrazu nefropatii cukrzycowej wchodzą:

- **Białkomocz**
- **Erytrocyturia**
- **Progresja do niewydolności nerek**
- **Nadciśnienie tętnicze**

Do innych pozanerkowych objawów cukrzycy zaliczamy, np.:

- Poliurię (duże objętości oddawanego moczu, wielomocz)
- Polidypsję (nadmiernie spożywanie płynów)
- Polifagię (spożywanie nadmiernych ilości pożywienia)
- Neuropatia cukrzycowa
- Retinopatia cukrzycowa prowadząca do jaskry lub zaćmy

Do najważniejszych powikłań cukrzycy zaliczamy:

- Zawał mięśnia sercowego
- Miążdżycę tętnic obwodowych (stopa cukrzycowa) → amputacja kończyn dolnych
- Niewydolność nerek (nefropatia cukrzycowa)
- Ślepotę (retinopatia cukrzycowa)
- Kwasicę ketonową oraz śpiączkę ketonową

15.4.4 Amylidoza nerki

Zajęcie nerek w amyloidzie jest najczęstszym objawem choroby. Zazwyczaj jest to wtórny typ amyloidozy, który może być spowodowany:

- Stanami zapalnymi (wtedy odkłada się głównie komponenta amyloidu AA)
- Zaburzeniami autoimmunologicznymi
- Nowotworem - szczególnie rak jasnoróżowy nerki
- Długotrwałą dializoterapią (złogi komponenty A β_2 M)

Makroskopowo nerki mogą być niezmienione lub powiększone, blade, szare i twarde.

Mikroskopowo zmiany dotyczą głównie kłębuszków nerkowych i przejawiają się odkładaniem złogów amyloidu w obszarze mezangium, czemu nie towarzyszy rozplem. Niekiedy zmianom w kłębuszkach towarzyszą złogi w obrębie miąższa nerki oraz ścianach naczyń krwionośnych. Powodują ucisk na kłębuszek nerkowy oraz pętle włośniczek. Dochodzi do **białkomoczu** lub **zespołu nerczycoweg**.

Niedomoga nerek rozwija się powoli. **Nadciśnienia nie obserwuje się**. Przebieg choroby bywa długi, może być zaostrzony zakażeniem dróg moczowych i nerek lub zakrzepicą żył nerkowych. Do uwidoczenia złogów amyloidu można użyć barwień:

- 1) **Czerwień Kongo** - amyloid barwi się na pomarańczowo-czerwono, **wykazuje dwójłomność** (w świetle spolaryzowanym przyjmuje barwę jabłkowo-zieloną).
- 2) **H+E** – ciemnoróżowe, eozynofilne złogi
- 3) **Fiolet metylu** oraz **fiolet goryczki** – tkanki barwią się na fioletowo/niebiesko, amyloid zaś na kolor buraczkowy.
- 4) **Tioflawina T i S** oraz **czerwień Saturna** – używane do techniki mikroskopii fluorescencyjnej

15.5 Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Grupa chorób nerek pierwotnie zajmujących zarówno śródmiąższ, jak i kanaliki. Kłębuszki nerkowe pozostają nieuszkodzone. W większości przypadków kanalikowo-śródmiąższowych zapaleń nerek wywołanych zakażeniem bakteryjnym dochodzi do zajęcia miedniczki nerkowej, stąd choroby te są określane mianem **odmiedniczkowego zapalenia nerek**. Termin zapalenie śródmiąższowe jest zarezerwowany dla przypadków niewywołanych bakteriami, np. przez:

- toksyczne i polekowe uszkodzenie kanalików
- zaburzenia metaboliczne (hipokaliemia, hiperkalcemia, wapnica nerki)
- chorobami wirusowymi
- uszkodzeniami fizycznymi (np. napromieniowania, nefropatie zaporowe)
- reakcjami immunologicznymi

Na podstawie cech klinicznych oraz składu wysięku zapalnego kanalikowo-śródmiąższowe zapalenia nerek można podzielić na:

1. **ostre** – początek choroby jest nagły, w obrazie morfologicznym stwierdza się cechy obrzęku, nacieki zapalne i niekiedy ogniskową martwicę cewek nerkowych,
2. **przewlekłe** – rozwija się skrycie, w obrazie mikroskopowym dominuje włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek i naciekami limfocytowymi. W późniejszych stadiach zmiany mogą rozwijać się w obrębie kłębuszków nerkowych w postaci włóknienia okołokłębuszковego i szkliwienia

Śródmiąższowe zapalenia nerek różnią się od glomerulopatii brakiem objawów zespołu nefrytycznego i nerczycowego w początkowych stadiach choroby.

15.5.1 Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

Stosunkowo częste **ropne zapalenie nerki i miedniczki nerkowej** wywołane zakażeniem bakteryjnym. Stanowi istotną oznakę zakażenia układu moczowego, które może dotyczyć dolnego odcinka (zapalenie pęcherza moczowego, cewki moczowej, gruczołu krokowego), górnego odcinka (odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub całego układu moczowego. Odmiedniczkowemu zapaleniu nerek prawie zawsze towarzyszy zakażenie dolnego odcinka dróg moczowych.

Patogeneza

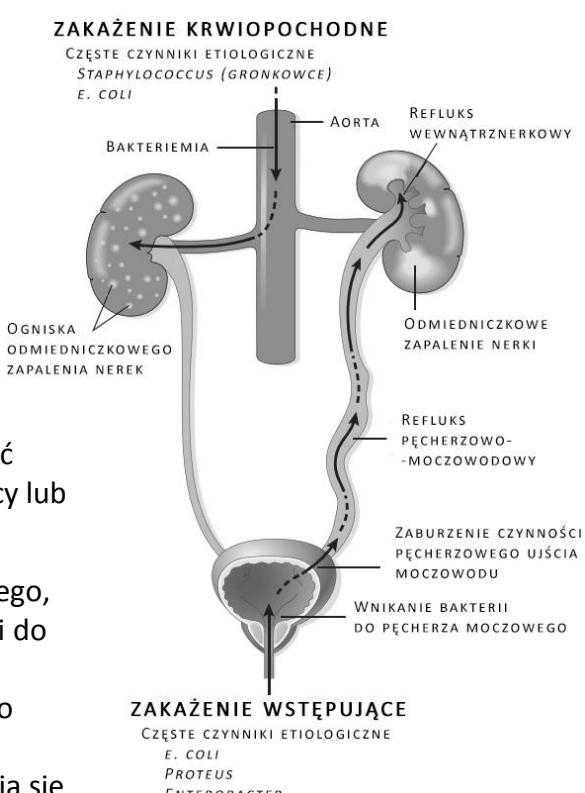
Głównym czynnikiem etiologicznym są **pałeczki jelitowe**:

- *Escherichia coli* – najczęstszy czynnik etiologiczny
- *Klebsiella*
- *Proteus*
- *Enterobacter*
- *Pseudomonas*

Wywołane przez nie zakażenia mają charakter nawrotowy.

Istnieją dwie drogi, którymi bakterie docierają do nerki:

- **Droga krwiopochodna** jest znacznie rzadsza, może być związana z rozsiewem bakterii w przebiegu posocznicy lub infekcyjnego zapalenia wsierdzia
- **Droga wступającą** z dolnego odcinka układu moczowego, stanowi najczęstszą drogę przedostawania się bakterii do nerek. Patogeny kolonizują dystalny odcinek cewki moczowej i przedionka pochwy u kobiet. Dochodzi do rozrostu kolonii oraz przeciwnego ruchu bakterii wobec kierunku przepływu moczu, dzięki czemu dostają się do pęcherza moczowego.



15. Patologia nerek i układu moczowego

Czynnikami predysponującymi do zakażeń dróg moczowych są:

- **Płeć żeńska:**
 - **Krótsza cewka moczowa** (mężczyźni 15-20cm, kobiety 3-5cm),
 - **Większa predyspozycja uszkodzenia cewki moczowej**
 - **Anatomiczna bliskość cewki moczowej i odbytnicy** (warto tutaj zwrócić uwagę na chorobę nocy poślubnej, czyli zapalenie pęcherza związane z przeniesieniem bakterii *E. coli* z flory bakteryjnej odbytu do światła pochwy, skąd drobnoustroje migrują do cewki moczowej i wstępują do pęcherza moczowego, chorobie tej sprzyja wzmożona aktywność seksualna).
 - **Ciąża** z powodu zmniejszenia napięcia mięśniówki układu kielichowo-miedniczkowego, moczowodów oraz pęcherza
- **Zaburzenia odpływu moczu** – w warunkach fizjologiczny mocz jest jałowy. Przy zaburzeniach odpływu moczu (np. zastaju) lub zaburzeniach czynnościowych pęcherza moczowego osłabieniu ulegają naturalne mechanizmy obronne. Bakterie z zakażonego moczu szerzą się wstępującą drogą moczowodów, zajmując miedniczkę nerиковą i miąższ nerki. Zaburzenia odpływu moczu mogą być spowodowane:
 - **Rozrostem gruczołu krokowego lub rakiem prostaty**
 - **Wypadnięciem macicy**
 - **Kamicą układu moczowego** (miedniczki nerowej, moczowodu, pęcherza)
 - Uchyłkami pęcherza moczowego
 - Guzami pęcherza moczowego
 - Uciskiem z zewnątrz na moczowody
 - Zwężeniem połączenia miedniczkowo-moczowodowego
 - Zaburzeniami neurologicznymi, w których dochodzi do zaburzeń opróżniania pęcherza
- **Refluks pęcherzowo-moczowodowy** – wsteczny odpływ moczu z pęcherza do moczowodów. Refluks umożliwia przedostanie się bakterii z moczowodów do miedniczki nerowej. Jest częstą przyczyną zakażeń układu moczowego u dzieci. Jego przyczyny możemy podzielić:
 - **Wrodzone**
 - Wada ujścia pęcherzowego moczowodów (najczęściej)
 - **Nabyte**
 - Odnerwienie pęcherza w przypadku urazów rdzenia kręgowego
 - Neuropatia cukrzycowa obejmująca unerwienie pęcherza
- **Refluks wewnętrznerkowy** – polega na cofaniu się moczu z miedniczek nerwowych, do miąższu, a następnie do szczytu brodawek nerwowych.
- **Istniejące uprzednio zmiany w nerkach np. blizny**
- **Długotrwałe zacewnikowanie dróg moczowych, cystoskopia**
- **Wady wrodzone dróg moczowych**
- **Cukrzyca**
- **Przewlekłe nefropatie**
- **Niebakteryjne zapalenia pęcherza moczowego**
- **Leczenie immunosupresywne**
- **Zespoły niedoborów odporności**

Morfologia

Makroskopowo narząd jest powiększony. **Cechą charakterystyczną są żółtawe ropnie unoszące powierzchnię nerki.** Mogą one w sposób rozproszony zajmować cały narząd lub jedynie jego część. Na przekroju można zauważać żółtawe promienie biegnące od brodawek do kory nerki. Błona śluzowa układu kielichowo-miedniczkowego jest pogrubiała, przekrwiona oraz pokryta ropą.

15. Patologia nerek i układu moczowego

Mikroskopowo odmiedniczkowe zapalenie nerek jest **zapaleniem ropnym**. Obecne są zmiany martwiczo-ropne, ostry naciek zapalny oraz ropnie w miąższu nerek, które mogą pękać i uwalniać treść do kanalików. **Nie stwierdza się zmian w kłębuzkach oraz naczyniach nerki**. W okresie gojenia naciek neutrofilowy zostaje zastąpiony przez makrofagi, komórki plazmatyczne oraz limfocyty. Dochodzi do włóknienia podścieliska i zaniku cewek. Ostatecznie powstają blizny.

Przebieg kliniczny

Początek choroby jest nagły i często **jednostronny**. Objawowe stadium choroby trwa około 7 dni, ustępuje samoistnie i niekiedy nawraca. Do objawów zaliczamy:

- Gorączkę, dreszcze i osłabienie
- Ból w okolicy lędźwiowej (dodatni objaw wstrząsania okolicy lędźwiowej, dawniej: Goldflama)
- Ropomocz (obecność leukocytów w moczu)
- Wałeczkomocz
- Częstomocz
- Uczucie parcia na pęcherz
- Niewydolność nerek (bardzo rzadko, bo zdrowa nerka kompensuje)

Powikłania ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek:

1. Martwica brodawek nerkowych

Do jej wystąpienia predysponuje: wiek, cukrzyca, utrudnienia odpływu moczu oraz przedawkowanie leków przeciwbólowych. Zmiany chorobowe są połączeniem martwicy niedokrwiennej oraz zmian martwiczo ropnych w brodawkach nerkowych. Patognomoniczną cechą makroskopową są **ostro odgraniczone szaro-białawe lub żółtawe obszary martwicy obejmujące szczytowe 2/3 piramid**. Mikroskopowo w obrębie brodawek widoczna jest martwica skrzepowa otoczona obfitym naciekiem neutrofilowym.

2. Roponercze

Treść ropna wypełnia światło kielichów, miedniczki i przynajmniej części moczowodu. Dochodzi do niego przy zupełnym zamknięciu odpływu moczu i ropy, zwłaszcza w górnym odcinku układu moczowego. Wtedy obfitły wysięk ropny, nie znajdująći drogi odpływu, wypełnia struktury nerki.

3. Ropień okołonerkowy

Rozprzestrzenienie ropnego procesu zapalnego przez torebkę nerki do tkanek okołonerkowych.

15.5.2 Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek

Przewlekła choroba cewek i śródmiąższa z tworzeniem asymetrycznych blizn miąższu nerki ponad zdeformowanym układem miedniczkowo-kielichowym. Rozwój tej choroby zainicjowany jest przez infekcję, ale dalszy przebieg nie wymaga obecności bakterii w nerkach.

Patogeneza

Ze względu na patomechanizm powstania, wyróżniamy dwie postaci przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek:

1. Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek związane z zaburzeniami odpływu moczu

Powtarzające się infekcje w połączeniu z utrudnieniem odpływu moczu prowadzą do nawrotowego zapalenia nerek i bliznowacenia, czego efektem jest przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek.

2. Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek związane z refluksem (nefropatia refluxowa)

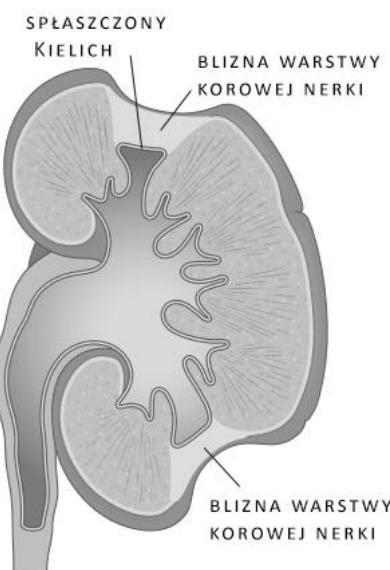
Ta postać występuje częściej. Jest spowodowana współistnieniem zakażenia układu moczowego z wródzonym refluksem pęcherzowo-moczowodowym. Refluks może mieć charakter jedno- lub obustronny oraz prowadzić do bliznowacenia nefronów oraz do przewlekłej niewydolności nerek.

Morfologia

Zmiany chorobowe mogą mieć charakter jednostronny lub obustronny, rozproszony lub ogniskowy.

Makroskopowo szerokie, nieregularne i niesymetryczne **blizny**, które występują w korze, kielichach oraz miedniczkach. Prowadzi to do spłaszczenia brodawek nerkowych i znacznych **deformacji struktury narządu**. Obraz makroskopowy zależy od patogenezy zmian.

- W przypadku na tle obturacyjnym (zaburzeń odpływu moczu) obserwujemy powiększenie oraz zniekształcenie wszystkich kielichów, a miąższ nerki nad nimi jest ścieńczały ze zmianami bliznowatymi. Powstaje obraz **wodonercza**.
- W nefropatii refluksowej blizny oraz deformacje kielichów występują wyłącznie na biegunach nerki, gdyż dotyczą tzw. „**brodawek refluksowych**”.



Cechą charakterystyczną przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek jest **zniekształcenie kielichów z jednoczesnym bliznowaceniem miąższa nerki znajdującego się nad nimi**.

Mikroskopowo cechy są niespecyficzne i głównie obejmują zmiany w obrębie cewek i śródmiąższa:

- nieregularne włóknienie śródmiąższe i nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (głównie limfocytów, komórek plazmatycznych i nielicznych neutrofilów)
- **Tyreoidyzacja nerki** (tzw. **nerka tarczycowata**) – cewki posiadają poszerzone lub zwężone światło oraz spłaszczonym nabłonek wyściełający. Wewnątrz kanalików występuje białkowa, różowa, PAS-dodatnia substancja, nadające nerce **obraz tarczyco-podobny** (przypominający tarczycę).
- Pogrubienie ścian i zwężenie światła tętniczek. Zmianie tej często towarzyszy nadciśnienie.
- Zanik cewek oraz twardnienie kłębuszków nerkowych

Przebieg kliniczny

- Narastająca niewydolność nerek
- Zaburzenia biochemiczne krwi
- Nadciśnienie tętnicze
- W badaniu RTG nieregularne zaciągnięcia z poszerzeniem oraz zniekształceniem kielichów
- W moczu mogą (ale nie muszą) być bakterie
- Wielomocz
- Nykturia (wzmoczone oddawanie moczu w nocy)

15.5.3 Śródmiążsowe polekowe zapalenie nerek

Choroba wywołana przez niepożądane działania leków. Najczęściej wywołują je sulfonamidy, syntetyczne penicyliny (metycylina, ampicylina), cefalosporyny, rifampicyna, leki moczopędne (tiazidy), NLPZ (fenylbutazon), cymetyldyna, fenindion.

Patogeneza

Wiele śródmiążsowych polekowych zapaleń nerek wykazuje tło immunologiczne choroby. Niekiedy może występować podwyższone miano IgE w surowicy, co sugeruje I typ nadwrażliwości, natomiast w przypadku wystąpienia nacieków zapalnych jednojądrowych oraz dodatkowych testów skórnych - IV typ.

15. Patologia nerek i układu moczowego

Morfologia

Zmiany chorobowe dotyczą głównie śródmiąższa, w którym stwierdza się:

- obrzęk oraz nacieki jednojądrowe (limfocyty i makrofagi), którym mogą towarzyszyć liczne **eozyofile** i neutrofile.
- ziarniniaki z komórkami olbrzymimi – wynik działania leków (metycycliny, rifampicyny, tiazydów)
- zanik wypustek podocytarnych – wpływ działania NLPZtów, rozwija się choroba o typie zmiany minimalnej, a w konsekwencji zespół nerczycowy.

Przebieg kliniczny

Choroba rozpoczyna się około 15 dni (od 2 do 40 dni) po ekspozycji na lek i objawia się **gorączką, eozynofilią** (często przejściową), **wysypką** oraz **zaburzeniami czynności nerek**. W badaniu moczu stwierdza się krwiomocz, niewielki białkomocz oraz leukocyty. Może dochodzić do wzrostu poziomu kreatyniny w osoczu lub do ostrej niewydolności nerek z bezmoczem (anurią).

15.6 Ostre uszkodzenie kanalików nerkowych

Odwracalna zmiana, spowodowana pierwotnym lub wtórnym uszkodzeniem nabłonka kanalikowego.

Jest jednym z najczęstszych przyczyn ostrej niewydolności nerek oraz mocznic. Spowodowana jest chorobami, w których wiodącą rolę odgrywa ostre niedokrwienie nerek oraz spadek przesączania kłębuzkowego (GFR) – ilość moczu spada do poziomu 400ml na dobę (skąpomocz, oliguria).

Uszkodzenie kanalików występuje w różnych stanach klinicznych i może być procesem:

- **pierwotnym (nefrotoksyczna ostra martwica kanalików)** – uszkodzenie cewek przez toksyny:
 - metale ciężkie (rteć, ołów)
 - rozpuszczalniki organiczne (np. czterochlorek węgla)
 - leki (gentamycyna, kanamycyna, cyklosporyna A, antybiotyki, leki przeciwnowotworowe)
 - środki kontrastowe
 - grzyby
 - pestycydy
- **wtórnym (niedokrwienna ostra martwica kanalików)** – wspólną cechą większości tych stanów jest niedokrwienie narządów obwodowych, zwykle w warunkach znacznej hipotonii i wstrząsu:
 - **Ciężkie glomerulopatie** (np. glomerulopatie z półksiężyckami nabłonkowymi)
 - **Choroby naczyń nerkowych**
 - **Ostre śródmiąższe polekowe zapalenie nerek**
 - Przetoczenie krwi niezgodnej grupowo
 - Masywne urazy (np. zespoły zmiażdżenia wywołujące mioglobinurie)
 - **Ostre zapalenia trzustki**
 - Posocznica

Patogeneza

Istotnymi elementami mechanizmu obu postaci choroby są:

- **uszkodzenia kanalików** – komórki nabłonka kanalikowego są szczególnie wrażliwe na niedotlenienie i substancje toksyczne,
- **zaburzenia hemodynamiczne** – powodują zmniejszoną podaż tlenu oraz substancji odżywczych do niektórych części nerki. Dochodzi do **skurcza naczyń doprowadzających nerki**, oraz zmian w obrębie integrów komórek nabłonka kanalikowego. Białka oddzielają się od błony podstawnej i wypadając do moczu. Mogą utrudniać jego przepływ oraz przyczynić się do wzrostu ciśnienia wewnętrzkanalikowego, co prowadzi do spadku GFR. Niedotlenione komórki nabłonka kanalikowego wykazują ekspresję czynników adhezyjnych, które przyciągają i zatrzymują leukocyty biorące udział w uszkodzeniu tkanek (zapalenie śródmiąższe).

15. Patologia nerek i układu moczowego

Morfologia

Komórki nabłonka cewek nerkowych mogą ulegać martwicy, najczęściej w charakterze wybiórczym oraz wieloogniskowym, lub apoptozie. Obraz morfologiczny zależy od czynnika etiologicznego ostrego uszkodzenia kanalików nerkowych:

- **Postać niedokrwienna ostrego uszkodzenia kanalików nerkowych** dotyczy prostych odcinków kanalika bliższego lub grubych części wstępujących pętli, lecz zajęte są także wszystkie części kanalików bliższych i dalszych. Zazwyczaj stwierdza się spektrum oznak **uszkodzenia kanalików**:
 - ścieńczenie i oddzielenie rąbka szczoteczkowatego nefronu
 - uwypuklenie się cytoplazmy
 - wakuolizacja komórek
 - oddzielenie się komórek nabłonka kanalikowego od błony podstawnej
 - wypadanie komórek nabłonka kanalikowego do światła kanalika

Charakterystyczną cechą jest treść białkowa w świetle kanalików dalszych i wyprowadzających. Fizjologicznie składa się ona z **białka Tamma-Horsfalla** oraz hemoglobiny i białek osocza. Stwierdza się także naciek zapalny.

- **Postać toksyczna ostrego uszkodzenia kanalików** jest zasadniczo podobna, z niewielkimi różnicami:
 - martwica jest najsilniej zaznaczona w kanalikach bliższych
 - błony podstawne kanalików są niezmienione

Po usunięciu czynnika sprawczego dochodzi do regeneracji nabłonka. Uszkodzenia te są predyspozycją do włóknienia nerki.

Przebieg kliniczny

Wyróżniamy cztery stadia choroby:

1. **Okres wstępny** – cechuje się niewielką oligurią i podwyższeniem stężenia azotu pozabiałkowego. Okres ten trwa do 36h.
2. **Okres oligurii** – okres obniżenia diurezy i objawowej ostrej moczniczy. Zaburzenia krążeniowo-oddechowe wynikają z włóknikowego zapalenia osierdzia, obrzęku płuc i hiperkalcemii. W obrazie krwi występuje niedokrwistość, leukocytoza oraz trombocytopenia. W badaniach biochemicznych obecny wzrost stężenia azotu pozabiałkowego, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, fosforanów, magnezu i potasu. Obniżeniu ulegają stężenia jonów wapnia i wodorowęglanów, a także kwasica metaboliczna. Okres oligurii trwa do 10 dni.
3. **Okres poliurii** – cechuje się regeneracją kanalików nerkowych, z czym wiąże się zwiększoną diurezą. Mocz jest słabo zagęszczony, a nadmierna utrata wody i elektrolitów prowadzi do odwodnienia, hipokaliemii i hiponatremii. Występuje wzmożona podatność na infekcje.
4. **Okres zdrowienia** – ustąpienie objawów niewydolności nerek.

Rokowanie w ostrej martwicy kanalików nerkowych zależy głównie od przyczyny wywołującej martwicę, wieku chorego i powikłań. Najlepsze rokowania wykazują uszkodzenia toksyczne. Najczęszą przyczyną śmierci chorych są posocznica oraz zaburzenia krążeniowo-oddechowe.

15.6.1 Najczęstsze przyczyny ostrej niewydolności nerek (!)

- ✓ Ostra martwica kanalików nerkowych
- ✓ Zaburzenia naczyniowe (zapalenia naczyń, nadciśnienie złośliwe)
- ✓ Choroby kłębuszków nerkowych (glomerulopatia z półksiężyckami)
- ✓ Masywne infekcje (odmiedniczkowe zapalenia nerek)
- ✓ Zajęcie nerek w przebiegu DIC

15.7 Przewlekła choroba nerek / przewlekła niewydolność nerek (PChN)

PChN jest następstwem postępującego bliznowacenia nerek w przebiegu licznych procesów chorobowych. Dochodzi do całkowitych i nieodwracalnych uszkodzeń kłębuszków oraz cewek nerkowych, co manifestuje się objawami mocznicy. PChN rozwija się stopniowo. Objawy niewydolności pojawiają się dopiero, gdy GFR wynosi 20-50% wartości prawidłowej. W czasie choroby może dochodzić do włóknienia nerki i schyłkowej niewydolności narządu, wymagającej dializ. Bez odpowiedniego leczenia choroba prowadzi do śmierci. Do najczęstszych **przyczyn PChN** zaliczamy:

- nefropatię cukrzycową
- długotrwałe kłębuszkowe zapalenia nerek
- ostre uszkodzenie nerek
- cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, np. odmiedniczkowe zapalenie nerek
- wielotorbielowe zwydrodnienie nerek
- nefropatia niedokrwienna, najczęściej miażdżycowa

Morfologia

Makroskopowo powierzchnia nerki jest ziarnista, barwy czekoladobrązowej, zwłaszcza, gdy proces chorbowy dotyczy naczyń krwionośnych lub kłębuszków nerkowych. W nerce obserwujemy głębokie symetryczne bliznowacenie i zaciągnięcia.

Mikroskopowo dochodzi do **stwardnienia oraz zniszczenia kłębuszków**. Charakterystyczne jest również **włóknienie śródmiąższowe**, któremu towarzyszy zanik kanalików oraz uszkodzenie naczyń. W przypadku nadciśnienia stwierdza się pogrubienie ścian naczyń i zwężenie ich światła. Obecny jest naciek zapalny limfocytowy. Podany obraz morfologiczny odpowiada **krańcowej niewydolności nerki**.

Przebieg kliniczny

Obraz kliniczny zależy od zaawansowania PChN oraz choroby podstawowej. Zwykle PChN rozwija się podstępnie, bez wyraźnych objawów, a rozpoznawana jest w późnym stadium po wystąpieniu niewydolności nerek. Często pierwszą oznaką choroby są **białkomocz, nadciśnienie** oraz **mocznica**. Do innych objawów zaliczamy:

- **Objawy ogólne** (osłabienie, męczliwość, hipotermia)
- **Objawy skórne** (bladość, suchość śluzówek, ziemnistobrunatny odcień skóry, wybroczyny, świad)
- **Zaburzenia w układzie krążenia** (nadciśnienie, przerost lewej komory, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zapalenie osierdzia, miażdżycy)
- **Zaburzenia w układzie oddechowym** (oddech Kussmaula, mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc – płuco mocznicowe)
- **Zaburzenia w układzie pokarmowym** (utrata łaknienia, nudności, wymioty, mocznicowy zapach z ust, mocznicowe zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzody trawienne, ostre zapalenie trzustki, wodobrzusze, hemochromatoza, krwotoki)
- **Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni** (upośledzenie koncentracji, bóle głowy, senność lub bezsenność, apatia, rozdrażnienie, drgawki, śpiączka, neuropatia obwodowa)
- **Zaburzenia hormonalne i metaboliczne** (niedobór aktywnej postaci witaminy D, wtórna nadczynność przytarczyc, nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzenie wzrastania oraz zaburzenia miesiączkowania)
- **Zaburzenia wodno-elektrolitowe**
- **Zaburzenia morfologii krwi i odporności**

15.8 Przeszczep nerki

Proces odrzucania przeszczepu wynika z swoistej odpowiedzi układu odpornościowego. W klinice przyjęty został podział odrzucenia przeszczepu na podstawie czasu, w jakim doszło do niewydolności przeszczepionego narządu i mechanizmu odrzucenia:

1. **Odrzucenie humoralne** – związane jest z obecnością u biorcy gotowych przeciwciał przeciwko antygenom przeszczepu. Ich obecność może być związana z niezgodnością grup lub transfuzjami krwi, przebytymi ciążami lub uprzednią transplantacją nerki. Markerem odrzucenia humoralnego jest **C4d**. Wyróżniamy:
 - a. **Odrzucanie nadostre** – typ odrzucenia humoralnego. Rozwija się w ciągu minut po przeszczepieniu, na skutek obecności u biorcy krążących cytotoksycznych przeciwciał uszkadzających śródłonek naczyń przeszczepionej nerki. Reakcja zachodzi gwałtownie, skutkując zupełnym niedokrwieniem nerki. Staje się ona sina, traci swoją sprężystość i nie wydala moczu. Nieuchronnie rozwija się niewydolność narządu. W badaniu histopatologicznym stwierdza się:
 - martwicę włóknikową ścian naczyń krwionośnych,
 - zakrzepy włóknikowe,
 - martwicę cewek nerkowych,
 - nacieki zapalne neutrofilowe,
 - wylewy krwawe.
 - b. **Odrzucanie ostre przyspieszone** – typ odrzucenia humoralnego. Pojawia się po 24 godzinach od zabiegu i zazwyczaj prowadzi do niewydolności przeszczepu w ciągu 1-6 miesięcy.
2. **Odrzucanie ostre** – pojawia się w ciągu kilku dni do kilku miesięcy po zabiegu. Prezentacja antygenów dawcy aktywuje limfocyty CD8+ i CD4+. Uwalniają one cytokiny, które powodują rekrutację i aktywację komórek efektorowych (cytotoksyczne limfocyty T, komórki NK, makrofagi) uszkadzających przeszczep. Mikroskopowo główne zmiany występują w śródmiąższu i w obrębie naczyń. Stwierdza się:
 - naciek zapalny limfocytowy w śródmiąższu oraz w komórkach nabłonka cewek nerkowych
 - zmiany w obrębie błony wewnętrznej tętnic
 - martwicę włóknikową ścian naczyń
 - stany zapalne, które mogą obejmować całą ścianę tętnic
3. **Odrzucanie przewlekłe** – występuje zwykle nie wcześniej niż po roku od zabiegu. Jest wynikiem uszkodzenia narządu przez czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne (*patrz tabela na następnej stronie*). Określa się ją, jako końcowe stadium powtarzających się epizodów ostrego odrzucania. **Stanowi obecnie główną przyczynę niepowodzeń transplantacji**. Klinicznie manifestuje się stopniowym pogarszaniem funkcji nerki. Morfologicznie występuje:
 - arterioskleroza i arterioloskelroza
 - szkliwienie kłębuszków nerkowych
 - rozplem błony wewnętrznej naczyń
 - nacieczenie limfocytowe błony wewnętrznej naczyń
 - włóknienie naczyń
 - liczne ogniska niedokrwienne oraz martwicze
 - liczne bliznowacenia w obrębie miąższu
 - zanik cewek nerkowych
 - niekiedy widoczne komórki piankowe

15. Patologia nerek i układu moczowego

Czynniki immunologiczne	Czynniki nieimmunologiczne
Przebyte epizody ostrego odrzucania	Toksyczne działanie leków immunosupresyjnych
Niewielka liczba zgodnych z dawcą抗原 HLA	Pochodzenie narządu do przeszczepu
Niedostosowana immunosupresja	Nosicielstwo lub zakażenie CMV
Odporność heterologiczna	Zaawansowany wiek biorcy lub dawcy
	Nieproporcjonalnie mała masa nerki w stosunku do masy ciała biorcy
	Schorzenia dawcy (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, hiperlipidemia)

Przeszczep jest wskazaniem do biopsji narządu. Celem badania hist-pat przeszczepionej nerki jest odpowiedź na pytanie czy przyczyną zaburzeń funkcji nerki są zmiany związane z odrzuceniem przeszczepu, czy też istnieją inne przyczyny.

15.9 Biopsja nerki

Materiał diagnostyczny z nerki można pobrać za pomocą:

- ✓ gruboigłowej biopsji przeskórnej wykonanej pod kontrolą USG
- ✓ biopsji chirurgicznej (otwartej i laparoskopowej)
- ✓ biopsji przezylnej

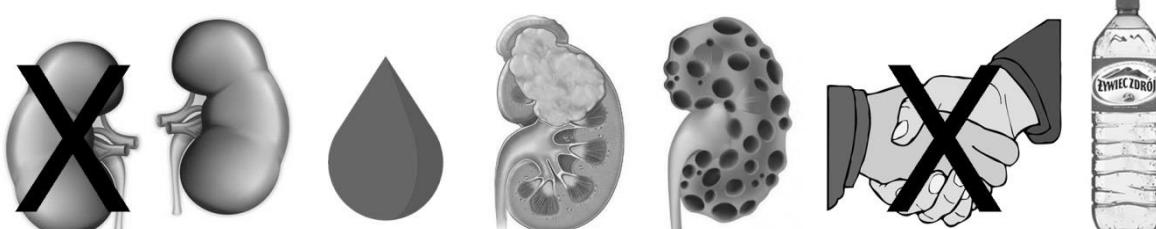
Określone są wymagania jakościowe bioptatu, który powinien obejmować korę, przynajmniej 10-15 kłębuszków oraz co najmniej dwa przekroje przez naczynia tętnicze. W zależności od wykonywanego następnie badania, wycinek z nerki, należy utrwalić:

- 8% formalina – **mikroskopia świetlna**
- 4% aldehyd glutaranowy – **mikroskopia elektronowa**
- Zamrożenie w -20°C – **mikroskopia immunofluorescencyjna**

(!) Wskazania oraz przeciwwskazania do biopsji nerki (!)

Wskazanie do biopsji	Przeciwwskazanie do biopsji
1. Zespół nerczycowy	1. Jedna nerka
2. Białkomocz o nieznanym pochodzeniu	2. Skaza krwotoczna
3. Hematuria (krwiomocz)	3. Nowotwór nerki
4. Ostra, niewyjaśniona niewydolność nerek	4. Duże torbiele nerek
5. Choroby układowe z zajęciem nerek	5. Brak zgody lub współpracy pacjenta
6. Monitorowanie funkcji przeszczepu	6. Wodonercze, zapalenie ropne nerki i jej okolicy

PRZECIWWSKAZANIA BIOPSJI NERKI



15.10 Nowotwory nerek (szczególnie uwzględniono nowotwory nabłonkowe)

- **Łagodne nowotwory nerek**
 - Pochodzenia nabłonkowego
 - Gruczolaki brodawkowate
 - Brodawczak z nabłonka przejściowego
 - Onkocytoma (gruczolak kwasochłonny)
 - Pochodzenia nienabłonkowego
 - Naczyniako-mięśniako-tłuszcza
 - Inne (np. mięśniak, tłuszcza, naczyniak)
- **Złośliwe nowotwory nerek**
 - Pochodzenia nabłonkowego
 - Rak nerkowokomórkowy
 - Jasnokomórkowy
 - Brodawkowaty
 - Chromofobowy
 - Z cewek zbiorczych
 - Sarkomatoidalny (rak mięsakopodobny)
 - Rak uroepitelialny
 - Rak płaskonabłonkowy
 - Pochodzenia nienabłonkowego
 - Mezenchymalne (np. tłuszcza komięsak, naczyniakomięsak)
 - Chłoniaki
- **Wieku dziecięcego** (guz Wilmsa, neuroblastoma)
- **Guzy przerzutowe** – występują u 7% chorych na raka płuca, sutka, przewodu pokarmowego i czerniaka złośliwego.

Gruczolak brodawkowy

Występują często u osób starszych z miażdżycą, schyłkową niewydolnością nerek i długotrwałymi dializami.

Morfologia

Makroskopowo są to małe (zwykle poniżej 5mm), dobrze odgraniczone guzki barwy szaro-żółtej. **Mikroskopowo** zbudowane są z licznych brodawkowatych tworów wrastających do torbielowatych przestrzeni. Komórki gruczolaka mogą na dodatek tworzyć struktury cewkowe, beleczkowe lub lite. Komórki są małe o regularnych jądrach i o ziarnistej cytoplazmie.

Onkocytoma (gruczolak kwasochłonny)

Łagodny guz kory nerki pochodzenia nabłonkowego. Wywodzi się z **komórek wstawkowych przewodów zbiorczych**. Niekiedy bywa wielogniskowy, rzadko obustronny. Charakterystyczne dla tego nowotworu są zmiany genetyczne – **utrata chromosomów 1, 14 i Y**.

Morfologia

Makroskopowo jest to lity, zazwyczaj otorebkowany, barwy beżowobrązowej (rak nerki ma barwę żółtą) guz. Może przybierać znaczne rozmiary (do 12cm średnicy). Charakterystyczną cechą diagnostyczną jest centralnie ulokowana blizna łącznotkankowa.

Mikroskopowo zbudowany jest z komórek o obfitej, kwasochłonnej i ziarnistej cytoplazmie oraz małych jądrach. Komórki nowotworowe zawierają liczne mitochondria (którym guz zawiącza kolor).

Rak nerkowokomórkowy

Nowotwory tej grupy wywodzą się z **komórek nabłonka kanalikowego**, dlatego zlokalizowane są najczęściej w obrębie warstwy korowej. Rak nerki stanowi 80-85% nowotworów złośliwych tego narządu i około 2-3% nowotworów złośliwych dorosłych. Częściej występuje u mężczyzn (stosunek 3:1), głównie około 60-70 roku życia. Do **czynników predyspozycji wystąpienia raka nerkowokomórkowego** zaliczamy:

- palenie papierosów
- otyłość (szczególnie u kobiet)
- nadciśnienie tętnicze
- terapia estrogenowa
- nadmierna stosowanie NLPZ-tów (fenacetyna i acetaminofen)
- ekspozycja na czynniki chemiczne (kadm, azbest, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trójchloroetylen)
- nabyta torbielowość nerek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek
- częste dializy
- napromienianie miednicy
- uwarunkowania genetyczne
 - Zespół von Hippel-Lindau
 - Mutacja genu *VHL*
 - Mutacja protoonkogenu *MET*

Raka nerkowokomórkowego według klasyfikacji histopatologicznej dzielimy na:

- Raka jasnoróżego (70-80% przypadków raka nerkowokomórkowego)
- Raka brodawkowatego (15%)
- Raka chromofobowego (5%)
- Raka z cewek zbiorczych (2%)
- Raka sarkomatoidalnego (mięsakopodobnego)

Rak jasnoróżowy

Najczęstszy typ raka nerkowokomórkowego. Raki te występują w większości przypadków sporadycznie, rzadziej rodzinne lub jako element zespołu von Hippel-Lindaua (mutacje w obrębie genu *VHL*).

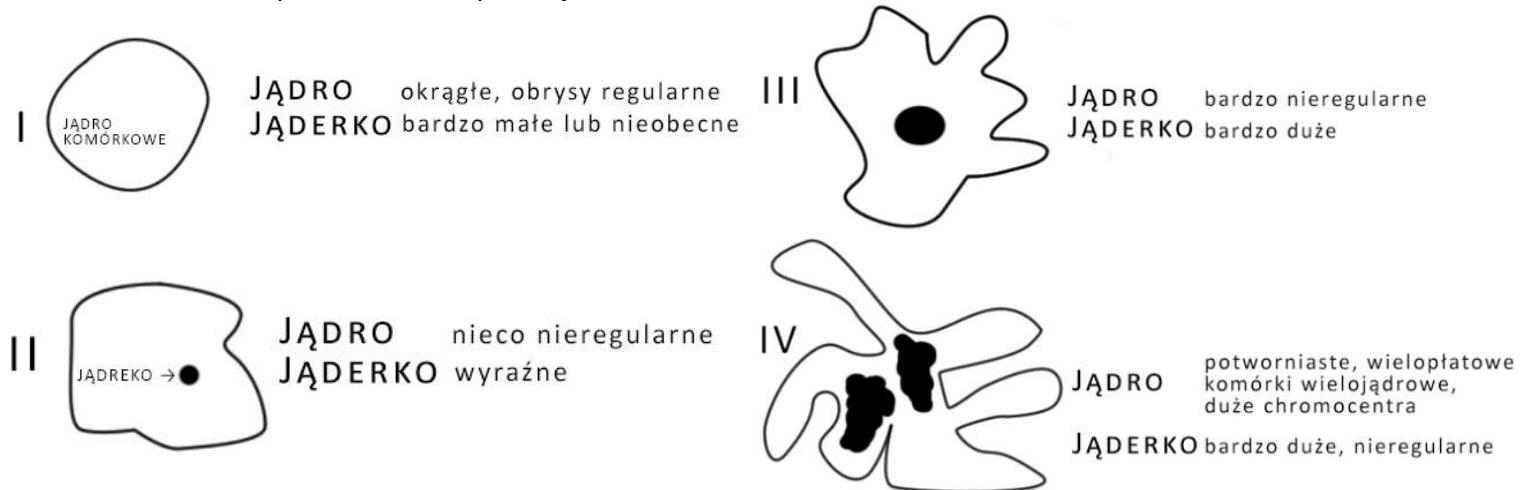
Morfologia

Makroskopowo jest to pojedynczy, okrągły guz o średnicy kilkunastu centymetrów. Zazwyczaj jednostronny i umiejscowiony w górnym biegunie nerki. Na przekroju guz jest wielobarwny, pstry, koloru żółtego z centralnie ułożonymi ogniskami białawymi (**martwica, włóknienie**) i czerwonymi (**wylewy krwawe**). Widoczne są też ogniska zwapienia i torbile. Guz ma wyraźne granice i może być otoczony włóknistą pseudomembraną. Duże guzy naciekają kielichy, miedniczkę, moczówód oraz nadnercza. Charakterystyczną cechą jest ich **zdolność do naciekania żyły nerkowej** i wrastanie do jej światła.

Mikroskopowo w zależności od ilości wewnętrzkomórkowych lipidów i glikogenu komórki raka jasnoróżowego mogą mieć charakter lity lub zwakuolizowany. Klasyczne komórki są jasne i zwakuolizowane (obładowane lipidami i glikogenem). Ich wnętrza są przeważnie puste, co wynika z wypłukania gromadzonych w cytozolu substancji podczas barwienia histopatologicznego. Jądra są niewielkie, okrągłe i centralnie ułożone. **Gniazda komórek rakowych otaczają siatkę naczyń włosowatych**, co jest charakterystycznym obrazem morfologicznym tego typu raka. W utkaniu guza widoczne są ogniska martwicy, krwotoki, zmiany włókniste, obrzękowe, zwapienia lub złogi cholesterolu. Niekiedy mogą występować cechy atypii.

Immunohistochemicznie stwierdza się w komórkach rakowych ekspresję **keratyn, wimentyny i EMA**.

Stopień histologicznej złośliwości raka jasnowkomórkowego określa **skala Fuhrman**. Jest to czterostopniowa skala, opierająca się na jakościowej ocenie cytoarchitektonicznych cech jądra komórkowego (wielkość, kształt, regularność obrysów) oraz jąderka (wielkość). Uproszczony schemat skali **Fuhrman** przedstawiono poniżej.



Rak brodawkowaty (chromofilny)

Drugi co do częstości rak nerkowkomórkowy. Najczęściej występuje u **chorych z torbielowatością nabityą nerek** (dializowanych). Raki te często występują **obustronnie** w postaci mnogich ognisk i są wykrywane w niskich stopniach zaawansowania. Występuje sporadycznie i rodzinie, ale w przeciwnieństwie do raka jasnowkomórkowego, **nie stwierdza się przy nim nieprawidłowości chromosomu 3**. Za rozwój większości przypadków dziedzicznych postaci raka brodawkowatego odpowiada mutacja genu **MET**. Skutkuje to nieprawidłowym rozrostem komórek kanalika proksymalnego, co stanowi prekursor raka brodawkowatego.

Morfologia

Makroskopowo rak brodawkowaty rośnie, jako pojedynczy lub wielogniskowy i obustronny guz. Charakteryzuje się brodawkowatym typem rozrostu (tworzeniem brodawek z włóknisto-naczyniowym rdzeniem). Na przekroju stwierdza się ogniska krwotoczne, martwicę i duże torbile. Liczne brodawki powodują, że powierzchnia przekroju jest drobnoziarnista i krucha.

Mikroskopowo nowotwór zbudowany jest z niewielkich, sześciennych komórek o skąpej bladoróżowej cytoplazmie. Komórki tworzą struktury brodawkowate. Rdzeń brodawek tworzą cienkościenne naczynia z luźną tkanką łączną. W podścielisku guza stwierdza się nacieki z makrofagów o piankowej cytoplazmie i neutrofilów. W utkaniu mogą pojawiać się ciałka piaszczakowe.

Cecha	Rak jasnowkomórkowy	Rak brodawkowaty
Cytoplazma	Jasna	Różnie zabarwiona
Stosunek powierzchni jądra do cytoplazmy	Niski	Wysoki
Architektura	Lite gniazda lub struktury cewkowo-torbielowe	Struktury brodawkowate
Cienkościenne naczynia	Koszyczki naczyń otaczają gniazda komórek nowotworowych	Tworzą rdzeń brodawek wspólnie z tkanką łączną

Rak chromofobowy

Wydodzi się z komórek wstawkowych kanalików wyprowadzających. Swoją nazwę zawdzięcza ciemniejszej (niż u raka jasnoróżowego) barwliwości komórek. W nowotworach stwierdza się **delecje całych chromosomów** (1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21), co jest przyczyną hipodiploidii. Występuje z jednakową częstością u kobiet i u mężczyzn. Charakteryzuje się lepszym rokowaniem niż poprzednie.

Morfologia

Makroskopowo pojedynczy, dobrze odgraniczony guz barwy szarej lub brązowej, na przekroju lity, bez ognisk martwicy i wylewów krwawych.

Mikroskopowo składa się z komórek o jasnej, kłaczkowej cytoplazmie ze szczególnie wyraźnymi błonami komórkowymi. Na podstawie cech morfologicznych wyróżniamy dwie postaci guza:

- **postać typową** – komórki nowotworowe tworzą lite pola poprzedzielane cienkościennymi naczyniami krwionośnymi. Cytoplazma może być drobnopęcherzykowa z halo wokół jądra. Błony komórek rakowych są wyraźne,
- **postać eozynochtonne** – zbudowana jest z komórek o obfitej, intensywnie różowej cytoplazmie. Komórki posiadają liczne mitochondria i mikropęcherzyki. Należy różnicować z **onkocytoma**. Immunohistochemicznie można wykryć keratyny i EMA. Wimentyna jest nieobecna.

Rak z cewek zbiorczych

Stanowi 1-2% raków nerkowokomórkowych. Komórki tego raka różnią się w kierunku cewek zbiorczych. Rokowanie jest gorsze niż w przypadku raka jasnoróżowego.

Morfologia

Makroskopowo guz rdzenia nerki, który powoduje zniekształcenie kielichów i miedniczki. Martwica lub zmiany krwotoczne nie występują.

Mikroskopowo nowotwór zbudowany jest ze struktur cewkowo-brodawkowatych rozrastających się we włóknistym podścielisku. Cewki wyścielone są przez uwypuklające się komórki kostkowe.

Immunohistochemicznie obecna **cytokeratyna 18**.

Rak sarkomatoidalny

Agresywny, niskozróżnicowany nowotwór, anaplastyczny, o złym rokowaniu. Stanowi 1% raków nerki.

Morfologia

Makroskopowo duży guz, któremu w chwili rozpoznania towarzyszą liczne przerzuty.

Mikroskopowo guz zbudowany z wrzecionowatych i wielokształtnych. Gniazda komórek nowotworowych mogą być wyraźnie widoczne lub wymiesiane z podścieliskiem.

15.10.1 Przebieg kliniczny nowotworów złośliwych nerki

Występuje charakterystyczna triada objawów:

1. Ból w okolicy lędźwiowej
2. Bezbolesny krwiomocz
3. Utrzymująca się gorączka

Zespoły paraneoplastyczne związane z rakiem nerkowokomórkowym:

- Hiperkalcemia
- Nadciśnienie
- Zespół Cushinga
- Feminizacja lub maskulinizacja

Raki nerkowokomórkowe najczęściej przerzutują do płuc i kości (1/3 przerzutów w **łopatce**), rzadziej do węzłów chłonnych, wątroby, mózgu i drugiej nerki.

15. Patologia nerek i układu moczowego

15.11 Niedrożność dróg moczowych

Zablokowanie układu moczowego może wystąpić na poziomie:

- ✓ cewki moczowej → zastój moczu w pęcherzu moczowym,
- ✓ pęcherza moczowego → zastój moczu w moczowodach
- ✓ moczowodu → zastój moczu w miednicze nerkowej.

Do przyczyn **zastoju moczu w pęcherzu moczowym** zaliczamy:

- Zwężenie cewki moczowej
 - Guzkowy rozrost lub rak gruczołu krokowego uciskającego cewkę moczową
 - Pozapalne lub wrodzone zwężenie cewki
 - Ucisk raka szyjki macicy, pochwy, odbytnicy
- Wypadanie macicy (*cystocele* – wpuklona do pochwy część pęcherza pociągnięta przez wypadłą macicę)
- Pęcherz neurogennny
- Guzy i polipy pęcherza moczowego

Niedrożność moczowodów może wynikać z przyczyn wewnętrznych lub zewnętrznych.

- **Przyczyny wewnętrzne**
 - Kamica układu moczowego (miedniczki, moczowodu, pęcherza)
 - Skrzepy krwi powstałe w wyniku krwiomoczu
 - Raki i polipy (moczowodu, miedniczki nerkowej)
 - Zwężenia moczowodu (wrodzone lub pozapalne)
 - Przyczyny neurogenne
- **Przyczyny zewnętrzne**
 - Endometrioza miednicy mniejszej
 - Zapalenie okołomoczowodowe (np. zapalenie otrzewnej, zapalenie jajowodów)
 - Powiększone węzły chłonne (z powodu przerzutów nowotworowych lub chłoniaki)
 - Nacieczenie ujścia moczowodów przez nowotwory
 - Macica ciężarna
 - Ucisk z zewnątrz na moczowody
 - Zwężenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego

Morfologia

Przewlekła niedrożność układu moczowego wiąże się z wystąpieniem następstw w obrębie pęcherza i/lub nerek. Pęcherz moczowy ulega rozszerzeniu, a jego warstwa mięśniowa – przerostowi (tzw. **pęcherz moczowy beleczkowy**). W konsekwencji dochodzi do zalegania moczu, co zwiększa ryzyko rozwoju zakażenia i kamicy. Po pewnym czasie powstają **uchyłki pęcherza**.

Znaczenie kliniczne

Niedrożność dróg moczowych wiąże się ze:

- zwiększoną podatnością zakażeń dróg moczowych
- ryzykiem powstania kamicy nerkowej
- ryzykiem rozwoju niewydolności nerek

15.12 Kamica nerkowa

Kamienie mogą powstawać na całej długości układu moczowego, choć zjawisko to najczęściej dotyczy nerek. Objawowa kamica nerkowa częściej występuje u mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na 20-30 rok życia. Nierzadko obserwuje się rodzinną skłonność do tworzenia złogów.

15. Patologia nerek i układu moczowego

Patogeneza

Wyróżniamy cztery główne typy kamieni (*opisane w tabeli poniżej*):

- **kamienie wapniowe**
- **kamienie fosforano-magnezowo-amonowe (struwitowe)**
- **kamienie moczanowe**
- **kamienie cystynowe**

Najważniejszymi czynnikami w patogenezie kamicy moczowej są:

- nadmierne stężenie związków chemicznych będących składnikami kamieni w moczu
- za niskie lub za wysokie pH moczu
- złuszczone nabłonki, bakterie, ciała obce, które stymulują formowanie się kryształów
- zastój moczu
- niedobór witaminy A
- odwodnienie organizmu
- zmniejszenie objętości moczu
- wady rozwojowe dróg moczowych
- niedobory inhibitorów krystalizacji:
 - cytrynianów,
 - nefrokalcyny,
 - GAGów,
 - białka Tamma-Horsfalla

Główny składnik złogu	Czynnik predyspozycji rozwoju	% złogów
Szczawian wapnia i/lub fosforan wapnia	Hiperkalciuria z/bez hiperkalcemią (nadczynność prytarczyc, gruźlica, sarkoidoza, chłoniaki, przerzuty do kości, zaburzone wchłanianie wapnia w kanalikach nerkowych) Hiperoksaluria – obecność szczawianu wapnia w moczu (dieta wysokobiałkowa i niskowapniowa, hiperwitaminoza C) Hiperurykozuria – kwas moczowy ↑ krystalizacje szczawianów wapnia Hipomagnezuria Idiopatyczna	80%
Struwit (Mg, NH₃, Ca, PO₄)	Zakażenia dróg moczowych (tzw. kamienie infekcyjne) pałeczkami G-, np. <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> → wytwarzanie ureazy → hydroliza mocznika do amoniaku → alkalizacja moczu (pH>8) → wytrącenie kamieni	10%
Kwas moczowy	Hiperurykemia i hiperurykozuria (DNA moczanowa, choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, alkoholizm, dieta bogata wmięso, otyłość) Niskie pH moczu (pH<5,5) sprzyja wytrącaniu kwasu moczowego, nawet przy prawidłowym poziomie kwasu moczowego we krwi i moczu Idiopatyczny	6-7%
Cystyna	Defekty genetyczna wchłaniania w cewkach nerkowych niektórych aminokwasów: cystyny, ornityny, lisyny, argininy Niskie pH moczu	1-2%
Inne		1-2%

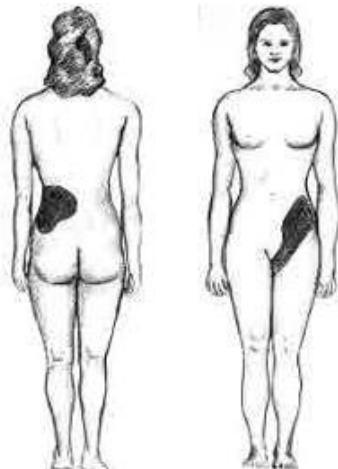
Morfologia

W 80% przypadków złogi powstają jednostronnie. Najczęściej lokalizują się w **kielichach i miedniczkach nerkowych** oraz w **pęcherzu moczowym**. Często w jednej nerce stwierdza się mnogie, niewielkie (około 3mm), gładkie lub porowate kamienie.

- Kamienie wapniowe zwykle posiadają ostre kanty i brunatną barwę (krwotoków z uszkodzonego nabłonka miedniczki).
- Kamienie ze struwitu są twarde lub kruche i często osiągają bardzo duże rozmiary, wypełniając całe kielichy oraz miedniczki – tzw. **kamica odlewowa** (złogi odwzorowują kształt miedniczki lub kielicha).
- Kamienie moczanowe są małe, żółte, twarde, gładkie i owalne.

Przebieg kliniczny

Kamica nerkowa może przebiegać bezobjawowo i bez znaczącego uszkodzenia nerki. Szczególnie dotyczy to dużych kamieni wypełniających miedniczki nerkowe. Mniejsze kamienie mają skłonność do przedostawania się do moczowodów, czego efektem są **silne bóle boku promieniujące do pachwiny**, określane jako **kolka nerkowa** lub moczowodowa. Często u takich pacjentów stwierdza się **makroskopowy krwiomocz**, a pacjent odczuwa wzmożone parcie na mocz. Może dochodzić do zablokowania odpływu moczu i urażania dróg moczowych z powstawaniem owrzodzeń błony śluzowej i krwawieniem. **Wzrasta podatność na zakażenia bakteryjne**. Objawami ogólnymi kamicy są nudności, wymioty, wzdęcia brzucha lub obrona mięśniowa, zaś powikłaniem – wodonercze.



Wodonercze

Polega na poszerzeniu miedniczki i kielichów nerkowych powyżej przeszkody w odpływie moczu. Następstwem długotrwałego wodonercza jest zanik miąższa nerki – przykład **atrofii z ucisku bez zmniejszenia, a często ze zwiększeniem objętości narządu**.

Patogeneza

- **Przyczyny wrodzone**
 - Zwężenie w złączu miedniczkowo-moczowodowym (tzw. przeskoda podmiedniczkowa)
 - Zwężenia proksymalnego odcinka moczowodów, np. przez ucisk lub zagięcie moczowodu
 - Znacznego stopnia refluks pęcherzowo-moczowodowy
 - Zwężenie szyjki pęcherza moczowego, artrezja cewki moczowej
- **Przyczyny nabycie**
 - Kamienie w moczowodzie, miedniczce i pęcherzu moczowym
 - Skrzepy, fragmenty martwiczych brodawek nerkowych blokujących światło moczowodu
 - Nowotwory miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza i cewki moczowej
 - Łagodny rozrost lub rak gruczołu krokowego
 - Nowotwory narządu rodniego, np. rak szyjki macicy
 - Wypadanie macicy
 - Zapalenia stercza, moczowodu, cewki moczowej i pęcherza, włóknienie zaotrzewnowe
 - Choroby przewodu pokarmowego (choroba Leśniowskiego-Crohna)
 - Tętniaki aorty i tętnic biodrowych
 - Zaburzenia czynnościowe (neurogenne) pęcherza
 - Ciąża

15. Patologia nerek i układu moczowego

Patomechanizm zmian w wodonerczu

↑ ciśnienia w miedniczce nerkowej → ucisk na błonę mięśniową miedniczki i kielichów nerkowych → początkowy rozrost i późniejsze ścieńczenie błony mięśniowej miedniczki i kielichów → **poszerzenie miedniczki i kielichów** → podwyższone ciśnienie uciska na naczynia → ↓ **zagęszczania moczu**.

Jednocześnie w śródmiąższu rozwija się stan zapalny, którego konsekwencją jest włóknienie miąższa.

Morfologia

Makroskopowo obraz wodonercza jest zależny od stopnia blokady oraz szybkości jej powstawania:

- **blokada całkowita i nagła** – skutkuje niewydolnością nerek (szybkie zahamowanie GFR)
- **blokada niecałkowita lub krótkotrwała** obrazuje się masywnym powiększeniem nerki. Uciśnięty miąższ ulega atrofii (zanik ekscentryczny) ze spłaszczeniem brodawek nerkowych i piramid części rdzennej. Nerka przyjmuje postać cienkościenniej, włóknistej skorupy, a poszerzone jamy wypełnione są płynem wodno-elektrytolitowym.

W zależności od lokalizacji blokady odpływu moczu wyróżniamy wodonercze:

- ✓ **jednostronne** – gdy blokada znajduje się w obrębie moczowodu lub powyżej
- ✓ **obustronne** – gdy blokada jest położona poniżej poziomu ujścia moczowodowych do pęcherza.

Mikroskopowo wczesne zmiany charakteryzują się poszerzeniem kanalików oraz zanikiem ich wyściółki nabłonkowej, która jest zastępowana tkanką włóknistą. Zmiany obejmują kłębuszki nerkowe wyłącznie w zaawansowanych przypadkach. Może zaobserwować martwicę brodawek nerkowych oraz skape nacieczenie zapalne.

Przebieg kliniczny

Wodonercze jednostronne zwykle długo jest asymptotyczne, ponieważ druga nerka kompensuje „stratę”. W obustronnym wodonerczu przebieg kliniczny jest gorszy. Do objawów zaliczamy:

- ból w okolicy lędźwiowej o charakterze kolki nerkowej,
- poliurię (wielomocz),
- nykturię (częste oddawanie moczu w godzinach nocnych),
- nadciśnienie tętnicze,
- skąpomocz (oliguria) lub bezmocz (anuria) – w przypadku wodonercza obustronnego z zupełną niedrożnością dróg moczowych.

Ból połączony z napadami epizodów wielomocz i skąpomocz świadczy o **wodonerczu przemijającym**, wynikającym z niecałkowitego zamknięcia dróg moczowych. Do **powikłań wodonercza** zaliczamy **zakażenia** oraz **roponercze**. Nerka jest bardzo podatna na odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz kamice.

15.13 Zapalenie dróg moczowych

Zapalenia dróg moczowych odnoszą się do pęcherza moczowego, moczowodu oraz cewki moczowej.

15.13.1 Zapalenia pęcherza moczowego

Może mieć etiologię bakteryjną (głównie bakterie G-), wirusową, grzybiczą lub pierwotniakową. Istnieją też postacie tej choroby, które nie mają podłożu infekcyjnego, np. **śródmiąższe zapalenie pęcherza moczowego**. Ryzyko zapalenia pęcherza zwiększa:

- rozrost guzkowy lub gruczolakorak gruczołu krokowego
- krótka cewka moczowa (szczególnie u kobiet)
- cystoskopia lub cewnikowanie pęcherza
- kamica nerkowa
- cukrzyca
- ciąża
- immunosupresja oraz niedobory odporności
- radioterapia okolic pęcherza lub chemioterapia

15. Patologia nerek i układu moczowego

W zależności od czynnika etiologicznego lub morfologii zmian wyróżnia się kilka określonych typów zapalenia pęcherza moczowego:

Ostre i przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego

Wywołane przez różnorodne czynniki. Najczęstszą przyczyną bakteryjnego zapalenia pęcherza jest *E.Coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* i *Streptococcus faecalis*. U osób z obniżoną odpornością może rozwinąć się zapalenie wywołane przez grzyby (*Candida albicans*).

W **zapaleniu ostrym** mikroskopowo może dochodzić do obrzęku podścieliska i nacieków zapalnych neutrofilowych. Nabłonek przejściowy może wykazywać cechy metaplazji i hiperplazji. Zależnie od widocznych w obrazie mikroskopowym zmian, ostre zapalenia pęcherza moczowego dzielimy na:

- **Zapalenie ropne** (najczęściej etiologia bakteryjna i grzybicza)
- **Zapalenie wrzodziejące** (może się rozwinąć po BCG terapii)
- **Zapalenie krewotoczne** (RTG, chemioterapia, adenowirusy)

W **zapaleniu przewlekłym** występują nacieki z limfocytów i plazmocytów oraz włóknienie. Dochodzi do pogrubienia i usztywnienia błony śluzowej oraz do powstania grudek chłonnych z ogniskami rozmnażania. Nadmiernie poszerzone naczynia krwionośne mogą powodować wystąpienie brodawkowatych lub polipowatych wyrośli. Nabłonek ulega hiperplazji bez cech atypii. Zapalenia przewlekłe najczęściej występują u **pacjentów zacewnikowanych**. Większość zapaleń utrzymuje się ponad 6 miesięcy od wyeliminowania czynnika sprawczego.

Śródmięjszowe zapalenie pęcherza moczowego

Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego z towarzyszącym włóknieniem i zmniejszeniem pojemności pęcherza. Częściej występuje u kobiet w okresie przekwitania i cechuje się uporczywym przebiegiem. Etiologia choroby jest nieznana. Często współtwarzyszy chorobom autoimmunologicznym (SLE, RZS). Charakterystyczną cechą morfologiczną są **nacieki z komórek tucznych**. Do objawów choroby zaliczamy:

- dokuczliwe bóle okolicy nadlonowej, które promienią w okolicę krocza i krzyża
- bolesny częstomocz
- nagłe parcie na pęcherz
- krwiomocz bez objawów infekcji bakteryjnej

Malakoplakia

Jest następstwem **zaburzeń fagocytarnej roli makrofagów**, w wyniku której fagosomy ulegają przeładowaniu niestrawionymi elementami bakterii. Mikroskopowo w ich cytoplazmie można zauważyc powiększone fagosomy oraz **ciążka Michaelisa-Gutmannna**, czyli kuliste laminarne zwąpnięcia spowodowane odkładaniem soli wapnia w obrębie powiększonych lisosomów (wybarwiamy je PAS). Makroskopowo pęcherz pokryty jest licznymi, miękkimi, żółtymi, okrągłymi zgrubieniami ściany.

Polipowate zapalenie pęcherza moczowego

Proces zapalny rozwijający się w wyniku drażnienia śluzówki pęcherza. Na skutek obrzęku warstwy podśluzowej dochodzi do polipowatego uwypuklenia śluzówki i powstania polipów. Może przypominać raka urotelialnego.

15. Patologia nerek i układu moczowego

15.13.2 Zapalenie moczowodu

Jest zwykle związane z zapaleniem wstępującym układu moczowego, którego przyczyną stanowi kamica nerkowa lub zwężenie moczowodu. Może towarzyszyć odmiedniczkowemu zapaleniu nerek.

15.13.3 Zapalenie cewki moczowej

Zapalenia cewki klinicznie dzieli się na dwie grupy:

- **rzeżączkowe** – spowodowane *Neisseria gonorrhoeae*
- **nierzeżączkowe** – mogą je powodować:
 - ✓ *Chlamydia trachomatis* – najczęstszy patogen wywołujący nierzeżączkowe zapalenie cewki. Jest to pasożyt wewnętrzkomórkowy, którego formą zakaźną są ciążka podstawowe, które wewnętrz komórek gospodarza przekształcają się w ciążka siateczkowe. Zakażenia *Chlamydia trachomatis* klinicznie nie są do odróżnienia od zapalenia rzeżączkowego. Jest przyczyną powstania **ziarnicy wenerycznej pachwin**.
 - ✓ *Ureoplasma* – drugi najczęstszy patogen
 - ✓ *Trichomonas vaginalis*
 - ✓ *E.coli*
 - ✓ *Mycoplasma*

Niekiedy zapalenie cewki moczowej towarzyszy zapaleniom w innych miejscach układu moczowego lub może być składową objawów w odczynowym zapaleniu stawów – tzw. **triada Reitera**:

1. Zapalenie spojówek
2. Zapalenie cewki moczowej
3. Zapalenie stawów obwodowych

Morfologia

Zakażenie rzeżączkowe wywołuje nasilony ropny odczyn zapalny. Stwierdza się wyciek treści ropnej z cewki moczowej oraz przekrwienie i obrzęk cewki. W barwieniach metodą Gramma w wysięku ropnym stwierdza się Gram-ujemne dwoinki. Zapalenia nierzeżączkowe mają podobną morfologię, ale patogenów nie da się wyizolować za pomocą standardowych podłoży.

Przebieg kliniczny

Rzeżączka ma zazwyczaj przebieg bezobjawowy lub skapoobjawowy. Najczęściej objawia się zapaleniem cewki moczowej, szynki macicy, pochwy, odbytu lub gardła. Klinicznie występuje parcie na pęcherz, częstomocz, skąpomocz, wycieki ropnej treści z cewki moczowej oraz zmiana charakteru upławów u kobiet. Do powikłań zapaleń cewki moczowej zaliczamy:

- zapalenie najadrza
- niepłodność
- zapalenie spojówek
- zapalenie stawów obwodowych
- zapalenie gruczołu krokkowego
- stany zapalne narządów miednicy mniejszej
- ropień okołowątrobowy
- ciążę pozamaciczną i poronienie

15. Patologia nerek i układu moczowego

15.14 Nowotwory dróg moczowych

1. Nowotwory nabłonkowe (98%)

a. Łagodne

- i. Brodawczak z nabłonka przejściowego (2-3% nowotworów nabłonkowych)
- ii. „Odwrócony” brodawczak z nabłonka przejściowego
- iii. Brodawczak płaskonabłonkowy

b. Złośliwe

- i. Rak urotelialny (90% nowotworów nabłonkowych)
- ii. Rak płaskonabłonkowy (3-7% nowotworów nabłonkowych)
- iii. Rak niezróżnicowany
- iv. Gruczolakorak

2. Nowotwory nienabłonkowe (2%)

a. Łagodne

- i. Mięśniaki
- ii. Nerwiakowłókniaki
- iii. Naczyniaki

b. Złośliwe

- i. Mięsaki
- ii. Chłoniaki
- iii. Czerniaki

Nieinwazyjne brodawkowate nowotwory pęcherza

Zmiany łagodne, występujące zwykle u osób poniżej 50 roku życia. Ich obecność **zwiększa ryzyko rozwoju raka urotelialnego** pęcherza moczowego – są stanem przedrakowym, zatem moga złośliwieć.

Morfologia

Makroskopowo są to jednoogniskowe, małe (0,5-2cm) brodawkowate zmiany stwierdzane przypadkowo lub w związku z bezbolesnym krwiomoczem. Mogą lokalizować się w pęcherzu moczowym, miedniczce nerkowej, a także w moczowodzie.

Mikroskopowo są to cienkie brodawki uwypuklające się z błony śluzowej pęcherza moczowego, pokryte prawidłowym nabłonkiem i zawierające rdzeń zbudowany z tkanki łącznej oraz naczyń. Charakteryzują się różną atypią i na tej podstawie klasyfikowane są różne stopnie złośliwości odzwierciedlające ich potencjał biologiczny. Dzielimy je na:

- ✓ **Brodawczaki**
- ✓ **Brodawkowe nowotwory urotelialne o niskim potencjale złośliwości (PUNLMP)**
- ✓ **Brodawkowe raki urotelialne o niskiej złośliwości (LGUC)**
- ✓ **Brodawkowe raki urotelialne o wysokiej złośliwości (HGUC)**

Nowotwór	Nawroty	Współistniejąca inwazja	Progresja	Zgon
Brodawczak	Rzadko	Brak	Rzadko	Nie występuje
PUNLMP	30%	Brak	2%	Nie występuje
LGUC	45%	<10%	8-10%	2-3%
HGUC	45%	80%	30%	20%

Rzadką odmianę stanowi **brodawczak odwrócony**. Jest to zmiana rosnąca endofitycznie, widoczna jako mały guzek błony śluzowej pęcherza o gładkiej powierzchni. Częściej występuje u mężczyzn w 6-7 dekadzie życia. Lokalizuje się zwykle w okolicy trójkąta pęcherza. Zmiana pokryta jest niezmienionym nabłonkiem urotelialnym. Nie jest związany z ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego.

Inwazyjne nowotwory pęcherza moczowego

Zazwyczaj są to **raki urotelialne** (z nabłonka przejściowego). Rak pęcherza moczowego **występuje 3 razy częściej u mężczyzn**. Jest to nowotwór osób starszych (średnia wieku pacjentów wynosi 65 lat).

Patogeneza

Czynniki ryzyka raka pęcherza moczowego:

- **palenie tytoniu**
- **zawodowe narażenie na związki chemiczne** np. 2-naftylamina
- **zarażenie *Schistosoma haematobium*** – przywry składają jaja w obrębie ścian pęcherza, co predysponuje do metaplazji płaskonabłonkowej, neoplazji i raka płaskonabłonkowego.
- **przewlekłe zapalenia pęcherza**
- **czynniki jatrogenne** (fenacetyna, cyklofosfamid, radioterapia)
- **delekcja genów supresorowych w obrębie 9 chromosomu - geny Rb, TP53**
- **mutacja naskórkowego czynnika wzrostu (FGFR3)**
- **aktywacja szlaku Ras**
- **utrata funkcji genów harcowniczych** – stymuluje ekspansję komórek neoplazji śród nabłonkowej pęcherza na najwcześniejszym etapie, tzn. kiedy nie ma jeszcze zmian mikroskopowych

Morfologia

Inwazyjne (naciekające) raki urotelialne rozwijają się na tle przedinwazyjnych zmian.

Wyróżniamy dwa typy histologiczne raka przedinwazyjnego pęcherza

moczowego:

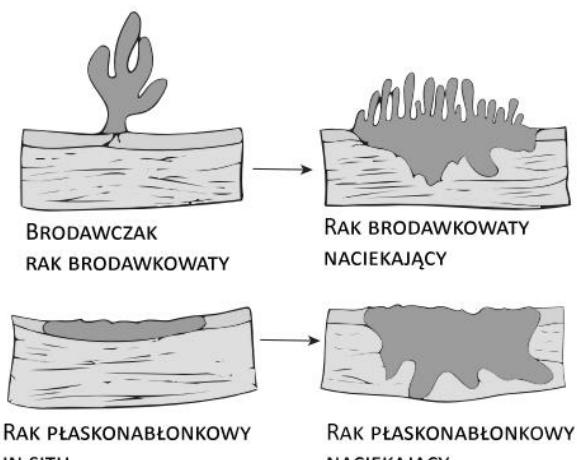
- **Nieinwazyjne nowotwory brodawkowate**
- **Rak *in situ* (CIS)**

Nowotwory mogą wzrastać jako zmiany brodawczakowe, egzofityczne, pokryte licznymi drobnymi brodawkami, guzowe lub płaskie. Zmiany często są wieloogniskowe oraz głęboko naciekają.

Rozległość naciekania nowotworu w momencie rozpoznania jest najważniejszym czynnikiem

rozkowniczym. Inwazyjne nowotwory pęcherza są właściwie zawsze rakami o wysokiej złośliwości.

Aby pobrać wycinek endoskopowy do badania hist-pat z pęcherza moczowego należy wykonać **cystoskopię**.



Dwie główne cechy raków urotelialnych, to (1) **wieloogniskowość** i (2) **częste nawroty**.

Przebieg kliniczny

Najczęstszym objawem klinicznym jest **krwiomocz bez dolegliwości bólowych**. Nowotwory urotelialne niezależnie od stopnia złośliwości wykazują skłonność do nawrotów, przy czym nowotwór nawrotowy może charakteryzować się wyższą złośliwością. Ryzyko nawrotu zależy od wielu czynników, w tym od:

- ✓ **wielkości guza**
- ✓ **stopnia zaawansowania**
- ✓ **stopnia złośliwości**
- ✓ **indeksu mitotycznego**
- ✓ **współwystępowania raka *in situ***

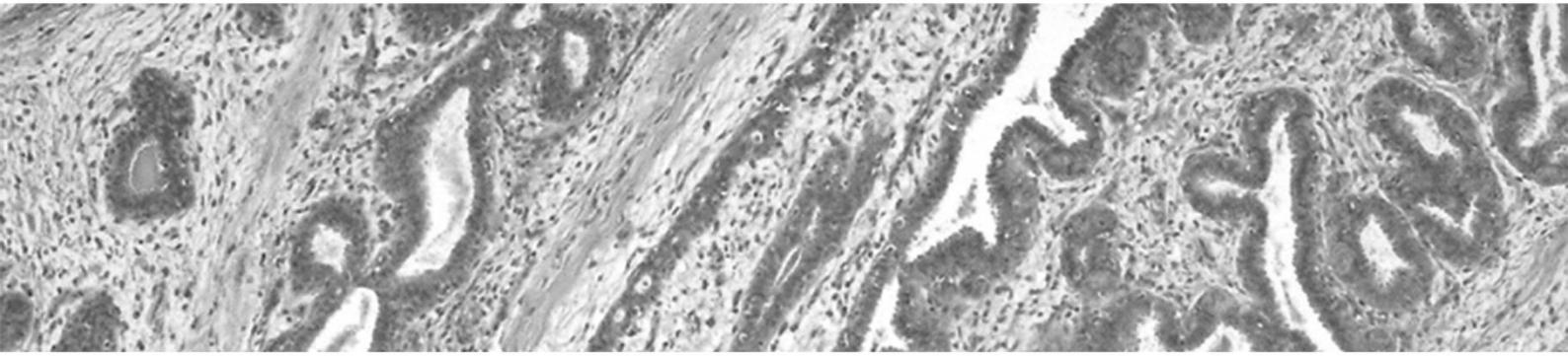
15. Patologia nerek i układu moczowego

15.14.1 Nowotwory moczowodów

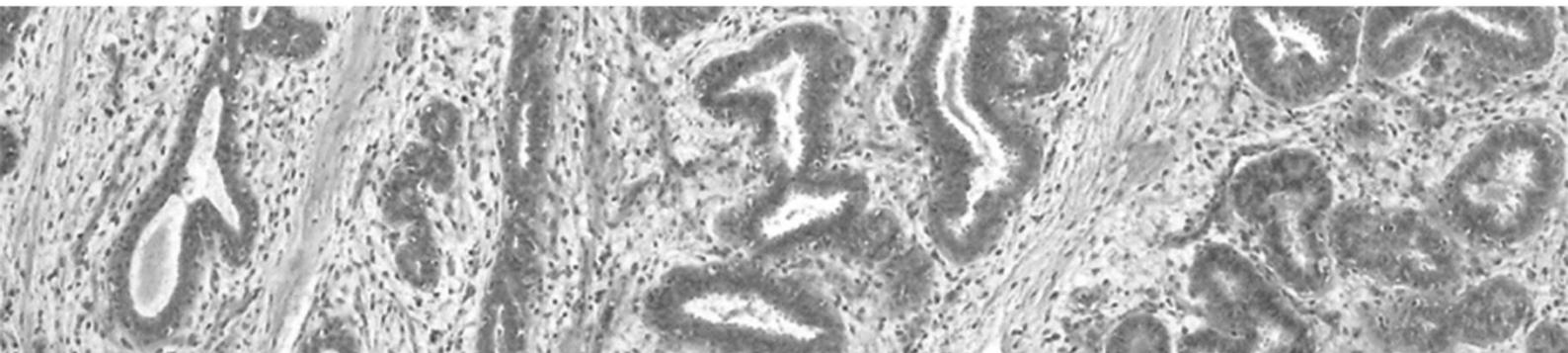
Pierwotne nowotwory moczowodów występują rzadko. Najczęstszym nowotworem złośliwym moczowodów jest rak urotelialny, zazwyczaj rozwijający się u ludzi w starszym wieku.

15.14.2 Nowotwory cewki moczowej

Występują rzadko, grupą predysponowaną są kobiety około 60-70 roku życia. Są to najczęściej raki płaskonabłonkowe dystalnego odcinka cewki, zwykle zlokalizowane przy jej ujściu zewnętrznym. Często współwystępują z rakiem pęcherza moczowego, chorobami wenerycznymi oraz ze zwężeniem cewki moczowej. Ich rokowanie jest złe.



PATOLOGIA GRUCZOŁU PIERSIOWEGO



SŁOWNICZEK

GRUCZOŁ PIERSIOWY		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Amastia	amastia	brak gruczołu piersiowego
Polymastia	polymastia (accessory mammary gland[s], accessory breast[s])	obecność dodatkowych gruczołów piersiowych
Macromastia	macromastia	gruczoł piersiowy olbrzymi
Gynaecomastia	gynecomastia	powiększenie gruczołu piersiowego męskiego
Mastitis	mastitis	zapalenie gruczołu piersiowego
Mastitis acuta	acute mastitis	ostre zapalenie gruczołu piersiowego
Mastitis puerperalis	puerperal mastitis (lactation mastitis, lactational mastitis)	połogowe zapalenie g. p. (z. g. p. związane z laktacją)
Mastitis purulenta	purulent mastitis	ropne zapalenie gruczołu piersiowego
Abscessus mammae	breast abscess	ropień gruczołu piersiowego
Mastitis chronica	chronic mastitis	przewlekłe z. gruczołu piersiowego
Ectasia ductum	(mammary) duct ectasia	poszerzenie przewodów mlecznych
Mastitis periductalis (m. plasmacellularis)	periductal mastitis (plasma cell mastitis)	okołoprzewodowe z. gruczołu piersiowego (plazmatycznonokomórkowe zapalenie g. piersiowego)
Necrosis telae adiposae mammae	fat necrosis of the breast	martwica tkanki tłuszczowej gruczołu piersiowego
Laesiones fibroso-cysticae mammae	fibrocystic change of the breast	zmiany włóknisto-torbielowe gruczołu piersiowego
Metaplasia apocrinalis	apocrinal metaplasia	metaplasja apokrynowa
Proliferationes epitheliales benignae mammae	benign epithelial proliferations of the breast	łagodne rozrosty nabłonka gruczołu piersiowego
Adenosis	adenosis	gruczołowatość
Adenosis sclerosans	sclerosing adenosis	gruczołowatość stwardniająca
Adenosis apocrinalis	apocrine adenosis	gruczołowatość apokrynowa
Adenosis microglandularis	microglandular adenosis	gruczołowatość drobnogruczołowa
Cicatrix radiata	radial scar	blizna gwiazdzista
Laesio sclerosans complex	complex sclerosing lesion	złożona zmiana stwardniająca
Adenoma tubulare mammae	tubular adenoma of the breast	gruczolak cewkowy gruczołu piersiowego
Adenoma lactans mammae	lactating adenoma of the breast	gruczolak mlekoтворczy gruczołu piersiowego
Adenoma apocrinale mammae	apocrine adenoma of the breast	gruczolak apokrynowy gruczołu piersiowego
Adenoma ductale mammae	ductal adenoma of breast	gruczolak przewodowy gruczołu piersiowego
Laesiones proliferativa intraductales mammae	intraductal proliferative lesions of the breast	śródprzewodowe zmiany rozrostowe gruczołu piersiowego
Hyperplasia (intra)ductalis usualis	usual ductal hyperplasia	rozrost (śród)przewodowy zwykły
Laesiones cylindrocellulares	columnar cell lesions	zmiany z komórek walcowatych
Alteratio cylindrocellularis	columnar cell change	zmiana z komórek walcowatych
Hyperplasia cylindrocellularis	columnar cell hyperplasia	rozrost komórek walcowatych

16. Patologia gruczołu piersiowego

Atypia epithelialis plana	flat epithelial atypia	atypia w nabłonku „płaskim” (jedno- lub kilkuwarstwowy sześciennym lub walcowatym bez dodatkowych zaburzeń architektoniki)
H. (intra)ductalis atypica	atypical ductal hyperplasia	rozrost (śród)przewodowy atypowy
Laesiones (intraductales) papillares mammae	(intraductal) papillary lesions of the breast	(śródprzewodowe) zmiany brodawkowate g. piersiowego
Papilloma intraductale mammæ	intraductal papilloma of the breast	brodawczak śródprzewodowy gruczołu piersiowego
Carcinoma papillare intraductale mammae	intraductal papillary carcinoma of the breast	rak brodawkowy śródprzewodowy gruczołu piersiowego
Laesiones praecursores mammae	precursor lesions of the breast	zmiany prekursorowe gruczołu piersiowego
Carcinoma ductale in situ (carcinoma intraductale)	ductal carcinoma in situ (DCIS)	rak przewodowy przedinwazyjny (rak śródprzewodowy)
C. d. in situ solidum	solid ductal carcinoma in situ	rak przewodowy przedinwazyjny lity
Comedocarcinoma	comedocarcinoma	rak (przewodowy przedinwazyjny) czopiasty
C. d. i. s. cribriforme	cribriform ductal c. in situ	rak przewodowy przedinwazyjny sitowaty
carcinoma ductale in situ papillare (= carcinoma papillare intraductale)	papillary ductal carcinoma in situ (= intraductal papillary carcinoma)	rak p. przedinwazyjny brodawkowy (= rak brodawkowy śródprzewodowy)
Carcinoma ductale in situ micropapillare	micropapillary ductal c. in situ	rak przewodowy przedinwazyjny drobnobrodawkowy
Neoplasia (intraepithelialis) lobularis	lobular (intraepithelial) neoplasia (LN, LIN)	nowotworzenie (śród nabłonkowe) zrazikowe
Hyperplasia lobularis atypica	atypical lobular hyperplasia	rozrost zrazikowy atypowy
Carcinoma lobulare in situ	lobular carcinoma in situ (LCIS)	rak zrazikowy przedinwazyjny
Morbus Paget mammae	Paget disease of the breast	choroba Pageta gruczołu piersiowego
Carcinoma invasivum mammae	invasive breast carcinoma	rak naciekający gruczołu piersiowego
Carcinoma ductale invasivum	invasive carcinoma of no special type (NST) (invasive ductal carcinoma)	rak naciekający bez specjalnego typu (rak przewodowy naciekający)
Carcinoma lobulare invasivum	invasive lobular carcinoma	rak zrazikowy naciekający
Carcinoma tubulare	tubular carcinoma	rak cewkowy
Carcinoma cribriforme	cribriform carcinoma	rak sitowaty
Carcinoma mucinosum	mucinous carcinoma	rak śluzowy
Carcinoma medullare	medullary carcinoma	rak rdzeniasty
Carcinoma scirrhosum	scirrhous carcinoma	rak włóknisty
Carcinoma inflammatorium	inflammatory carcinoma	rak zapalny
Fibroadenoma	fibroadenoma	gruczolakowlóknik
F. pericanaliculare	pericanalicular fibroadenoma	gruczolakowlóknik okołokanalikowy
F. intracanaliculare	intracanalicular fibroadenoma	gruczolakowlóknik śródkanalikowy
Tumor phyllodes	phyllodes tumor	guz liściasty
Tumor phyllodes benignus	benign phyllodes tumor	guz liściasty łagodny
Tumor phyllodes malignus	malignant phyllodes tumor	guz liściasty złośliwy

16.1 Diagnostyka morfologiczna chorób gruczołu piersiowego

Metody obrazowe

- Mammografia rentgenowska – podstawowe badanie przesiewowe (darmowe dla kobiet po 50.), która umożliwia ocenę budowy i morfologii sutka oraz uwidocznienie zmiany w jego strukturze.
- Ultrasonografia
- Rezonans magnetyczny
- Mammosyntygrafia – badanie polegające na zastosowaniu środka cieniującego zawierającego pierwiastek promieniotwórczy. Kontrast wprowadzony do organizmu wiąże się z komórkami nowotworowymi, co umożliwia dokładne zobrazowanie ognisk nowotworowych.

Metody morfologiczne

- Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (badanie cytologiczne)
- Biopsja gruboigłowa
- Badanie śródoperacyjne
- Biopsja chirurgiczna (otwarta)

16.2 Zapalenia gruczołu piersiowego

Zdarzają się rzadko i zwykle są związane z okresem karmienia, uszkodzeniem tkanek lub ze zmianami w okolicy brodawki. Objawiają się bólem i tkliwością zajętego obszaru.

Ostre zapalenie gruczołu piersiowego (zapalenie połogowe)

Ostre, ropne zapalenie sutka występujące najczęściej **na początku laktacji**.

Etiologia

Bakterie, zwykle **gronkowce złociste** (*Staphylococcus aureus*) lub **paciorkowce** przez noworodka, którego jama nosowo-gardłowa została zakażona po urodzeniu, wnikając przez szczelinowe pęknięcia brodawki. **Rozwojowi zapalenia sprzyja zalewanie wydzieliny w sutku.**

Morfologia

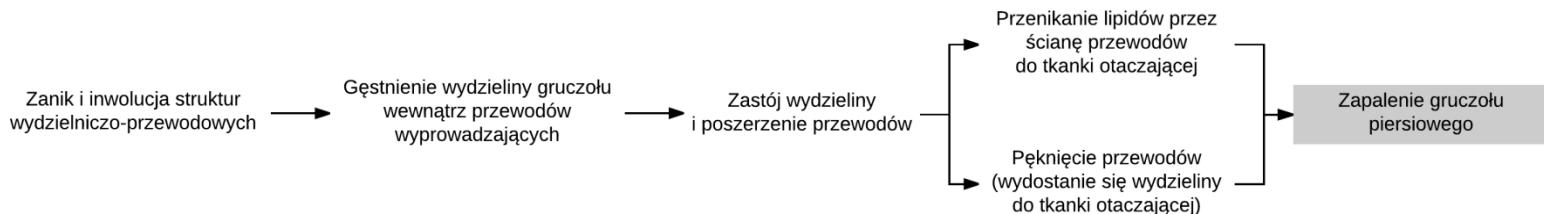
Typowe ostre zmiany zapalne, które mogą prowadzić do powstania pojedynczych lub mnogich ropni.

Rozstrzenie przewodów mlecznych (plazmocytowe zapalenie piersi)

Niebakteryjne, przewlekłe zapalenie piersi występujące głównie u kobiet między 40 a 70 rokiem życia.

Etiologia

Nie jest poznana. Może być związana z następującymi mechanizmami:



Morfologia

Makroskopowo w przekroju przewody mleczne są poszerzone i wypełnione białą lub żółtawą wydzieliną, która może wyciekać z piersi. Czasem pod brodawką widoczne słabo odgraniczone, bolesne guzki.

Mikroskopowo wewnętrz poszerzonych przewodów widać złuszczone nabłonki, komórki piankowe (zwane **komórkami siary**) oraz *debris*. Nabłonek wyścielający przewody jest zniszczony. Wokół przewodów wyraźny naciek zapalny limfoplazmatyczny z niekiedy tworzącymi się ziarniniakami. Pęknięcie ściany przewodu z wydostaniem się treści na zewnątrz, nasila proces zapalny w otoczeniu, czasami skutkując powstaniem ropnia. Niekiedy obecne włóknienie.

Martwica tkanki tłuszczowej

Ograniczone ognisko martwicy tkanki tłuszczowej sutka z obecnością przewlekłego procesu zapalnego wokół. Najczęstszymi przyczynami są urazy piersi, radioterapia i zabiegi chirurgiczne. Jest to zmiana rzadka i niegroźna.

Morfologia

Makroskopowo mały, tkliwy, twardy, ostro odgraniczony guz, który może imitować obraz raka piersi.

Mikroskopowo centrum guza stanowi martwica tkanki tłuszczowej. Otoczona jest przez neutrofile, lipofagi (makrofagi obładowane lipidami) i zmianami krwotocznymi. Na obwodzie zmiany znajduje się tkanka łączna z naciekami z histiocytów, limfocytów i plazmocytów. Z biegiem czasu powstaje torbiel z nawapnieniami (wapnienie dystroficzne) lub ognisko tkanki łącznej (zwólknienie zmiany).

16.3 Zmiany włóknisto-torbielowe piersi

Grupa różnorodnych zmian w kobiecej piersi, które są tworzone przez torbiele i włóknienie.

Są najczęściej spotykanyimi zmianami gruczołu piersiowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym.

Patogeneza

Zmiany włóknisto-torbielowe pojawiają się w okresie reprodukcyjnym i są najprawdopodobniej wynikiem **cyklicznych zmian w piersi, w trakcie cyklu miesięcznego** (podłożem hormonalne, szczególnie zmiany stężenia estrogenu i jego stosunku wobec stężenia progesteronu). Leczenie estrogenem oraz doustna antykoncepcja nie zwiększą ryzyka wystąpienia zmian tego typu.

Rodzaje

- **Zmiany nieproliferacyjne** – torbiele i włóknienie
- **Zmiany proliferacyjne** – hiperplazja nabłonkowa (z cechami atypii lub bez), gruczolistość stwardniająca i blizna gwiazdzista

Morfologia

Zmiany włóknisto-torbielowe charakteryzują się proliferacją wszystkich składników jednostki strukturalnej piersi, to znaczy zrazików, przewodów i podścieliska.

Zmiany nieproliferacyjne

Torbiele i włóknienie

Najczęstszy typ zmian włóknisto torbielowych. Charakteryzuje się zwiększoną ilością włóknistego podścieliska z towarzyszącym poszerzeniem przewodów i tworzeniem się torbieli różnej wielkości.

Makroskopowo – zmienione obszary w mammografii są słabo odgraniczone, o rozlegle zwiększonej gęstości i dyskretnych guzowatościach. Zmiany najczęściej są wieloogniskowe i obustronne, chociaż mogą być też pojedyncze, duże i zlokalizowane w jednej piersi.

Torbiele mają od 1 do 5 cm średnicy, są zamknięte i barwy od brązowej po niebieskie (**torbiele niebiesko sklepione**). Są one wypełnione wodnistym płynem, który może zwapnić i być przyczyną mikrowzapnień w mammografii.

Mikroskopowo – wyściółka nabłonkowa torbieli jest spłaszczona, a nawet całkowicie atroficzna. Wyścielające komórki są duże i wielokątne z obfitą ziarnistą, eozynofilną cytoplazmą i małymi okrągłymi mocno wybarwionymi jądrami. Takie zmiany nazywamy **metaplastią apokrynową** i są w praktyce łagodne. Zrąb otaczający torbiele jest zbudowany z uciśniętej tkanki włóknistej, która utraciła delikatny, śluzowy charakter typowego zrębów piersi. Często obserwuje się nacieki limfocytarne w zrębie.

Zmiany proliferacyjne

Hiperplazja nabłonkowa

Typowe przewody i zraziki piersi są wyścielone dwiema warstwami komórek: warstwą komórek Luminalnych pokrywającą drugą warstwę komórek mioepitelialnych. **Hiperplazja nabłonkowa** jest rozpoznawana, jeżeli występuje więcej niż dwie warstwy komórek.

Makroskopowo hiperplazja nabłonkowa nie wyróżnia się i jest zdominowana przez współistniejące zmiany włókniste i torbielowe.

Mikroskopowo:

- Wypełnienie światła przewodów, przewodzików i zrazików hiperplastycznymi komórkami o zróżnicowanej etiologii, wśród których widoczne są struktury gruczołowe – **fenestracje**.
- Niekiedy nabłonek hiperplastyczny może się wpuklać do światła przewodów pod postacią małych wyrośli – **brodawczakowatość przewodowa**.
- Hiperplastyczne komórki mogą wykazywać podobieństwo do raka przewodowego *in situ* – **atypowa hiperplazja przewodowa** lub raka zrazikowego *in situ* – **atypowa hiperplazja zrazikowa** (wysokie ryzyko rozwinięcia nowotworu złośliwego piersi).

Gruczolistość stwardniająca

Rzadkie zmiany cechujące się znacznym włóknieniem śródzrazikowym i proliferacją małych przewodzików i zrazików.

Makroskopowo zmiana ma twardą, elastyczną konsystencję, podobną do konsystencji w raku.

Mikroskopowo

- **Gruczolistość** – charakterystyczne rozrosty przestrzeni gruczołowych, wyścielone komórkami nabłonkowymi i mioepitelialnymi, które tworzące małe struktury gruczołowe.
- **Gruczolistość stwardniająca** – gruczolistość z towarzyszącym nadmiernym **włóknieniem zrebu**, który uciska i zwiększa proliferującą nabłonek (gruczoly). Rozrost tkanki włóknistej może całkowicie zamykać światło zrazików i przewodów, w taki sposób, że tworzą one lite pasma komórek.

Gwiaździsta blizna

Zmiana proliferacyjna, która przyjmuje nieregularny gwiaździsty kształt.

Makroskopowo zmiana przypomina raka naciekającego, jego ogniska są twarde, o nieregularnym kształcie i odchodzą od nich blade pasma tkankowe w kierunku tkanki tłuszczowej.

Mikroskopowo jest to zmiana złożona – może zawierać hiperplazję nabłonkową, gruczolistość stwardniającą, włóknienie, torbiele i metaplastię apokrynową. W części centralnej blizny występuje szkliwienie i elastoza. Budowa zrazików jest zaburzona. We włóknistym podścielisku widoczne są rozgałęziające się struktury przewodowe i zwiększczone pęcherzyki gruczołowe.

Stopień ryzyka rozwoju raka piersi	Zmiany włóknisto-torbielowe
Brak ryzyka	Włóknienie i zmiany torbielowe Metaplastja apokrynowa Umiarkowana hiperplazja
Podwyższone ryzyko	Średnia lub znaczna hiperplazja (bez atypii) Brodawczakowatość przewodów Gruczolistość stwardniająca
Znacznie podwyższone ryzyko	Atypowa hiperplazja przewodowa lub zrazikowa

16. Patologia gruczołu piersiowego

16.4 Nowotwory gruczołu piersiowego

1. Nowotwory łagodne

- a. Nabłonkowe
 - i. Gruczolak
 - ii. Brodawczak wewnętrzprzewodowy
- b. Mezenchymalno-nabłonkowe
 - i. Gruczolakówkniak
 - Okołokanalikowy
 - Śródkanalikowy
 - ii. Guz liściasty (najczęściej łagodny, może być też złośliwy)

2. Nowotwory złośliwe

- a. Rak sutka
 - i. Nieinwazyjny (nienaciekający)
 - Przewodowy *in situ* (DCIS – *ductal carcinoma in situ*)
 - Zrazikowy *in situ* (LCIS – *lobular carcinoma in situ*)
 - ii. Inwazyjny (naciekający)
 - Przewodowy (bez specjalnego typu – NOS „*not otherwise specified*”)
 - Zrazikowy
 - Zapalny
 - Rdzeniasty
 - Śluzowy (koloidalny)
 - Cewkowy (tubularny)
 - Sitowaty

3. Nowotwory przerzutowe (wtórne)

- a. Rak płuc (zwykle drobnokomórkowy)
- b. Rak nerek
- c. Rak żołądka
- d. Rak jajnika
- e. Rak tarczycy

Gruczolakówkniak

Najczęstszy nowotwór łagodny piersi. Zwykle występuje u młodych kobiet, szczyt ich występowania przypada na trzecią dekadę życia. Uważa się, że do ich powstania przyczynia się całkowity lub względny wzrost stężenia estrogenu – jest **hormonowrażliwy** i dlatego może powiększać się w czasie ciąży i w późnej fazie cyklu miesięcznego, a zanikać po menopauzie.

Morfologia

Makroskopowo zwykle pojedyncze, odgraniczone, ruchome, niebolesne, wyraźne guzy, od 1 do 10 cm średnicy i dużej spoistości. Na przekroju prezentują jednorodny białobrązowy kolor, nakrapiany miękkimi różowymi drobinami odpowiadającymi obszarom gruczołowym.

Mikroskopowo wykazuje dwoiste utkanie (nowotwór złożony). Składa się z:

- **komponenty nabłonkowej** – przewodów wyścieranych nabłonkiem gruczołowym, tak jak w prawidłowej piersi przewody wyścierane są luminalnymi i mioepitelialnymi komórkami z wyraźną błoną podstawną,
- **komponenty mezenchymalnej** – luźnego włóknistego zrębu uciskającego i zwężającego przewody, tylko zrębowe komórki są klonalne i nowotworowe.

Guz liściasty

Guzy liściaste występują w trzech postaciach – łagodnej, miejscowo złośliwej oraz złośliwej. Spotykany jest u kobiet w każdym wieku. Powstają *de novo* a nie z wcześniej istniejących gruczolaków lśniaków.

Morfologia

Makroskopowo twardy, wyczuwalny palpacyjnie, pojedynczy guz. Może mieć rozmiary od 1 do 20 cm, a nawet wypełniać całą piersią. Jest dobrze odgraniczony od tkanek otaczających, ale nie posiada torebki.

Mikroskopowo posiadają dwoiste utkanie, zbudowane są z:

- **komponenty mezenchymalnej** – komórek zrębowych o zwiększonej komórkowości, które często formują wyrośla w kształcie liści („głowy kapusty”),
- **komponenty nabłonkowej** – wydłużonych i rozgałęzionych gruczołów wyścielonych nabłonkiem.

W ocenie stopnia złośliwości guza bierze się pod uwagę komórkowość podścieliska, polimorfizm komórkowy, aktywność mitotyczną, szybkość wzrostu, rozmiar (guzki >2 cm średnicy mogą być złośliwe) oraz stopień naciekania. **Zwykle wykazują cechy nowotworów łagodnych.**

Brodawczak wewnętrzprzewodowy

Łagodny wewnętrzprzewodowy rozrost nowotworowy. Najczęściej jest obserwowany u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Morfologia

Makroskopowo pojedyncze, mniejsze niż 1 cm średnicy guzki wewnętrz poszerzonych przewodów wyprowadzających piersi.

Mikroskopowo liczne brodawki z włóknistym rdzeniem pokryte dwuwarstwовым nabłonkiem z zewnętrzną warstwą luminalną pokrywającą mioepitelialną. Nabłonek ten pozwala odróżnić tę zmianę od raka brodawkowatego wewnętrzprzewodowego.

Rak piersi / Rak sutka

Najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet. Wywodzi się z nabłonka końcowej jednostki przewodowo-zrazikowej. Może zajmować jedną piersią (częściej lewą) lub występować obustronnie, jako zmiana sporadyczna lub uwarunkowana rodzinie. W połowie przypadków lokalizuje się w obrębie **górnego zewnętrznego kwadrantu piersi**. Prawie zawsze jest **gruczolakorakiem**.

Patogeneza

Nie jest do końca poznana. W patogenezie raka sutka rolę odgrywają trzy główne czynniki:

- **genetyczne** – podatność na wystąpienie raka sutka jest zwiększoną u kobiet, które są nosicielkami mutacji i/lub polimorfizmów w pewnych genach, np.:
 - nadekspresja protoonkogenu **HER2/NEU** (obecność związana z gorszym rokowaniem)
 - amplifikacja genów **RAS** i **MYC**
 - mutacje genów supresorowych **TB** i **TP53**
 - wyłączenie genów **receptora estrogenowego**
 - mutacja genów supresorowych **BRCA1** i **BRCA2** (postać rodzinna, dziedziczny rak piersi)

Na podstawie profilowania genetycznego wyróżniamy cztery podtypy raka piersi.

Podtyp raka piersi	Profil genetyczny
Luminalny A	Estrogenowo dodatni, HER2/NEU ujemny
Luminalny B	Estrogenowo dodatni, HER2/NEU dodatni
HER2/NEU dodatni	Estrogenowo ujemny, HER2/NEU dodatni
Bazalnopodobny	Estrogenowo ujemny, HER2/NEU ujemny

16. Patologia gruczołu piersiowego

- **hormonalne** – rolę odgrywa nadmiar endogennych estrogenów w stosunku do ilości progesteronu (tzw. brak równowagi hormonalnej). Estrogeny stymulują produkcję czynników wzrostu, np. TGF-α i PDGF, które promują powstanie nowotworu.
- **środowiskowe**
 - zróżnicowanie geograficzne – ryzyko raka piersi jest wyższe u osób mieszkających w Ameryce Północnej i Europie niż w Azji i Afryce. Wydaje się, że ma to związek z dietą, kwestiami rozrodu i pielęgnacji (karmieniem piersią)
 - czynniki rasowe i etniczne – rak piersi częściej występuje u białych kobiet, lecz gorszy i bardziej agresywny przebieg ma u czarnych kobiet.

Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi

Czynniki ryzyka	Wytłumaczenie
Płeć żeńska	–
Wiek	Ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po menopauzie, 75% kobiet z rakiem piersi ma >50 lat
Wywiad rodzinny	Rak piersi w rodzinie, szczególnie u krewnej I stopnia
Mutacje w genach <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i> , <i>ATM</i>	Rak piersi może być dziedziczony (postać rodzinna) lub występować w zespołach genetycznych, np. zespoły Li-Fraumeni (mutacja <i>TP53</i>) lub Cowdena (<i>PTEN</i>)
Rak drugiej piersi lub trzonu macicy	–
Wczesne rozpoczęcie miesiączkowania lub późna menopauza	Wydłużony okres ekspozycji piersi na działanie estrogenów, co zwiększa ryzyko rozwoju raka
Pierwsza ciąża po 30 roku życia	–
Nierództwo	–
Krótki okres lub brak karmienia piersią	Może zwiększać ryzyko raka piersi, szczególnie w okresie przedmenopauzalnym
Indukowane aborcje i poronienia naturalne	–
Niektóre zmiany włóknisto-torbielowe piersi	Szczególnie atypowa hiperplazja przewodowa lub zrazikowa
Promieniowanie jonizujące	Niskie dawki promieniowania w mammografii nie mają znaczącego wpływu na zachorowalność na raka piersi!
Otyłość	Narażenie piersi na działanie estrogenu produkowanego przez tkankę tłuszczową
Dieta wysokotłuszczała i wysokobiałkowa	–
Alkoholizm	–
Palenie papierosów	–
Doustna antykoncepcja	Nie wykazano, aby środki te wpływały na ryzyko raka.
Czynniki rasowe i geograficzne	Częściej chorują białe kobiety z Europy i Ameryki. Bardziej agresywny przebieg choroby wykazują czarne kobiety.

Do czynników zmniejszających ryzyko raka piersi zaliczamy m.in.:

- poród, szczególnie przed 30 r.ż.
- karmienie piersią
- ćwiczenia fizyczne

Klasyfikacja raków piersi

Rak piersi jest klasyfikowany w zależności od tego, czy nacieka błonę podstawną. Z tego względu wyróżniamy raki nienaciekające (raki *in situ*, nieinwazyjne) oraz naciekające (inwazyjne).

Raki nieinwazyjne (*in situ*)

Nie naciekają na błonę podstawną. Istnieją dwa typy nienaciekającego raka piersi: DCIS i LCIS.

DCIS – rak przewodowy *in situ*

Prezentuje szerokie zróżnicowanie obrazów histologicznych, w których zawsze występuje martwica oraz ogniska zwapnienia. Jądra komórkowe w jednym guzie są jednorodne i mogą przybierać postać łagodną lub pleomorficzną (niski/wysoki stopień jądrowy). Ze względu na obraz mikroskopowy wyróżniamy następujące typy DCIS:

- **czopiasty** – zbudowany z dużych komórek o znacznym polimorfizmie jąder (wysoka złośliwość, high-grade). W środku przewodów występuje rozległa martwica, która może wapnić. Dookoła przewodów obecne włóknienie i objawy przewlekłego zapalenia. Makroskopowo martwica tkanki widoczna jest jako białawo-żółte ogniska, które przy ucisku brodawki wydobywają się ponad powierzchnię przekroju.
- **lity, sitowy, brodawkowy, mikrobrodawkowy i pełzający**

Klinicznie DCIS stanowi mały, wyczuwalny palpacyjnie guz, który ma bardzo dobre rokowanie, z 97% długim przeżyciem po mastektomii. W jego rozpoznaniu pomaga mammografia – widoczne są mikrozwapnienia w obrazie piersi.

Choroba Pageta brodawki sutkowej

Jest wywołana szerzeniem się DCIS poprzez przewody mleczne do przyległej skóry brodawki piersiowej oraz otoczki. W prawie wszystkich przypadkach istnieje położony w głębi piersi rak, a w około 50% jest to rak naciekający. Rokowanie zależy od raka w głębi piersi, choroba Pageta nie wpływa na nie. Inną lokalizacją choroby Pageta jest srom.

LCIS – rak zrazikowy *in situ*

Ma jednorodny wygląd. Komórki są monochromatyczne z małymi, okrągłymi jądrami i występują w luźno zwartych grupach wewnętrz zrazików. Często widoczne są wewnętrzkomórkowe wakuole ze śluzem, rzadko zaś zwapnienia. W 1/3 przypadków LCIS może ulegać zezłośliwieniu, a późniejszy rak może powstawać z każdej z piersi. **LCIS ulega transformacji do raka zrazikowego lub raka przewodowego.** Stanowi zatem marker zwiększonego ryzyka obu tych nowotworów. Klinicznie LCIS jest niewyczuwalny palpacyjnie. Prawie zawsze jest przypadkowym znaleziskiem w biopsji gruczołu piersiowego wykonanej z innej przyczyny. Jest niewidoczny w mammografii, ponieważ nie występują w nim zwapnienia.

Cecha	DCIS	LCIS
Pochodzenie	Końcowa jednostka przewodowo-zrazikowa	
Obraz mikroskopowy	Różnorodny, w każdym typie przewody wypełnia nowotwór z towarzyszącą rozległą martwicą i zwapnieniami. Jądra są jednorodne, łagodne lub pleomorficzne.	Jednorodny, populacja małych, okrągłych, luźno zwartych komórek wypełnia i poszerza zraziki. Architektura zrazika jest zachowana. Zmiana zwykle wielogniskowa.
Cechy kliniczne	Wyczuwalny palpacyjnie mały guz. Można go wykryć w mammografii. Rokuje dobrze. Rak obejmuje zwykle jedną piersią.	Niewyczuwalny palpacyjnie guz. Nie można go wykryć w mammografii. 1/3 przypadków złośliwiejsze. Rak może obejmować obydwie piersi.
Zmiana przedrakowa	Raka przewodowego	Raka zrazikowego lub przewodowego

Do zmian prekursorowych raka naciekającego piersi zaliczamy (wykład):

- **LCIS i DCIS**
- **Śródprzewodowe zmiany rozrostowe (atypowa hiperplazja przewodowa)**
- **Flat epithelial atypia** – zastąpienie prawidłowego nabłonka przez 1-5 warstw umiarkowanie atypowych komórek
- **Carcinoma microinvasivum** – ogniska naciekania <1 mm towarzyszące zmianie nieinwazyjnej (głównie DCIS lub LCIS)
- **Śródprzewodowe nowotwory brodawkowate**

Raki inwazyjne (naciekające)

Rak przewodowy inwazyjny (NOS)

Najczęstszy typ raka piersi (70-80%). NOS stanowi grupę raków piersi, których nie da się sklasyfikować do innego, osobnego podtypu histologicznego opisanego poniżej. Jego postacią przedinwazyjną jest DCIS, rzadziej LCIS. Około 2/3 przypadków wykazują ekspresję receptorów estrogenowych lub progesteronowych, a w około 1/3 przypadków nadekspresję *HER2/NEU*.

Morfologia

- **Najczęściej zlokalizowany w górnym zewnętrzny kwadrancie piersi**
- **Silna reakcja desmoplastyczna** – odczynowe włóknienie podścieliska i zastępowanie tkanki tłuszczowej gruczołu tkanką włóknistą. Daje to obraz zwiększonej gęstości w mammografii i twardego guzka w badaniu palpacyjnym.
- **Bardzo zmienny obraz histologiczny** – od guzów o dobrze uformowanych cewkach i jądrach komórkowych do nowotworów zawierających płaty anaplastycznych komórek.
- **Nieregularne granice nowotworu**
- **Widoczna inwazja naczyń chłonnych**

Grading (stopień złośliwości) **raka przewodowego piersi** ustalamy za pomocą **kryterium Elstona-Elisa**, inaczej **Blooma-Richardsona**. Ocenie podlegają 3 czynniki, punktowane od 1 do 3pkt:

1/ tworzenie struktur gruczołowych 2/ indeks mitotyczny 3/ pleomorfizm komórek i jąder

Rak zrazikowy inwazyjny

Druga co do częstości postać raka piersi (<20%), która jest bardzo agresywna, mimo „spokojnego” obrazu cytologicznego. Jego zmianą przedrakową jest LCIS. Guz jest wyczuwalny palpacyjnie lub widoczny jako zagęszczenia w obrazie mammograficznym. Rak zrazikowy częściej, niż przewodowy daje przerzuty do płynu mózgowo-rdzeniowego, błon surowiczych, jajników, macicy i szpiku. Zwykle obecne są receptory hormonalne, rzadko zaś nadekspresja *HER2/NEU*.

Morfologia

- **Zlokalizowany obustronnie lub wielogniskowo**, często w sąsiedztwie LCIS.
- **Niewielkie rozmiary komórek rakowych**
- **Monomorfizm komórkowy**
- **Rozlany naciek nowotworowy bez odpowiedzi desmoplastycznej**
- **Obraz indiańskich ścieżek** – komórki rakowe układają się w długie pasma/łańcuchy, pojedynczo lub po dwie komórki obok siebie. Spowodowane jest to **zmniejszeniem kohezji** komórek raka (komórki rakowe nie posiadają cząsteczki adhezyjnej E-kadheryny).
- **Obraz tarczy strzelniczej** – część komórek rakowych zawiera śródplazmatyczne cewki wydzielnicze z kroplą śluzu o charakterystycznym wyglądzie tarczy strzelniczej. Jądro w takiej komórce jest zepchnięte na obwód.

16. Patologia gruczołu piersiowego

Rak zapalny

Określenie kliniczne raka, w którym komórki rakowe naciekają naczynia chłonne skóry na dużym obszarze, blokując odpływ chłonki. Skóra nad guzem jest zaczerwieniona, obrzęknięta, nadmiernie ucieplona i bolesna, co przypomina zmiany zapalne (stąd nazwa). Prawdziwe zapalenie jednak jest nieznacznie lub w ogóle nie występuje. W większości przypadków tej formy raka występują odległe przerzuty, co pogarsza rokowanie. Guz jest niewyczuwalny palpacyjnie.

Rak rdzeniasty

Rzadki typ raka piersi (<1%). Zbudowany jest z dużych nisko zróżnicowanych (pleomorficznych) komórek dobrze odgraniczonych od otoczenia. Towarzyszy mu obfitý naciek limfocytowy. Genetycznie jest to rak „potrójnie ujemny” – ujemne receptory hormonalne i ujemne HER2/NEU. Ma nieco lepsze rokowanie.

Rak koloidalny (słuzowy, galaretowy)

Rzadki podtyp raka. Jego komórki produkują obfitą ilość śluzu pozakomórkowego. Formuje dobrze odgraniczony, miękki i galaretowy guz. Większość wykazuje obecność receptorów hormonalnych, ale nie wykazuje nadekspresji HER2/NEU.

Rak tubularny (cewkowy)

Rzadko formuje wyczuwalne palpacyjnie guzy. W mammografii widoczny pod postacią nieregularnego zagęszczenia. Zbudowany jest z wysoko zróżnicowanych, dobrze uformowanych cewek wyścielonych nabłonkiem o nieznacznej atypii. Rzadko przerzutuje i ma bardzo dobre rokowanie. Zwykle wykazuje obecność receptorów hormonalnych, a nie stwierdza się nadekspresji HER2/NEU.

Przebieg kliniczny raków piersi

W rozpoznaniu raka piersi bardzo ważną rolę odgrywa ich samobadanie, ponieważ guzy piersi:

- są wyczuwalne jako niewielka, pojedyncza, bezbolesna, ruchoma struktura
- mogą powodować wciążenie brodawki sutkowej, zmiany kształtu i rozmiaru piersi
- niekiedy obrazują się wyciekiem wydzieliny z gruczołu piersiowego
- mogą zajmować naczynia limfatyczne, skutkując obrzękiem limfatycznym – w tym przypadku następuje pogrubienie skóry wokół uniesionych mieszków włosowych piersi, co daje **obraz skóry pomarańczowej**.

Rozsiew raka odbywa się przez naczynia limfatyczne i krwionośne. Przerzuty najczęściej powstają w:

- regionalnych węzłach chłonnych (głównie pachowych),
- kościach (szczególnie kręgach),
- płucach,
- opłucnej,
- wątrobie,
- jajnikach,
- nadnerczach,
- mózgu.

Przerzuty mogą powstać, nawet wiele lat po wycięciu ogniska pierwotnego guza (najczęściej jest to spowodowane niedoszłym wycięciem zmiany).

Markerami niektórych raków piersi są: cytokeratyna 5, 14, 17 oraz wimentyna.

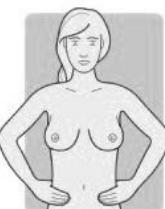
ZRÓB SOBIE PRZERWĘ, ZBADAJ SOBIE PIERSI!



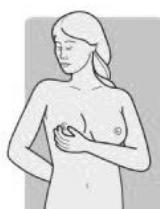
Krok 1: Stojąc przed lustrem ze swobodnie opuszczonymi ramionami obejrzyj swoje piersi. Sprawdź, czy zauważasz zmiany kształtu, koloru, położenia, wielkości lub wciągnięcia skóry.



Krok 2: Powtórz czynność z rękoma uniesionymi do góry.



Krok 3: To samo wykonaj z rękoma opartymi na biodrach.



Krok 4: Ściskając brodawkę, zaobserwuj, czy wydobywa się z niej jakakolwiek wydzielina.



Krok 5: Stojąc pod prysznicem, załóż lewą rękę za głowę, prawą zbadaj lewą piersią całymi palcami. Palce trzymaj płasko, lekko naciskaj, zataczaj małe kółka, zgodnie z ruchem wskazówek zegara, w kierunku brodawki.



Krok 6: Leżąc wsuń poduszkę pod prawy bark, a prawą rękę pod głowę. Palcami lewej ręki zbadaj prawą piersią, tak jak w kroku numer 5. Tak samo zbadaj lewą piersią.



Krok 7: Leżąc na wznak położ rękę wzdłuż tułowia, zbadaj prawą pachę. Sprawdź, czy węzły chłonne są powiększone. Tak samo zbadaj lewą pachę. Zwrócić uwagę na ewentualne stwardnienia lub guzki.

16. Patologia gruczołu piersiowego

Ocena stopnia zaawansowania raka sutka (staging)

W TNM dodanie litery „p” przed oznaczeniem literowym, np. „pT1” oznacza ocenę wydaną przez patologa na podstawie badania patomorfologicznego. Dodanie litery „x” oznacza, że nie można ocenić danej cechy.

Rak gruczołu piersiowego		
T	Tis	Rak <i>in situ</i>
	T1	Średnica guza do 2cm
	T2	Średnica guza wynosi od 2 do 5cm
	T3	Średnica guza wynosi powyżej 5cm
	T4	Guz naciek na klatkę piersiową lub skórę (bez wzgędu na średnicę)
N	N0	Brak przerzutów w węzłach regionalnych
	N1	Przerzuty w węzłach pachowych po jednej stronie, węzły ruchome
	N2	Węzły w pakietach, zrośnięte z otoczeniem
	N3	Przerzuty w węzłach przymostkowych tej samej strony
M	M0	Brak przerzutów
	M1	Przerzuty do węzłów strony przeciwnej

Czynniki rokownicze raka piersi można podzielić na dwie grupy:

Czynniki prognostyczne

Pozwalają na ocenę ryzyka wznowy lub zgonu chorych, niezależnie od zastosowanego leczenia. Są to czynniki związane z czasem przeżycia bez objawów chorobowych lub całkowitym czasem przeżycia. Zaliczamy do nich:

Czynnik prognostyczny	Komentarz
Naciekanie i wielkość nowotworu	Ryzyko wystąpienia wznowy i przerzutów wzrasta wraz ze wzrostem średnicy guza.
Rozległość zajęcia węzłów chłonnych	Najsielniejszy czynnik rokowniczy. Ryzyko wznowy i zgonu wzrasta z ilością zajętych węzłów.
Obecność przerzutów odległych	Rozsiew nowotworu pogarsza rokowanie.
Typ histologiczny raka	Najgorsze rokowanie wykazuje rak bez specjalnego typu (rak przewodowy) oraz rak zapalny.
Stopień złośliwości histologicznej	Określany jest na podstawie zdolności nowotworu do formowania cewek, stopnia jądrowego oraz indeksu mitotycznego. Dobrze zróżnicowane raki rokują lepiej.
Stopień proliferacji komórek rakowych	Mogą ocenić za pomocą liczby mitoz, MIB-1 oraz Ki-67 (wskaźnik proliferacji).
Obecność receptorów estrogenu (ER) i progesteronu (PR)	Obecność przyczynia się do lepszego rokowania.
Stopień ekspresji receptora HER2/NEU	Nadekspresja jest związana z gorszym rokowaniem.
Stopień angiogenezy	Im więcej naczyń w ognisku nowotworowym tym gorsze rokowanie.
Wiek chorej	Kobiety poniżej 35 roku życia mają gorsze rokowanie.

16. Patologia gruczołu piersiowego

Czynniki predykcyjne

Służą oszacowaniu wrażliwości na zastosowany sposób terapii systemowej.

Czynniki predykcyjne	Komentarz
Obecność receptorów estrogenu (ER) i progesteronu (PR)	Obecność obu receptorów przyczynia się do lepszej odpowiedzi na leczenie antyestrogenowe (usunięcie jajników, tamoksyfen). W przypadku obecności tylko ER odpowiedź ta może być słabsza.
Stopień ekspresji receptora HER2/NEU	Kliniczne znaczenie oceny <i>HER2/NEU</i> polega na przewidywaniu odpowiedzi na trastuzumab – przeciwciało monoklonalne wiążące i blokujące funkcje <i>HER2/NEU</i> .

16.5 Zmiany w męskiej piersi

Ginekomastia

Ogniskowe (guzek) lub rozlane powiększenie piersi u mężczyzn spowodowane zaburzeniem równowagi między estrogenami (pobudzają tkankę sutka do rozrostu) i androgenami (mają efekt przeciwny). Do jej przyczyn zaliczamy:

- zwiększenie stężenia estrogenów:
 - marskość wątroby
 - nadczynność tarczycy
 - hormonalnie czynne guzy jadra
 - nadmierne spożycie egzogennych estrogenów
- zespół Klinefeltera
- leki (anaboliki, spironolakton)
- późną starość (fizjologiczny wzrost stężenia estrogenów nadnerczowych)

Morfologia

Zwiększenie ilości tkanki łącznej i hiperplazja nabłonka przewodów. Tworzenie zrazików występuje rzadko.

Przebieg kliniczny

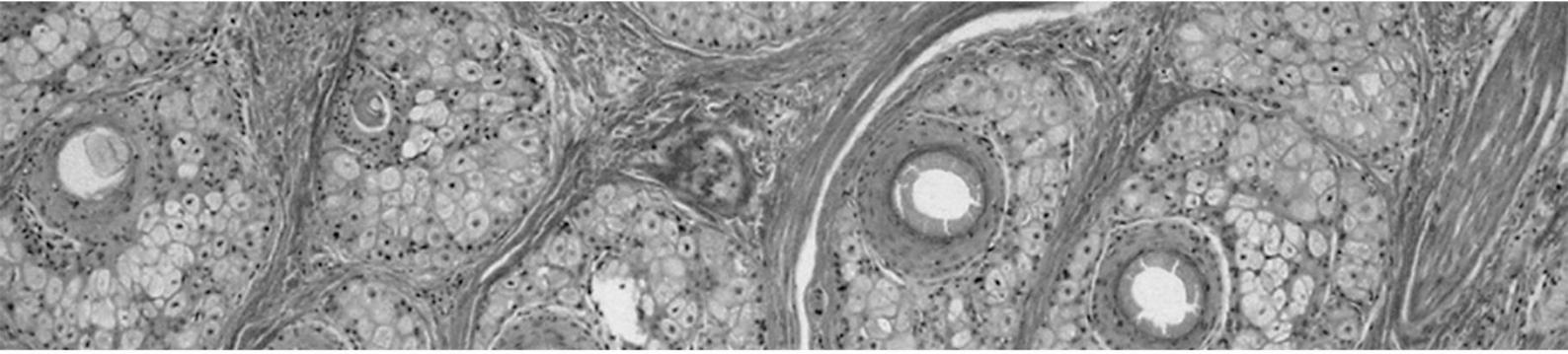
U większości chorych obustronne i synchroniczne powiększenie piersi, rzadko tylko jednej.

Rak męskiego gruczołu piersiowego

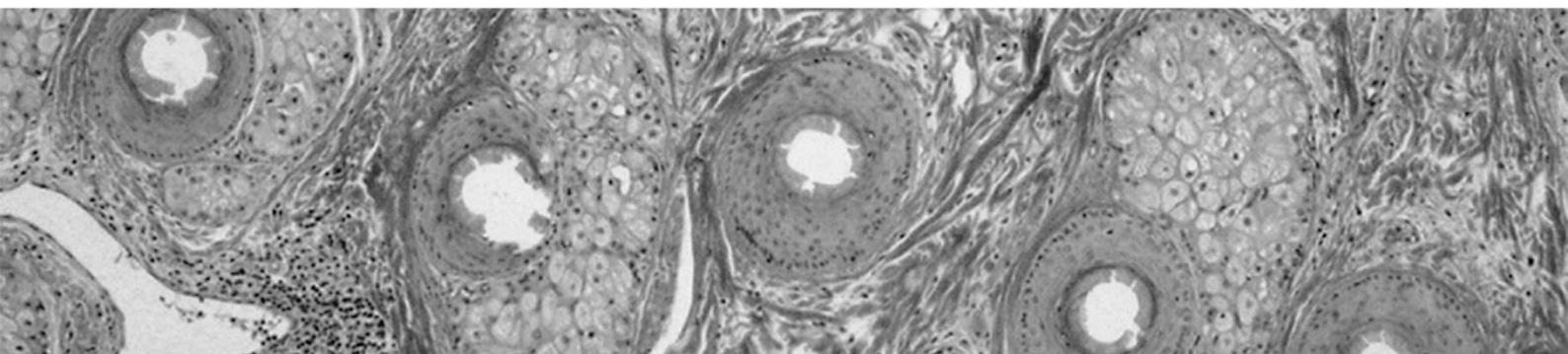
Występuje bardzo rzadko (1 na 100 000 mężczyzn na rok). Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zaliczamy: nadmierną ekspozycję na estradiol, hiperestrogenizm spowodowany zanikiem jąder, otyłość, hiperprolaktynemię, promieniowanie jonizujące, zaawansowany wiek oraz rak sutka u krewnych I-stopnia.

Morfologia

Przypominają raki piersi kobiet. Ze względu na skąpą tkankę piersiową u mężczyzn, nowotwór szybko nacieka pokrywającą go skórę i leżącą pod nim ścianę klatki piersiowej. Przy rozpoznaniu częste odległe przerzuty.



PATOLOGIA UKŁADU ROZRODCZEGO ŻEŃSKIEGO



SŁOWNICZEK

SROM		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Vulvitis		zapalenie sromu
Eczema allergicum vulvae		wyprysk alergiczny (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry sromu)
Vulvitis herpetica		opryszczkowe zapalenie sromu
Condylomata acuminata vulvae		kłykcinę kończyste sromu
Condylomata lata vulvae		kłykcinę płaskie sromu
Candidiasis (candidosis) v.		bielnica sromu
Vulvovaginitis		zapalenie sromu i pochwy
Vulvovaginitis gonorrhoeica (v. gonococcica)		zapalenie sromu i pochwy rzeżączkowe
Cystis glandulae vestibularis maioris		torbiel guczołu przedsionkowego większego (gruczołu Bartholina)
Hyperplasia et hyperkeratosis planoepithelii vulvae (hyperplasia squamosa vulvae)		rozrost i nadmierne rogowacenie nabłonka wielowarstwowego płaskiego sromu
Lichen sclerosus vulvae		liszaj twardzinowy sromu
Lichen simplex chronicus vulvae		liszaj przewlekły prosty (zwykły) sromu
Lichen planus vulvae		liszaj płaski sromu
Neoplasia intraepithelialis v. vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)		nowotworzenie śród nabłonkowe na sromie
Carcinoma planoepitheliale vulvae		rak płaskonabłonkowy sromu
Morbus Paget vulvae		choroba Pageta sromu
POCHWA		
Haematocolpos		krwiak pochwy
Colpitis (vaginitis)		zapalenie pochwy
Leucorrhoea		upławy
Candidiasis (candidosis) vaginae		bielnica pochwy
Colpitis trichomonatica (trichomoniasis)		zapalenie pochwy rzęsistkowe (rzęsistkowica)
Neoplasia intraepithelialis v. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN)		nowotworzenie śród nabłonkowe w pochwie
Carcinoma planoepitheliale v.		rak płaskonabłonkowy pochwy
Adenosis vaginalis		gruczołowatość pochwy
Adenocarcinoma clarocellulare vaginae		gruczolakorak jasnoróżowy pochwy
Rhabdomyosarcoma embryonale botryoides (sarcoma botryoides) vaginae		mięśniakomięsak prążkowanoróżowy zarodkowy groniasty (mięsak groniasty) pochwy
SZYJKI MACICY		
Cervicitis		zapalenie szyjki macicy
Ectocervicitis (exocervicitis)		zapalenie części pochowej sz. m.
Endocervicitis		zapalenie błony śluzowej kanału szyjki macicy
Cervicitis acuta		ostre zapalenie szyjki macicy
Cervicitis chronica		przewlekłe zapalenie szyjki macicy

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Lymphogranuloma venereum		ziarniniak weneryczny pachwin
Ectropion („erosio glandularis colli uteri”)		obecność nabłonka gruczołowego kanału na tarczy części pochwowej szyjki macicy („nadżerka gruczołowa sz. m.”)
Metaplasia plonoepithelialis endocervii		metaplasja płaskonabłonkowa nabłonka gruczołowego kanału szyjki macicy
Ovulum Naboth		torbiel Nabotha
Keratosis planoepithelii colli uteri („leukoplakia”)		rogowacenie nabłonka wielowarstwowego płaskiego sz. m. („rogowacenie białe”)
Erosio vera colli uteri		nadżerka prawdziwa szyjki macicy
Polypus (endo)cervicalis		polip szyjkowy
Laesio squamosa intraepithelialis colli u. gradus minoris/maioris	squamous intraepithelial lesion (SIL)	zmiana śród nabłonkowa w nabłonku wielowarstwowym płaskim szyjki macicy małego/dużego stopnia
Neoplasia intraepithelialis c. u. gradus minoris/mediocris/maioris	cervical intraepithelial neoplasia (CIN)	nowotworzenie śród nabłonkowe szyjki m. małego/średniego/dużego stopnia
Carcinoma planoepithelialis c. u.		rak płaskonabłonkowy szyjki macicy
Adenocarcinoma colli uteri		gruczolakorak szyjki macicy
Adenocarcinoma mucinosum endocervicale		gruczolakorak śluzowy szyjki macicy typu nabłonka kanału szyjki
Carcinoma adenoplanoepithelialis (carcinoma adenosquamosum) c. u.		rak gruczołowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy
Carcinoma (neuroendocrinum) microcellulare colli uteri		rak (neuroendokrynnny) drobnokomórkowy szyjki macicy

TRZON MACICY

Menorrhoea		krwawienie miesiączne
Menorrhagia		zbyt obfite lub przedłużające się krwawienie miesiączne
Metrorrhagia		krwawienie z macicy pozamiesiączkowe
Haematometra		krwiak jamy macicy
Morbus inflammatorius pelvis	pelvic inflammatory disease	choroba zapalna miednicy (zapalenie narządów miednicy mniejszej)
Endometritis		zapalenie błony śluzowej jamy macicy
Endometritis acuta		ostre zapalenie błony śluzowej jamy macicy
Pyometra		ropniak jamy macicy, ropomacicze
Endometritis chronica		przewlekłe zapalenie błony śluzowej j. m.
Myometritis		zapalenie mięśnia macicy (zapalenie błony mięśniowej trzonu macicy)
Myometritis puerperalis		połogowe zapalenie mięśnia macicy
Adenomyosis		adenomioza (gruczolistość wewnętrzna)
Endometriosis		gruczolistość
Cystis picea ovarii		torbiel czekoladowa jajnika
Polypus endometrialis		polip błony śluzowej jamy macicy (polip endometrialny)

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Hyperplasia endometrii	rozrost błony śluzowej jamy macicy
Hyperplasia e. sine atypia	rozrost błony śluzowej j. m. bez atypii
Hyperplasia e. atypica (neoplasia intraepithelialis endometrii)	rozrost błony śluzowej j. m. atypowy (nowotworzenie śród nabłonkowe w błonie śluzowej jamy macicy)
Carcinoma endometriale	rak błony śluzowej jamy macicy
Carcinoma endometrioides corporis uteri	rak endometrioidny trzonu macicy
Carcinoma endometrioides c. u. cum differentiatione plonoepitheliali	rak endometrioidny trzonu macicy z różnicowaniem płaskonabłonkowym
Carcinoma mucinosum corporis uteri	rak śluzowy trzonu macicy
Carcinoma serosum corporis u.	rak surowiczy trzonu macicy
Carcinoma clorozellulare c. u.	rak jasnoróżnicowany trzonu macicy
Carcinoma (adenocarcinoma) mixtum c. u.	rak (gruczolakorak) mieszany trzonu macicy
Carcinoma indifferentiatum corporis uteri	rak niezróżnicowany trzonu macicy
Leiomyoma corporis uteri	mięśniak gładkokomórkowy trzonu macicy
Leiomyoma intramurale c. u.	mięśniak g. śródścienny trzonu macicy
Leiomyoma subserosum c. uteri	mięśniak g. podsufitowiczkowy trzonu m.
Leiomyoma submucosum c. uteri	mięśniak g. podśluzówkowy trzonu macicy
Leiomyoma cellulare c. uteri	mięśniak g. komórkowy trzonu macicy
Leiomyosarcoma corporis uteri	mięśniakomięsak gładkokomórkowy trzonu macicy
Sarcoma endometriale stromale	mięsak zrębu błony śluzowej jamy m.
Carcinosarcoma (tumor mixtus mesodermalis malignus) corporis u.	mięsakorak (mieszany złośliwy guz mezodermalny) trzonu macicy

JAJOWÓD

Morbus inflammatorius pelvis	pelvic inflammatory disease	choroba zapalna miednicy (zapalenie narządów miednicy mniejszej)
Adnexitis		zapalenie przydatków
Salpingitis		zapalenie jajowodu
Salpingitis acuta		ostre zapalenie jajowodu
Pyosalpinx		ropniak jajowodu
Abscessus tubo-ovarialis		ropień jajowodowo-jajnikowy
Salpingitis chronica		przewlekłe zapalenie jajowodu
Salpingitis isthmica nodosa		guzkowate zapalenie cieśni jajowodu
Haematosalpinx		krwiak jajowodu (obecność krwi w świetle jajowodu)
Graviditas tubaria		ciąża jajowodowa
Cystis serosa paraoviductalis		torbiel surowicza przyjajowodowa
Carcinoma serosum oviductus		rak surowiczy jajowodu
Carcinoma endometrioides o.		rak endometrioidny jajowodu

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

JAJNIK

Corpus luteum haemorrhagicum		ciałko żółte krvotoczne
Cystis corporis lutei		torbiel ciała żółtego
Cystis ovarii ex inclusione		torbiel jajnika z węgieleniem
Cystis follicularis ovarii		torbiel pęcherzykowa jajnika
Morbus polycysticus (degeneratio polycystica) ovarii (syndroma Stein-Leventhal)		choroba wielotorbielowata (zwyrodnienie wielotorbielowe) jajników (zespół Steina-Leventhala)
Oophoritis		zapalenie jajnika
Abscessus tubo-ovarialis		ropień jajowodowo-jajnikowy
Endometriosis ovarii		gruczolistość jajnika
Cystis endometriotica (cystis endometrialis, cystis picea)		torbiel endometrialny (torbielowata postać gruczolistości, torbiel czekoladowa)
Cystadenoma serosum ovarii		gruczolakotorbielak surowiczy jajnika
(Cyst) adenofibroma serosum ovarii		gruczolako(torbielako) włókniak surowiczy jajnika
Cystadenoma serosum ovarii casus limitans	serous borderline tumour	gruczolakotorbielak surowiczy jajnika o złośliwości granicznej (guz surowiczy o złośliwości granicznej)
Carcinoma serosum ovarii		rak surowiczy jajnika
Cystadenoma mucinosum ovarii		gruczolakotorbielak śluzowy jajnika
(Cyst) adenofibroma mucinosum o.		gruczolako(torbielako) włókniak śluzowy jajnika
Cystadenoma mucinosum ovarii casus limitans	mucinous borderline tumour	gruczolakotorbielak śluzowy jajnika o złośliwości granicznej (guz śluzowy o złośliwości granicznej)
Carcinoma mucinosum ovarii		rak śluzowy jajnika
Pseudomyxoma peritonei		śluzak rzekomy otrzewnej
Carcinoma endometrioides ovarii		rak endometrioidny jajnika
Carcinoma clarocellulare ovarii		rak jasnoróżowy jajnika
Tumor Brenner		guz Brennera
Carcinoma indiffereniatum ovarii		rak niezróżnicowany jajnika
Carcinosarcoma (tumor mixtus mesodermalis malignus) ovarii		mięsakorak (mieszany złośliwy guz mezodermalny) jajnika
Fibroma ovarii		włókniak jajnika
Thecoma ovarii		otoczkowiak jajnika
Folliculoma ovarii	granulosa cell tumour	błoniak ziarnisty (ziarniszczak) jajnika
Dysgerminoma		rozrodczak
Choriocarcinoma ovarii	non-gestational choriocarcinoma	rak kosmówkowy (nabłoniak kosmówkowy, kosmóczak) jajnika
Teratoma ovarii		potworniak jajnika
Teratoma maturum (adultum) o.		potworniak dojrzały jajnika
Teratoma maturum cysticum o.		potworniak dojrzały torbielowy j.
Cystis dermoidalis		torbiel skórzasta
Struma ovarii		wole jajnika
Teratoma immaturum ovarii		potworniak niedojrzały jajnika

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

PATOLOGIA CIĄŻY

Graviditas extrauterina (<i>graviditas ectopica</i>)		ciąża pozamaciczna (ciąża ektopowa)
Graviditas tubaria		ciąża jajowodowa
Haematosalpinx		krwiak jajowodu (obecność krwi w świetle jajowodu)
Abortus		poronienie
Residua deciduae et ovi post abortum		pozostałości doczesnej i jaja płodowego po poronieniu
Deciduitis		zapalenie doczesnej
Chorioamnionitis		zapalenie błon płodowych
Villitis		zapalenie kosmków łożyska
Funisitis		zapalenie pępowiny
Myometritis puerperalis		połogowe zapalenie mięśnia macicy
Placenta accreta		łożysko przyrośnięte
Placenta increta		łożysko wrośnięte
Placenta percreta		łożysko przerosnięte
Placenta praevia		łożysko przodującze
Ablatio placentae praecox		przedwczesne odklejenie się łożyska
Haematoma retroplacentale		krwiak pozałożyskowy
Infarctus placentae		zawał łożyska
Polyhydramnion		wielowodzie
Oligohydramnion		małowodzie
Preeclampsia		stan przedrzucawkowy
Eclampsia		rzucawka
Morbus trophoblasticus gestationalis	gestational trophoblastic disease	ciążowa choroba trofoblastyczna
Mola hydatidosa		zaśniad groniasty
Mola hydatidosa completa		zaśniad groniasty całkowity
Mola hydatidosa partialis		zaśniad groniasty częściowy
Mola hydatidosa invasiva		zaśniad groniasty naciekający
Morbus trophoblasticus gestationalis persistens		uporczywa ciążowa choroba trofoblastyczna
Choriocarcinoma		rak kosmówkowy (nabłoniak kosmówkowy, kosmówczak)
Tumor trophoblasticus loci placentalis	placental site trophoblastic tumour	łożyskowy guz trofoblastyczny (guz trofoblastyczny miejsca zagnieżdżenia)

17.1 Zapalenia układu rozrodczego kobiet

Zapalenia sromu

Etiologia

- zapalna odpowiedź na egzogenne bodźce
 - **kontaktowe podrażnieniowe zapalenie skóry sromu** – czynniki drażniące, mocz, mydła, detergenty, środki antyseptyczne, dezodoranty, alkohol
 - **kontaktowe alergiczne zapalenie skóry sromu** – czynniki alergiczne, perfumy, dodatki do kremów, zawiesiny, mydła, środki piorące, inne antygeny
- zakażenie przenoszone drogą płciową
 - wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) – wywołuje **kłykiny kończyste** lub **VIN** (wewnętrznobłonkową neoplazję sromu)
 - wirus opryszczki (HSV-1, **HSV-2**) – charakterystyczny pęcherzowy wykwit
 - *Neisseria gonorrhoeae* – **ropne zapalenie gruczołów sromowo-pochwowych**
 - *Treponema pallidum* – **wrzód weneryczny** lub **kłykiny płaskie** w miejscu zakażenia
 - *grzyby Candida*

Obraz kliniczny

Sączące i strupiące grudki oraz łuski w podrażnieniowym i alergicznym zapaleniu skóry.

Ważną komplikacją zapalenia sromu jest niedrożność przewodów wydzielniczych gruczołu Bartholina.

Jego zablokowanie wywołuje bolesne poszerzenie gruczołu (**torbiel Bartholina**) i tworzenie **ropnia**.

Zapalenie pochwy

Etiologia

- **bakterie, grzyby lub pasożyty** – często komensale flory fizjologicznej, rzadziej:
 - dwoinka rzeżaczki (*Neisseria gonorrhoeae*)
 - rzęsistek pochwowy (*Trichomonas vaginalis*)
 - *Candida albicans* – wywołuje **drożdżakowe zapalenie** (moniliazę)

Do zapaleń pochwy predysponują:

- **Zaburzenia układu immunologicznego** – cukrzyca, antybiotykoterapia układowe
- **Okres ciąży i po poronieniu**

Obraz kliniczny

Często jest stanem przemijającym, bez klinicznych konsekwencji, niekiedy związana jest z upławami:

- infekcja *C. albicans* – grudkowe, białe upławy
- infekcja *T. vaginalis* – wodnistе, obfite szarozielone upławy

Zapalenie szyjki macicy

Etiologia

- **czynniki niezakaźne**
- **czynniki zakaźne** (najczęściej przenoszone drogą płciową)
 - *Chlamydia trachomatis* – najczęstszy patogen
 - *Ureaplasma urealyticum*
 - *Trichomonas vaginalis*
 - *Candida spp.*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - Wirusy: HSV-2, HPV
 - Flora fizjologiczna pochwy – bakterie beztlenowe, paciorkowce, gronkowce, enterokoki i *E. coli* (w stanie obniżonej odporności)

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Morfologia

Zapalenia szyjki macicy mogą przebiegać pod postacią zapaleń:

- **ostrych** – rzadko, dotyczą infekcji paciorkowcowej i gronkowcowej, najczęściej w okresie połogu,
- **przewlekłych** – widoczny naciek zapalny oraz hiperplazja nabłonka szyjki macicy, który ostatecznie może ulegać metaplazji płaskonabłonkowej.

Obraz kliniczny

Zapalenia szyjki macicy są bardzo częste i towarzyszą im ropne upławy.

Zapalenie endometrium

Etiologia

- Wynik zapalnej choroby miednicy (np. zapalenie jajowodów)
- *N. gonorrhoeae*
- *C. trachomatis*
- *M. tuberculosis* – gruźlicze, ziarniniakowe zapalenie endometrium
- Zapalenie spowodowane pozostałościami po tkankach powstałych po zapłodnieniu
- Zapalenie spowodowane ciałem obcym

Morfologia

Zapalenie endometrium klasyfikowane jest na podstawie komórek przeważających w nacieku zapalnym jako **ostre** (naciek neutrofilowy – może powodować powstanie mikroropni w świetle gruczołów) lub **przewlekłe** (naciek plazmocytowy). W obrazie histologicznym widoczne jest przekrwienie oraz niekiedy grudki chłonne (zakażenie *C. trachomatis*) lub ziarniniaki serowacjące (zapalenie gruźlicze).

Obraz kliniczny

Zapalenie endometrium przebiega z gorączką, bólem w jamie brzusznej i zaburzeniem miesiączkowania. Powikłaniem choroby może być niepłodność oraz zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej, wskutek uszkodzenia i bliznowacenia jajowodu.

Zapalenie jajowodów

Etiologia

- Wynik zapalnej choroby miednicy (np. gruźlicze zapalenie endometrium)
- Mikroorganizmy niegonokokowe – najczęściej powodują zapalenie jajowodów
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Mycoplasma hominis*
 - *Escherichia Coli*
 - Paciorkowce i gronkowce (w okresie poporodowym)
- *N. gonorrhoeae* (dwoinka rzeżączki)
- *M. tuberculosis* (prątek gruźlicy)

Obraz kliniczny

Zapalenie objawia się gorączką, bólem dolnej części brzucha, obecnością guzowatej masy w obrębie miednicy oraz poszerzeniem jajnika przez wysięk lub pozopalne *debris*. Do powikłań choroby zaliczamy:

- Krwiopochodne zakażenia – zajęcie opon MR, przestrzeni stawowych oraz zastawek serca
- Ropień (kompleks) jajnikowo-jajowodowy – powstaje wskutek zrostu zmienionego zapalnie jajowodu z jajnikiem i z sąsiednimi więzadłami
- Zwiększone ryzyko ciąży pozamacicznej – sutek zrostów fałdów jajnikowych
- Bezpotędność – następstwo uszkodzenia lub zarośnięcia jajowodu

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Zapalenie łożyska

Zakażenie może dotrzeć do łożyska jedną z dwóch dróg:

1. Zakażenia wstępującą poprzez kanał rodny

- **Etiologia**
 - Bakterie lub grzyby *Mycoplasma*, *Candida* oraz liczne bakterie flory pochwy
 - Przedwczesne pęknienie błon płodowych
- **Przebieg kliniczny i morfologia**

Choroba najczęściej przebiega pod postacią ostrego zapalania błon płodowych i łożyska. Mikroskopowo wykazują naciek zapalny neutrofilowy, przekrwienie oraz obrzęk.
- **Powikłania**
 - Zapalenie naczyń pępowiny
 - Zapalenie kosmków łożyska

2. Zakażenie drogą hematogenną (przez łożyskową)

- **Etiologia**
 - Kiła, gruźlica, listeria, toksoplazmoza, wirusy różyczki, CMV i HSV
- **Morfologia**
 - Najczęściej zajętą zapaleniem strukturą są kosmki łożyskowe
- **Powikłania**
 - Zespół TORCH u płodu (**toxoplasmosis, other infections, rubella, CMV, herpes**)

17.2 Nienowotworowe zmiany nabłonkowe sromu

Liszaj twardzinowy

Patogeneza

Nie jest poznana, przypuszcza się udział mechanizmów autoimmunologicznych.

Morfologia

Makroskopowo zmiana przedstawia się jako gładkie białe łuski lub grudki mające tendencje do poszerzania się i zlewania. W sytuacji, gdy cały srom jest zajęty, wargi sromowe mogą ulegać zanikowi, a przedsionek pochwy zwężeniu.

Mikroskopowo zmiana ta charakteryzuje się **ścieńczeniem naskórka** i zanikiem tzw. nóżek korzonkowych, obrzękowym zwydrodneniem komórek podstawnych, włóknieniem skóry oraz skąpym okołonaczyniowym zapalnym naciekiem jednojądrowym.

Znaczenie kliniczne

Liszaj twardzinowy występuje w każdym wieku, najczęściej jednak u kobiet po menopauzie. Zwykle jest zmianą łagodną, jednak u 1-5% chorych z czasem może rozwijać się rak płaskonabłonkowy sromu.

Liszaj przewlekły prosty

Patogeneza

Jest wynikiem przewlekłego drażnienia często spowodowanego świadem związanym z zapaleniem skóry.

Morfologia

Makroskopowo wyraźne **pogrubienie nabłonka** (szczególnie warstwy ziarnistej) z hiperkeratozą. Często prezentuje się jako obszar leukoplakii.

Mikroskopowo zwiększona aktywność mitotyczna w warstwach podstawnej i kolczystej bez atypii nabłonka. Niekiedy obfitý naciek z leukocytów w skórze.

Znaczenie kliniczne

Nie zwiększa ryzyka raka, jednakże często występuje na obrzeżach jego ogniska.

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Kłykiny

Kłykina to określenie każdej brodawkowej zmiany sromu. Większość tego typu zmian jest spowodowana chorobami przenoszonymi płciowo. Wyróżniamy:

- **kłykiny płaskie** – wywołane zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6 lub 11.
- **kłykiny kończyste** – wywołane zakażeniem *T. pallidum* (kiła) lub HPV 6 lub 11.

Morfologia

Makroskopowo widoczny brodawkowy rozrost nabłonka. Kłykiny są płaskie i pomarszczone lub wyniosłe. Lokalizują się w obrębie prącia, sromu, pochwy, szyjki macicy oraz okolicy okołoodbytniczej.

Mikroskopowo w nabłonku stwierdza się **koilocyty**. Są to komórki charakteryzujące się obecnością przejaśnienia (halo) wokół powiększonych jąder o nierównych obrysach. Koilocytoza stanowi morfologiczny objaw replikacji wirusa HPV w komórkach nabłonkowych. W warstwie przypodstawnej znajduje się wiele figur podziałów mitotycznych.

17.3 Nowotwory sromu

1. **Nowotwory łagodne** – występują rzadko
 - a. Nerwiakowlóknik
 - b. Włóknik
 - c. Naczyniak
 - d. Tłuszczak
 - e. Gruczolak
2. **Nowotwory złośliwe**
 - a. Rak płaskonabłonkowy – najczęściej (90% nowotworów złośliwych sromu)
 - b. Gruczolakorak
 - c. Rak podstawnokomórkowy
 - d. Czerniak złośliwy

Rak płaskonabłonkowy sromu

Etiologia

- **Postać HPV-dodatnia** – rzadsza
 - Etiologia: wysokoonkogenne HPV typu 16 i 18
 - Czynniki ryzyka: starszy wiek, palenie papierosów, upośledzenie odporności
 - Zmiana przedrakowa: wewnętrznobłonkowa neoplasja sromu (**VIN**)
- **Postać HPV-ujemna**
 - Czynniki ryzyka: starszy wiek, długotrwałe drażnienie nabłonka
 - Zmiana przedrakowa: reaktywne zmiany nabłonkowe, np. **liszaj twardzinowy**

Morfologia

Makroskopowo pierwszym objawem raka są niewielkie zmiany przypominające **obszary leukoplakii** (białawe plamy z pogrubieniem nabłonka) oraz **nadmierna pigmentacja**. W miarę upływu czasu pojawiają się guzy **egzofityczne bądź endofityczne z owrzodzeniami**.

Mikroskopowo

- HPV-dodatnie postaci są często wieloogniskowe, brodawkowe i niskozróżnicowane,
- HPV-ujemne nowotwory są zwykle jednoogniskowe, wysokozróżnicowane i rogowiejące.

Obraz kliniczny

Chorują głównie kobiety powyżej 60 roku życia. Rak objawia się bólem, świadem, sążeniem, i uczuciem miejscowego dyskomfortu. Obie formy naciekają oraz dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, wątroby i płuc. Ryzyko przerzutów koreluje z wielkością i głębokością naciekania nowotworu.

Wewnętrzna nabłonkowa neoplasja sromu (VIN)

Jest to zespół zmian morfologicznych nabłonka wielowarstwowego płaskiego sromu, które mogą ulec progresji do raka płaskonabłonkowego inwazyjnego. VIN występuje u kobiet w różnym wieku.

Morfologia

Makroskopowo stwierdza się pojedyncze lub mnogie plamy albo grudki o różnej barwie (białawe, czerwone, brązowe), których powierzchnia może się sączyć lub łuszczyć.

Mikroskopowo VIN stanowi spektrum zmian w 3-stopniowej skali. Występują zaburzenia dojrzewania nabłonka wielowarstwowego płaskiego, cechy atypii oraz hiperkeratoza i dyskeratoza.

Zmiany w poszczególnych stadiach VIN są analogiczne do zmian w skali CIN – patrz strona 420.

Choroba Bowen jest stanem przedrakowym skóry, zatem odpowiada VIN III (rak *in situ*).

Pozasutkowa choroba Pageta

Choroba Pageta jest specjalnym typem **raka przedinwazyjnego** (neoplazji wewnętrzna nabłonkowej wysokiego stopnia). Rozwija się w obrębie gruczołów apokrynowych (gruczoły potowe i piersiowe), a następnie przemieszcza się wzdłuż przewodów wyprowadzających gruczołów i nacieka okoliczną skórę. Dochodzi do wewnętrzna naskórkowej proliferacji złośliwych komórek nabłonkowych, najczęściej skóry:

- **brodawki piersiowej** – związany ze znajdującym się głębiej rakiem (DCIS lub rak szerzy się przez przewody mleczne do brodawki)
- **sromu** – zwykle bez raka pod spodem zmiany, komórki rakowe wywodzą się z naskórkowych komórek progenitorowych.

Morfologia

Makroskopowo czerwona, chropowata, strupieżąca łuska, przypominająca zmiany zapalne skóry.

Mikroskopowo duże nabłonkowe komórki z obfitą, jasną, drobnoziarnistą cytoplazmą. Niekiedy występują śródplazmatyczne wakuole śluzu, które można wybarwić za pomocą **PAS**. Zmiany te należy różnicować z czerniakiem złośliwym sromu, w którego przypadku nie ma śluzu.

17.4 Nowotwory pochwy

1. Nowotwory łagodne

- a. Mięśniak gładkokomórkowy
- b. Mięśniak prążkowanokomórkowy
- c. Naczyniak
- d. Nerwiak

2. Nowotwory złośliwe

- a. Rak płaskonabłonkowy
- b. Gruczolakorak jasnomiękki
- c. Mięsak groniasty (mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy)

Rak płaskonabłonkowy pochwy

Rzadki nowotwór, występujący najczęściej między 60-70 r.ż. Podobnie jak w raku szyjki w patogenezie raka pochwy odgrywa rolę infekcja HPV (typu 16 lub 18). Dlatego głównym czynnikiem ryzyka jest przebyty rak szyjki macicy. Zmianą przedrakową jest wewnętrzna nabłonkowa neoplasja pochwy (**VaIN**).

Morfologia

Makroskopowo ogniskowe zgrubienie tylnej ściany górnej części pochwy, które rozwija się w większy egzofityczny guz, który może wrzodzić. Nacieka ścianę pochwy, szyjki macicy, pęcherza i odbytnicy.

Mikroskopowo może być rogowiecący, brodawkowaty i wrzecionowaty.

Gruczolakorak jasnokomórkowy

Rzadki nowotwór, który występuje głównie u młodych kobiet (17-30 rok życia), których matki przyjmowały lek przeciw poronieniom – **dietylostilbestrol**.

Morfologia

Zmianą prekursorową tego nowotworu jest **gruczolistość pochwy**.

- Makroskopowo czerwone, ziarniste wyglądające ogniska.
- Mikroskopowo małe gruczołowe i mikrotorbielowe wtręty w błonie śluzowej pochwy. Zmiany wyścielone są śluzowymi lub rzęskowymi komórkami walcowatymi.

Mięsak groniasty (zarodkowy prążkowanokomórkowy) pochwy

Rzadki nowotwór zwykle stwierdzany u **niemowląt i dzieci do 5 roku życia**.

Morfologia

Manifestuje się miękkimi polipami, które mogą lokalizować się w pochwie, pęcherzu moczowym i drogach żółciowych.

17.5 Nowotwory szyjki macicy

Wewnętrznablonkowa neoplasja szyjki macicy (CIN)

Narastający zespół zmian morfologicznych nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy, który może ulec progresji do raka płaskonabłonkowego (jest jego **zmianą przedrakową**). Wyróżniamy dwa sposoby klasyfikacji wewnętrznablonkowej neoplazji szyjki macicy:

Trójstopniową skalę CIN – **szyjkowa neoplasja wewnętrznablonkowa**

- CIN I – dysplazja małego stopnia
- CIN II – dysplazja średniego stopnia
- CIN III – dysplazja dużego stopnia (rak przedinwazyjny, carcinoma *in situ*, rak 0°)

Dwustopniową skalę SIL – **zmiana śród nabłonkowa w nabłonku wielowarstwowym płaskim**

- LSIL – płaskonabłonkowa neoplasja wewnętrznablonkowa niskiego stopnia
(klinicznie odpowiada CIN I)
- HSIL – płaskonabłonkowa neoplasja wewnętrznablonkowa wysokiego stopnia
(klinicznie odpowiada CIN II i CIN III)

Klasyfikacja		Morfologia	Regresja	Progresja
LSIL	CIN I	Dysplazja obejmuje 1/3 dolną strukturę nabłonka. Częściowo zostaje zachowane prawidłowe dojrzewanie wyższych warstw nabłonka. Brak patologicznych mitoz. Widoczne koilocyty w powierzchniowych warstwach nabłonka.	60%	10% (do HSIL)
HSIL	CIN II	Dysplazja sięga środkowej 1/3 nabłonka i przyjmuje postać opóźnionego dojrzewania keartynocytów. Obserwujemy polimorfizm komórek i ich jąder, heterogenność chromatyny jądrowej i liczne figury podziału. Zmiany koilocytowe niewielkie.	30%	10% (do raka)
	CIN III	Zmiany obejmują cały nabłonek. Architektonika tkanki zostaje całkowicie zaburzona, komórki są niedojrzałe, polimorficzne, a ich jądra heterogenne. Widoczne liczne figury podziałów w wyższych warstwach nabłonka. Brak zmian koilocytowych.		

Przebieg kliniczny

Im wyższy stopień dysplazji, tym większe ryzyko progresji do raka, chociaż czasami nawet bardzo zaawansowane zmiany nie ulegają progresji. CIN występuje głównie w okolicach 30 roku życia. Zwykle jest bezobjawowy i klinicznie zwraca uwagę poprzez nieprawidłowy wynik badania cytologicznego. W takich sytuacjach wykonuje się badanie kolposkopowe z pobraniem wycinka do badania hist-pat. Kobiety z LSIL są leczone zachowawczo, a w przypadkach HSIL wycina się zmianę (biopsja stożkowa).

Akronimy na powtórkę przed kolosem

VIN – skala wewnętrznobłonkowej neoplazji sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*)

ValN – skala wewnętrznobłonkowej neoplazji pochwy (*vaginal i. n.*)

CIN – skala wewnętrznobłonkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical i. n.*)

 CIN I – neoplazja wewnętrznobłonkowa szyjki macicy małego stopnia

 CIN II – neoplazja wewnętrznobłonkowa sz. m. średniego stopnia

 CIN III – neoplazja wewnętrznobłonkowa sz. m. wysokiego stopnia

SIL – zmiana śródnaabłonkowa w nabłonku wielowarstwowy płaskim (*squamous intraepithelial lesion*)

 LSIL – zmiana śródnaabłonkowa w n. w. p. małego stopnia

 HSIL – zmiana śródnaabłonkowa w n. w. p. dużego stopnia

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*)

Rak inwazyjny szyjki macicy

Patogeneza

Zmianą przedrakową raka szyjki macicy jest CIN/SIL. Zarówno patogeneza raka jak i zmian przednowotworowych jest ściśle związana z **ekspozycją na onkogenne szczepy HPV (16, 18, 31, 33, 35)**, poprzez:

- wczesny wiek pierwszego stosunku płciowego,
- licznych partnerów seksualnych,
- męskiego partnera, z licznymi wcześniejszymi partnerkami seksualnymi.

Wirusy te cechują się **tropizmem** do niedojrzałych komórek nabłonka płaskiego strefy przejściowej szyjki (miejsce połączenia nabłonka kolumnowego kanału szyjki macicy z nabłoniem płaskim od strony pochwy). Zainfekowane komórki wykazują ekspresję silnych onkoprotein zakodowanych w genomie HPV. **Onkoproteiny E6 i E7** wiążą i dezaktywują geny supresorowe (TP53 i RB), a przez to promują kancerogenezę. **Do innych czynników progresji do raka szyjki macicy zaliczamy:**

- osłabienie stanu immunologicznego
- zaburzenia hormonalne
- palenie papierosów
- podłożowe genetyczne (mutacja LKB1, zespół Peutza-Jeghersa)

Morfologia

Wyróżniamy cztery typy histologiczne raka szyjki macicy:

1. rak płaskonabłonkowy – najczęstszy
2. gruczolakorak
3. rak mieszany gruczołowo-płaskonabłonkowy
4. drobnokomórkowy rak neuroendokrynnny

Makroskopowo raki mogą przyjmować postać egzofityczną, owrzodziałą lub rozległego, twardego nacieku. Najczęściej lokalizują się w **strefie przejściowej** szyjki macicy. Nowotwór rozrastając się, otacza szyjkę macicy i nacieka na położony głębiej zrąb, tworząc tzw. „**beczkowatą szyjkę**”, która może być wykryta badaniem palpacyjnym. Zajęcie tkanek przymacicznych może zespolić macicę z otaczającymi strukturami miednicy.

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Mikroskopowo obraz zbliżony do CIN III lub o większym stopniu dysplazji. W ocenie stopnia złośliwości (**grading**) raka płaskonabłonkowego bierze się pod uwagę trzy cechy (1) polimorfizm jąder, (2) indeks mitotyczny oraz (3) stopień rogowacenia komórek. Na tej podstawie wyróżnia się raki dobrze, średnio i nisko zróżnicowane.

Przebieg kliniczny

Szczyt zachorowań na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy występuje około 45 roku życia i objawia się niespodziewanymi krwawieniami z pochwy, upławami, bolesnymi stosunkami płciowymi oraz bolesnym oddawaniem moczu. Jego cechą charakterystyczną jest naciekanie sąsiadujących tkanek i narządów, np. przymacicza, pęcherza moczowego, odbytnicy i ściany miednicy. Przez bezpośredni ucisk nowotworu na moczowód może rozwinąć się wodonercze i niewydolność nerek, a przy zajęciu odbytnicy mogą powstać przetoki. Ryzyko wystąpienia przerzutów jest tym większe, im głębiej sięga naciek nowotworowy. Leczenie polega na histerektomii, usunięciu węzłów chłonnych lub konizacji.

Do określenia stopnia zaawansowania (**staging**) wszelkich nowotworów narządu rodniego kobiety stosujemy **klasyfikację FIGO**.

STADIUM ZAAWANSOWANIA (SKALA FIGO)		5-LETNIE PRZEŻYCIE
0	CIN III (dawniej – rak przedinwazyjny)	100%
I	Rak ograniczony do szyjki macicy	80-90%
II	Rak nacieka poza szyjkę i/lub przymacicza, ale nie nacieka 1/3 dolnej pochwy ani ściany miednicy	75%
III	Rak nacieka 1/3 dolną ścianę pochwy i ścianę miednicy	35%
IV	Rak nacieka pęcherz moczowy, odbytnicę i daje odległe przerzuty	10-15%

Czynniki rokownicze raka płaskonabłonkowego szyjki macicy:

- stopień zaawansowania klinicznego i stan węzłów chłonnych
- wielkość guza
- głębokość nacieku nowotworowego
- naciek nowotworowy endometrium
- inwazja naczyń krwionośnych

17.6 Badanie cytologiczne w profilaktyce raka szyjki macicy

Badanie cytologiczne polega na zeskrabaniu komórek nabłonka strefy przejściowej szyjki macicy. Jest ono proste, bezbolesne i nieinwazyjne. **W Polsce kobiety między 25 a 59 rokiem życia mogą bezpłatnie wykonać badanie cytologiczne szyjki macicy raz na 3 lata.** Badanie to pozwala wcześnie wykryć zmiany przedrakowe szyjki macicy oraz szybko wdrożyć odpowiednie leczenie.

Wyróżniamy dwie metody cytologiczne pobrania materiału:

- **cytologia tradycyjna** – materiał pobierany jest za pomocą wymazówki z tarczy i kanału szyjki macicy, nanoszony na dwa oddzielne szkiełka, utrwalany i wysyłany do analizy. Metoda ta ma wiele wad, ponieważ:
 - część komórek ulega zniszczeniu i na szkiełko zostaje przeniesiona niewielka ich ilość,
 - próbka może ulec zanieczyszczeniu krwią lub śluzem,
 - materiał może zostać nierównomiernie rozprowadzony na szkiełkach.
- **cytologia płynna** – na podłożu płynnym pobrany szczoteczka materiał przenoszony jest bezpośrednio do kubeczka z płynem utrwalającym, dzięki czemu do laboratorium przesyłane jest 100% materiału pobranego od pacjentki. Metoda ma większą czułość (nawet o ¼ więcej rozpoznanych HSIL).

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Preparaty cytologiczne barwi się metodą Papanicolaau.

Dawniej oceniano rozmazy cytologiczne w pięciostopniowej skali według Papanicolaau. Obecnie dokonujemy oceny w tzw. **systemie Bethesda**:

- A. **Typ preparatu cytologicznego** (rozmaz cytologiczny tradycyjny / płynny)
- B. **Jakość rozmazu**
 - BI – rozmaz nadaje się do oceny
 - BII – rozmaz nie nadaje się do oceny cytologicznej
- C. **Ogólna charakterystyka rozmazu**
 - CI – nie stwierdza się cech śród nabłonkowej neoplazji ani raka
 - CII – obraz cytologiczny nieprawidłowy
 - CIII – inne cechy
- D. **Ocena za pomocą urządzeń automatycznych**
- E. **Badania dodatkowe**
- F. **Interpretacja / wynik**
 - FI – nie stwierdza się cech śród nabłonkowej neoplazji ani raka
 - a) Czynniki infekcyjne (*T. vaginalis*, *Candida*, zmiany flory bakteryjnej, *Actinomyces*, zmiany morfologiczne odpowiadające *Chlamydia*, *HSV*)
 - b) Inne zmiany nienowotworowe (zapalenie, radioterapia, wkładka śródmaciczna)
 - c) Komórki gruczołowe po histerektomii
 - d) Atrofia
 - FII – inne zmiany (komórki endometrialne u kobiet >40 r.ż.)
 - FIII – nieprawidłowe komórki nabłonkowe (stopień CIS/SIL, typ histologiczny komórek)
 - FIV – inne nowotwory złośliwe
- G. **Wyjaśnienia i sugestie**

17.7 Nieprawidłowe krwawienia z jamy macicy

Wyróżniamy trzy rodzaje nieprawidłowych krwawień:

- krvotok miesiączkowy – obfite, przedłużające się miesiączki (*menorrhagia*)
- krvotok maciczny – nieregularne krvawienia między miesiączkami (*metrorrhagia*)
- krvawienia pomenopauzalne

Do przyczyn ich wystąpienia zaliczamy:

- ✓ **zmiany rozrostowe i zapalne** – polipy endometrialne, mięśniaki gładkokomórkowe, hiperplazja endometrium, rak endometrialny, zapalenie błony śluzowej macicy
- ✓ **niepowodzenia owulacji (cykle bezowulacyjne)**
 - mechanizm: spowodowane nadmiarem estrogenu względem progesteronu, śluzówka macicy przechodzi w fazę proliferacji, po której nie występuje prawidłowa faza wydzielnicza. Gruczoły endometrialne przerastają, a zrąb jest skąpy, co czyni śluzówkę podatną na rozpad i krvawienie.
 - przyczyny: zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowej nadnerczy lub tarczycy, zmiany w jajniku produkujące estrogen, niedożywienie, otyłość, wyniszczenie chorobowe, stres fizyczny lub emocjonalny
- ✓ **niedostateczną fazę lutealną** – ciało żółte może nie móc prawidłowo dojrzeć lub zaniknąć przedwcześnie, co powoduje względny brak progesteronu.
- ✓ **krwawienia wywołane środkami antykoncepcyjnymi** – zawierają syntetyczne estrogeny i progestageny, wywołujące podobny do doczesnej zrąb i nieefektywne wydzielanie gruczołowe
- ✓ **powikłania ciąży** (poronienie, choroba trofoblastyczna, ciąża pozamaciczna)

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Prawdopodobna przyczyna krwawienia zależy częściowo od wieku pacjentki.

Przedział wiekowy	Najczęstsze przyczyny krwawienia macicznego
Przepokwitaniowy	Przedwczesne pokwitanie (podwzgórowego, przysadkowego albo jajnikowego pochodzenia)
Okres dojrzewania	Cykl bezowulacyjny
Wiek rozrodczy	Powikłania ciąży (przerwanie ciąży, choroba trofoblastyczna, ciąża pozamaciczna) Zmiany rozrostowe (mięśniak gładki, endometrioza, polipy, nowotwór złośliwy, hiperplazja endometrium) Cykl bezowulacyjny Owulacyjne zaburzenia krwawienia (np. niedostateczna faza lutealna)
Okołomenopauzalny	Cykl bezowulacyjny Nieregularne miesiączkowania Zmiany rozrostowe (nowotwór złośliwy, hiperplazja, polipy)
Pomenopauzalny	Zmiany rozrostowe (nowotwór złośliwy, hiperplazja, polipy) Zanik endometrium

17.8 Polip szyjkowy i endometrialny

Polip	Etiologia	Morfologia	Następstwa kliniczne
Szyjkowy	Łagodna zmiana rzekomonowotworowa związana z procesem zapalnym. Pojawia się najczęściej w okresie okołomenopauzalnym	<u>Makroskopowo</u> niewielkie, miękkie zmiany, o gładkiej połyskującej powierzchni. <u>Mikroskopowo</u> zbudowane z luźnego łącznotkankowego podścieliska z cewkami gruczołowymi oraz torbielami wypełnionymi śluzem. Powierzchnię polipów i ścian torbieli wyściela nabłonek cylindryczny, który może ulec metaplazji płaskonabł. lub wrzodzieć.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patologiczne krwawienia ▪ Nie ulega transformacji nowotworowej
Endometrialny	Postać ogniskowej hiperplazji błony śluzowej macicy (endometrium). Powstaje z nadwrażliwych na estrogeny i niewrażliwych na progesteron ognisk w endometrium, które nie złuszczają się w czasie miesiączki.	<u>Makroskopowo</u> uszypułowane, półkoliste zmiany. Mogą być pojedyncze lub mnogie, do 3 cm średnicy. <u>Mikroskopowo</u> zbudowane są z włóknistego podścieliska endometrialnego z naczyniami oraz gruczołów, których światło bywa torbielowato rozdęte.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patologiczne krwawienia ▪ Rzadko ulega transformacji nowotworowej

17.9 Gruczolistość

Jest zmianą, w której stwierdza się utkanie gruczołów i podścieliska błony śluzowej trzonu macicy (endometrium) w ektopowym umiejscowieniu, czyli poza błoną śluzową trzonu macicy. Wyróżniamy gruczolistości:

- występujące wyłącznie w mięśniu trzonu macicy (miometrium) – **gruczolistość wewnętrzna**
- występujące w tkankach poza macicą – **endometrioza**

Gruczolistość wewnętrzna (endometrioza wewnętrzna)

Polega na wrastaniu podstawnej warstwy endometrium w głęb miometrium (mięśniówka macicy).

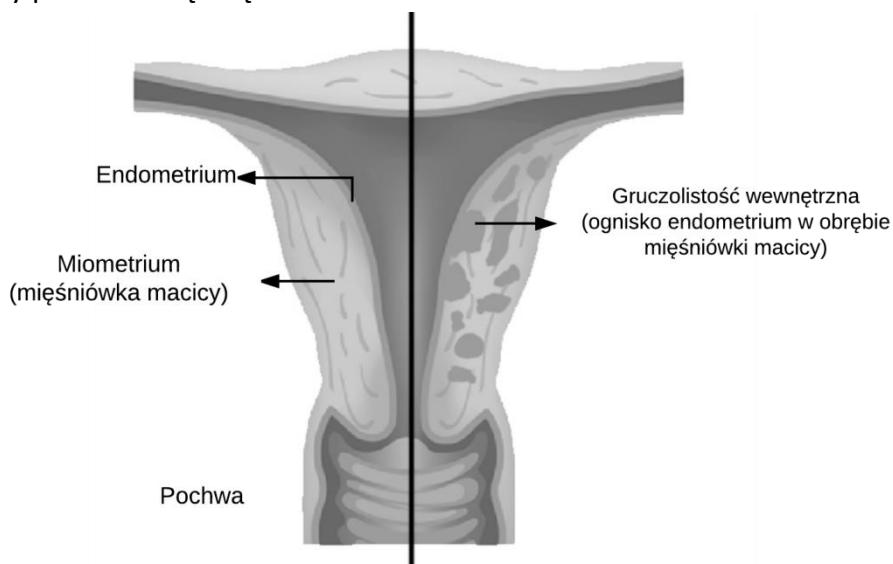
Morfologia

Makroskopowo macica jest powiększona, kształtu kulistego.

Mikroskopowo gniazda endometrialnego zrębu i/lub gruczoły znajdują się w głębi mięśniówki macicy i są umiejscowione między włóknami mięśniowymi. Nieprawidłowa tkanka endometrialna indukuje reaktywny **przerost mięśniówki macicy**, często z pogrubieniem jej ściany.

Objawy kliniczne

Często bezobjawowe. Ponieważ **gruczoły w gruczolistości wewnętrznej** wywodzą się z warstwy podstawnej śluzówki macicy, **nie przechodzą cyklicznego krewienia**. Jednakże w zaawansowanych zmianach chorą może zgłosić nadmierny krwotok miesiączkowy, bolesne miesiączkowanie oraz ból w rejonie miednicy przed miesiączką.



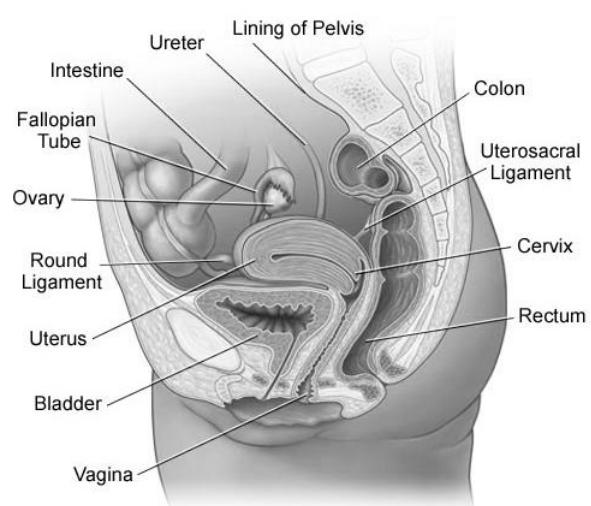
Endometrioza (endometrioza zewnętrzna)

Definiowana jest jako występowanie gruczołów endometrialnych i zrębu **poza macicą**. Występuje u 10% kobiet z okresie rozrodczym i około 50% kobiet z bezpłodnością. Mogą chorować również mężczyźni.

Endometrioza może obejmować:

- jajniki (80%)
- jajowody
- więzadła maciczne
- zatokę Douglassa
- odbyt
- pochwę
- srom
- pęcherz moczowy
- otrzewną
- pępek
- blizny po laparotomii
- wyrostek robaczkowy
- rzadko: węzły chłonne, płuca, mięśnie i kości
- u mężczyzn: **gruczoły krokowy i jelito grube**

Possible Sites of Endometriosis



17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Patogeneza

Wysunięto trzy hipotezy wyjaśniające pochodzenie endometriozy:

1. **Teoria zarzucania** – preferowana, sugeruje się, że do wszczepów prowadzi wsteczny odpływ treści miesiączkowej przez jajowód.
2. **Teoria metaplastyczna** – zakłada, że źródłem różnicowania endometrialnego jest nabłonek wtórnej jamy ciała (celomy), z której wywodzi się śluzówka macicy.
3. **Teoria naczyniowego i/lub limfatycznego rozsiewu** – tłumaczy istnienie pozamiedniczych albo wewnętrznych wszczepów.

Tkanka endometriozy pojawia się nie tylko w złej lokalizacji, lecz także jest nieprawidłowa. Wykazuje zwiększone poziomy mediatorów zapalnych (szczególnie PGE₂) oraz podwyższony poziom estrogenu z powodu wzmożonej aktywności aromatazy z komórek zrębu. Takie zmiany umożliwiają utrzymanie się tkanki endometriozy w nieprawidłowej lokacji.

Morfologia

W przeciwieństwie do gruczolistości wewnętrznej, **endometrioza** prawie zawsze zawiera **funkcjonującą śluzówkę maciczną**, która pozostaje pod wpływem hormonalnym i przechodzi cykliczne krewawienia.

Makroskopowo

- czerwonobrunatne guzki albo wszczepy o różnej wielkości (od bardzo małych po duże torbiele)
- widoczne zaleganie wynaczonej krwi i złuszczonych nabłonków z ognisk endometriozy, nie znajdują one bowiem ujścia z nieprawidłowych lokalizacjach i w nich zalegają. W przypadku jajnika prowadzą do powstania **torbieli czekoladowej**.

Torbiel czekoladowa – charakterystyczna zmiana w przypadku obecności ognisk endometriozy w jajniku. Stanowi ona wypełnioną krwią oraz złuszczonymi nabłonkami dużą torbiel, która z czasem brązowieje (wskutek degradacji krwi i pojawiienia się złogów hemosyderyny). Na przekroju treść jajnika przypomina wylewającą się czekoladę (stąd nazwa).

Mikroskopowo rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu dwóch z trzech typowych zmian:

- **endometrialne podścielisko**
- **cewki gruczołowe typu endometrialnego**
- **złogi hemosyderyny i świeże zmiany krvotoczne** – z wyciekiem i degradacją krwi pojawia się rozległe włóknienie, które może prowadzić do zarastania światła (np. jajowodów) lub powstania zrostów.

Cechy kliniczne

Prezentacja kliniczna endometriozy zależy od lokalizacji zmian:

- ✓ bezpłodność – wynik zarastania (bliznowacenia) jajowodów lub jajników
- ✓ ból przy defekacji – zajęcie ścian odbytnicy
- ✓ bolesne kontakty seksualne i ból przy mikcji – zajęcie ścian pęcherza moczowego
- ✓ dokuczliwe i bolesne miesiączkowanie – ektopowa śluzówka macicy w endometriozie przechodzi cykliczne krewawienia
- ✓ ból dolnej części brzucha wynikający z krewień wewnętrznych
- ✓ zrosty wokółmaciczne
- ✓ bardzo rzadko z ognisk endometriozy może rozwiniąć się rak

17.10 Rozrost błony śluzowej jamy macicy (endometrium)

Najczęstszymi zmianami rozrostowymi trzonu macicy są:

- hiperplazja (rozrost) macicy
- raki endometrialne – *opisane w kolejnym punkcie*
- polipy endometrialne – *opisane w punkcie 17.8*
- nowotwory mięśni gładkich – *opisane w kolejnym punkcie*

Wszystkie zmiany mają tendencję do powodowania nieprawidłowego krewienia macicznego, co jest ich najwcześniejszą oznaką.

Hiperplazja błony śluzowej macicy (rozrost endometrium)

Hiperplazja endometrium jest spowodowana nadmierną i przedłużoną stymulacją estrogenową, przy obniżonej aktywności progesteronowej. Najczęściej występuje u kobiet:

- w okresie okołomenopausalnym
- z cyklami bezowulacyjnymi
- z czynnymi hormonalnie guzami jajnika (np. ziarniszczak)
- z wielotorbielowatością jajników
- stosujących hormonalną terapię zastępczą (przyjmujących estrogen egzogenowy)
- otyłych

Wszystkie powyższe przyczyny powodują wzrost stężenia estrogenu w ustroju.

Morfologia

Intensywność hiperplazji jest zależna od poziomu oraz czasu ekspozycji na nadmiar estrogenu i jest klasyfikowana na podstawie **architektonicznego stłoczenia** oraz **obecności atypii**. Niezależnie od typu histologicznego, mogą pojawić się ogniska metaplazji płaskonabłonkowej, śluzowej lub można spotkać komórki cylindryczne migawkowe.

- **Rozrost prosty endometrium** – w obrazie histologicznym widoczne liczne cewki gruczołowe różnej wielkości, okrągłe, o regularnej budowie, pooddzielane obfitym i bogatokomórkowym podścieliskiem. Cewki gruczołowe niekiedy mają torbielowato poszerzone światło, a nabłonek przypomina obraz **późnej fazy proliferacyjnej**. Brak cech atypii, mitozy nieliczne.
- **Rozrost złożony endometrium** – obecny „natłok komórkowy” (tzw. stłoczenie gruczołów). Gruczoły znacznie różnią się rozmiarem, a ich światła są nieregularnego kształtu, niekiedy z brodawkowatymi wpukleniami proliferujących komórek gruczołowych. Polimorfizm komórek niewielki, a podścielisko jest bardzo skąpe.
- **Rozrost atypowy** – może być prosty lub złożony (częściej). Cechą charakterystyczną jest **duży polimorfizm (atypia) komórek nabłonkowych** (*cechy atypii – patrz strona 141*).

Przebieg kliniczny

Hiperplazja stanowi przyczynę patologicznych krewień oraz jest **predyspozycją rozwoju raka endometrialnego**. Predyspozycją nowotworzenia w ognisku hiperplazji jest:

- rozrost endometrium niezależny od stężenia estrogenu
- mutacja genu *PTEN*
- rozrost złożony atypowy endometrium (transformacja częściej występuje w rozroście złożonym, niż prostym oraz jest zależna od stopnia atypii komórkowej)

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

17.11 Nowotwory trzonu macicy

1. Rak błony śluzowej trzonu macicy (endometrium)

- a. Rak endometrialny (!)
- b. Rak surowiczy (!)
- c. Rak jasnoróżnicowy
- d. Rak śluzowy
- e. Rak płaskonabłonkowy
- f. Rak mieszany
- g. Rak nieróżnicowany

2. Nowotwory mezenchymalne

- a. Nowotwory podścieliska błony śluzowej
 - i. Guzek stromalny
 - ii. Mięsak stromalny (!)
- b. Nowotwory z mięśniówka macicy (miometrium)
 - i. Mięśniak gładkokomórkowy (!)
 - ii. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy

3. Nowotwory mieszane (gruczołowo-płaskonabłonkowe)

- a. Guz mieszany złośliwy Müllera

Rak endometrialny

Najczęstszy nowotwór złośliwy dróg rodnych kobiety. Występuje głównie u kobiet w wieku 55-65 lat.
Ze względów patogenetycznych oraz morfologicznych raki endometrium dzielimy na dwa typy:

Typ	Endometrialny (typowy) – 80%	Nieendometrialny (surowiczy) – 15%
Etiologia	Nadmierna ekspozycja na estrogeny Mutacje genów naprawczych DNA i <i>PTEN</i> Hiperplazja endometrium (zmiana przedrakowa)	Czynniki genetyczne (mutacja genu TP53) Nie są związane z działaniem estrogenów
Wiek chorych	Okres przed- i okołomenopauzalny	Okres postmenopauzalny
Morfologia	Komórki podobne do prawidłowego endometrium Formy egzofityczne lub naciekające Spektrum typów histologicznych, wykazujących różnicowanie cewkowe, śluzowe oraz płaskonabłonkowe Powierzchniowo naciekają miometrium	Formują małe kępki i brodawki Wykazują znaczną atypię cytologiczną Widoczne ogniska martwicy Ciały piaszczakowe Gęboko naciekają na miometrium Immunohistochemicznie wykrywana akumulacja p53 między komórkami
Typy histologiczne	Rak endometrialny Rak śluzowy Rak płaskonabłonkowy	Rak surowiczy Rak jasnoróżnicowy Rak mieszany Rak nieróżnicowany
Rokowanie	Lepsze (zazwyczaj guz low-grade)	Gorsze (zazwyczaj high-grade)

Patogeneza

Podana powyżej w tabeli. Do najważniejszych **czynników ryzyka** raka endometrium należą:

- otyłość
- cukrzyca
- nadciśnienie
- niepłodność (cykle bezowulacyjne)
- późna menopauza
- hormonalna terapia zastępcza
- nowotwory jajnika wydzielające estrogen
- rak piersi

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Przebieg kliniczny

Raki endometrialne objawiają się upławami oraz nieregularnymi krewieniami, często u kobiet po menopauzie. Wraz z progresją macica powiększa się i może uciskać otaczające struktury. Rak nie jest skłonny do przerzutów, ale może naciekać okoliczne tkanki. Typ surowiczy ma bardziej agresywny przebieg.

Rokowanie

Zależy głównie od stadium zaawansowania nowotworu (stagingu) według skali FIGO oraz od stopnia złośliwości nowotworu (gradingu):

STAGING RAKA ENDOMETRIALNEGO (SKALA FIGO)

- I Rak ograniczony do trzonu macicy
- II Rak nacieka szyjkę macicy
- III Rak szerzy się w obrębie miednicy (nacieki błony surowiczej, przydatków, obecne przerzuty do pochwy lub węzłów chłonnych miednicy)
- IV Rak szerzy się poza miednicę (nacieka odbytnicę, pęcherz moczowy, obecne przerzuty odległe)

GRADING RAKA ENDOMETRIALNEGO

Głębokość nacieku miometrium

Naciekanie innych struktur

Typ histologiczny oraz stopień złośliwości raka

Do innych czynników rokowniczych zaliczamy:

- inwazję naczyń chłonnych i krwionośnych
- stopień proliferacji komórek rakowych (rokowanie gorsze przy większej proliferacji)
- estrogenozależność raka (lepiej rokują raki ER i PR dodatnie)
- nadekspresję p53, HER2, EGFR (związane z gorszym rokowaniem)
- ploidię DNA (rokowanie gorsze w guzach aneuploidnych)

Odczynami immunohistologicznymi używanymi w diagnostyce raka endometrium są **wimentyna, CEA, CA125** oraz **cytokeratyna**.

Mięsak stromalny

Rzadkie nowotwory podścieliska błony śluzowej trzonu macicy. Wyróżniamy mięsaki stromalne o małej i dużej złośliwości. Łagodnym nowotworem tego samego pochodzenia jest guzek stromalny.

Morfologia

Mięsak stromalny o małej złośliwości	Mięsak stromalny o dużej złośliwości
Komórki nowotworowe przypominają komórki podścieliska endometrium w fazie proliferacji	Komórki nowotworowe nie przypominają komórek endometrium, są anaplastyczne
Brak atypii	Polimorfizm oraz atypia komórek
Indeks mitotyczny niewielki	Indeks mitotyczny wysoki
W podścielisku rozgałęziające się naczynia, koncentryczny układ komórek nowotworowych wokół naczyń oraz pola szkliwienia	Destrukcyjne naciekanie podścieliska

Mięśniak gładkokomórkowy trzonu macicy

Nowotwór łagodny, który powstaje z mięśni gładkich miometrium. Jest to najczęstszy nowotwór układu rodnego kobiet, głównie w wieku produkcyjnym. Złośliwym nowotworem tego samego pochodzenia jest Mięśniakomięsak gładkokomórkowy.

Patogeneza

- zaburzenia genetyczne – rearanżacje chromosomów 6 i 12
- nadmierna i długotrwała stymulacja estrogenami – guzy są hormonowraźliwe i mogą zmieniać swoje rozmiary. Powiększają się w trakcie ciąży, a zanikają w przypadku menopauzy lub kastracji.

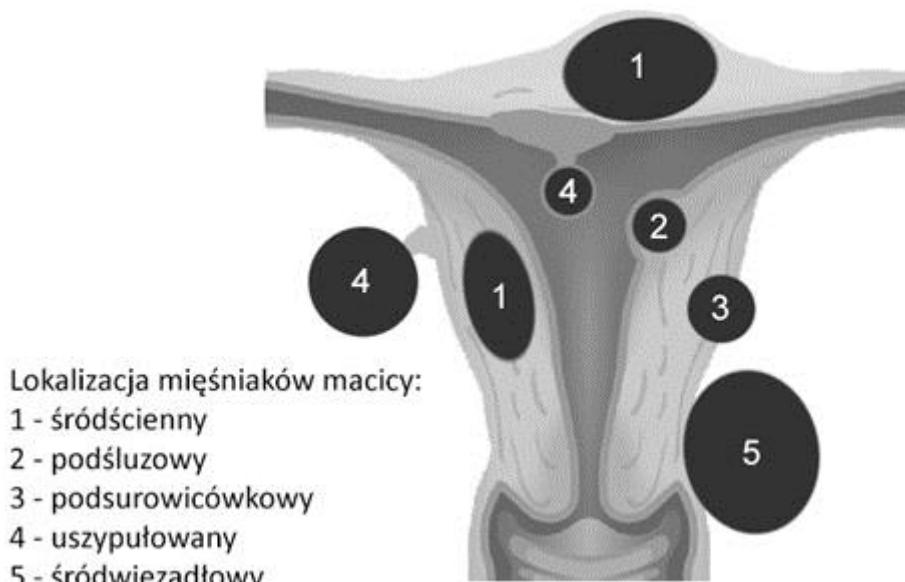
Morfologia

Makroskopowo stanowią ostro odgraniczone, twarde i szarobiaławe guzy o różnej wielkości (do 30 cm średnicy). Posiadają charakterystyczną **wirowatą powierzchnię przekroju**. Mogą występować pojedynczo lub mnogo i lokalizować się najczęściej **śródściennie lub podsurowicówkowo**. W tej drugiej lokacji mięśniak może wystawać jak na wydłużonych łodygach i nawet łączyć się z sąsiednimi organami, od których może wykształcić dopływ krwi (**mięśniaki pasożytnicze**). Cechą odróżniającą je od innych nowotworów łagodny jest fakt, że **nie posiadają torebki łącznotkankowej**.

Mikroskopowo charakteryzuje się pęczkami komórek mięśni gładkich naśladujących wyglądem zwykłego myometrium. Mogą współwystępować ogniska włóknienia, wapnienia i zwyrodnieniowe zmiękczenie.

Przebieg kliniczny

Mięśniaki są często bezobjawowe i wykrywane przy rutynowym badaniu ginekologicznym. Najczęstszym objawem są przedłużające się miesiączki oraz nieprawidłowe krwawienia pozamiesiączkowe. Niekiedy występuje częstomocz, bóle miednicy małej oraz samoistne poronienia. Uzyskując znaczne rozmiary mięśniaki uciskają narządy sąsiadujące z macią, zaburzając dopływ do nich krwi. **Nowotwór rzadko złośliwieje**. Można go usunąć poprzez wycięcie.



17.12 Torbiele i nowotwory jajowodu

Torbiele okojojajowodowe

Najczęściej są to małe cienkościenne torbielki, zawierające przezroczysty płyn, przyczepione do błony surowiczej jajowodu. Tylko wyjątkowo osiągają znaczne rozmiary i wówczas związane są z fimbriami jajowodu. Torbiele te powstają z pozostałości przewodów Müllera i nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

Gruczolakorak jajowodu

Występuje rzadko, zazwyczaj u kobiet po menopauzie. Często współwystępuje z rakiem jajnika.

Morfologia

Makroskopowo jajowód jest pogrubiały, a jego powierzchnia zewnętrzna przypomina zmiany zapalne. Na przekroju widoczny jest wrastający do światła guz brodawkowy bądź lity.

Mikroskopowo wyróżniamy dwa typy histologiczne: surowiczy (częstszy) i endometrialny (rzadszy, częściej u kobiet z mutacją genu *BRCA*).

Przebieg kliniczny

Typowo ból, upławy i palpacyjny guz przydatków. Ponieważ jajowód zapewnia dostęp do jamy otrzewnej, raki jajowodu często zajmują sieć i jamę otrzewną.

17.13 Nienowotworowe torbiele jajnika

Torbiele jajnika

Najczęstszą przyczyną powiększenia jajnika są torbiele, które mogą występować obustronnie. Do ich objawów zaliczamy skręt szopy torbieli, pęknięcie torbieli, nieprawidłowe krwawienia oraz odczyn ze strony otrzewnej (ostry brzuch).

Torbiel surowicza

Powstaje w wyniku wpuklenia nablonka powierzchniowego jajnika. Wyścielona jest niskim nablonkiem kosmkowym.

Torbiel pęcherzykowa

Powstaje wskutek nierozerwania pęcherzyków Graafa albo z pęcherzyków, które pękły, ale zostały natychmiast zatkane. Takie torbiele występują w każdym wieku, często są mnogie i rozwijają się na spodniej stronie błony surowiczej pokrywającej jajnik. Są zwykle niewielkie (1-1,5 cm średnicy, rzadko >5cm) i wypełnione przejrzystym płynem surowiczym. Ściana torbieli wyścielona jest zanikowymi komórkami warstwy ziarnistej. Uznawane są za stan fizjologii.

Torbiel ciała żółtego (lutealna)

Torbiel ta o średnicy 3-5 cm, powstaje w wyniku opóźnionej resorpcji ciała żółtego. Światło torbieli wypełnione jest przejrzystym płynem, a jej ściany wyścielone są komórkami lutealnymi, zdolnymi do produkcji progesteronu, który może być przyczyną zaburzeń menstruacyjnych. Uznawana za stan fizjologii.

Torbiel czekoladowa

Powstaje w wyniku endometriozy jajnika. Stanowi wypełnioną krwią oraz złuszczonymi nablonkami dużą torbiel, która z czasem brązowieje (wskutek degradacji krwi i pojawiennia się złogów hemosyderyny). Na przekroju treść jajnika przypomina wylewającą się czekoladę (stąd nazwa).

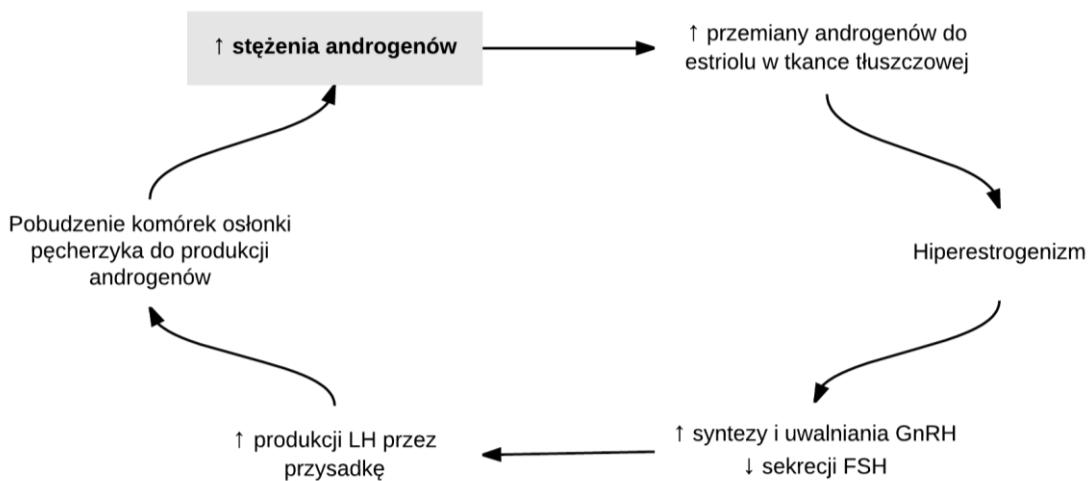
Zespół wielotorbielowy (policystyczny) jajników (PCOS)

Znany również jako **zespół Steina-Leventhala**. Jest chorobą, w której liczne torbiele pęcherzykowe w jajnikach wytwarzają dodatkowe androgeny i estrogeny. Choroba zwraca uwagę po pierwszej miesiączce u nastolatek, które prezentują klinicznie:

- skąpe miesiączki
- nadmierne owłosienie (hirsutyzm)
- bezpłodność
- otyłość

Patogeneza

Nie jest do końca poznana. Jest spowodowana **LH-zależną nadprodukcją androgenów**, która wywołuje swoiste błędne koło.



Morfologia

Makroskopowo jajniki są powiększone, szarobiałe z gładką zewnętrzną warstwą i nabite podtorebkowo torbielami o średnicy 0,5-1,5 cm.

Mikroskopowo widoczna jest pogrubiona, zwólkiona torebka jajnika leżąca nad niezliczonymi torbielami pęcherzykowymi. Brak morfologicznych cech owulacji, tzn., stwierdza się **brak ciałek żółtych** oraz **białawych** w jajniku.

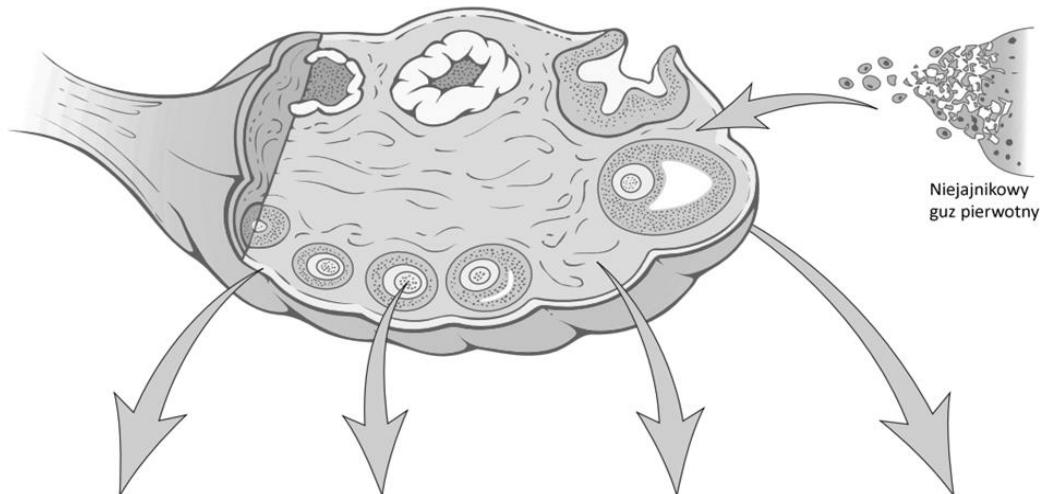
Przebieg kliniczny

Zespół policystycznych jajników jest jedną z głównych przyczyn **bezpotędności** u kobiet. Może powodować zaburzenia miesiączkowania oraz nadmierne owłosienie ciała. Ponadto niecykliczne wydzielanie estrogenów może być przyczyną rozrostu endometrium, a w jego następstwie rozwoju dobrze zróżnicowanego **raka endometrium**.

17.14 Nowotwory jajnika

Rak jajnika jest piątym najczęstszym nowotworem oraz czwartym z kolei odpowiedzialnym za śmiertelność kobiet na nowotwory złośliwe w Polsce (stan na 2013 rok – www.onkologia.org.pl).

Guzy jajnika są bardzo różnorodne. Wynika to z faktu, że jajnik zbudowany jest z 3 typów komórek: komórek nabłonka powierzchniowego, komórek zarodkowych i komórek podścieliska oraz sznurów płciowych. **Klasyfikacja nowotworów jajnika** zależy od typu komórek, z których wywodzi się nowotwór (opiera się na ich pochodzeniu tkankowym).



Pochodzenie	KOMÓRKI NABŁONKA POWIERZCHNIOWEGO I ZRĘBU	KOMÓRKI ZARODKOWE (GERMINALNE)	ZRĄB I SZNURY PŁCIOWE	PRZERZUTY DO JAJNIKÓW
Częstość	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Odsetek złośliwych nowotworów	90%	3-5%	2-3%	5%
Najczęstsza grupa wiekowa	Po 20 r.ż.	0-25 r.ż.	Każdy wiek	Każdy wiek
Typy histologiczne nowotworów	Surowiczy Śluzowy Endometrialny Jasnokomórkowy Brennera Gruczolakotorbielak włóknisty	Potworniak Rozrodczak Guz zatoki endodermalnej Rak kosmówkowy	Włókniak Ziarniszczak Jądrzak	Rak macicy Rak jajowodu Rak drugiego jajnika Rak przewodu pokarmowego Czerniak skóry

Około 2/3 nowotworów jajnika występuje u kobiet w wieku rozrodczym (20-45 lat) i w tym okresie są to zwykle nowotwory niezłośliwe. **Guzy złośliwe i guzy o granicznej złośliwości są częstsze u kobiet starszych, po 40 roku życia.**

Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika:

- niewielka liczba lub brak ciąży i porodów
- rak jajnika w rodzinie (wywiad rodzinny)
- mutacje genów *BRCA1* lub *BRCA2*
- niepłodność
- wcześniak
- późna menopauza
- wysokie BMI (otyłość)
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej

Antykoncepcja hormonalna zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów jajnika!!!

Nowotwory z nabłonka pokrywającego

Najczęstsza grupa nowotworów jajnika (65-70% guzów), która wywodzi się z nabłonka pokrywającego jego powierzchnię. W zależności od typu nabłonka wyróżnia się najczęściej guzy surowicze, śluzowe oraz endometrialne. Nowotwory te mogą być łagodne, o granicznej złośliwości oraz złośliwe. Czasem zawierają przestrzenie torbielowe, komponentę zrębową lub lite pola komórek. Występuje u kobiet po 20 roku życia.

Patogeneza

Przy powtarzającym się jajeczkowaniu i bliznowacieniu nabłonek pokrywający zostaje uwieziony w korze jajnika i tworzy drobne torbiele nabłonkowe, które mogą przechodzić transformację nowotworową.

Przebieg kliniczny nowotworów z nabłonka pokrywającego

- długo bezobjawowe, aż do czasu osiągnięcia znacznych rozmiarów
- powiększenie obwodu brzucha
- rozsiew nowotworu do jam surowiczych ciała skutkuje gromadzeniem się płynu w otrzewnej

Nowotwory surowicze

Są to torbielowe guzy wyścielone wysokim cylindrycznym nabłonkiem przypominającym nabłonek jajowodowy. Stanowią najczęstszy podtyp histologiczny nowotworów nabłonkowych jajnika.

W 60% są łagodne, 15% ma graniczny typ złośliwości, a 25% jest złośliwych (zwykle u starszych kobiet).

Gruczolakotorbielak surowiczy jest najczęstszym łagodnym nowotworem jajnika.

Raki surowicze są najczęstszymi nowotworami złośliwymi jajnika.

Surowicze nowotwory złośliwe dzielą się na dwa typy:

- **niskiego stopnia** – powstają stopniowo z łagodnych lub granicznych zmian, związane są z mutacjami w genach *KRAS*, *BRAF* lub *ERBB2*
- **wysokiego stopnia** – rozwijają się szybko, powstają raczej z wewnętrznobłonkowego raka jajowodu, a nie nabłonka jamy ciała pokrywającego jajnik, może być związany z mutacją w genie *TP53* oraz zaburzeniami szlaku sygnalowego Notch i *FOXM1*

Morfologia

Makroskopowo stanowią kuliste torbielowe struktury dużych rozmiarów (30-40 cm średnicy).

Na przekroju stwierdza się jedną lub kilka przestrzeni torbielowych wypełnionych jasnym surowiczym płynem. W niektórych guzach występują brodawkowe rozrosty do światła torbieli (są one bardziej widoczne w nowotworach złośliwych). W nowotworach łagodnych błona surowicza jest gładka i lśniąca. Natomiast powierzchnia raka torbielowatego ma guzkowe nieregularności. Częściej lokalizują się jednostronne (75%).

Mikroskopowo guzy wyścielone są nabłonkiem przypominającym nabłonek jajowodowy. Na podstawie cech budowy histologicznej wyróżnia się:

- guzy łagodne (gruczolakotorbielak surowiczy) – jedna warstwa wysokich, urzęsionych, komórek nabłonkowych wyściela torbiele. Na szczytach brodawek obecne **ciążka piaszczakowe**.
- guzy o niskim potencjale złośliwości – niewielkie naciekanie i słabo nasilona atypia.
- guzy złośliwe (raki) – komórki rakowe anaplastyczne, tworzą lite pola z ogniskami martwicy. Destrukcja i naciekanie podścieliska. Struktury brodawkowe złożone i wielowarstwowe.

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu (staging – skala FIGO) oraz złośliwości nowotworu (grading). Im jest on bardziej złośliwy i/lub obejmuje więcej struktur niż jeden jajnik, tym gorsze rokowanie.

STAGING RAKA JAJNIKA (SKALA FIGO)

- I Rak ograniczony do jajników
- II Rak obejmuje jeden lub dwa jajniki i nacieka tkanki miednicy mniejszej
- III Rak obejmuje jeden lub dwa jajniki z przerzutami w otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub w okolicznych węzłach chłonnych
- IV Obecne przerzuty odległe

Nowotwory śluzowe

Stanowią 10-15% nowotworów jajnika. Występują u kobiet powyżej 20 roku życia, rzadko po menopauzie. Najczęściej stanowią nowotwory łagodne (80%).

Morfologia

Makroskopowo osiągają zwykle duże rozmiary. Na przekroju stwierdza się bardzo liczne torbiele o różnej średnicy, wypełnione gęstym, galaretowatym śluzem. Rzadko występują obustronnie (umożliwia to **różnicowanie** nowotworów śluzowych z **guzem Krukenberga**, który zazwyczaj występuje obustronnie). Raki wykazują skłonność do tworzenia struktur brodawkowatych, pól litych, martwicy i wylewów krwawych.

Mikroskopowo guzy zbudowane są z nabłonka produkującego śluz. Nowotwory złośliwe charakteryzują się złożoną architektoniką, zawierającą pola lite, wielowarstwowe układy komórek, atypią oraz naciekaniem podścieliska.

Powikłania

Pęknięcie śluzowych nowotworów jajnika może spowodować rozsiew komórek rakowych w obrębie jamy otrzewnej (złogi mają charakter ruchomy i nie tworzą zrostów). Implantacja komórek raka śluzowego w jamie otrzewnej z obfitą produkcją śluzu jest określana mianem **śluzaka rzekomego otrzewnej**. Przerzutowanie do błon surowiczych jest najbardziej typowe dla raków jajnika.

Rokowanie nieco lepsze niż w raku surowiczym. Głównie decyduje stopień zaawansowania klinicznego, niż typ histologiczny nowotworu.

Nowotwory endometrialne

Są zwykle złośliwe. Stanowią 2-4% wszystkich guzów jajnika. Mogą powstawać z ognisk endometriozy lub z nabłonka pokrywającego jajnik. W około 30% współwystępuje z rakiem endometrium i tak jak one zawiera mutacje w genie supresorowym *PTEN*.

Morfologia

Mikroskopowo przypominają gruczolakoraki endometrialne błony śluzowej trzonu macicy. Formują gruczoły cewek, podobnych do powstających w endometrium, w obrębie wyściółki torbieli.

Guz Brennera

Rzadki, zazwyczaj **łagodny** nowotwór, wywodzący się z **nabłonka powierzchniowego** lub **nabłonka urotelialnego** uwiezionego w fałdzie zarodkowym. Zwykle występuje w grupie wiekowej 40-60 lat.

Morfologia

Makroskopowo zwykle **jednostronny** (około 10% jest obustronna), otorebkowany, lity guz do 20 cm średnicy. W przekroju barwy szarobiałej.

Mikroskopowo obfitý zrąb z gniazdami nabłonka typu przejściowego przypominającego nabłonek w układzie moczowym. Niekiedy gniazda są torbielowe i wyścielone kolumnowymi komórkami produkującymi śluz.

Błoniak ziarnisty (ziarniszczak)

Podtyp histologiczny nowotworów ze sznurów płciowych i podścieliska jajnika. Jest potencjalnie złośliwy. Wykazuje **różnicowanie w kierunku warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego**. Występuje w różnym wieku, zwłaszcza po menopauzie.

Morfologia

Makroskopowo najczęściej są to guzy **jednostronne**, otorebkowane, o różnych rozmiarach: od guzów wielkości mikroskopijne po duże torbiele. Na przekroju jest biały z ogniskami barwy żółtej.

Mikroskopowo:

- zbudowany ze zmieszanych **kuboidalnych komórek ziarniszczakowych** leżących w sznurach lub pasmach oraz wrzecionowatych komórek obładowanych lipidami – **komórek tekalnych**
- **komórki przypominają ziarna kawy** – komórki nowotworowe są owalne, o skąpej cytoplazmie i dużym jądrze, którego błona jądrowa jest pozagina i słabo się wybarwia
- **ciałka Call-Exnera** – komórki ziarniszczaka ułożone w rozety, przypominające pęcherzyki jajnikowe

Przebieg kliniczny

W $\frac{1}{4}$ przypadków stwierdza się **aktywność hormonalną guza** w postaci **nadmiernej produkcji estrogenów**, w wyniku czego u dziewcząt powoduje przedwczesne pokwitanie, patologiczne krewienia oraz zwiększa ryzyko raka piersi i endometrium. Zazwyczaj rośnie powoli i nacieka miejscowo. Cechami przemawiającymi za agresywnością ziarniszczaka są obecność przerzutów lub naciekanie, duże rozmiary guza, lity typ rozrostu komórek, wysoki indeks mitotyczny lub pęknienie guza. Ziarniszczaki są jedynymi nowotworami narządów płciowych, które manifestują **późne nawroty** – nawet do 20 lat od momentu usunięcia guza pierwotnego!

Przykłady czynnych hormonalnie nowotworów jajnika	
Nowotwór	Produkowany hormon
Ziarniszczak	Estrogeny
Jądrzak	Androgeny
Potworniak wyspecjalizowany	Hormony tarczycy
Kosmówczak	Gonadotropina kosmówkowa (β -HCG)

Pozostałe nowotwory wywodzące się ze sznurów płciowych

Nowotwór	Szczyt występowania	Lokalizacja	Morfologia	Przebieg
Włókniak (tekoma)	W każdym wieku	Jednostronny	Od litego szarego z komórkami włóknistymi do żółtego z obładowanymi lipidami komórkami tekalnymi	Większość jest nieczynna hormonalnie Około 40% prowadzi do wodobrzusza i płynu w opłucnej (zespoł Meigsa) Rzadko złośliwe
Jądrzak	W każdym wieku	Jednostronny	Zwykle mały, szary do żółtobrązowego i lity. Przypomina rozrostem etapy rozwoju jądra z kanalikami lub sznurami dużych ròżowych komórek Sertolego	Często odpowiada za maskulinizację lub defeminizację Najczęstszy guz czynny hormonalnie jajnika Rzadko złośliwe

Potworniak

Nowotwory germinalne (dlatego najczęściej lokalizują się w jajnikach i jądrach), w których budowie można wyróżnić komórki i tkanki wywodzące się z więcej niż jednego listka zarodkowego. Stanowią 15-20% nowotworów jajnika, jednak w >90% są łagodne. Dotyczą głównie młodych kobiet około 20 r.ż. Wyróżniamy potworniaki dojrzałe, niedojrzałe i wyspecjalizowane (jednolistkowe).

Potworniaki dojrzałe

Są to guzy łagodne, należące do najczęstszych nowotworów jajnika. Cechują się obecnością dojrzałych tkanek wywodzących się ze wszystkich trzech listków zarodkowych: ektodermy, endodermy oraz mezodermy. Charakterystyczną skórną zmianą towarzyszącą potworniakom dojrzałym są torbiele wyścielone przez naskórek obfity w przydatki skórne - tzw. **torbiele skórzaste**.

Morfologia

Makroskopowo zazwyczaj jednostronne (częściej po prawej stronie) do 10 cm średnicy.

Mikroskopowo torbiel wypełniona jest nieprawidłowo zlokalizowanymi tkankami i strukturami ze wszystkich 3 listków zarodkowych. W obrębie jajnika można zauważyć, np. kości, chrząstki, tkankę mózgową, nablonki, mięśnie, nerwy, tkankę gruczołu tarczowego, wyspy trzustkowe, włosy,zęby itd.

Przebieg kliniczny

Są zazwyczaj bezobjawowe, aż do momentu, kiedy osiągną rozmiary tak duże, aby wywołać objawy związane z uciskiem sąsiednich struktur (ból, częste oddawanie moczu). W większości guzy jajnika ujawniają się przy przypadkowo w badaniach radiologicznych lub tomograficznych. Z nieznanych przyczyn potworniaki powodują bezpłodność i są podatne na skręcenie, co skutkuje natychmiastową potrzebą interwencji chirurgicznej. Rzadkim powikłaniem paranowotworowym potworniaka może być zapalenie układu limbicznego. Złośliwieją bardzo rzadko (1% przypadków dojrzałych).

Potworniaki niedojrzałe

Są to nowotwory złośliwe, stanowiące 20% wszystkich guzów zarodkowych jajnika. Najczęściej występują w młodym wieku – około 18 roku życia. W odróżnieniu od potworniaków dojrzałych, zmiany są masywne, w przekroju lite i podziurawione ogniskami martwicy. Rzadziej zbudowane są z niedojrzałych lub słabozróżnicowanych tkanek wywodzących się z trzech listków zarodkowych.

Morfologia

Makroskopowo zawierają ogniska torbielowe wypełnione łożową wydzieliną lub włosami.

Mikroskopowo komórki są niedojrzałe lub słabozróżnicowane. Szczególnie niebezpieczne są prymitywne ogniska tkanki neuroektodermalnej, od ilości której zależy rokowanie:

- G1 – dominują tkanki dojrzałe
- G2 – mniej jest tkanek dojrzałych, obecne ogniska embrionalnej tkanki nerwowej z figurami podziałów, zajmujące >1, ale <4 pól widzenia w małym powiększeniu (MP)
- G3 – niedojrzała tkanka neuroektodermalna zajmuje >4 MP

Potworniaki wyspecjalizowane (jednolistkowe)

Rzadki podtyp potworniaka zbudowany w całości z jednej wyspecjalizowanej tkanki, np.:

- **wole jajnikowe zbudowane są z dojrzałej tkanki tarczycy** – najczęstsze, mogą dawać objawy nadczynności tarczycy,
- potworniaki przyjmujące postać **rakowiaka** – mogą spowodować zespół rakowiaka.

Morfologia

Makroskopowo małe, lite, jednostronne, brązowe guzy jajnika.

Mikroskopowo ogniska zbudowane z jednej, określonej i dojrzałej tkanki, np. tkanki tarczycowej.

Pozostałe nowotwory wywodzące się z komórek germinalnych

Nowotwór	Szczyt występowania	Lokalizacja	Morfologia	Przebieg
Rozrodczak	II i III dekada życia Współistnieje z niedorozwojem gonad	Jednostronny w 80-90%	Odpowiednik nasieniaka jądra Lite, duże lub małe szare masy Płaty i sznury dużych jasnych komórek rozdzielonych skąpymi włóknistymi pasami Zrąb może zawierać limfocyty i ziarniniaki	Wszystkie złośliwe, 1/3 przypadków ma agresywny przebieg z rozsiewem Wszystkie radioczułe Wyleczenie w 80%
Kosmówczak	Pierwsze trzy dekady życia	Jednostronny	Identyczny z nowotworem łóżyskowym Często małe krwotoczne ognisko z dwoma typami nabłonka (cyto- i syncytiotrofoblast)	Wczesne i rozległe przerzuty Ognisko pierwotne może całkowicie zdegradować pozostawiając wyłącznie przerzuty Oporne na chemioterapię

Nowotwory przerzutowe jajnika

Stanowią 5% guzów jajnika. Przerzuty do jajników powstają na drodze krwionośnej, limfatycznej, przez bezpośrednie naciekanie (np. raki macicy lub jajowodu) i drogą jajowodową (rak endometrium).

Najczęściej przerzuty do jajnika pochodzą z:

- ✓ raka macicy
- ✓ raka jajowodu
- ✓ raka drugiego jajnika
- ✓ raka sutka
- ✓ raków przewodu pokarmowego (żołądka, jelita grubego, dróg żółciowych, trzustki)
- ✓ czerniaka złośliwego skóry

Przerzuty mogą być pierwszym objawem choroby nowotworowej. Mogą też imitować pierwotny guz jajnika. **Raki przerzutowe wykazują pewne wspólne cechy:**

- występowanie obustronne,
- obecność licznych drobnych guzków na powierzchni i na przekroju jajników,
- obecność komórek rakowych w świetle naczyń chłonnych i krwionośnych,
- reakcję desmoplastyczną podścieliska,
- rozsiew nowotworu poza jajniki.

Guz Krukenberga

Najczęstszy wtórny nowotwór jajnika. Jest to przerzut raka syngnetowatokomórkowego żołądka (lub rzadziej jelita grubego) do jajnika.

Morfologia

Makroskopowo zwykle występuje obustronnie.

Mikroskopowo gniazda jasnych komórek syngnetowatych, w których jądro jest przesunięte na obwód i uciśnięte przez wodniczki śluzowe w cytoplazmie. Niekiedy komórki te leżą w „jeziorkach” śluzu.

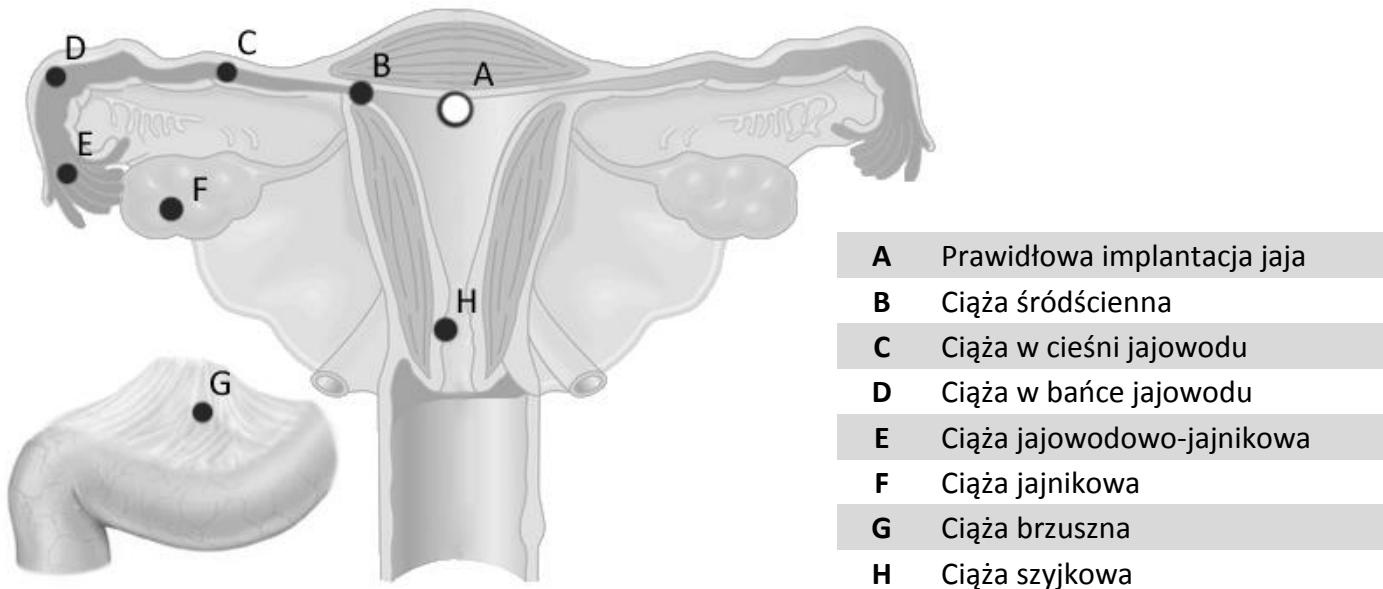
Dodatkowym barwieniem w przypadku guza Krukenberga jest **mucyzkarmin**.

17.15 Ciąża pozamaciczna (ektopowa)

Definiowana jest, jako zagnieżdżenie zapłodnionej komórki jajowej w każdej lokacji poza błoną śluzową trzonu macicy. Aż 1% ciąży jest ektopowych. Ponad 90% ciąży ektopowych lokalizuje się w **jajowodzie**, pozostałe zaś w jajniku, jamach brzucha lub szyjce macicy.

Patogeneza

- **Ciąża jajowodowa** – mechaniczne lub funkcjonalne upośledzenie przejścia jaja przez jajowód
 - przewlekłe stany zapalne i bliznowacenie jajowodów – najczęstsza przyczyna
 - ucisk jajowodu przez nowotwór
 - endometrioza
 - zabiegi chirurgiczne na jajowodach
 - spiralne wkładki wewnętrzmaciczne
- **Ciąża jajnikowa** – wynika z zatrzymania zapłodnionego jaja w pęcherzyku tuż po pęknięciu
- **Ciąża brzuszna** – ma miejsce, gdy zapłodniona komórka jajowa odczepia się od kosmków jajowodowych i wszczepia do otrzewnej
- **Ciąża szyjkowa** – jest następstwem zaburzeń przemiany endometrium w doczesną lub zbyt późnego zagnieżdżenia się blastocysty



Morfologia

We wszystkich lokalizacjach wczesny rozwój ciąży ektopowej postępuje typowo, z wytworzeniem tkanki łożyska, błon płodowych i zmian doczesnowych. W przypadku ciąży jajowodowej wrastające łożysko ostatecznie przerasta ścianę jajowodu, doprowadzając do **wewnętrzjajowodowego krwiaka i krwotoku wewnętrzotrzewnowego**. Jajowód jest zwykle poszerzony przez świeżo skrzepłą krew i zawiera kawałki szarej tkanki łożyska oraz części płodu. Rozpoznanie histologiczne zależy od uwidocznienia kosmków łożyskowych lub rzadziej zarodka.

Przebieg kliniczny

Ciąża ektopowa do momentu pęknięcia może być nie do odróżnienia od prawidłowej ciąży z ustaniem miesiączkowania i podwyższeniem hormonów łożyskowych w surowicy i w moczu. Klasyczne jej objawy to ból w podbrzuszu, opóźnione miesiączki i nieprawidłowe krewawienia z macicy. W przypadku **pęknięcia jajowodu i krwotoku do jamy otrzewnej** ból jest bardzo silny i pojawiają się obawy ostrego brzucha, a nawet wstrząsu hipowolemicznego.

17.16 Ciążowa choroba trofoblastyczna

Stanowi spektrum zmian, których wspólną cechą jest **proliferacja trofoblastu**. Zmiany te obejmują (zgodnie ze wzrastającym potencjałem złośliwości):

- **zaśniad groniasty**
- **zaśniad groniasty inwazyjny**
- **nabłoniaka kosmówkowego (kosmówczak)**
- **guz trofoblastyczny miejsca zagnieżdżenia – bardzo rzadki**

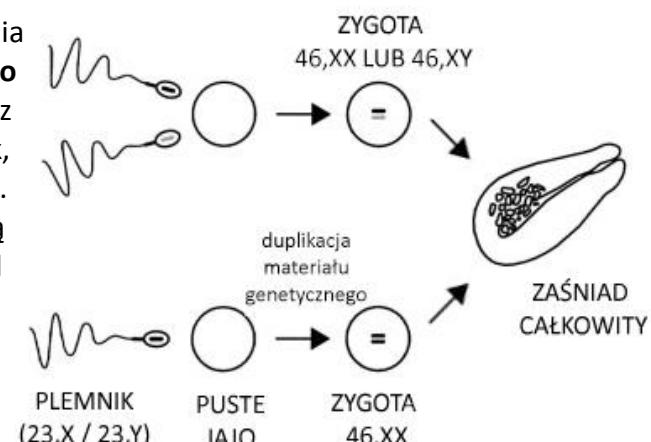
Wszystkie wyżej wymienione zmiany wytwarzają **β -hCG**, które może być wykryte we krwi i moczu w poziomach znacznie wyższych niż w ciąży prawidłowej.

Zaśniad groniasty

Powstaje w wyniku nieprawidłowego zapłodnienia komórki jajowej, która następnie proliferuje w macicy. Jest łagodnym rozrostem złożonym z obrzękniętych kosmków łożyskowych, makroskopowo przypominających kiść winogron. Wyróżniamy dwa typy zaśniada groniastego: **całkowity i częściowy**.

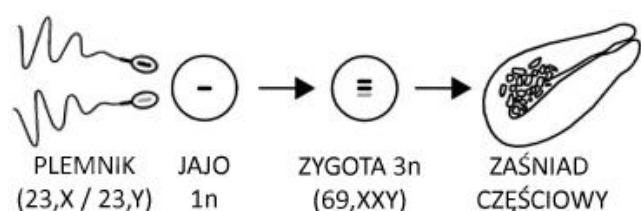
Zaśniad groniasty całkowity

Jest spowodowany nieprawidłowymi procesami zapłodnienia i gametogenezy. Dochodzi bowiem do zapłodnienia „**pustego jaja**” (komórki jajowej bez matczynego DNA) przez spermatozę (diploidalny plemnik) lub haploidalny plemnik, który po wniknięciu podwaja swój materiał genetyczny. Zatem jądra komórek trofoblastu zawierają prawidłową liczbę chromosomów, jednakże pochodzą one wyłącznie od ojca (**zaśniad androgenetyczny**). W 85% stwierdza się **kariotyp 46,XX**, w 15% - 46,XY. Obie te sytuacje są niezgodne z embriogenesą i nigdy **nie dochodzi do rozwinięcia zarodka**.



Zaśniad groniasty częściowy

Jest zgodny z wczesnym powstawaniem zarodka i dlatego może zawierać części płodu oraz prawidłowe kosmki łożyskowe. Jego kariotyp jest często triploidalny (69,XXY) lub nawet tetraploidalny (92,XXX). Haploidalna komórka jajowa zostaje zapłodniona przez dwa plemniki lub jedną spermatozę, zatem jądra komórek zaśniadu częściowego zawierają chromosomy ojca i matki (z przewagą genów ojcowskich). Powstały zarodek może utrzymywać się przy życiu kilka tygodni.



Morfologia

Makroskopowo macica z wczesnym zaśniadem może być prawidłowej wielkości, ale w bardziej zaawansowanych przypadkach jama macicy jest rozpychana przez delikatne, kruche masy cienkościennych przezroczystych torbieli. Obecność fragmentów płodu zależy od typu zaśniada.

Mikroskopowo

Zaśniad całkowity – obrzęk wszystkich kosmków, luźny śluzowaty zrąb kosmków, nabłonek kosmówki wykazuje cechy proliferacji cyto- i syncytiotrofoblastu, nigdy nie zawiera części płodu.

Zaśniad częściowy – obrzęk części kosmków, proliferacja trofoblastu jest ogniskowa i niewielka, kosmki mają charakterystyczne, nieregularne brzegi wycięte w półokrągłe ząbki. W większości przypadków obecne fragmenty płodowe (krwinki czerwone, niekiedy w pełni ukształtowany płód).

17. Patologia układu rozrodczego żeńskiego

Przebieg kliniczny

Zaśniad występuje najczęściej przed 20 i po 40 roku życia, a jego obecność w wywiadzie zwiększa ryzyko wystąpienia zaśniadu w następnych ciążach. W jego diagnostyce stosuje się USG oraz oznaczenie stopnia gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG). 90% zaśniadów nie nawraca po wyłyżczkowaniu, 10% jest naciekających, a około 2% daje początek rakowi kosmówkowemu (szczególnie zaśniad całkowity).

Na szybko przed kolosem – porównanie cech zaśniadów

	Zaśniad całkowity	Zaśniad częściowy
Patogeneza	Zapłodnienie pustego jaja przez plemnik (1n) lub spermatozę (2n)	Zapłodnienie komórki jajowej (1n) przez dwa lub więcej plemników (1n)
Kariotyp	Diploidalny (46,XX lub 46,XY)	Triploidalny (np. 69,XXY) lub większy
Pochodzenie haploidalnych zestawów genów	Dwa zestawy pochodzą wyłącznie od ojca (zaśniad androgenetyczny)	Dwa zestawy (lub więcej) od ojca, jeden zestaw od matki
Obecność płodu	Rzadko	Często
Obrzęk kosmków	Wszystkie kosmki obrzęknięte	Część kosmków obrzęknięta
Proliferacja trofoblastu	Rozległa, obwodowa	Ogniskowa, niewielka
Poziom hCG	++++	+
Ryzyko rozwoju kosmówczaka	2%	Rzadkie

Zaśniad naciekający

Są bardziej agresywnymi zaśniadami całkowitymi. Naciekają miejscowo oraz bardzo rzadko przerzutują.

Morfologia

Obrzęknięte kosmki drążą głęboko w ścianę macicy, stwarzając ryzyko pęknięcia i krwotoku. Nabłonek kosmówki wykazuje cechy atypowe, z rozrostami komponenty zarówno trofoblastycznego, jak i syncytialnego.

Przebieg kliniczny

Wskutek naciekania błony mięśniowej zaśniad jest trudny do usunięcia poprzez wyłyżczkowanie.

Wydziela on β -hCG, którego pomiar jest wykorzystywany do oceny wznowy lub prawidłowej eradykacji zmiany. Do objawów i następstw zaśniada naciekającego zaliczamy:

- krwawienia z dróg rodnych
- zatory z komórek trofoblastu w płucach i mózgu
- pęknięcie macicy z krwotokiem.

Kosmówczak (rak kosmówkowy, nabłoniak kosmówkowy)

Wyjątkowo złośliwy nowotwór, który może wywodzić się z ciążowego nabłonka kosmówki (komórek trofoblastu) lub z wielopotencjalnych komórek w obrębie gonad. Cechuje się wysoką agresywnością i szybkim przebiegiem. Powstaje przede wszystkim w trzonie macicy, znacznie rzadziej w miejscach ulokowania ciąży ektopowej. Średni wiek zachorowania wynosi 29 lat.

Patogeneza

Nabłoniak kosmówkowy to rzadki nowotwór. Jego rozwój jest poprzedzony:

- **zaśniadem groniastym** – 50% przypadków związanych jest z zaśniadem całkowitym, o wiele rzadziej z częściowym
- **poronieniem** – 25% przypadków
- **prawidłową ciążą** – 22% przypadków (cechuje się najgorszym rokowaniem)
- **ciążą ektopową** – 3% przypadków

Morfologia

Makroskopowo miękkie, krvotoczne i martwicze masy w macicy. Niekiedy martwica jest tak rozległa, że pozostaje niewiele zachowanego utkania nowotworowego. Ognisko pierwotne może ulec samodestrukcji i wtedy jedynie przerzuty świadczą o chorobie. Bardzo wcześnie nacieka miometrium oraz naczynia.

Mikroskopowo w odróżnieniu od zaśniadów **nie tworzą kosmków kosmówki**. Nowotwór zbudowany jest z anaplastycznych komórek kostkowych cyto- i syncytiotrofoblastów.

Przebieg kliniczny

Najczęstszy objawem klinicznym jest nieprawidłowe krwawienie z macicy. W większości przypadków w momencie rozpoznania obecne są liczne przerzuty drogą krwionośną, najczęściej w płucach, pochwie, mózgu, wątrobie i nerkach. **Przerzuty do płuc i pochwy nie wpływają na pogorszenie rokowania nowotworu**. Rozsiew drogą limfatyczną zdarza się rzadko. We krwi stwierdza się wysoki poziom β-hCG wydzielanej przez guza. Nowotwór dobrze reaguje na chemioterapię.

Do innych lokalizacji kosmówczaka zaliczamy **jajniki i jądra**.

17.17 Część praktyczna – nieomówiony preparat

Pozostałości po doczesnej i jaju po aborcji

Poronienie jest to wewnętrzmaciczna śmierć płodu zakończona jego wydalaniem z macicy, przed 22 tygodniem ciąży. Przyjmuje się, że wskaźnik samoistnych poronień wahaj się między 10-15% rozpoznanych ciąż.

Patogeneza poronień

- **Przyczyny płodowo-łóżyskowe**
 - Aberracje chromosomalne (50% przypadków)
 - Nieprawidłowości trofoblastu
 - Nieprawidłowe zagnieżdżenie się jaja płodowego
 - Zaburzenia hormonalne i immunologiczne łożyska
- **Czynniki matczyne**
 - Wady rozwojowe macicy
 - Guzy macicy i jajników (najczęściej mięśniaki podśluzowe macicy)
 - Niewydolność szyjki macicy
 - Zakażenia (wirusowe, bakteryjne, toksoplazmoza, listeria)
 - Choroby endokrynnne
 - Czynniki psychiczne
- **Czynniki spermatogenenne**
 - Defekty nasienia (genetyczne, morfologiczne, funkcjonalne)

Morfologia

Obraz mikroskopowy wyskrobin z jamy macicy, zależy od czasu trwania ciąży i okresu, jaki upłynął od obumarcia płodu do czasu wyłyżczkowania jamy macicy. Najczęściej stwierdza się ogniska martwicy oraz nacieku neutrofilów w doczesnej i zakrzepi w naczyniach doczesnej. Kosmki łożyskowe są nadmiernie obrzęknięte. Rzadko stwierdza się tkanki płodu.

Aby potwierdzić w badaniu histo-patologicznym obecność zaśniada lub poronienia, należy w badanym preparacie odnaleźć przynajmniej jeden **kosmek łożyskowy** lub tkanki płodu (rzadko).



PATOLOGIA UKŁADU ROZRODZEGO MĘSKIEGO

SŁOWNICZEK**PRĄCIE, CHOROBY PRZENOSZONE DROGĄ PŁCIOWĄ**

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Hypospadiasis	hypospadias	spodziecztwo
Epispadiasis	epispadias	wierzchniactwo
Phimosis	phimosis	stulejka
Phimosis congenita	congenital phimosis	stulejka wrodzona
Phimosis postinflammatoria	postinflammatory phimosis	stulejka pozapalna
Paraphimosis	paraphimosis	załupek
Balanitis	balanitis	zapalenie żołędzi
Posthitis	posthitis	zapalenie napletka
Balanoposthitis	balanoposthitis	zapalenie żołędzi i napletka
Candidiasis (candidosis) penis	candidiasis of the penis	bielnica pracia
Lues (syphilis)	syphilis	kiła
Endarteriolitis obliterans (endarteriolitis proliferativa)	obliterative endarteriolitis (proliferative endarteriolitis)	zarostowe zapalenie błony wewnętrznej tętniczek (rozplemowe z. b. w. tętniczek)
Lues acquisita	acquired syphilis	kiła nabyta
Lues primaria	primary syphilis	kiła pierwszorzędowa
Affectio primaria	primary lesion	objaw pierwotny
Sclerosis primaria	initial sclerosis	stwardnienie pierwotne
Ulcus durum	chancre (hard chancre)	wrzód twardy
Lues secundaria	secondary syphilis	kiła drugorzędowa
Condyloma latum	condyloma latum	kłykcina płaska
Gonorrhoea	gonorrhea	rzeżączka
Lymphogranuloma venereum	lymphogranuloma venereum	ziarniniak weneryczny pachwin
Ulcus molle	chancroid (soft chancre)	wrzód miękki
Granuloma inguinale	granuloma inguinale	ziarniniak pachwinowy
Herpes simplex genitalis	genital herpes simplex	opryszczka narządów płciowych
Condyloma acuminatum	condyloma acuminatum	kłykcina kończysta
Neoplasia intraepithelialis penis	penile intraepithelial neoplasia (PeIN)	nowotworzenie śród nabłonkowe na praciu
Carcinoma planoepitheliale penis	squamous cell carcinoma of the penis	rak płaskonabłonkowy pracia
Carcinoma (planoepitheliale) verrucosum penis	verrucous (squamous cell) carcinoma of the penis	rak (płaskonabłonkowy) brodawkowy pracia

MOSZNA, JĄDRO, NAJĄDRZE

Elephantiasis scroti	elephantiasis of the scrotum	słoniowacizna moszny
Carcinoma planoepitheliale cutis scroti	squamous cell carcinoma of the scrotum	rak płaskonabłonkowy skóry moszny
Atrophia testis	testicular atrophy	zanik jądra
Cryptorchismus	cryptorchidism	wnętrostwo
Orchidopexia	orchidopexy	chirurgiczne sprowadzenie jadra do moszny
Hydrocoele	hydrocele	wodniak jądra (obecność nadmiernej ilości płynu w osłonce pochwowej)
Haematocoele	hematocele	krwiak jądra (obecność krwi w osłonce pochwowej)
Torsio funiculi spermatici	torsion of the spermatic cord	skręt powrózka nasiennego

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Infarctus haemorrhagicus testis	hemorrhagic infarct of the testis	zawał krvotoczny jądra
Chylocoele	chylocele	torbiel limfatyczna jądra (obecność chłonki w osłonce pochowej)
Spermatocoele	spermatocele	torbiel nasienna jądra lub najadrza
Varicocoele (varicocoele plexus pampiniformis)	varicocele (varicocele of the pampiniform plexus)	żylaki splotu wiciowatego (żylaki powrózka nasiennego)
Epididymitis	Epididymitis	zapalenie najadrza
Epididymitis purulenta	purulent epididymitis	ropne zapalenie najadrza
Epididymitis abscedens	epididymitis with abscess formation	r. z. najadrza z tworzeniem ropni
Epididymitis tuberculosa	tuberculous epididymitis	gruźlicze zapalenie najadrza
Orchitis	Orchitis	zapalenie jądra
Orchitis purulenta	purulent orchitis	ropne zapalenie jądra
Mumps-orchitis	mumps orchitis	zapalenie jądra w przebiegu świniki
Orchitis granulomatosa („non specifica”)	granulomatous orchitis (idiopathic granulomatous orchitis, "non-specific" g. o.)	ziarniniakowe zapalenie jądra („nieswoiste”)
Orchitis tuberculosa	tuberculous orchitis	gruźlicze zapalenie jądra
Orchitis luetica	syphilitic orchitis	kiłowe zapalenie jądra
Gumma testis	gumma of the testis	kilak jądra
Tumores germinales testis (germ cell tumours)	germ cell tumors of the testis	guzy germinalne jądra (guzy z komórek rozrodczych)
Neoplasia germinalis in situ (neoplasia germinalis intratubularis)	germ cell neoplasia in situ (GNIS) (intratubular germ cell neoplasia)	nowotwór germinalny przedinwazyjny (śródkanalikowe nowotworzenie z komórek rozrodczych)
Seminoma	seminoma	nasieniak
Carcinoma embryonale	embryonal carcinoma	rak zarodkowy
Tumor sinus endodermalis (yolk sac tumour)	yolk sac tumor	guz zatoki endodermalnej (guz pęcherzyka żółtkowego)
Choriocarcinoma	choriocarcinoma	nabłoniak kosmówkowy, kosmówczak
Teratoma, typus postpubertalis	teratoma, postpubertal-type	potworniak, typ popokwitaniowy
Teratoma cum neoplasmate maligno somatico	teratoma with somatic-type malignancy	potworniak z somatycznym nowotworem złośliwym
Teratoma, typus praepubertalis	teratoma, prepubertal-type	potworniak, typ przedpokwitaniowy
Cystis dermoidalis	dermoid cyst	torbiel skórzasta
Tumor germinalis mixtus (mixed germ cell tumour)	mixed germ cell tumor	mieszany guz germinalny
Polyembryoma	polyembryoma	wielozarodkowiak
Tumor spermatocyticus	spermatocytic tumor	guz spermatocytowy
Tumores chordarum sexualium et stromatis gonadarum	sex cord-stromal tumors	guzy sznurów płciowych i zrębu gonad
Leydigoma	Leydig cell tumor	guz z komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga)
Sertolioma	Sertoli cell tumor	guz z komórek podporowych jądra (komórek Sertoliego)
Folliculoma	granulosa cell tumor	błoniak ziarnisty (ziarniszczak)
Gonadoblastoma	gonadoblastoma	rozrodczak zarodkowy
Lymphoma testis	lymphoma of the testis	chłoniak jądra
Tumor adenomatoides	adenomatoid tumor	guz gruczolakowy

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

GRUCZOŁ KROKOWY

Prostatitis	prostatitis	zapalenie gruczołu krokowego
Prostatitis acuta (bacterialis)	acute (bacterial) prostatitis	ostre (bakteryjne) zapalenie gruczołu krokowego
Prostatitis chronica	chronic prostatitis	przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego
P. chronica bacterialis	chronic bacterial prostatitis	przewlekłe bakteryjne z. g. k.
Prostatitis chronica non bacterialis	chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome)	przewlekłe niebakteryjne z. g. krokowego (zespół przewlekłego ból miednicy)
Prostatitis tuberculosa	tuberculous prostatitis	gruźlicze zapalenie gruczołu krokowego
P. granulomatosa ("non specifika")	granulomatous prostatitis ("non-specific" g. prostatitis)	ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego ("nieswoiste")
Hyperplasia nodularis prostatae (hyperplasia benigna prostatae)	benign prostatic hyperplasia (BPH) (nodular prostatic hyperplasia)	rozrost guzkowy gruczołu krokowego (rozrost łagodny gruczołu krokowego)
Neoplasia intraepithelialis prostatae	prostatic intraepithelial neoplasia (PIN)	nowotworzenie śród nabłonkowe w gruczołach krokowych
Carcinoma prostatae	carcinoma of the prostate	rak gruczołu krokowego
Adenocarcinoma acinare prostatae	acinar adenocarcinoma of the prostate	gruczolakorak zrazikowy gruczołu krokowego

18.1 Wady wrodzone narządów płciowych męskich

Spodziecwo

Nieprawidłowe położenie ujścia cewki moczowej w dowolnym miejscu na brzusznej powierzchni trzonu prącia. Ujście cewki jest często zwężone, co powoduje utrudnienie odpływu moczu i zwiększa ryzyko rozwoju zakażeń układu moczowego. Występuje u 1 na 300 żywo urodzonych noworodków płci męskiej i może być związane z innymi wadami układu płciowego, np. przepukliną pachwinową i wnętrościem.

Wierzchniactwo

Nieprawidłowe położenie ujścia cewki w dowolnym miejscu na grzbietowej powierzchni trzonu prącia.

Stulejka

Stan, w którym zbyt mały obwód części dystalnej napletka uniemożliwia jego prawidłowe odciągnięcie. Może być to zmiana wrodzona lub pozapalna. Na podłożu stulejki powstają zapalenia żołądki i napletka oraz zwiększa się ryzyko raka prącia.

Załupek

Stan, w którym odprowadzonego napletka nie można sprowadzić na swoje miejsce.

Wnętrstwo

Niepełne zstąpienie jąder z jamy brzusznej do worka mosznowego. Więcej w punkcie 18.4

Nadmierna liczba jąder

Brak jednego lub obu jąder

18.2 Zapalenia prącia

Wyróżniamy dwie postaci zapaleń prącia: zapalenie żołądki oraz zapalenie żołądki i napletka.

Etiologia

- Grzyby – *C. albicans*
- Bakterie beztlenowe lub ropotwórcze – dwoinka rzeżaczki, krętek kiły, *Gardnerella*
- Wirusy – HPV

Choroba dotyczy częściej **nieobrzekanych**, u których wskutek **braku higieny**, dochodzi do gromadzenia się pod naplekiem **mastki** (mieszaniny złuszczych komórek nabłonka, wydzieliny gruczołów naplejkowych i fragmentów martwiczo zmienionych komórek). Działa ona drażniąco i podtrzymuje przewlekłe zapalenie, którego następstwem może być **stulejka**.

Objawy kliniczne

- Swędzenie i pieczenie skóry prącia i okolic
- Wydzielina z cewki moczowej
- Ból, pieczenie i trudności w oddawaniu moczu
- Białe plamki i pęcherzyki na prąciu

18.3 Nowotwory prącia

Zmiany prekursorowe raka prącia

W okolicy zewnętrznych narządów płciowych opisano trzy zmiany, które histologicznie wykazują cechy **neoplazji wewnętrznabłonkowej**. Są to:

Choroba Bowen'a (rak skóry <i>in situ</i>)	Pojedyncze lub mnogie ogniska, dobrze odgraniczone od skóry zdrowej, barwy brunatnej, o hiperkeratycznej lub gładkiej powierzchni. Głównie obejmuje prącie i mosznę .
Erytropiazja Queyrata	Jest w istocie chorobą Bowen'a ograniczoną do błon śluzowych narządów płciowych. Stanowi pojedyncze, płaskie, zaczerwienione, błyszczące i lekko wilgotne ognisko, zwykle występujące na żołądzie lub napletku .
Grudkowatość bowenoidalna	Małe czerwone grudki na żołądzie lub prąciu .

Wszystkie trzy zmiany są najprawdopodobniej odmianami tej samej choroby. Wszystkie wykazują związek z infekcją onkogennymi szczepami **HPV** (szczególnie typem 16). Są podobne histologicznie, ale różnią się obrazem i przebiegiem klinicznym.

Przebieg kliniczny

Zmiany występują u mężczyzn około 50 roku życia. 10% przypadków choroby Bowen'a i erytropiazji Queyrata ulega zezłośiwieniu. Grudkowatość bowenoidalna bardzo rzadko ulega transformacji nowotworowej, o wiele częściej samoistnie zanika.

Rak inwazyjny prącia

Rak prącia w 95% przypadków jest **rakiem płaskonabłonkowym**. Występuje rzadko (<1% raków u mężczyzn), głównie u osób starszych (średnia wieku wynosi 60 lat).

Czynniki ryzyka

- Zakażenie onkogennym typem HPV (16, 18)
- Palenie papierosów
- Braki higieny okolic intymnych (odkładanie mastki pod napletkiem)
- Nieobrzewanie
- Wiek około 50 lat

Morfologia

Makroskopowo rak prącia najczęściej umiejscawia się na żołądzie, w pobliżu rowka założednego lub na wewnętrznej powierzchni napletka. Rośnie jako kalafiorowy guz (**postać egzofityczna**) lub jako płaski, twardy, owrzodziały naciek o nieostrych granicach (**postać endofityczna**).

Mikroskopowo stwierdza się zwykle cechy rogowacującego raka płaskonabłonkowego (perły rogowe i mostki międzymórkowe).

Rak brodawkujący to odmiana raka płaskonabłonkowego prącia charakteryzująca się brodawkową strukturą, znikomym stopniem cytologicznej atypii oraz zaokrąglonymi, rozprężającymi granicami naciekania w głębi tkanek. Nacieka miejscowo, lecz nie daje przerzutów.

Przebieg kliniczny

Rak prącia rośnie powoli. Początkowo jest bezbolesny (aż do momentu owrzodzenia). Przerzutuje głównie do węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych. Niekiedy obecne nienowotworowo powiększone węzły chłonne.

18.4 Wnętrstwo i zanik jądra

Wnętrstwo

Niepełne zstąpienie jąder (lub jądra) z jamy brzusznej do worka mosznowego. Występuje u 1% chłopców.

Fizjologicznie zstępowanie jąder zachodzi dwufazowo:

- **Faza brzuszna** – zachodzi pod koniec 3 miesiąca życia płodowego, kiedy to jądra zstępują z jamy brzusznej do miednicy
- **Faza pachwinowo-mosznowa** – zachodzi podczas ostatnich 2 miesięcy rozwoju wewnętrzmacicznego, jądra przez kanał pachwinowy dostają się do moszny

Nie zawsze w chwili urodzenia stwierdza się całkowite zstąpienie jąder do moszny.

Patogeneza

Jest często nieznana. Bierze się pod uwagę:

- czynniki endokrynologiczne
 - obniżona wrażliwość płodowych komórek Leydiga na gonadotropiny
 - zaburzenia produkcji testosteronu
- nieprawidłowy zawiązek jądra (dysgenezja)
- czynniki mechaniczne
 - zbyt wąski kanał pachwinowy
 - za krótki powrózec nasienny

Morfologia

Makroskopowo jądro początkowo ma prawidłową wielkość, z czasem zmniejsza się i twardnieje.

Mikroskopowo widoczne cechy zaniku jąder (*opisane poniżej*). Niekiedy może dojść do rozwoju **wewnętrzkanalikowego nowotworzenia germinalnego (IGCN)**, które stanowi zmianę przedrakową nowotworów germinalnych (np. nasieniaka).

Następstwa

- ✓ zanik jąder
- ✓ zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów germinalnych w jądrach
- ✓ niepłodność

Zanik (atrofia) jąder

Może być spowodowany:

- wnętrstwem – najczęstsza przyczyna zaniku jąder
- czynnikami genetycznymi (np. zespół Klinefeltera)
- nieprawidłowym rozwojem jąder
- przewlekłym zapaleniem jąder
- podeszłym wiekiem
- niedoczynnością przysadki
- zbyt wysoką temperaturą otoczenia
- przewlekłe stosowanie estrogenów (np. w terapii raka prostaty)
- marskość wątroby (zaniki wynika z zaburzenia metabolizmu estrogenów – droga eliminacji estrogenów polega na ich utlenianiu oraz sprząganiu z glukoronianami w wątrobie)

Morfologia

Morfologicznie dochodzi do zaniku komórek szeregu spermatogenezy oraz kanalików nasiennych. Błona podstawnia kanalików ulega pogrubieniu, a podścielisko włóknieje. Jądro zmniejsza swój rozmiar.

18.5 Zapalenie jądra i najądrza oraz skręt powrózka nasiennego

Zapalenie jądra może być krwiopochodne lub powstawać przez ciągłość w następstwie zapalenia najądrza. Zapalenie najądrza jest znacznie częstsze niż jądra, z wyjątkiem zapalenia jądra w nagminnym zapaleniu ślinianki przyusznej (świnicy). Gruźlica oraz rzeżączka wpierw dotyczą najądrza, podczas gdy kiłowe zapalenie obserwuje się najpierw w jądrze.

Nieswoiste zapalenie najądrza i jąder

Zapalenie ma zazwyczaj charakter wtórny do zakażenia układu moczowego (np. zapalenia gruczołu krokowego, cewki moczowej, pęcherza moczowego) i rozwija się jako zakażenie wstępujące drogą nasieniowodu lub naczyń chłonnych powrózka nasiennego.

Etiologia

Najczęściej nieswoiste zapalenie jąder i najądrzy jest spowodowane **bakteriami Gram-ujemnymi** (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Chlamydia* lub dwoinka rzeżączki). Na dodatek ostre zapalenie jądra może być powikłaniem świnki, ospy wietrznej, duru brzusznego, grypy, płonicy, błonicy, zapalenia płuc lub brucelozy, a u dzieci także zapalenia migdałków.

Morfologia

Makroskopowo jądra i najądrza są twardy, obrzęknięte, tkliwe i z rumieniem moszny.

Mikroskopowo dochodzi do przekrwienia, obrzęku i nacieku neutrofilowego. Zmiany obejmują podścielisko i cewki najądrza. Może dojść do zapalenia ropowicznego z wytworzeniem ropni. Z czasem jądra i najądrza mogą włóknieć, co może prowadzić do azoospermii i bezpłodności.

Zapalenie jądra w przebiegu świnki

U dzieci powikłanie to występuje rzadko. Po pokwitaniu sięga 20-30% przypadków.

Morfologia

Makroskopowo najczęściej występuje jednostronnie. Jądra są obrzęknięte i przekrwione.

Mikroskopowo stwierdza się nacieki zapalne z limfocytów i plazmocytów. W ciężkich przypadkach może dojść do rozległej martwicy ze zniszczeniem utkania nasieniotwórczego, zanikiem cewek, włóknieniem i niepłodnością.

Ziarniniakowe zapalenie jądra

Występuje u mężczyzn w średnim wieku, prawdopodobnie na podłożu autoimmunologicznym, najczęściej na podłożu gruźliczym – **gruźlicze zapalenie najądrza i/lub jądra**. Gruźlica rozwija się zazwyczaj w obrębie najądrza z wtórnym zajęciem jądra.

Morfologia

Makroskopowo zmiana widoczna jako bolesne powiększenie jądra lub bezbolesne stwardnienie.

Mikroskopowo widoczne są ziarniniaki, które zależnie od etiologii mogą być **serowaciejące** (gruźlica) lub **nieserowaciejące**.

- ziarniniaki nieserowaciejące – brak zmian martwiczych i słabo nasilony naciek limfocytowy podścieliska.
- ziarniniaki serowaciejące – obecna martwica serowata (skrzepowa), komórki olbrzymie Langhansa, komórki nabłonkowe oraz naciek limfocytowy.

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Skręt powrózka nasiennego

Doprowadza do upośledzenia odpływu krwi żyłnej z jądra przy zachowaniu drożności tętnic. Skutkiem skrętu powrózka jest przekrwienie i powstanie zawałów żylnych (krwotocznych) jądra. Skręt powrózka nasiennego:

- u noworodka występuje w życiu wewnętrzmacicznym oraz wkrótce po urodzeniu,
 - u dorosłych związany jest z okresem dojrzewania, urazem i zwiększoną ruchomością jądra.
- Objawia się **gwałtownym bólem jądra**, który może wybudzić ze snu pacjenta.

Skręt powrózka nasiennego jest zaliczany do stanów nagłych. Jeżeli dojdzie do operacji i odkręcenia powrózka w przeciągu 6 godzin, istnieje duża szansa na uratowanie jądra. By zapobiec skrętom drugiego jądra, zwykle chirurgicznie się je unieruchamia w obrębie worka mosznowego (orchidopeksja).

18.6 Nowotwory jądra

1. Nowotwory germinalne (95% przypadków)

a. Zmiana prekursorowa

- i. Wewnętrzkanalikowa neoplazja komórek rozrodczych (IGCN)

b. Guzy histologicznie jednorodne

- i. Nasieniak
- ii. Nasieniak spermatocytowy
- iii. Rak zarodkowy
- iv. Guz zatoki endodermalnej
- v. Nabłoniak kosmówkowy złośliwy (kosmówczak)
- vi. Potworniak
 - Dojrzały
 - Niedojrzały
 - Z transformacją złośliwą

c. Guzy histologicznie niejednorodne

- i. Postacie mieszane guzów z nabłonka rozrodczego
 - Wielozarodkowiak

2. Nowotwory ze sznurów płciowych i podścieliska (4% przypadków)

a. Guzy dobrze zróżnicowane

- i. Guz z komórek Leydiga
- ii. Guz z komórek Sertolego
- iii. Ziarniszczak

b. Guzy mieszane

c. Guzy częściowo zróżnicowane

3. Nowotwory mieszane – germinalne / ze sznurów płciowych i podścieliska (<1% przypadków)

a. Gonadoblastoma

4. Inne

- a. Guzy *rete testis*, układu hematopoetycznego, osłonki jądra i międzybłoniaka, najadrza i powrózka nasiennego

Epidemiologia

Nowotwory jąder występują u około 6 na 100 000 mężczyzn. Szczyt zachorowalności przypada na przedział **15-34 lat** i w tej grupie wiekowej stanowią one najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn. Nowotwory jądra to zróżnicowana grupa rozrostów wywodząca się z:

- komórek rozrodczych – u mężczyzn po okresie dojrzewania stanowią 95% nowotworów jądra i niemal wszystkie są złośliwe,
- komórek sznurów płciowych – są rzadziej spotykane i łagodniejsze w przebiegu.

Nowotwory germinalne jądra

Wydowcą się z komórek nabłonka plemnikotwórczego kanalików nasiennych i różnicują się w kierunku: tkanek zarodkowych, tkanek dojrzałych lub pozazarodkowych. Stanowią około **95% guzów jąder**. Wszystkie poza potworniakiem dojrzałym **są nowotworami złośliwymi**.

Klasyfikacja

Wyróżniamy dwie metody klasyfikacji nowotworów germinalnych:

1. Ze względu na budowę histologiczną
 - a. **Nowotwory czyste (60%)** – zbudowane z jednego histologicznie typu tkanki
 - b. **Nowotwory mieszane (40%)** – mieszanina różnych typów histologicznych tkanek
2. Ze względu na przebieg kliniczny oraz rokowanie
 - a. **Nasieniaki**
 - b. **Guzy nienasieniakowe**

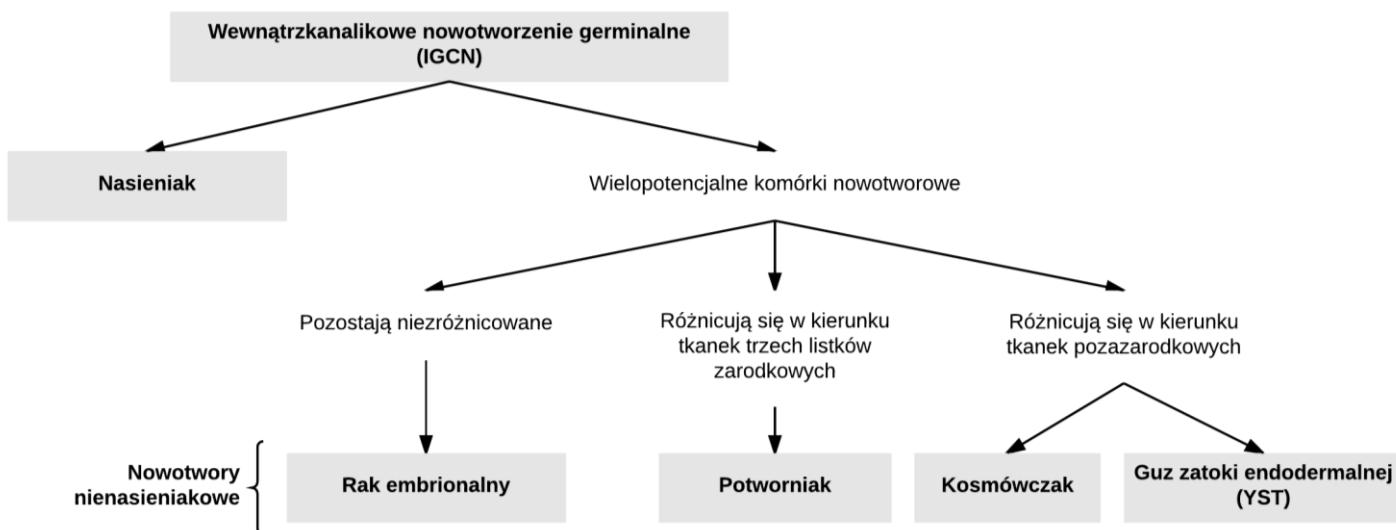
Czynniki ryzyka

- Rasa biała
- Wnętrstwo – zmiany nowotworowe mogą pojawić się w jądrze zstępionym jak i niezstępionym
- Dysgenesja jąder
- Podłożе genetyczne
 - Nowotwór jądra u krewnych I stopnia
 - Mutacja w krótkim ramieniu chromosomu 12

Patogeneza

Komórki nabłonka plemnikotwórczego kanalików nasiennych, ulegając transformacji, dają początek **zmianie prekursorowej** nowotworów germinalnych – **wewnętrzkanalikowej neoplazji komórek rozrodczych (IGCN)**. Wyróżniamy dwie hipotezy rozwoju nowotworów germinalnych:

Pierwsza teoria zakłada, że komórki wewnętrzkanalikowej neoplazji mogą różnicować się w kierunku nasieniaka, albo przekształcać się w wielopotentjalne komórki, z których powstają nienasieniakowe nowotwory germinalne. Jeżeli komórki wielopotentjalne różnicują się w kierunku tkanek pozazarodkowych, powstaje kosmówczak lub YST, gdy pozostają nieróżnicowane, pojawia się rak zarodkowy, a jeśli różnicują się w kierunku wszystkich trzech listków zarodkowych – rozwija się potworniak.



18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Druga teoria sugeruje, że nasieniak jest prekursorem pozostałych nowotworów germinalnych, a guzy nienasieniakowe rozwijają się bezpośrednio z raka embrionalnego (zarodkowego).



Histogeneza

Komórki nabłonka plemnikotwórczego kanalików nasiennych są wielopotencjalne i dlatego nowotwory, które z nich się wywodzą mogą różnić się fenotypowo w różnych kierunkach:

- **nasieniak** – przypomina płodowe gonocyty (komórki prapłciowe),
- **rak embrionalny** – przypomina niedojrzałe komórki płytka zarodkowej,
- **potworniak** – dojrzałe lub niedojrzałe komórki somatyczne,
- **rak zatoki endodermalnej (YST)** – komórki pęcherzyka żółtkowego, błon płodowych lub pozazarodkowej mezenchymy.

Morfologia

Nasieniak

Makroskopowo

Dobrze odgraniczone guzy zbudowane z miękkiej, szarokremowej tkanki. Uwypuklając się ponad powierzchnię zajętego jądra. W dużych guzach ogniska martwicy skrzepowej, zazwyczaj bez wylewów krwi.

Mikroskopowo

- **Monomorfizm komórkowy** – duże, jednakowe komórki o jasnej cytoplazmie z dużą zawartością glikogenu, okrągłymi jądrami i wyraźnymi jąderkami. Ułożone są w gniazda poprzecznego poprzecznego przegrodami łącznotkankowymi.
- Zwykle widoczny naciek limfocytowy, niekiedy obecne ziarniniaki lub komórki syncytiotroblastu.

Nasieniak spermatocytowy

Oddzielna jednostka kliniczna i histologiczna. Od klasycznego nasieniaka odróżnia się:

- występowaniem w jednym jądrze, głównie u mężczyzn powyżej 65 roku życia,
- brakiem związku z IGNC,
- powolnym wzrostem i rzadkim przerzutowaniem,
- obrazem mikroskopowym – brak nacieku, ziarniniaków oraz komórek syncytiotroblastu, zwykle są to nowotwory czyste, złożone z wielokształtnych komórek tworzących struktury guzkowe.

Rak zarodkowy

Makroskopowo

Naciekający, słabo odgraniczony guz z ogniskami martwicy i wylewów krwi. Guz pierwotny może mieć niewielkie rozmiary nawet u pacjentów z odległymi przerzutami.

Mikroskopowo

- Komórki nowotworowe prymitywne, polimorficzne, o zasadochłonnej cytoplazmie, niewyraźnych granicach i dużych jądrach z wyraźnymi jąderkami.
- Komórki formują lite pola lub prymitywne struktury gruczołowe
- Rozległe ogniska martwicy i ogniska krvotoczne
- Wysoki indeks mitotyczny
- **W większości przypadków rak zarodkowy ma charakter mieszany** (obecne komponenty YST, potworniaka i kosmówczaka). Czyste postaci stanowią tylko 2-3%.

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Guz zatoki endodermalnej (YST)

Najczęstszy pierwotny nowotwór jądra u chłopców do 3 roku życia. W tej grupie wiekowej ma dobre rokowanie. U dorosłych najczęściej towarzyszy rakowi zarodkowemu.

Makroskopowo

Duży, dobrze odgraniczony guz zbudowany z komórek sześciennych lub walcowatych, tworzących struktury brodawkowe lub gruczołowe. Niekiedy zawiera kwasochłonne ciała szkliste.

Mikroskopowo

- Drobnotorbielkowe (najczęstsze), siateczkowe lub ławicowe utkanie nowotworu z różnej wielkości wodniczkami w cytoplazmie.
- **Ciało Schillera-Duvala** – charakterystyczne struktury złożone z centralnie położonego naczynia krwionośnego otoczonego przez kołnierz luźnej tkanki łącznej, na obrzeżach której lokalizują się komórki nowotworowe (przypomina wyglądem prymitywny kłębuszek nerkowy).
- Skupiska hialiny (szkliwienia), w obrębie których wykrywamy α_1 -antyrypsynę i α -fetoproteinę (AFP)

Kosmówczak

Makroskopowo

- Niewielki, miękki guz z ogniskami krwotocznymi i martwicą.
- Ognisko pierwotne może ulec samodestrukcji i wtedy jedynie przerzuty świadczą o chorobie.

Mikroskopowo

Ławice wymieszanych dwóch rodzajów komórek różnicujących się do:

- cytotrofoblastu – małe i prostokątne
- syncytiotrofoblastu – olbrzymie, kwasochłonne, o ciemnych pleomorficznych jądrach, formując „czapeczki” przykrywające komórki cytotrofoblastu

Potworniak

Guzy germinalne, w których budowie wyróżnia się komórki i tkanki wywodzące się ze wszystkich trzech listków zarodkowych. Występują u mężczyzn w każdym wieku.

Potworniak dojrzały

Zbudowany z mieszaniny dobrze zróżnicowanych i dojrzałych komórek i tkanek. Jego odmianę stanowi **torbiel skórzasta**, która w przeciwieństwie do jajnika, w jądrach jest rzadkością.

Potworniaki u dzieci zwykle są nowotworami czystymi (jednorodnymi) i łagodnymi. U dorosłych natomiast częściej są elementem guzów germinalnych mieszanych (niejednorodnych) i traktowane są jako złośliwe.

Potworniak niedojrzały

Złośliwy nowotwór germinalny, złożony z niedojrzałych, prymitywnych komórek i tkanek.

Przebieg kliniczny

Najczęstszym objawem nowotworu germinalnego jest **niebolesne powiększenie jądra**. Biopsja nowotworu jądra wiąże się z ryzykiem jego rozsiewu, więc do badania hist-pat należy usunąć całe jądro. Niektóre, zwłaszcza nie nasieniaki, mogą być niewyczuwalne w badaniu przedmiotowym.

Rokowanie zależy głównie od typu nowotworu jądra:

- **Nasieniaki** – dobrze rokują, późno przerzutują i długo są ograniczone wyłącznie do jądra
- **Nienasieniaki** – rokują gorzej, szybko przerzutują drogą krwi i limfy (szczególnie do płuc, wątroby i węzłów chłonnych), słabiej niż nasieniaki odpowiadają na chemioterapię

W badaniu immunohistochemicznym nasieniaki mogą wykazywać ekspresję CD117+ oraz PLAP+.

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Markery nowotworowe

- Gonadotropina kosmówkowa (hCG)
- α-fetoproteina (AFP)
- dehydrogenaza mleczanowa (LDH) – koreluje z masą guza
- α₁-antyrypsyna – nie występuje we krwi, lecz w skupiskach hialiny w YST

Nowotwór	Typowy wiek	Morfologia	Markery
Nasieniak	40-50	Płachty jednakowych wielokątnych komórek o przejrzystej cytoplazmie (monomorfizm komórkowy). Naciek limfocytowy podścieliska.	hCG (10%)
Rak zarodkowy	20-30	Niskoróżnicowane polimorficzne komórki, które formują lite pola lub prymitywne struktury gruczołowe. Rozległe ogniska martwicy. W większości przypadków obecne komponenty YST, potworniaka i kosmówczaka (guz mieszany).	–
YST	3	Niskoróżnicowane komórki sześciennie lub walcowate przypominające komórki śródblonka. Ciąłka Schillera-Duvala.	AFP
Kosmówczak	20-30	Elementy cyto- i syncytiotrofoblastu bez tworzenia kosmków	hCG
Potworniak	–	Tkanki wywodzące się z trzech listków zarodkowych o różnym stopniu zróżnicowania.	–
Guz mieszany	15-30	Zależne od składowych, częste elementy potworniaka, raka zarodkowego, kosmówczaka i YST.	hCG i AFP

STUDENCIE! ODŁÓŻ SKRYPT I... WEŹ SPRAWY W SWOJE RĘCE!

1.



Badaj się raz na miesiąc, najlepiej po ciepłej kąpieli, gdy mięśnie moszny są rozluźnione.

4.



Zapoznaj się z budową swoich jąder. W szczególności z powrózkiem nasiennym i najądrzem.

2.



Złap jedno jądro przy pomocy obu dłońi.

5.



Szukaj zgrubień oraz zmian w wyglądzie. To normalne, że jedno jądro jest większe.

3.



Sprawdź jądro delikatnie obracając je pomiędzy kciukiem a pozostałymi palcami. Powinno ono być gładkie. Podczas badania nie powinieneś odczuwać bólu.

18.7 Zapalenie gruczołu krokowego

Etiologia

- **Ostre lub przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego** (4-10%) – wywołane przez te same drobnoustroje, co inne rodzaje infekcji dróg moczowych (*E.coli*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*).
- **Przewlekłe niebakteryjne zapalenie gruczołu krokowego** lub zespół przewlekłego bólu miednicy (90-95%) – nie udaje się wykryć żadnego uropatogenu, mimo istnienia objawów miejscowych.
- **Bezobjawowe zapalenie gruczołu krokowego** – związane z przypadkowym wykryciem leukocytów w wydzielinie z prostaty, bez obecności uropatogenów.
- **Ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego** – spowodowane:
 - wlewami dopęcherzowymi zawierającymi prątki w terapii raka pęcherza moczowego,
 - grzybami u osób z obniżoną odpornością,
 - reakcją na wydzielinę z uszkodzonych przewodów i gruczołów stercza,
 - zabiegami operacyjnymi na gruczole krokowym.

Morfologia

- **Ostre zapalenie stercza** – jest zapaleniem ropnym. Widoczny jest obrzęk, przekrwienie oraz nacieki neutrofilowe gruczołu. Mogą tworzyć się ropnie i pola martwicy. Może powstać blizna.
- **Przewlekłe zapalenie stercza** – niezależnie od etiologii widoczne nacieki złożone z limfocytów, plazmocytów, makrofagów i granulocytów.

Objawy kliniczne

- ✓ Ostrego zapalenia stercza – gorączka, dreszcze i objawy dyzuryczne. Przy badaniu *per rectum* prosta jest tkliwa i obrzęknięta.
- ✓ Przewlekłego zapalenia stercza – nawracające infekcje dróg moczowych, ból dolnej części pleców, zaburzenia oddawania moczu, dyskomfort w okolicy nadlonowej

Następstwem zapalenia gruczołu krokowego może być posocznica, bliznowacenie gruczołu oraz przejście stanu zapalnego w postać przewlekłą.

18.8 Łagodny rozrost guzkowy gruczołu krokowego (BPH)

Bardzo częsta choroba mężczyzn po 50 roku życia. Polega na powiększeniu stercza, z następczym utrudnieniem oddawania moczu. Powiększenie gruczołu jest spowodowane rozrostem komórek nabłonkowych i podścieliska pod postacią guzików, głównie w **strefie przejściowej (okołocewkowej)**.

Patogeneza

Główną rolę w patogenezie rozrostu stercza odgrywa **dihydrotestosteron (DHT)**, który jest syntezowany głównie w komórkach podścieliska z krążącego testosteronu przy udziale enzymu 5α-reduktazy typu 2. DHT i testosteron łączą się z receptorami jądrowymi komórek podścieliska lub nabłonkowych, pobudzając syntezę czynników wzrostu. Te z kolei stymulują proliferację komórek zrębu i nabłonkowych.

Morfologia

Makroskopowo łagodny rozrost stercza występuje prawie zawsze w **wewnętrznej strefie przejściowej (okołocewkowej)**. Gruczoł krokowy jest powiększony, zwykle waży do 100 gramów i zawiera liczne drobne guzki uwypuklające się ponad powierzchnię przekroju. Guzki są lite lub torbielowato poszerzone. Dochodzi do zwężenia światła cewki moczowej.

Mikroskopowo stwierdza się proliferację gruczołów i włóknisto-mięśniowego podścieliska. Tworzą się **guzki rozrostowe**. Gruczoły wyścielone są wysokim nabłonkiem walcowatym oraz spłaszczoną warstwą komórek podstawnych. W świetle gruczołów stwierdza się zagięszczoną wydzieliną białkową tworzącą **ciążka amyloidowe**.

18. Patologia układu rozrodczego męskiego

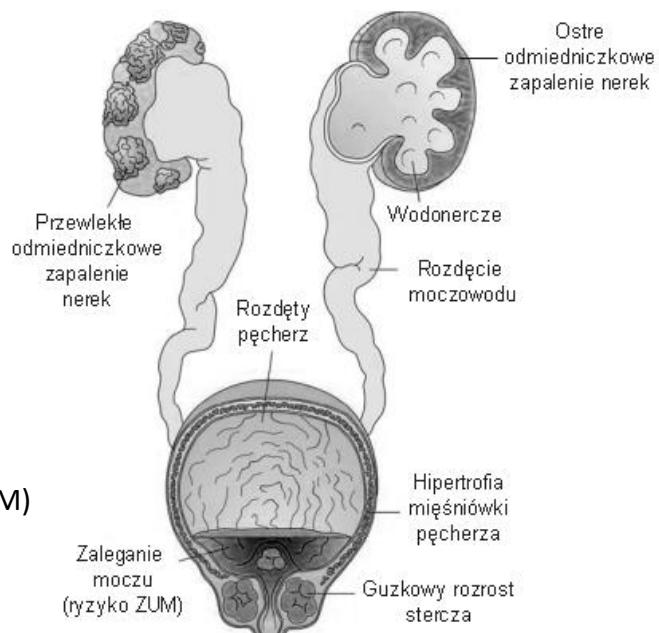
Objawy kliniczne

- Podpęcherzowe utrudnienie odpływu moczu
 - trudność inicjacji wypływu moczu
 - przerywany strumień podczas mikcji
- Nagłe uczucie parcia na pęcherz
- Częstomocz i nykturia
- Zwężenie cewki moczowej

Następstwa guzkowego rozrostu stercza

Związane są głównie z zastojem moczu:

- Zaleganie moczu w pęcherzu
- Zwiększone ryzyko zapaleń układu moczowego (ZUM)
- Rozdęcie pęcherza, moczowodu
- Wodonercze
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek



Rozrost guzkowy **NIE STANOWI** zmiany przedrakowej dla gruczolakoraka stercza.

18.9 Rak gruczołu krokowego

W ponad 95% przypadków jest **gruczolakorakiem**, który rozwija się w części obwodowej stercza (patrz rysunek poniżej), zwykle w jego tylnej części, dlatego łatwo może być wykryty badaniem *per rectum*.

Występuje głównie po 50 roku życia. **Stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy mężczyzn**, jednakże większość mężczyzn umiera „z” rakiem stercza, niż „na” raka stercza. Zmianą przednowotworową raka stercza jest **wewnętrznobłonkowa neoplasja sterczowa (PIN)**, którą dzielimy na *low grade (LGPIN)* oraz *high grade (HGPIN)*.

Patogeneza

Wpływ na rozwój raka stercza mają:

Czynniki hormonalne

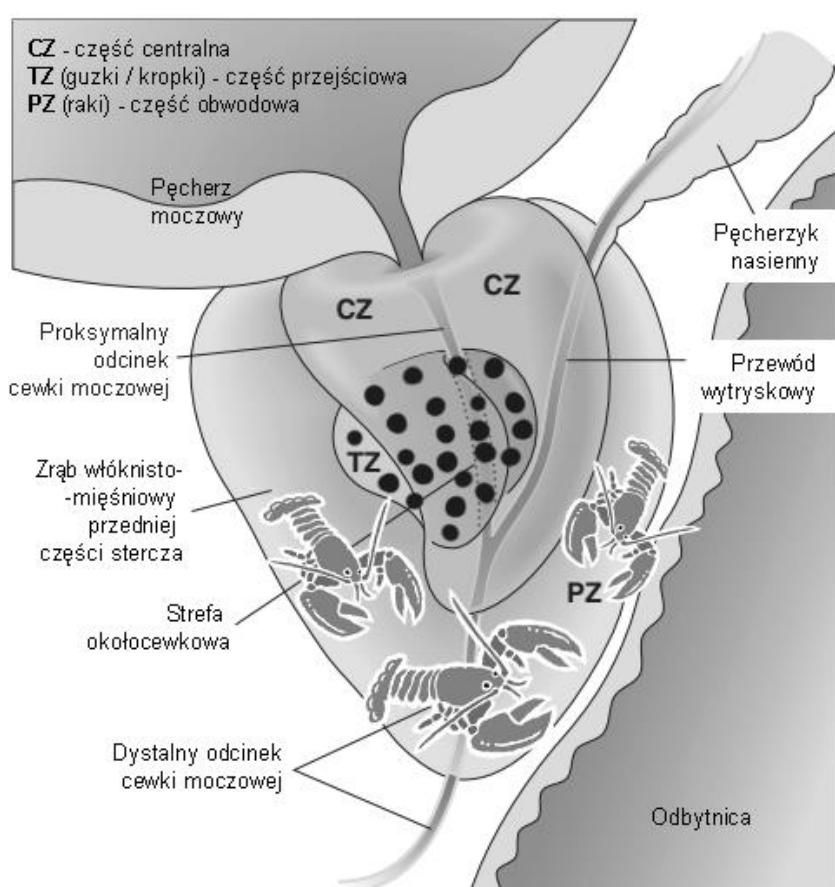
- Androgeny

Czynniki genetyczne

- Rak stercza u krewnych I stopnia
- Nabycie mutacje somatyczne
 - Fusja genów **TMRSS2** i **ETS**
 - Inaktywacja genu **PTEN**

Czynniki środowiskowe

- Rasa czarna
- Wiek >50 lat (głównie 65-75 lat)
- Dieta bogatoluszcza
- Strefa geograficzna
- Otyłość
- Nadmierne spożywanie alkoholu
- Nadmierna ekspozycja na kadm



Morfologia

Makroskopowo większość ognisk raka stercza jest niedostrzegalna gołym okiem. Bardziej zaawansowane zmiany mają charakter litych, spoistych szarobiaławych nacieków o nieostrych granicach. Najczęściej lokalizuje się w **obwodowej części stercza**.

Mikroskopowo

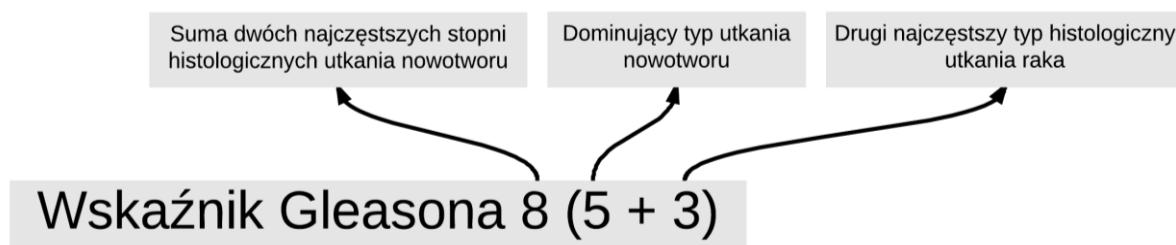
- Komórki rakowe tworzą nieregularne struktury gruczołowe, wyścielone pojedynczą warstwą sześciennych lub niskich walcowatych komórek pozbawionych błony podstawnnej (prawidłowe gruczoły zbudowane są z podwójnej warstwy komórek z błoną podstawną).
- Struktury gruczołowe są stłoczone, pozbawione rozgałęzień i brodawkowatych wpukleń.
- Polimorficzne komórki z powiększonymi jądrami i licznymi, wyraźnymi jąderkami.
- Cytoplazma komórek rakowych jest obfita, od bladojasnej po ciemnoróżową i zawiera wodniczki.
- Niski indeks mitotyczny.

Grading gruczolakoraaka stercza (skala Gleasona)

Bierze pod uwagę stopień architektonicznego zróżnicowania raka, który zależy od:

- morfologicznego obrazu cewek,
- granicy guza z otoczeniem,
- stopnia naciekania podścieliska.

W systemie wyróżnia się 5 stopni złośliwości, **stopień 1** oznacza bardzo dobrze zróżnicowanego raka, a **stopień 5** raka anaplastycznego, który nie tworzy cewek i nacieka podścielisko. Ponieważ utkanie histologiczne większości raków stercza jest heterogenne, ocenie podlegają dwa przeważające typy histoarchitektoniczne nowotworu. Wartości obu stopni sumujemy i otrzymujemy wskaźnik Gleasona. Należy pamiętać, że ważna jest kolejność cyfr, np. wskaźnik Gleason 8 (3 + 5) ma lepsze rokowanie, niż wskaźnik podany w przykładzie poniżej.



18. Patologia układu rozrodczego męskiego

Przebieg kliniczny

Rak stercza rzadko daje objawy dyzuryczne. Jego rozpoznanie stawia się najczęściej za pomocą **biopsji gruboigłowej**. Rak szerzy się przez:

- bezpośredni naciek tkanek otaczających – np. nacieka pęcherzyki nasienne, szyje pęcherza, część sterczową cewki moczowej lub śródpułkowe odcinki moczowodów
- droga naczyń krwionośnych i chłonnych – przerzuca do:
 - węzłów chłonnych
 - **kości – przerzuty osteoblastyczne** (przerzuty nowotworów zwykle są osteoklastyczne)
 - odcinek lędźwiowy kręgosłupa, kości udowe, miednica, żebra, mostek
 - płuc

Ocena stadium zaawansowania opiera się na badaniu *per rectum*, USG, TK i biopsji gruboigłowej.

Klasyfikacja TNM jest dość skomplikowana i dlatego częściej używa się zmodyfikowanej, czterostopniowej **klasyfikacji Whitmore'a**.

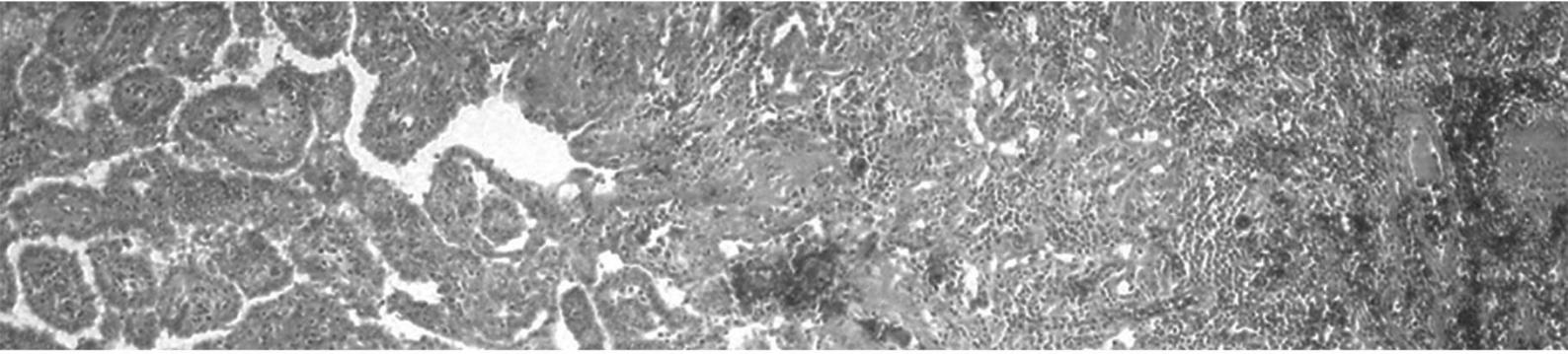
Skala Whitmore'a (staging gruczolakoraka stercza)	
A	Zmiana mikroskopowa, ograniczona do stercza
B	Guz palpacyjny, ograniczony do stercza
C	Guz nacieka torebkę i tkanki sąsiadujące
D	Obecność przerzutów

Markery nowotworowe

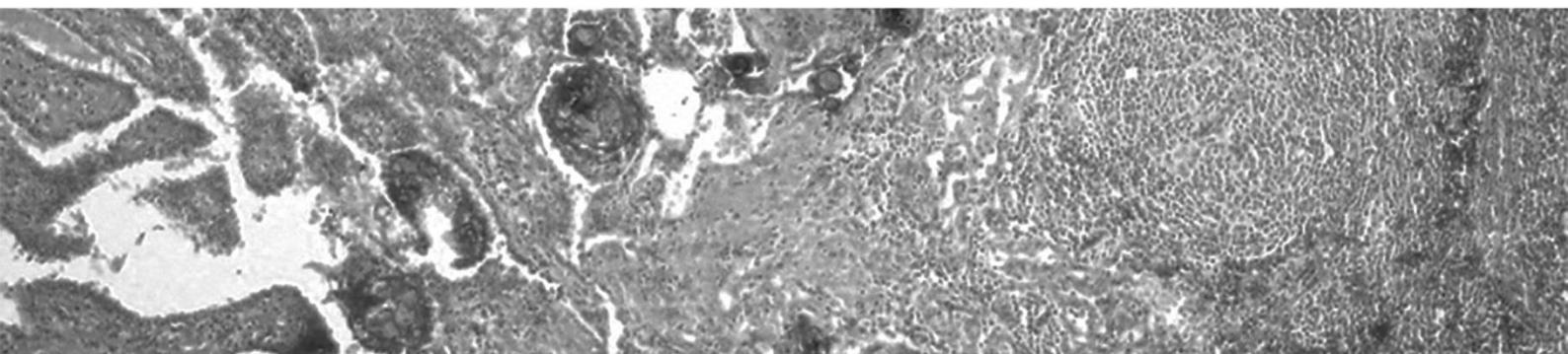
Rak stercza cechuje się podwyższeniem **PSA** i **PSAP** (antygenów swoistych dla stercza). Oznaczenie tych związków z krwi może służyć jako badanie przesiewowe raka stercza. Do badań immunohistochemicznych raka stercza używamy cytokeratyny lub p63.

Podsumowanie nowotworów piersi oraz układu rozrodczego żeńskiego i męskiego

Nowotwór	Podłoże genetyczne	Zmiana prekursorowa	Staging (stag.) / grading (grad.)	Marker		
Rak piersi	HER2/NEU, RAS, MYC, TP53, BRCA 1 i 2	Atypowa hiperplazja przewodowa, LCIS, DCIS	Grading Blooma-Richardsona	–		
Rak sromu	HPV +	–	VIN	FIGO		
	HPV –		Liszaj twardzinowy			
Rak pochwy	Płaskonabłonkowy	–	ValIN	FIGO		
	Gruczolakorak		Gruczolistość pochwy			
Rak płaskonabłonkowy szyjki macicy	LKB1, TP63, RB	CIN/SIL	FIGO	–		
Rak trzonu macicy	Endometrialny	TP53	Atypowa hiperplazja endometrium	FIGO		
	Surowiczy	PTEN	Zanik endometrium			
Rak nabłonkowy jajnika	Surowicze	KRAS, BRAF, ERBB2	–	CA125		
	Śluzowe	PTEN				
	Endometrialne					
Kosmówczak złośliwy	–	Zaśniad kompletny	–	βhCG		
Rak prącia	–	Choroba Bowena Erytoplazja Queyrata	–	–		
Nowotwory jądra	Nasieniak	Mutacje w obrębie krótkiego ramienia 12 chromosomu	IGCN	βhCG		
	YSC		IGCN, nasieniak			
	Kosmówczak		AFP i AAT			
	Guz mieszany		βhCG			
Rak prostaty	TMPRSS2-ETS, PTEN	HGPIN	Stag. Whitmore'a Grad. Gleasona	PSA, PSAP		



PATOLOGIA UKŁADU DOKREWNEGO



SŁOWNICZEK

PATOLOGIA GRUCZOŁÓW DOKREWNYCH		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Diabetes insipidus		moczówka prosta
Hypopituitarismus		niedoczynność przedniego pąta przysadki
Panhypopituitarismus		niewydolność p. p. przysadki w zakresie wydzielania wszystkich hormonów
Panhypopituitarismus post partum (necrosis hypophysis post partum)		ostra poporodowa niewydolność p. p. przysadki (poporodowa martwica przysadki, zespół Sheehana)
Panhypopituitarismus chronicus		przewlekła niewydolność przedniego pąta przysadki (choroba Glińskiego-Simmonda)
Nanosmia pituitaria		karłowatość przysadkowa
Dystrophia adiposogenitalis		dystrofia tłuszczowo-płciowa (zespół Babińskiego-Fröhlicha)
Infarctus haemorrhagicus hypophysis		zawał krwotoczny przysadki
Hyperpituitarismus		nadczynność przysadki
Adenoma hypophysis		gruczolak przysadki
Microadenoma hypophysis		mikrogruczolak przysadki
Macroadenoma hypophysis		makrogruczolak przysadki
Adenoma atypicum h.		gruczolak atypowy przysadki
Adenoma eosinophilicum h.		gruczolak kwasochłonny przysadki
Adenoma basophilicum h.		gruczolak zasadochłonny przysadki
Adenoma chromophobicum h.		gruczolak barwnikooporny przysadki
Adenoma lactotropicum (prolactinoma) hypophysis Galactorrhoea		gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę mleketok
Adenoma somatotropicum hypophysis		gruczolak przysadki wydzielający hormon wzrostu
Gigantismus		gigantyzm (wzrost olbrzymi)
Acromegalia		akromegalia
Splanchnomegalia		powiększenie narządów jamy brzusznej
Adenoma corticotropicum hypophysis		gruczolak przysadki wydzielający ACTH
Syndroma (morbus) Cushing		zespół (choroba) Cushinga
Adenoma gonadotropicum hypophysis		gruczolak przysadki
Adenoma thyreotropicum hypophysis		gruczolak przysadki wydzielający TSH
Carcinoma hypophysis		rak przysadki
Pineocytoma		szyszyniak
Pineoblastoma		szyszyniak zarodkowy
Hyperthyreosis, hyperthyroidismus thyreotoxicosis		nadczynność tarczycy
Hypothyreosis, hypothyroidismus		niedoczynność tarczycy
Hypothyreosis congenita		niedoczynność t. wrodzona
Hypothyreosis acquisita		niedoczynność tarczycy nabyta

19. Patologia układu dokrewnego

Hypothyreosis primaria	niedoczynność t. pierwotna
Hypothyreosis secundaria	niedoczynność tarczycy wtórna
Cretinismus	kretynizm
Myxoedema	obrzek śluzowy
Struma	wole, powiększenie tarczycy
S. neutralis (s. non toxica) / struma hypothyroidea	wole obojętne/wole niedoczynne
Struma endemica	wole endemiczne
Struma sporadica	wole sporadyczne
Struma parenchymatosa non toxica/hypothyroidea	wole obojętne/niedoczynne mięąszowe
Struma congenita	wole wrodzone
S. simplex (iuvenilis)	wole proste (młodzieńcze)
Struma colloides	wole koloidowe
S. postmedicamentosa	wole polekowe
Struma nodosa non toxica	wole obojętne guzkowe
Struma toxica	wole nadczynne
Struma parenchymatosa toxica	wole nadczynne mięąszowe (choroba Gravesa-Basedowa)
Struma nodosa toxica	wole nadczynne guzkowe
Struma aberrans	wole odszczepione
Thyroiditis	zapalenie tarczycy
Thyroiditis acuta (infectiosa)	ostre (zakaźne) z. tarczycy
Thyroiditis chronica lymphocytica	przewlekłe limfocytowe z. tarczycy (z. t. Hashimoto)
Th. subacuta lymphocytica	podostre limfocytowe z. t.
Thyroiditis (subacuta) granulomatosa	(podostre) ziarniniakowe z. t. (z. t. de Quervaina)
Thyroiditis chronica fibrosa (thyroiditis sclerosans, struma lignosa)	przewlekłe włóknijące z. t. (zapalenie tarczycy Riedla, wole drewnowate)
Adenoma folliculare glandulae thyroideae	gruczolak pęcherzykowy tarczycy
A. folliculare oncocyticum glandulae thyroideae	typ onkocytarny gruczolaka pęcherzykowego tarczycy
Carcinoma papillare glandulae th.	rak brodawkowaty tarczycy
Carcinoma folliculare g. th.	rak pęcherzykowy tarczycy
Carcinoma male differentiatum glandulae thyroideae	rak nisko zróżnicowany tarczycy
Carcinoma indifferuntiatum (anaplasticum) glandulae th.	rak niezróżnicowany tarczycy
Carcinoma medullare glandulae th.	rak rdzeniasty tarczycy
Hypoparathyreosis, hypoparathyroidismus	niedoczynność przytarczyc
Tetania	tężyczka
Hyperparathyreosis, hyperparathyroidismus	nadczynność przytarczyc
Hyperparathyreosis primaria	pierwotna nadczynność p.
Adenoma glandulae parathyroideae	gruczolak przytarczycy
Carcinoma g. p.	rak przytarczycy
Osteitis fibrosa cystica (osteodystrophia fibrosa cistica generalisata, osteodystrophia parathyroidea)	zmiany kostne w pierwotnej nadczynności p. (uogólniona dystrofia włóknisto- torbielowa kości, choroba von Recklinghausena kości)

19. Patologia układu dokrewnego

Hyperplasia glandularum parathyroidearum	rozrost przytarczyc
Nephrolithiasis	kamica nerkowa
Calcificatio metastatica	wapnienie przerzutowe
Nephrocalcinosis	w. przerzutowe w nerkach
Hyperparathyreosis secundaria	wtórna nadczynność p.
Osteodystrophia renalis	nerkowa dystrofia kości
Hyperparathyreosis tertaria	trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc
Diabetes mellitus	cukrzyca
Macroangiopathia diabetica	makroangiopatia cukrzycowa
Microangiopathia diabetica	mikroangiopatia cukrzycowa
Nephropathia diabetica	nefropatia cukrzycowa
Glomerulosclerosis intercapillaris diabetica	Międzywłośniczkowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (zespół Kimmelstiel'a-Wilsona)
Pyelonephritis	odmiedniczkowe zap. nerek
Necrosis papillarum renalium	martwica brodawek nerkowych
Retinopathia diabetica	retinopatia cukrzycowa
Neuropathia diabetica	neuropatia cukrzycowa
Foetopathia diabetica	fetopatia cukrzycowa
Tumor neuroendocrinicus pancreatis	guz neuroendokrynnny (NET) trzustki
Insuloma (nesidioma)	wyspiak, nowotwór z komórek wysp trzustkowych
Insulinoma	NET trzustki wydzielający insuline
Gastrinoma	NET trzustki wydzielający gastrynę
Syndroma Zollinger-Ellison	zespół Zollingera-Ellisona
Glucagonoma	NET trzustki wydzielający glukagon
Hypocorticoidismus, hypoadrenocorticalismus	niedoczynność kory nadnerczy
Hypocorticoidismus primarius	pierwotna niedoczynność k. n.
H. primarius acutus	pierwotna ostra niewydolność kory nadnerczy
Necrosis haemorrhagica corticis glandularum suprarenalium	martwica krvotoczna kory nadnerczy (zespół Waterhouse'a-Friderichsena)
H. primarius chronicus (melasma suprarenale)	pierwotna przewlekła niedoczynność kory nadnerczy (cisawica, choroba Addisona)
Hypocorticoidismus secundarius	wtórna niedoczynność kory n.
Hypercorticoidismus, hyperadrenocorticalismus	nadczynność kory nadnerczy
Hypercorticoidismus primarius	pierwotna nadczynność kory n.
Adenoma corticis glandulae suprarenalis	gruczolak kory nadnerczy
Carcinoma corticis glandulae suprarenalis	rak kory nadnerczy
Hyperc. secundarius	wtórna nadczynność kory n.
Hypercortisolaemia	Hiperkortyzolemia (zespół Cushinga)
Hirsutismus	nadmierne owłosienie typu męskiego u kobiet

19. Patologia układu dokrewnego

Striae distensae	rozstępy skórne
Hyperaldosteronismus	hiperaldosteronizm
Hyperaldosteronismus primarius	hiperaldosteronizm pierwotny (zespół Conna)
Syndroma adreno-genitale	zespół nadnerczowo-płciowy
Paraganglioma	przyzwojak
Phaeochromocytoma	barwiak, guz chromochłonny
Neuroblastoma	nerwiak zarodkowy
Ganglioneuroblastoma	nerwiak zarodkowy zwojowy
Ganglioneuroma	nerwiak zwojowy
Neoplasia endocrinica multiplex	mnoga gruczolakowatość wewnatrzwydzielnicza

19.1 Nadczynność i niedoczynność przysadki

Nadczynność przysadki

Zespół objawów klinicznych spowodowanych nadmiarem jednego lub kilku hormonów przysadki.

Przyczyny

- aktywne hormonalnie gruczolaki przedniego płyta przysadki – najczęściej
- przerost (hiperplazja) przysadki
- rak przedniego płyta przysadki
- ektopowe wydzielanie hormonów przysadki
- zaburzenia działalności podwzgórza

Obraz kliniczny

Zależy od rodzaju hormonu, który jest w nadmiarze. Ponieważ nadczynność przysadki najczęściej jest spowodowana aktywnym hormonalnie guzem gruczołu, jej objawy zostały *podane w punkcie 19.2*.

Niedoczynność przysadki

Zespół objawów klinicznych spowodowanych niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadki.

Przyczyny

- Nieczynne hormonalnie gruczolaki przysadki
- Martwica niedokrwienienna przysadki
 - **zespół Sheehana** (martwica poporodowa przedniego płyta przysadki) – podczas ciąży znacznie powiększa się przedni płyta przysadki, głównie w wyniku przerostu i rozrostu komórek wydzielających prolaktynę. Temu powiększeniu nie towarzyszy jednak zwiększenie ilości dostarczanej krwi do przysadki z niskociśnieniowego układu żył wrotnych. W takim stanie gruczoł jest szczególnie narażony na urazy niedokrwienne.
 - rozsiane wykrzepianie wewnętrzne (DIC)
 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
 - podwyższone ciśnienie śródczaszkowe
- Uszkodzenie jatrogenne (podczas leczenia chirurgicznego lub radioterapii) oraz urazy przysadki
- Zmiany zapalne i naciekowe – sarkoidoza, gruźlica, kiła, zapalenie mózgu, zapalenie opon MR, nacieki i przerzuty nowotworowe do przysadki

Obraz kliniczny

Zależy od wieku, w którym wystąpiła niedoczynność, etiologii i czasu trwania choroby oraz zakresu niedoborów hormonalnych. Nieczynny guz przysadki może powodować też **objaw „efektu masy”**, który został opisany w *punkcie 19.2*.

Niedobór	Objawy
GH	Karłowatość przysadkowa (u dzieci), zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, hipoglikemia, hiperlipidemia
ACTH	Niedoczynność kory nadnerczy – hipotensja ortostatyczna, zasłabnięcia, nudności, wymioty, chudnięcie, podwyższona temperatura ciała, zmniejszona pigmentacja skóry, hipoglikemia
TSH	Wtórna niedoczynność tarczycy
LH i FSH	Brak miesiączki, impotencja, osłabione libido, zanik trzeciorządowych cech płciowych
PRL	Brak laktacji po porodzie
MSH	Bladość skóry

19.2 Gruczolaki przedniego płata przysadki

Najczęstsze nowotwory przysadki (gruczolakoraki są bardzo rzadkie). Klasyfikujemy je ze względu na:

- **Czynność hormonalną guza**
 - Czynne hormonalnie – wydzielają hormon/-y w nadmiarze i powodują tego objawy.
 - Nieczynne hormonalnie – hormon wytwarzany w ilościach odpowiednich, małych lub nie jest wytwarzany w ogóle, co nie daje objawów jego nadmiaru.
- **Rodzaj wytwarzanego hormonu przez komórki nowotworowe**
- **Wielkość (średnicę) guza**
 - Mikrogruczolak (<1 cm)
 - Makrogruczolak (>1 cm)
- **Etiologię**
 - Gruczolaki sporadyczne / gruczolaki rodzinne
- **Obraz mikroskopowy**
 - Kwasochłonne / zasadochłonne / barwnikooporne
 - Bogatoziarniste / skąpoziarniste

Typ gruczolaka		Hormon
Gruczolak kwasochłonny	Somatotropowy	GH
	Prolaktynowy	Prolaktyna
	Mammosomatotropowy	GH i prolaktyna
Gruczolak zasadochłonny	Kortykotropowy	ACTH i inne peptydy związane z POMC
	Tyreotropowy	TSH
	Gonadotropowy	LH i FSH
Gruczolak barwnikooporny		Zwykle nieczynne hormonalnie

Patogeneza

- Mutacja GNAS1 – prowadzi do nadmiernej aktywacji podjednostki α białka Gs, zmniejszenia aktywności GTP-azy, nieprzerwanego wytwarzania cAMP i niekontrolowanej proliferacji komórek
- Mutacje genów odpowiedzialnych za formy rodzinne:
 - MEN1 – **zespół mnogiej gruczolakowatości wewnętrzno-wydzielniczej typu 1**
 - CDKN1B
 - PRKAR1A
 - AIP
- Mutacje TP53 – związane są ze skłonnością do bardziej agresywnego przebiegu

Morfologia

Makroskopowo

- Dobrze odgraniczone, miękkie zmiany, o różnych wielkościach:
 - Gruczolaki kwasochłonne i barwnikooporne są zwykle duże
 - Gruczolaki zasadochłonne są małe
- 30% gruczolaków nie ma torebki i nacieka sąsiadującą kość, opony MR i mózg
- W dużych gruczolakach obecne ogniska martwicze i krwotoczne
- Uciskają skrzyżowanie wzrokowe i okoliczne struktury, erodują siodło tureckie i przednie wyrostki klinowe, rozprzestrzeniają się do zatok: jamistej i klinowej

19. Patologia układu dokrewnego

Mikroskopowo

- **Monomorfizm komórkowy** – jednolite, wielokątne komórki ułożone w płaty, pasma lub układy brodawkowate
- **Galaretowate podścielisko** złożone z rozproszonej tkanki łącznej lub retikulinowej, **brak wyraźnego układu włókien retikulinowych**
- Jądra komórkowe jednolite lub pleomorficzne
- Niski indeks mitotyczny
- Zależnie od wydzielanych substancji kwaso-, zasadowonna lub barwnikooporna cytoplazma

Monomorfizm komórkowy i brak wyraźnej siateczki retikulinowej odróżnia gruczolaka od prawidłowego utkania przysadki.

Obraz kliniczny

Objawy guza przysadki są następstwem:

1. **Czynności hormonalnej guza**
2. „**Efektu masy**” guza – powodowane głównie przez makrogruczolaki. Zazwyczaj pacjenci zgłaszają **ból głowy**. Poprzez ekspansję guzy uciskają struktury sąsiadujące z siodłem tureckim, m.in.:
 - a. skrzyżowanie wzrokowe – dwuskroniowe ubytki w polu widzenia,
 - b. naciekażą na zatokę jamistą – znajdują się w niej gałęzie nn. czaszkowych: III, IV, V₁, V₂, VI
 - c. inne: objawy podwyższzonego ciśnienia wewnętrzczaszowego, wodogłowie, padaczka

Prolactinoma – gruczolak laktotropowy (wydzielający PRL)

Stanowi najczęstszą postać gruczolaka przysadki (40%), a zatem też najczęstszą przyczynę nadczynności przysadki. Ich wielkość waha się od mikrogruczolaków, po wielkie zmiany wywołujące efekt masy. Nawet niewielkie gruczolaki laktotropowe mogą powodować objawy kliniczne hiperprolaktynemię. Stężenie PRL koreluje z wielkością guza. **Hiperprolaktynemia objawia się:**

- ✓ **wtórnym brakiem miesiączki** – wskutek ↑PRL zahamowane zostaje pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyn (GnRH), co powoduje ↓ poziomu LH i FSH. Brak FSH nie pobudzi jajników do produkcji estradiolu, który stymuluje przerost i rozrost błony śluzowej macicy, poprzedzając wystąpienie krwawienia z dróg rodnych.
- ✓ **niepłodnością** – mechanizm ten sam, lecz brak FSH i LH zaburza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych.
- ✓ **ginekomastią**
- ✓ **mlekotokiem**
- ✓ **bolesnymi stosunkami płciowymi** – brak estradiolu powoduje zaburzenie pracy gruczołów śluzowych w obszarach pochwy, zatem jest tam nadmierna suchość wywołująca ból.
- ✓ **hirsutyzmem** – mimo braku estradiolu, kora nadnerczy cały czas produkuje pewne ilości androgenów. Dochodzi do ilościowej przewagi androgenów nad estrogenami i wynikających z tego zmian w owłosieniu ciała.
- ✓ **utrata libido**
- ✓ **otyłośćią**
- ✓ **miażdżycą**
- ✓ **osteopenią lub osteoporozą**
- ✓ **zaburzenia psychiczne** (lęk, depresje)

Zmiany chorobowe należy różnicować z innymi przyczynami hiperprolaktynemii, np.:

- ciążą, stresem, dietą wysokobiałkową – fizjologiczny wzrost PRL
- niewydolnością nerek – niedostateczne wydalanie PRL przez nerki
- niedoczynnością tarczycy – podwyższony poziom TRH stymuluje wydzielanie TSH jak i PRL
- uszkodzeniami podwzgórza
- leczeniem inhibitorami dopaminy (rezerpina)
- uciskiem na lejek przysadki (*stalk effect*)

19. Patologia układu dokrewnego

Gruczolak somatotropowy (wydzielający GH)

Drugi najczęstszy rodzaj czynnych gruczolaków przysadki (20%). Mogą wydzielać GH lub GH i PRL.

Ponieważ kliniczne objawy nadmiaru GH mogą być minimalne, gruczolaki te zwykle w momencie rozpoznania są całkiem duże. Mikroskopowo zbudowane są z komórek bogato- lub skąpoziarnistych.

Przedłużone wydzielanie GH stymuluje wątrobę do wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-1), co powoduje wiele objawów klinicznych:

- ✓ **gigantyzm** – występuje u dzieci, nadmierne działanie GH przed zamknięciem nasad kości długich
- ✓ **akromegalia** – występuje u dorosłych, GH działa po zakończeniu wzrostu
 - charakterystyczne rysy twarzy: prognatyzm (wystająca żuchwa), żeby rzadko rozstawione, duże wargi i język, gruby nos, pogrubiałe sklepienia czaszki
 - powiększenie narządów wewnętrznych (serca, wątroby, tarczycy), rąk, stóp
- ✓ inne: niewydolność serca, osteoporozą, nieprawidłowa tolerancja glukozy, zwydrodnienia stawów, nadciśnienie, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia potencji, ginekomastia, neuropatie

Gruczolak kortykotropowy (wytworzający ACTH)

Zwykle mikrogruczolaki (4-5 mm), barwy czerwone i miękkie. Rzadko występują u dzieci, najczęściej między 30 a 40 rokiem życia. Gruczolaki te barwią się w barwieniu **PAS**. Mogą być klinicznie nieme lub powodować **hiperkortyzolemię** objawiającą się klinicznie jako:

- ✓ **Zespół Cushinga** (*opisany w punkcie 19.12*).
- ✓ **Zespół Nelsona** – rozwój dużych i agresywnych gruczolaków kortykotropowych po chirurgicznym usunięciu kory nadnerczy, w celu leczenia zespołu Cushinga. Zespół wynika z utraty kontroli nadnerczowych kortykosteroidów na istniejącego wcześniej mikrogruczolaka kortykotropowego. Z powodu braku nadnerczy, nie rozwija się hiperkortyzolemia, może występować **efekt masy**.
- ✓ **Przebarwienia skóry** – POMC jest prekursorem zarówno ACTH jak również MSH.

Gruczolaki gonadotropowe (wydzielające LH i FSH)

Są trudne do rozpoznania, ponieważ wydzielają hormony nieskutecznie i zmiennie, a produkty wydzielania nie powodują charakterystycznych zespołów klinicznych. Zazwyczaj dominującym hormonem jest FSH. Na ogół wykrywane są, gdy guzy stają się duże i powodują objawy neurologiczne:

- ✓ nieprawidłowe lub podwójne widzenie
- ✓ bóle głowy
- ✓ udar przysadki

Gruczolaki tyreotropowe (wytworzające TSH)

Stanowią 1% wszystkich gruczolaków przysadki. Stanowią rzadko przyczynę **nadczynności tarczycy**.

Wszystkie czynne hormonalnie gruczolaki można wykryć za pomocą badań immunohistochemicznych:

- Prolaktynoma (40% gruczolaków przysadki) – wykrywanie PRL
- Somatotropinoma (20%) – wykrywanie GH i niekiedy PRL
- Gruczolak kortykotropowy (10%) – wykrywanie ACTH + barwienie PAS
- Gruczolak gonadotropowy – wspólna dla gonadotropin podjednostka α i podjednostki βFSH i βLH

Nieczynne hormonalne guzy przysadki

Obejmują guzy klinicznie nieme (np. gruczolaki gonadotropowe), jak i gruczolaki prawdziwie nieczynne hormonalnie (gruczolaki typu *null cell*). Stanowią 25% gruczolaków. Wywołują **efekt masy** i mogą być przyczyną **niedoczynności przysadki**.

Raki przysadki

Występują bardzo rzadko. Rozrastają się poza siodło tureckie i dają odległe przerzuty.

19.3 Choroby tylnego płyta przysadki mózgowej (zespoły tylnego płyta przysadki)

Moczówka prosta

Stan wzmożonej utraty wody (wskutek wydalania dużej objętości niezagęszczonego moczu) oraz kompensacyjnie zwiększonego pragnienia wywołany:

1. Niedoborem wazopresyny (ADH) – moczówka prosta centralna

a. Idiopatyczna (50%) – o nieznanej etiologii

- Ostatnie badania wskazują podłożę autoimmunologiczne (uszkodzenie neuronów jąder nadwzrokowych podwzgórza, które wytwarzają wazopresynę)

b. Objawowa

- Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej
- Urazy czaszkowo-mózgowe i operacje neurochirurgiczne
- Choroby zapalne opon MR i mózgu (sarkoidoza)

2. Uтратą wrażliwości kanalików nerkowych na wazopresynę – moczówka prosta nerkowa

Obraz kliniczny

- Wielomocz (poliuria) – nawet od 5 do 25 L/dobę
- Niemożność zagęszczania moczu (astenuria) – ciężar właściwy moczu <1,005
- Wzmożone pragnienie (polidypsja)
- Nocne oddawanie moczu (nykturia)
- Hipernatremia
- Odwodnienie

Zespół nadmiernego wydzielania ADH (SIADH / zespół Schwartza-Barttera)

Zespół objawów spowodowanych nadmierną ilością wazopresyny (ADH). Nadmiar ADH wywołuje wzmożoną retencję wody z normalnym wydalaniem Na^+ , czego skutkiem jest **hiponatremia, hipoosmolalność osocza i hiperosmolalność moczu**. Do przyczyn SIADH zaliczamy:

1. uszkodzenia mózgu (urazy, guzy, operacje, zapalenia)
2. nowotwory (szczególnie rak drobnokomórkowy płuc) – ektopowe wydzielanie ADH
3. prawokomorowa niewydolność serca
4. leki i narkotyki

Obraz kliniczny

- Objawy podmiotowe: apatia, ból głowy, nudności i wymioty, zaburzenia świadomości
- W ciężkich przypadkach: śpiączka, drgawki, zatrzymanie oddechu, śmierć
- Brak obrzęków obwodowych

Cecha	Moczówka prosta	SIADH
Stężenie ADH	↓ (centralna) / ↑ (nerkowa)	↑
Stężenie Na^+ w osoczu	↑	↓
Molalność osocza	↑	↓
Molalność moczu	↓	↑

19.4 Nadczynność i niedoczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc ze względu na przyczynę powstania dzieli się na:

- pierwotną (pierwszorzędową)
- wtórną (drugorzędową)
- trzeciorzędową

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP)

Jest spowodowana nadmiernym wydzielaniem PTH wskutek defektu komórek przytarczyc, które stają się niewrażliwe na supresywne działanie hiperkalcemii. Do przyczyn PNP należą:

- ✓ gruczolak przytarczyc (85%)
- ✓ pierwotna hiperplazja (guzkowa lub rozlana) przytarczyc (5-10%)
- ✓ rak przytarczyc (1%)
- ✓ uwarunkowania dziedziczne, np. **zespoły mnogiej gruczolakowości wewnętrzwydzielniczej MEN-1 i MEN-2A** lub rodzinna hiperkalciuria z hiperkalcemią.

Morfologia

Zmiany stwierdzane w nadczynności przytarczyc obejmują zmiany dotyczące przytarczyc (gruczolak, hiperplazja, rak) i zmiany dotyczące innych narządów, powstające w następstwie podwyższenia poziomu PTH.

1. Zmiany dotyczące przytarczyc

a. Gruczolak przytarczyc

Makroskopowo

- Obejmuje tylko jeden gruczoł przytarczyczny lub występuje ektopowo, np. w śródpiersiu
- Dobrze odgraniczony, miękki, brązowy guzek otoczony delikatną torebką łącznotkankową
- Pozostały miąższ jest uciśnięty i zanikowy
- Zanik drugiej, niezajętej chorobowo przytarczycy

Mikroskopowo

- Gruczolak zbudowany jest z dwóch rodzajów komórek:
 - wielobocznych **komórek głównych**, o centralnie położonym jądrze
 - gniazd większych **komórek oksyfilnych (kwasochłonnych)** o jasnej cytoplazmie
- **Atypia endokrynnna** – dziwaczne i pleomorficzne jądra komórkowe, nie stanowi cechy złośliwości
- W otoczeniu gruczolaka widoczny uciśnięty, atroficzny miąższ
- Brak tkanki tłuszczowej na terenie guza
- Niewielki indeks mitotyczny

b. Hiperplazja przytarczyc

Makroskopowo

- Zwykle obejmuje wiele przytarczyc, ale nie wszystkie muszą być powiększone

Mikroskopowo

- Rozlana lub guzkowa hiperplazja komórek głównych
- Rzadziej hiperplazja dotyczy komórek wodojasnych, o jasnej, obfitej cytoplazmie obładowanej glikogenem
- Niewielka ilość tłuszcza w podścielisku

c. Rak przytarczyc

Makroskopowo

- Zwykle obejmuje tylko jeden gruczoł przytarczyczny
- Szarobiały, nieregularny guz przekraczający niekiedy 10g wagi
- Nowotwór otacza zbita włóknista torebka

Mikroskopowo

- Jednolite komórki odróżniające się od prawidłowych komórek przytarczyc, układają się w struktury guzkowe lub bełeczkowe
- Nacieka okoliczne tkanki i daje przerzuty

19. Patologia układu dokrewnego

Niemogliwe jest rozpoznanie raka przytarczyc na podstawie cech cytologicznych. Tylko naciekanie okolicznych tkanek i obecność przerzutów są kryteriami rozpoznawczymi.

2. Zmiany morfologiczne w innych narządach

a. Zmiany w układzie kostnym

- Erozja kości – skutek zwiększonej aktywności osteoklastów.
- Przytarczycowa dystrofia kości – kora kości jest cienka, a szpic zawiera zwiększoną objętość tkanki włóknistej z towarzyszącymi ogniskami krwotocznymi i torbielami
- Guzy brunatne – zgrupowania aktywnych osteoklastów, komórek olbrzymich i pozostałości ognisk krwotocznych czasem tworzą masy

b. Zmiany w nerkach

hiperkalcemia przyczynia się do odkładania się złogów w przewodach moczowych (kamica nerkowa) oraz wapnienia miąższa nerki (wapnica nerek)

Objawy kliniczne

Pierwotna nadczynność przytarczyc występuje głównie u dorosłych z przewagą kobiet. Obraz kliniczny zależy od czasu trwania zwiększonego wydzielania PTH oraz od zmian biochemicznych.

- **Hiperkalcemia** – najczęstszy objaw. Należy ją różnicować z hiperkalcemią wystającą w zespołach paranowotworowych (odróżnia je stężenie PTH – jest wysokie w PNP, a przy nowotworach jest niskie). Hiperkalcemia może być przyczyną **wapnienia przerzutowego** w żołądku, płucach, miokardium i naczyniach krwionośnych.
- **Hipofosfatemia**
- **Kalciuria i fosfaturia**

Objawy przedmiotowe:

- **Zaburzenia kostne** – bóle kości, złamania kości, osteoporoza lub włóknisto-torbielowe zapalenie kości (zmiany typu *osteitis fibrosa cystica*)
- **Zaburzenia nerkowe** – kamica nerek, wielomocz, wtórna polidypsja
- **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe** – zaparcia, nudności, wrzody, OZT i kamienie żółciowe
- **Zmiany w OUN** – depresja, letarg, napady padaczki
- **Nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe** – osłabienie mięśniowe i hipotonii

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc jest **każde schorzenie z przewlekłym obniżeniem stężenia wapnia w surowicy**, ponieważ taki stan prowadzi do kompensacyjnego wzrostu aktywności przytarczyc.

Do jej przyczyn zaliczamy:

- Przewlekłą niewydolność nerek – najczęściej
- Niedobór wapnia w pożywieniu
- Biegunkę tłuszczową
- Niedobór witaminy D
- Hiperfosfatemię – nasila usuwanie wapnia z moczem

Morfologia

Makroskopowo

- Powiększenie rozmiaru gruczołów (nie jest koniecznie symetryczne)

Mikroskopowo

- Rozrost komórek głównych lub oksyfilnych rozmieszczonych w sposób rozlany lub wieloguzkowy
- Zmniejszenie liczby komórek tłuszczowych
- Wapnienie przerzutowe w wielu tkankach

Obraz kliniczny

Cechy kliniczne wtórnej nadczynności przytarczyc są zwykle zdominowane objawami przewlekłej niewydolności nerek. Nieprawidłowości w kościach (osteodystrofia nerkowa) i inne zmiany związane z nadmiarem PTH są na ogół mniej poważne niż w pierwotnej nadczynności przytarczyc. Stężenie wapnia w surowicy pozostaje bliskie prawidłowego, ponieważ kompensacyjny wzrost PTH podtrzymuje stężenie wapnia. Niekiedy wapnienie przerzutowe naczyń krwionośnych (wtórne do hiperfosfatemii) może skutkować niedokrwieniem uszkodzeniem skóry i innych narządów – stan ten nazywamy *calciphylaxis*.

Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc

Występuje u pacjentów z nieskutecznie lezoną wtórną nadczynnością przytarczyc, u których dochodzi do długotrwałej stymulacji komórek przytarczycznych do produkcji PTH oraz rozrostu przytarczyc.

Trzeciorzędowa nadczynność cechuje się **wystąpieniem hiperkalcemii w wyniku autonomicznego i nadmiernego wydzielania PTH** (mimo hiperkalcemii PTH jest ciągle wydzielane), najczęściej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub długotrwałe dializowanych.

Obraz kliniczny

- Objawy przewlekłej niewydolności nerek
- Zaawansowana osteodystrofia nerkowa
- Zespół hiperkalcemiczny
- Powikłania sercowo-naczyniowe (wapnienie przerzutowe zastawek, naczyń)
- Zwapnienia tkanek miękkich
- Upośledzenie odporności
- Uporczywy świad skóry

Niedoczynność przytarczyc

Występuje o wiele rzadziej niż nadczynność. Do głównych przyczyn niedoczynności należą:

- **Czynniki jatrogenne** – chirurgiczne usunięcie przytarczyc, po radioterapii, po leczeniu jodem
- **Wrodzony brak przytarczyc** – zespół DiGeorge'a
- **Autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc** – dziedziczny zespół niedoborów wielogrucołowych powstający w wyniku działania autoprzeciwciał skierowanych przeciwko liczny narządom dokrewnym. Współwystępuje z autoimmunologicznym zapaleniem nadnerczy i przewlekłym śluzówkowo-skórnym zakażeniem drożdżakowym.

Objawy kliniczne

Niedoczynność przytarczyc jest związana głównie z **hipokalcemią**, której głównymi objawami są:

- **Zaburzenia neurologiczne**: drętwienia, parestezje, bolesne kurcze mięśniowe, napady tężyczkowe, padaczka objawowa
- **Zaburzenia psychiczne**: niestabilność emocjonalna, stany lękowe, depresja
- **Zaburzenia neurologiczne**: płasawica, ruchy parkinsoidalne, podwyższone ciśnienie wewnętrzczaszkowe, zwapnienia zwojów mózgu
- **Zaburzenia oczne**: zwapnienia soczewki, zaćma
- **Zaburzenia sercowo-naczyniowe**: arytmia

19.5 Wole

Każde powiększenie tarczycy, bez względu na przyczynę, nazywane jest „**wolem**”.

Patogeneza

Powiększenie tarczycy, czyli wola, jest częstym objawem klinicznym choroby tarczycy.

1. Niewystarczająca produkcja hormonów tarczycy (najczęściej wskutek niedoboru jodu w diecie).
2. Kompensacyjny wzrost TSH w surowicy
3. Rozrost i przerost nabłonka komórek pęcherzykowych tarczycy
4. Powiększenie całego narządu (stopień powiększenia tarczycy zależy od wielkości i czasu trwania niedoboru hormonów)
5. Zwiększenie czynnej masy gruczołu może być wystarczające do przewyciężenia niedoboru hormonu i **zachowania eutyreozy**. Jeżeli choroba podstawowa jest dostatecznie ciężka (np. wrodzony defekt biosyntezy hormonów), odpowiedź kompensacyjna może nie wystarczyć do pokrycia niedoborów, co skutkuje powstaniem **wola niedoczynnego**.

Rodzaje

Wole dzielimy ze względu na:

A. Patogenezę

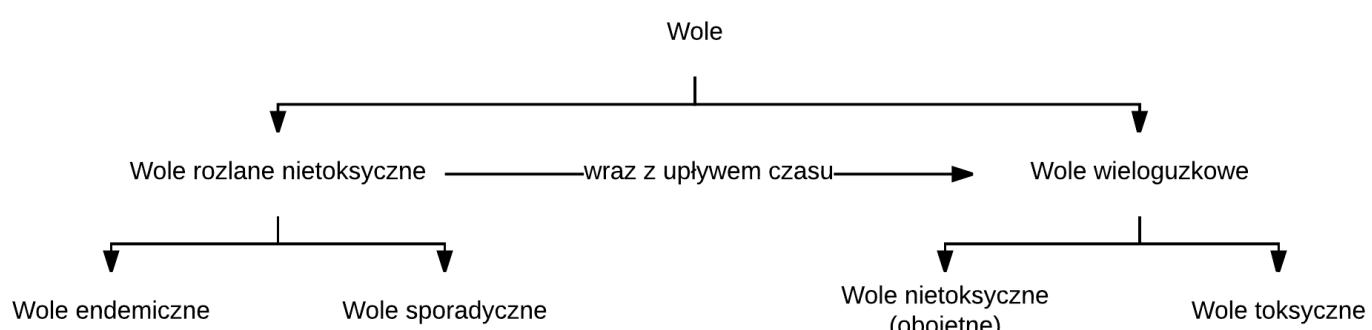
- a. Wole endemiczne – występują w rejonach, gdzie woda i pożywienie zawierają mało jodu (Himalaje, Andy). Określenie *endemiczne* jest używane w populacjach, w których przynajmniej u 10% ludności stwierdzona wola.
- b. Wole sporadyczne – rzadsze, niż endemiczne. Występują częściej u kobiet i osób w okresie pokwitania. Do przyczyn ich wystąpienia zaliczamy m.in.:
 - i. **Wzrost fizjologicznego zapotrzebowanie na T₄** (np. okres wzrostu)
 - ii. Spożywanie substancji zakłócających syntezę T₃ i T₄ (nadmiar wapnia, kapusta, brukselka, kalafior, rzepa)
 - iii. Wrodzony defekt enzymatyczny (wole dyshormonogenetyczne)
- c. Wole nowotworowe
- d. Wole zapalne
- e. Wole polekowe

B. Obraz makroskopowy (sposób powiększenia tarczycy):

- a. Wole rozlane (mięjszowe) – równomierne powiększenie całej tarczycy
- b. Wole guzkowe – powiększenie tarczycy idzie w parze z tworzeniem się guzka lub guzików

C. Aktywność hormonalną

- a. Wole toksyczne – powodują hipertyreozę (nadmiar hormonów tarczycy), mogą autonomicznie i niezależnie od sprzężenia zwrotnego produkować hormony tarczycy
- b. Wole obojętne (nietoksyczne) – wydzielanie hormonów tarczycy nie ulega większemu zaburzeniu (utrzymują eutyreozę)
- c. Wole niedoczynne – skutkują hipotyreozą (niedobór hormonów tarczycy)



19. Patologia układu dokrewnego

Etiologia

Przykładowymi stanami chorobowymi, w których występują wole są: (1) choroba Gravesa-Basedowa, (2) choroby podwzgórza, (3) niedobór lub (4) zwiększenie zapotrzebowania na jod, (5) nowotwory tarczycy, (6) zapalenia tarczycy, (7) sarkoidoza.

19.6 Tyreotoksykoza (nadczynność) i niedoczynność tarczycy

Nadczynność jak i niedoczynność tarczycy mogą być chorobami:

- **pierwotnymi** (wynikającymi z zaburzeń w obrębie tarczycy),
- **wtórnymi** (zaburzenia poza tarczycą, np. zaburzenie wydzielania TSH przez przysadkę).

Tyreotoksykoza

Zespół kliniczny rozwijający się w wyniku wzrostu stężenia hormonów tarczycy **niezależnie od ich źródła**.

Do jej przyczyn należą:

- **Nadczynność tarczycy** – stan nadmiernego wydzielania hormonów przez tarczycę, przekraczającego aktualne zapotrzebowanie tkankowe. Stanowi najczęstszą przyczynę tyreotoksykozy. Często te dwa pojęcia są mylone i używane zamiennie, a nadczynność tarczycy stanowi tylko jedną z postaci tyreotoksykozy(!). Nadczynność może być spowodowana przez:

Czynniki pierwotne	Czynniki wtórne
Choroba Gravesa-Basedowa – najczęściej Toksykne wole wieloguzkowe Nadczynny (toksykny) gruczolak tarczycy Nadczynność indukowana jodem	Gruczolak przysadki wydzielający TSH

- **Zapalenia tarczycy** – hormony tarczycy uwalniane są wskutek destrukcji pęcherzyków tarczycy
 - Podostre ziarniniakowe (de Quervaina) zapalenie tarczycy (bolesne)
 - Podostre limfocytowe zapalenie tarczycy (niebolesne)
- **Czynniki pozatarczycowe**
 - Ektopowe wydzielanie hormonów tarczycy (wole jajnikowe)
 - Ciąża trofoblastyczna, tyreotoksykoza ciążowa (hCG ma bardzo podobną strukturę do TSH)
 - Leki: preparaty hormonów tarczycy, amiodaron

Objawy kliniczne

1. **Objawy ogólne**: ubytek masy ciała (pomimo dobrego apetytu), osłabienie, nietolerancja ciepła
2. **Zmiany w układzie nerwowo-mięśniowym**: niepokój, drażliwość, pobudzenie psychoruchowe, trudność w skupieniu, bezsenność, drżenia rąk, wzmożenie odruchów ścięgnistych, chwiejność emocjonalna, osłabienie mięśni (miopatia tarczycowa)
3. **Zmiany oczne**: szeroko rozstawione oczy, wytrzeszcz, rzadkie mruganie, orbitopatia tarczycowa
4. **Zmiany skórne**: potliwość, skóra ciepła, różowa, wilgotna, cienkie i wypadające włosy, obrzek przedgoleniowy (w chorobie Gravesa-Basedowa)
5. **Objawy kardiologiczne**: kołatanie serca, tachykardia, nadciśnienie, niewydolność serca
6. **Objawy żołądkowo-jelitowe**: biegunki, powiększenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia wchłaniania
7. **Zmiany w układzie rozrodczym**: rzadkie miesiączki, zaburzone libido, ginekomastia
8. **Powiększenie obwodu szyi i efekt masy**
9. **Przełom tarczycowy** – zagrażający życiu stan załamania homeostazy ustroju spowodowany wystąpieniem ciężkiej nadczynności tarczycy, przebiegający z zaburzeniami świadomości, śpiączką, niewydolnością wielonarządową, wstrząsem i wysoką temperaturą.

Niedoczynność tarczycy

Zespół objawów spowodowany niedoborem hormonów tarczycy. Przyczyny niedoczynności tarczycy:

- **Pierwotne**

- Zaburzenia rozwojowe (dysgenesja tarczycy) lub mutacje w genach *PAX8*, *FOXE1*
- Dziedziczne defekty biosyntezy (bole dyshormonogenetyczne)
- Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, najczęściej zapalenie Hashimoto
- Niedobór jodu
- Wycięcie tarczycy, radioterapia, leki (lit, jodki, kwas p-aminosalicylowy, tyreostatyki)

- **Wtórne**

- Niewydolność przysadki
- Uszkodzenie podwzgórza

Objawy kliniczne

Kretynizm spowodowany jest niedoczynnością tarczycy u niemowląt i dzieci. Objawia się:

- nieprawidłowym rozwojem OUN i układu kostnego,
- opóźnieniem rozwoju,
- grubymi rysami twarzy,
- niskim wzrostem,
- wysuniętym językiem.

Obrzęk śluzakowy (choroba Gulla) występuje u starszych dzieci i dorosłych.

- **Objawy ogólne:** apatia, osłabienie, przyrost masy ciała, senność złe znoszenie niskich temperatur
- **Zmiany skórne:** obrzek śluzowy (akumulacja glikozaminoglikanów w skórze, tkance podskórnej i w trzewiach, z powstaniem twardego obrzęku), skóra zimna, matowa, szorstka, o zmniejszonej potliwości, włosy suche i łamliwe, pogrubienie rysów twarzy
- **Zmiany w układzie krążenia:** wysięki sercowe prowadzą do powiększenia serca, bradykardii, niewydolności serca, niskiego ciśnienia tętniczego
- **Zmiany w układzie krążenia:** niski, matowy głos, powiększenie języka, pogrubienie głosu
- **Zmiany w układzie pokarmowym:** osłabiona perystaltyka skutkuje zaparciami
- **Zmiany w układzie nerwowo-mięśniowym:** mononeuropatie, osłabienie siły mięśniowej, łatwa męczliwość, spowolnienie ruchów, osłabienie odruchów
- **Zmiany w układzie rozrodczym:** zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, poronienia
- **Zaburzenia psychiczne:** letarg, zaburzenia pamięci, niestabilność emocjonalna, otępienie

Niedoczynność tarczycy



Nadczynność tarczycy



19.7 Choroba Gravesa-Basedowa (ChGB)

Autoimmunologiczna choroba tarczycy, występująca częściej u kobiet, głównie między 20 a 40 rokiem życia. Jest jedną z przyczyn nadczynności tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa jest przykładem **II typu nadwrażliwości**.

Patogeneza

1. **Czynniki genetyczne**
 - a. Haplotyp HLA-DR3
 - b. Polimorfizm w genach kodujących hamujący receptor CTLA-4 limfocytów T oraz fosfatazy tyrozynowe (*PTPN22*)
2. **Zaburzenie tolerancji na autoantygeny tarczycowe**, szczególnie przeciwko receptorowi TSH (TSHR) – białko błony komórkowej tyreocytu. Autoprzeciwciała **anty-TSHR (TRAB)**, łącząc się z receptorami TSH obecnymi na błonie komórkowej tyreocytów, wywołują ich nadmierną oraz niekontrolowaną aktywację, co prowadzi do wzmożonego wydzielania hormonów i objawów nadczynności tarczycy. U części chorych pobudzenie TSHR stymuluje wzrost tarczycy i jej unaczynienie. U chorych stwierdza się często także przeciwciała **anty-TPO** – przeciwko tyreoperoksydazie oraz **anty-Tg** – przeciwko tyreoglobulinie.
3. **Nadreaktywność limfocytów T** bierze udział w rozwoju orbitopati tarczycowej. Limfocyty wydzielają cytokiny, które nasilają proliferację fibroblastów i wytwarzanie przez nie hydrofilnych glikozaminoglikanów (głównie kwas hialuronowy). Zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych prowadzi do obrzęku mięśni okoruchowych, upośledzenia ich czynności oraz wzrostu ciśnienia śródotoczodowego – gałki oczne zostają wysunięte do przodu.

Morfologia

Tarczycy

Makroskopowo

- Gruczoł symetrycznie powiększony
- Powierzchnia tarczycy jest gładka, miękka, a torebka nienaruszona

Mikroskopowo

- Rozlana hipertrofia i hiperplazja komórek nabłonkowych pęcherzyków tarczycy
- Komórki nabłonkowe są wysokie, kolumnowe i bardziej stłoczone niż zazwyczaj, przez co formują małe brodawki wpuklające się do światła pęcherzyka. **Takie brodawki nie mają rdzenia włóknisto-naczyniowego, co odróżnia je od brodawek w raku brodawkowatym tarczycy.**
- Wewnątrz pęcherzyków występuje blady koloid z muszelkowatym obramowaniem
- Cały zrąb nacieczony przez limfocyty T, B lub plazmocyty, niekiedy obecne ogniska rozmnażania

Przebieg kliniczny

Początek choroby jest nagły i cechuje się charakterystyczną triadą objawów:

1. **Rozlana hiperplazja tarczycy**
2. **Oftalmopatia naciekająca z towarzyszącym wytrzeszczem**
3. **Dermatopatia naciekająca (obrzek przedgoleniowy)** – spowodowany jest autoimmunologicznym zapaleniem skóry

ChGB u 100% pacjentów przebiega również z wcześniej wymienionymi objawami tyretotoksykozy.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się $\uparrow T_3$, $\uparrow T_4$, $\downarrow TSH$. W badaniu radioizotopowym tarczycy wykazuje obraz rozlanego i zwiększonego wychwytu jodu.

19.8 Wole miąższowe i guzkowe

Patogeneza

1. TSH indukuje przerost i rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy, powstają **wole rozlane (miąższowe)**
2. W przypadku wzrostu podaży jodu w diecie lub zmniejszenia zapotrzebowania na hormon tarczycy, w wolach rozlanych gromadzi się koloid – powstają **wole koloidowe**.
3. Nawracające epizody hiperplazji i inwolucji doprowadzają do powstania **wola wieloguzkowego**. Transformacja ta dotyczy nawet 100% nieleczonych lub źle leczonych przypadków wola.
4. W większości przypadków wole wieloguzkowe pozostaje nieme hormonalnie, choć w 10% przypadków mogą im towarzyszyć objawy tyreotoksykozy w następstwie rozwinięcia się **autonomicznych** guzków wytwarzających hormony tarczycy, niezależnie od poziomu TSH. Takiemu schorzeniu, znanemu jako **wole wieloguzkowe toksyczne (zespoł Plummera)** nie towarzyszy oftalmopatia naciekająca ani dermatopatia, jak w ChGB.

Morfologia

Wole rozlane (miąższowe)

Makroskopowo: gruczoł symetrycznie powiększony i niekiedy bogaty w koloid, na przekroju barwy brązowej, nieco szklisty oraz przejrzysty

Mikroskopowo: pęcherzyki wyścielone stłoczonymi komórkami cylindrycznymi, które mogą tworzyć brodawkowate rozrosty podobne do występujących w ChGB, jeżeli pęcherzyki wypełnione są koloidem, to uciska on na nabłonek i może przyczyniać się do jego inwolucji

Wole wieloguzkowe

Makroskopowo: tarczycy jest niesymetrycznie powiększona i niekiedy osiąga wielkie rozmiary, gruczoł na przekroju jest brązowy, a galaretowaty koloid jest wyraźnie widoczny, starsze zmiany mogą włóknieć, wapnić i zawierać ogniska krwotoczne lub torbiele

Mikroskopowo: bogate w koloid pęcherzyki wyścielone są spłaszczonym, nieaktywnym nabłonkiem, widoczne są oraz obszary przerostu i rozrostu nabłonka pęcherzykowego tarczycy

Objawy kliniczne woli tarczycy

- **Efekt masy**: powiększenie obwodu szyi, duszność, kaszel, zaburzenia oddychania, dysfagia, zespół żyły głównej górnej, zachrypnięcie
- **Objawy nadczynności lub niedoczynności tarczycy**
- **Rzyko zezłośliwości (5% woli guzkowych)**

19.9 Zapalenia tarczycy

Przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy (Hashimoto)

Stanowi najczęstszą przyczynę **niedoczynności tarczycy** w rejonach świata, gdzie jedynie dostępny na wystarczającym poziomie. Niewydolność stanowi wtórny **objaw autoimmunologicznego uszkodzenia tarczycy**. Przeważnie występuje u kobiet (10-20:1) oraz w wieku 45-65 lat. Może objawiać się u dzieci i jest u nich przyczyną wola nieendemicznego.

Patogeneza

Związana jest z **IV typem nadwrażliwości**. Dochodzi do złamania tolerancji na autoantygenny tarczycy oraz kolejnym uszkodzeniem tyreocytów (komórek tarczycy) poprzez:

- **Cytotoksyczność, w której pośredniczą limfocyty T** – niszczenie komórek przez cytotoxisyczne limfocyty T
- **Uszkodzenie tyreocytów, w którym pośredniczą cytokiny** – nadmierna aktywacja limfocytów T prowadzi do wytwarzania w tarczycy cytokin prozapalnych np. INF-γ, które nadmiernie rekrutują i pobudzają makrofagi, skutkując uszkodzeniem narządu
- **Cytotoksyczność zależną od przeciwciał** – wiązanie przeciwciał antytyarczowych:
 - **anty-Tg (TgAb)** – przeciwko tyreoglobulinie
 - **anty-TPO** – przeciwko tarczycowej peroksydazie

Dodatkowo podwyższona podatność na zapalenie Hashimoto jest związana z **czynnikami genetycznymi**, np. polimorfizmem genu *CTLA4*, związanego z cytotoxisznymi limfocytami T.

Morfologia

Makroskopowo

- Tarczycy równomiernie i symetrycznie powiększona, w dotyku twarda i krucha
- Powierzchnia przekroju gruczołu jest blada i szarobrązowa

Mikroskopowo

- **Równomierny rozrost** tkanki śródmiąższowej tarczycy
- **Rozlany naciek** miąższu przez komórki zapalne (limfocyty, komórki plazmatyczne) oraz grudki chłonne z **ogniskami rozmnażania**
- Pęcherzyki tarczycowe atroficzne i wyścielone przez **komórki Hürthle'a** (komórki oksofilne). Są to komórki nabłonkowe o obfitej, kwasochłonnej i ziarnistej cytoplazmie oraz wydatnych mitochondriach. Stanowią metaplastyczną odpowiedź adaptacyjną na uszkodzenie prawidłowego sześciennego nabłonka pęcherzyków.
- Rzadko może dochodzić do pomniejszenia narządu w wyniku nasilonego włóknienia.

Objawy kliniczne

Tarczycy powiększona, niebolesna i o zaburzonej czynności (niedoczynność). Choroba może być poprzedzona **przejściową tyreotoksycją** wskutek pękania pęcherzyków tarczycy i nadmiernego uwalniania się z nich hormonów. Zwiększa się stężenie T3 i T4 oraz zmniejszenie ilości TSH. U pacjentów z chorobą Hashimoto często współwystępują inne zaburzenia autoimmunologiczne oraz zwiększa się ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego z limfocytów B i raka brodawkowatego tarczycy.

Podostre ziarniniakowe zapalenie tarczycy (de Quervaina)

Występuje rzadziej niż choroba Hashimoto, najczęściej u kobiet między 30 a 50 rokiem życia.

Patogeneza

Uważa się, że podostre zapalenie tarczycy jest spowodowane zakażeniami wirusowymi lub procesami zapalnymi o etiologii wirusowej. Większość pacjentów w historii choroby wykazuje zakażenie górnych dróg oddechowych tuż przed wystąpieniem zapalenia tarczycy.

Morfologia

Makroskopowo

- Gruczoł jest twardy, z nienaruszoną torebką i może być jedno- lub obustronnie powiększony

Mikroskopowo

- Uszkodzenie pęcherzyków tarczycy z wydostaniem się koloidu
- Naciek z limfocytów, plazmocytów i makrofagów
- Wylany koloid pobudza **tworzenie ziarniniaków** i komórek olbrzymich
- Zdrowienie polega na wchłonięciu nacieku zapalnego i włóknieniu

Objawy kliniczne

Początek zapalenia często jest ostry i charakteryzuje się **bóllem szyi** (zwłaszcza w czasie połykania), gorączką, złym samopoczuciem i różnego stopnia powiększeniem tarczycy. Przejściowa nadczynność tarczycy, podobnie jak w innych przypadkach zapalenia tarczycy, może wystąpić jako następstwo uszkodzenia pęcherzyków i uwolnienia nadmiernej ilości hormonów tarczycy. Stwierdza się leukocytozę i zwiększone OB. W miarę rozwoju choroby i postępującego uszkodzenia gruczołu może dojść do przejściowej niedoczynności tarczycy. W odróżnieniu od zapaleń autoimmunologicznych (Hashimoto, ChGB) zapalenie to **samoogranicza się** – powrót do eutyreozy w ciągu 6-8 tygodni.

Podostre limfocytowe zapalenie tarczycy

Patogeneza

- W następstwie ciąży – poporodowe zapalenie tarczycy
- Zaburzenia autoimmunologiczne – u chorych stwierdza się krażące przeciwciała antytarczycowe.

Morfologia

Makroskopowo

- Niewielkie symetryczne powiększenie tarczycy

Mikroskopowo

- Naciek limfocytarny z tworzeniem się hiperplastycznych ognisk rozmnażania w miąższu

Objawy kliniczne

Najczęściej chorują kobiety w średnim wieku, niekiedy w okresie połogu.

- Bezbolesne powiększenie tarczycy
- Przejściowa tyretoksykoza (wskutek uszkodzenia pęcherzyków gruczołu)
- Powrót do eutyreozy w czasie kilku miesięcy
- Niekiedy progresja do nadczynności tarczycy

Zapalenie tarczycy Riedla

Rzadkie zapalenie tarczycy o nieznanej etiologii (przypuszcza się podłożę autoimmunologiczne).

Charakteryzuje się nasilonym włóknieniem tarczycy i sąsiadujących struktur szyi. Badanie kliniczne wykazuje twarde i nieruchome masy w tarczycy, imitujące nowotwór gruczołu. Zmianie może towarzyszyć idiopatyczne włóknienie w innych częściach ciała, np. przestrzeni zaotrzewnowej.

19.10 Nowotwory tarczycy

Każdy pojedynczy, powiększający się guzek w tarczycy powinien być podejrzewany o proces nowotworowy. Zazwyczaj jednak są to guzy niezłośliwe (nienowotworowe lub nowotwór łagodny). Raki występują bardzo rzadko. Wyróżniamy guzy:

1. Nienowotworowe

- a. Guzki rozrostowe hiperplastyczne
 - i. Toksyczne (np. w ChGB)
 - ii. Obojętne, koloidowe
- b. Guzki zapalne
 - i. Rozlany naciek w zapaleniu Hashimoto
- c. Guzki dyshormonogenetyczne
- d. Torbiele

2. Nowotworowe

- a. Gruczolak pęcherzykowy (90% nowotworów tarczycy)
- b. Gruczolakorak (10% nowotworów tarczycy)
 - i. Brodawkowaty (85% raków)
 - ii. Pęcherzykowy (5-15%)
 - iii. Anaplastyczny (niezróżnicowany) (<5%)
 - iv. Rdzeniasty (<5%)

Szczególnie **podejrzanymi o proces nowotworowy** są guzki:

- pojedyncze
- u osób <18 roku życia
- u mężczyzn
- scyntygraficznie zimne (nie wychwytują jodu radioaktywnego)
- powstające u osób po napromieniowaniu głowy i szyi

Ponadto do **czynników zwiększających ryzyko złośliwości guzka** należą:

- dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka
- szybkie powiększanie się guza
- towarzyszące powiększenie węzłów chłonnych szyjnych
- chrypka wynikająca z porażenia nerwu krtaniowego wstecznego
- zaburzenia połykania

Diagnostyka

Jednoznaczne określenie charakteru zmiany guzowej tarczycy jest możliwe jedynie za pomocą badania hist-pat usuniętego guza lub materiału pobranego z biopsji cienkoigłowej (BAC).

Gruczolak tarczycy

Łagodny nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych pęcherzyków.

Patogeneza

- **Gruczolaki toksyczne** – powstają wskutek zaburzenia szlaku sygnałowego dla receptora TSH, poprzez mutację genów:
 - **THSR** (gen receptora dla TSH)
 - **GNAS** (podjednostka α białka G_s)
- **Gruczolaki nieczynne** – mutacje w obrębie:
 - **RAS** i **PIK3CA**
 - Genów fuzyjnych **PAX8/PPARG**

Morfologia

Makroskopowo

Zmiana pojedyncza, okrągłego kształtu, uciskająca na sąsiednie nienowotworowe tkanki tarczycy. Gruczolak odgraniczony jest od prawidłowego miąższu przez **dobrze ukształtowaną, nienaruszoną torebkę**. Cechy te odróżniają go od woli wieloguzkowych (liczne, nie uciskają na miąższ, nie mają torebki).

Mikroskopowo

- Jednolite pęcherzyki, często zawierające koloid, niekiedy mogą tworzyć brodawki (co może imitować raka brodawkowatego)
- **Cechą charakterystyczną jest zachowana, dobrze uformowana, ciągła torebka**, co odróżnia gruczolak od raka pęcherzykowego
- **Atypia endokrynnna** – ogniskowy polimorfizm, atypia i wyraźne jąderka, nie jest cechą złośliwości
- Ze względu na obraz histologiczny, wyróżniamy typy gruczolaków:
 - prosty (koloidowy, wielopęcherzykowy)
 - płodowy (mikropęcherzykowy)
 - beleczkowy (zarodkowy)
 - z komórek Hürthle'a – wywodzi się z jasnych, kwasochłonnych komórek o ziarnistej cytoplazmie
 - atypowy
 - gruczolak z brodawkami

Przebieg kliniczny

Gruczolaki tarczycy objawiają się wyczuwalnymi palpacyjnie bezbolesnymi guzkami, utrudnieniem przełykania oraz objawami tyreotoksykozy. Do procesów diagnostycznych guzów tarczycy należą:

- **badanie scyntygraficzne** – gruczolaki zwykle są guzkami „zimnymi” (wykazują mniejszy wychwyt jodu niż prawidłowa tkanka)
- **USG i BAC** (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa)
- **chirurgiczne usunięcie** – ostateczne rozpoznanie gruczolaka tarczycy opiera się na wnikliwej ocenie histologicznej usuniętego materiału

Raki tarczycy

Nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek pęcherzykowych tarczycy, z **wyjątkiem raka rdzeniastego**, który wywodzi się z neuroendokrynnych komórek C. Raki tarczycy występują względnie rzadko (1,5% nowotworów złośliwych), lecz są najczęstszymi nowotworami układu dokrewnego. Częściej występują u dorosłych kobiet, bardzo rzadko u dzieci.

Klasifikacja raków tarczycy

- **Raki wywodzące się z nabłonka pęcherzykowego tarczycy**
 - brodawkowy (85%)
 - pęcherzykowy (5-15%)
 - anaplastyczny (niezróżnicowany) (<5%)
- **Raki wywodzące się z komórek C tarczycy (neuroendokrynnie)**
 - rdzeniasty (<5%)

Patogeneza

W patogenezie raków tarczycy odgrywają role czynniki genetyczne oraz środowiskowe.

- **Czynniki środowiskowe**
 - Niedobór jodu w diecie – ryzyko rozwoju raka pęcherzykowego
 - Ekspozycja na promieniowanie jonizujące – ryzyko rozwoju raka brodawkowatego

19. Patologia układu dokrewnego

• Czynniki genetyczne

Na patogenezę czterech głównych wariantów raków tarczycy składają się odrębne zmiany molekularne.

Podtyp raka tarczycy	Zmiany genetyczne
Nowotwory nabłonkowe	
Rak brodawkowy	Aktywacja szlaku kinaz białkowych (MAP) <ul style="list-style-type: none">▪ Rearanżacja genów RET lub NTRK1▪ Aktywujące mutacje w genie BRAF
Rak pęcherzykowy	Mutacje w szlaku kinazy 3-fosfatydyloinozytolu <ul style="list-style-type: none">▪ Aktywacja genów RAS, PIK3CA▪ Mutacja genu supresorowego PTEN
Rak anaplastyczny	Utworzenie genu fuzyjnego PAX8/PPARG Mutacje genów PIK3CA , RAS i TP53
Nowotwory neuroendokrynnne	
Rak rdzeniasty	<ul style="list-style-type: none">▪ Mutacje genu MEN2 – <u>zespoł mnogiej gruczolakowatości wewnętrzwydzielniczej typu 2 (uwarunkowanie rodzinne – 20%)</u>▪ mutacje genu RAS (mutacja sporadyczna – 80%)

Rak brodawkowy

Najczęstszy typ raka tarczycy. Występuje w każdym wieku, ale najczęściej między 30 a 50 rokiem życia. Stanami predyspozycji jego rozwoju są:

- **ekspozycja na promieniowanie jonizujące**,
- **zespół Cowdena** (rodzinnie występujące wole i zmiany na skórze typu Hamartoma)
- **zespół Gardnera** (rodzinnie występująca gruczolakowa polipowatość jelita grubego)

Morfologia

Makroskopowo

- Pojedyncza lub wielogniskowa zmiana w tarczycy.
- Zmiana może być dobrze odgraniczona i otoczona torebką lub naciekająca otaczający miąższ ze słabym marginesem.
- Obecne obszary zwłóknienia, zwapnienia i torbiele.
- Powierzchnia przekroju jest ziarnista i czasem zawiera brodawkowe ogniska.

Mikroskopowo

- **Rozgałęzione brodawki** ze zrębem włóknisto naczyniowym, pokryte warstwą komórek nabłonka sześciennego (trzeba odróżnić od brodawek w ChGB, które nie mają zrębu)
- **Jądra komórkowe** zawierają delikatną, równomiernie rozproszoną chromatynę jądrową, która daje przejrzysty optycznie obraz. Przypominają one **matowe szkło** lub **oczka sierotki Ani**. Ponadto wpuklenia cytoplazmy mogą tworzyć w nich **pseudowtręty**.
- Obecne **ciążka piaszczakowate** (ogniska zwapnień)
- Niekiedy widoczne naciekanie naczyń limfatycznych
- Ze względu na obraz histologiczny, wyróżniamy warianty raka brodawkowatego:
 - **Otorebkowany** – najlepsze rokowanie
 - **Pęcherzykowy** (folikularny) – zbudowany głównie z pęcherzyków, zazwyczaj otorebkowany, rzadkie przerzuty, może naciekać, dobre rokowanie
 - „**Tall cell**” – duże guzy powodujące inwazję naczyń i dające przerzuty odległe, występuje głównie u osób starszych, najgorsze rokowanie

Cechy kliniczne

Raki brodawkowe są zazwyczaj **guzami nieczynnymi hormonalnie** i objawiają się jako bezbolesna masa w obrębie szyi lub jako **przerzut w szyjnych węzłach chłonnych**. Rozpoznanie przedoperacyjne stawia się na podstawie badania hist-pat materiału pobranego w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) oraz stwierdzeniu obecności **charakterystycznych jąder komórkowych**. Raki te rokują bardzo dobrze.

Do czynników rokowniczych zaliczamy:

- wiek – rokowanie mniej korzystne dla chorych >40 lat
- naciekanie otaczających tkanek
- obecność odległych przerzutów
- przerzuty do węzłów chłonnych szyi **nie mają** znaczenia rokowniczego

Mikrorak brodawkowy (*occult carcinoma*) – rak brodawkowy przypadkowo wykryty lub mniejszy niż 1cm, o bardzo dobrym rokowaniu. Najczęściej jest stwierdzany jako przerzut w węzłach chłonnych szyi przy braku badalnego guza w tarczycy.

Rak pęcherzykowy

Drugi co do częstości typ raka tarczycy. Występuje znacznie częściej u kobiet i pojawia się zwykle w starszym wieku niż rak brodawkowy, około 40 a 60 roku życia. Jego występowanie jest głównie związane z **niedoborem jodu w diecie**.

Morfologia

Makroskopowo

- Pojedynczy guz dobrze odgraniczony od otoczenia z widocznym naciekaniem tkanek sąsiadujących oraz całej grubości torebki.

Mikroskopowo

- Nowotwór zbudowany z jednolitych komórek o małej atypii, tworzących pęcherzyki, co przypomina utkanie prawidłowej tarczycy.
- Widoczny naciek na torebkę oraz naczynia. W zależności od stopnia naciekania wyróżniamy warianty **wysoko inwazyjne i minimalnie inwazyjne** raka pęcherzykowego

Aby odróżnić raka pęcherzykowego od gruczolaka pęcherzykowego tarczycy należy dokładnie zbadać torebkę nowotworu i sprawdzić czy jest ona nacieczona.

Cechy kliniczne

Raki pęcherzykowe prezentują się jako pojedyncze **zimne guzki tarczycy**. Rzadko mogą być nadczynne. Mają tendencję do **przerzutowania drogą krwionośną** do płuc, kości i wątroby. W przeciwieństwie do raków brodawkowych przerzuty do węzłów chłonnych są rzadkie. Rokują dobrze.

Rak anaplastyczny (niezróżnicowany)

Bardzo agresywne, gwałtownie rosnące guzy, ze wskaźnikiem śmiertelności 100%. Czynnikami predyspozycji rozwoju raka anaplastycznego są:

- wiek >65 lat
- dobrze zróżnicowany rak tarczycy w wywiadzie
- wole guzkowe

Morfologia

Makroskopowo

Duże masy, rozrastające się szybko poza torebkę do otaczających struktur szyi.

Mikroskopowo

Zbudowany z wysoce anaplastycznych komórek:

- dużych, pleomorficznych
- wrzecionowatych o wyglądzie komórek mięsakowych
- małych, przypominających raka drobnokomórkowego lub chłoniaka

W niektórych guzach mogą być stwierdzane ogniska różnicowania brodawkowatego lub pęcherzykowego, co sugeruje ich pochodzenie z lepiej zróżnicowanych raków.

Cechy kliniczne

Raki anaplastyczny rosną gwałtownie, szybko naciekają okoliczne tkanki oraz dają odległe przerzuty, np. do płuc. Chory może zgłaszać duszności, zaburzenia połykania i kaszel. Rak ten ma bardzo złe rokowanie (100% śmiertelność).

Rak rdzeniasty

Nowotwór **neuroendokrynnny** wywodzący się z **komórek C tarczycy**. Może występować sporadycznie lub być związany z zespołami MEN (rodzinny zespół mnogiej gruczolakowatości wewnętrzwydzielniczej).

Morfologia

Makroskopowo

- Pojedyncze (w postaci sporadycznej) lub mnogie guzki (w postaci rodzinnej) zajmujące obydwa płaty tarczycy. W postaciach rodzinnych są często **wieloogniskowe**.
- Guzy spoiste, naciekające, z martwicą i wylewami krwawymi

Mikroskopowo

- Poligonalne lub wrzecionowate komórki tworzące gniazda, beleczki lub rzadziej pęcherzyki
- W podścielisku obecne **złogi amyloidu** (ze zmienionych cząsteczek kalcytoniny – ACal)
- Wieloogniskowa hiperplazja komórek C

Cechy kliniczne

- Bezbolesne masy w obrębie szyi
- Chrypka (ucisk na nerw krtaniowy wsteczny)
- Zaburzenia połykania
- Podobnie jak prawidłowe komórki C, raki rdzeniaste produkują kalcytoninę oraz inne hormony polipeptydowe, m.in. somatotropinę, serotoninę lub wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP). Skutkuje to stanami zależnymi od nadmiaru hormonów, np.:
 - biegunkami (nadmiar VIP)
 - objawami zespołu rakowiaka (nadmiar serotonininy)

Rokowanie jest złe – 50% przeżyć 5-letnich. Nowotwór często przerzuca drogą krwi i limfy.

Rak tarczycy	Diagnostyka immunohistochemiczna
Brodawkowy	CK19
Pęcherzykowy	CD34, CD31, CD56
Anaplastyczny	CEA, CT (kalcytonina)
Rdzeniasty	Ki-67
Wysokorzóżnicowane raki tarczycy	Tyreoglobulina (tylko do oceny wznowy ; <u>marker wznowy nowotworu!!!</u>)

19.11 Znaczenie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) w diagnostyce chorób tarczycy

BAC polega na pobraniu materiału diagnostycznego z głębi narządów litych, za pomocą strzykawki, igły i wytworzonych podciśnienia. Jest to bardzo przydatny zabieg w diagnostyce guzków tarczycy, gdzie często jest wykonywana pod kontrolą USG. Za pomocą BAC:

- można precyzyjnie rozpoznać niektóre typy nowotworów tarczycy
- **nie można rozpoznać wola wieloguzkowego, gruczolaka i raka pęcherzykowego** (w takiej sytuacji usuwa się płat tarczycy zawierający zmianę i poddaje się go badaniu hist-pat)
- można rozpoznać niektóre zapalenia tarczycy

19.12 Nadczynność kory nadnerczy

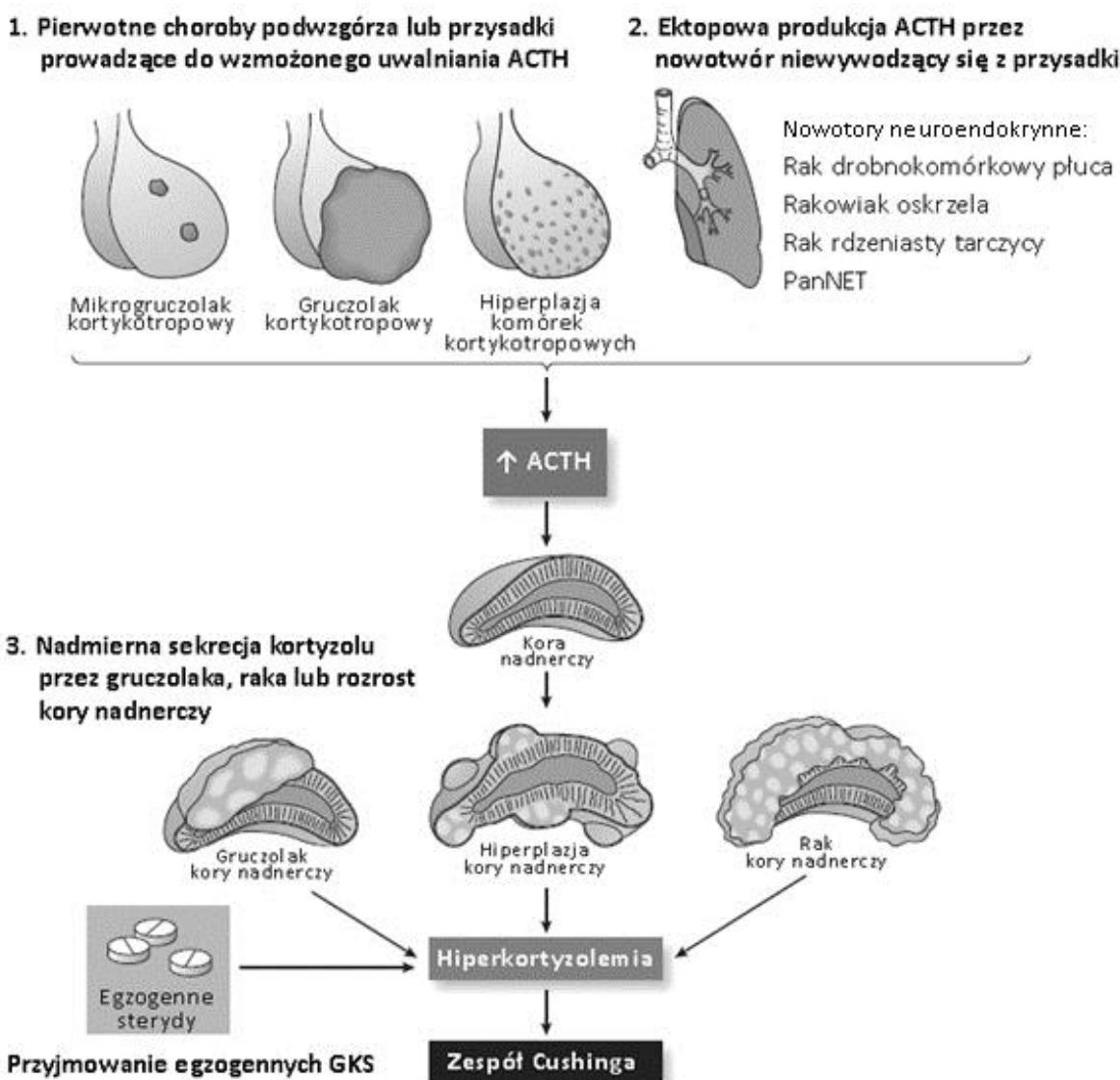
Występują trzy oddzielne zespoły kliniczne związane z nadczynnością kory nadnerczy:

- **zespół Cushinga** – spowodowany nadmiarem glikokortykosteroidów
- **hiperaldosteronizm (zespół Conna)** – spowodowany nadmiarem aldosteronu
- **zespół nadnerczowo-płciowy** – związany z nadmiarem androgenów

Zespół Cushinga

Etiologia

Istnieją cztery główne przyczyny podwyższonego poziomu glikokortykosteroidów (GKS) – *podane na obrazku poniżej*. Dwie pierwsze przyczyny związane są z nadmierną produkcją ACTH (**ACTH-zależne**), dwie pozostałe natomiast z nadmierną sekrecją GKS (**ACTH-niezależne**).



Choroba Cushinga – jest to zespół Cushinga spowodowany pierwotnymi chorobami podwzgórza i przysadki związanymi z nadmierną sekrecją ACTH.

Morfologia

Przysadka zmiany powstają wskutek wysokiego stężenia endogennych lub egzogennych GKS i są określane jako **zmiany hialinizacyjne Crooke'a**. W tych przypadkach prawidłowa, ziarnista, zasadochłonna cytoplazma komórek wytwarzających ACTH przysadki jest zastępowana przez homogenny, lekko zasadochłonny materiał. Ta zmiana jest spowodowana **gromadzeniem się cytokeratynowych filamentów pośrednich** w cytoplazmie komórek.

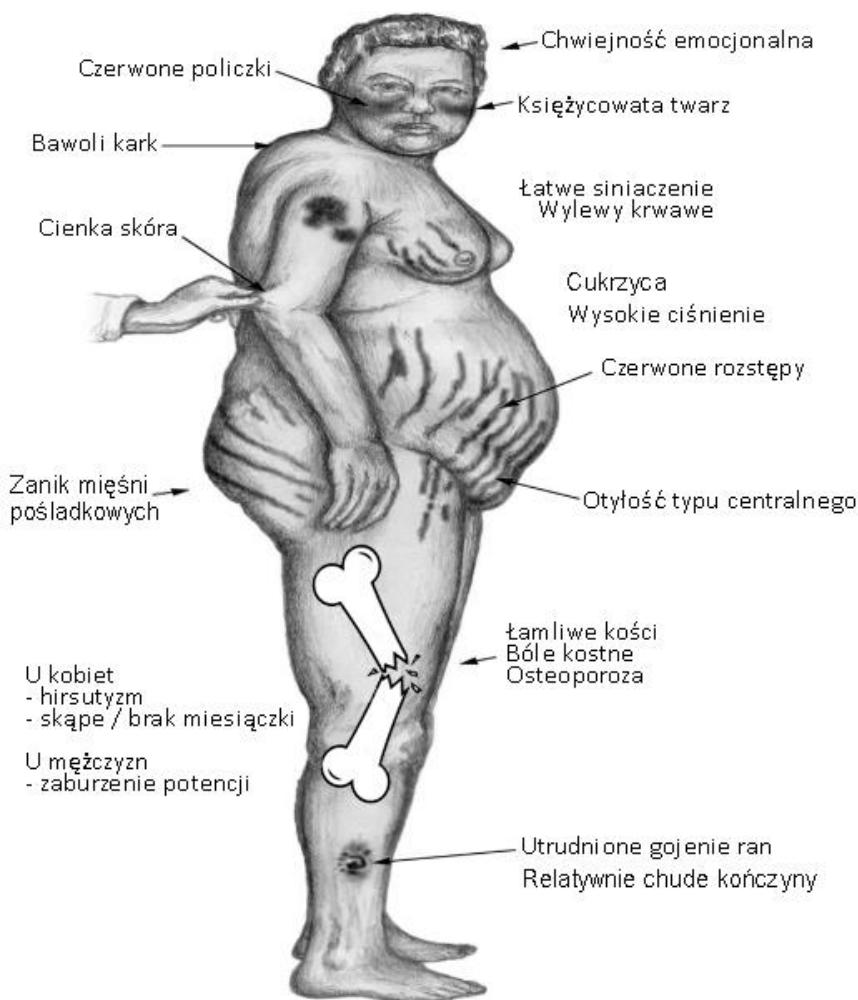
Kora nadnerczy – obraz zależy od przyczyny zespołu Cushinga:

- **egzogenna hiperkortyzolemia**
 - Atrofia kory nadnerczy wskutek supresji endogennego ACTH (zanika warstwa pasmowata i siateczkowata kory nadnerczy, warstwa kłębkowata pozostaje bez zmian, gdyż nie jest zależna od ACTH)
- **endogenna hiperkortyzolemia**
 - ACTH-zależny zespół Cushinga
 - Rozlana, obustronna hiperplazja kory nadnerczy
 - Oba gruczoły powiększone, każdy waży do 30g
 - Żółta barwa kory nadnerczy spowodowane komórkami obładowanymi w lipidy
 - ACTH-niezależny zespół Cushinga
 - Hiperplazja makro- lub mikroguzkowa (guzki od 1 do 3 mm, ciemno zabarwione od lipofuscyny)
 - Nowotwory kory nadnerczy

Przebieg kliniczny

Objawy i oznaki zespołu Cushinga reprezentują się wyolbrzymione skutki działania GKS. Zespół Cushinga rozwija się stopniowo i objawy mogą być bardzo nieznaczne. Wyjątkiem od podstępnego początku choroby jest zespół Cushinga wywołany rakiem drobnokomórkowym płuc, w którym rozwija się szybko. Zespół Cushinga objawia się (*na następnej stronie obrazek ułatwiający zapamiętanie objawów*):

- **Zmianą rysów twarzy bądź sylwetki ciała:**
 - Otyłość typu centralnego
 - Otluszczenie tułowia i karku – „**bawoli kark**”
 - Otluszczenie twarzy – „**twarz księciowata**”
 - Zanikiem mięśni kończyn i tułowia – budowa „**kasztanowego ludzika**”
- **Zmianami skórnyimi:**
 - Skóra cienka, krucha
 - Rozstępy na skórze brzucha, bioder, sutków, ud
 - Podatność na urazy, łatwe siniaczenie
 - Trudno gojące się rany
 - Zaczerwienienie skóry twarzy
- **Nadciśnienie tętnicze**
- **Osłabieniem mięśni i słabą tolerancją wysiłku**
- **Zaburzeniami kostnymi:** bóle kostne, osteoporozą, patologiczne złamania
- **Osłabieniem odporności**
- **Hiperglikemią, glukozurią i polidypsją** – objawy imitują cukrzycę, pobudzany jest proces glukogenezy
- **Zaburzeniami psychicznymi**
- **Hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania (u kobiet), zaburzenia potencji (u mężczyzn)**



Hiperaldosteronizm

Ogólne określenie grupy ściśle powiązanych stanów charakteryzujących się **przewlekłym nadmiernym wydzielaniem aldosteronu**.

Etiologia

W zależności od mechanizmu powstania wyróżniamy:

- **Hiperaldosteronizm pierwotny (zespół Conna)**

Spowodowany autonomiczną nadprodukcją aldosteronu, w wyniku czego następuje hamowanie układu RAA i obniżenie stężenia reniny w osoczu.

- **Nowotwór kory nadnerczy** – gruczołak lub rak kory nadnerczy wydzielający aldosteron
- **Obustronny hiperaldosteronizm idiopatyczny** (obustronny rozrost nadnerczy)
- **Rodzinny hiperaldosteronizm** – spowodowany defektem genetycznym wywołującym nadaktywność genu syntazy aldosteronu

- **Hiperaldosteronizm wtórny**

Zależy od przyczyn pozanadnerczowych. Uwalnianie aldosteronu następuje w odpowiedzi na aktywację układu RAA. Cechą charakterystyczną jest podwyższenie stężenia reniny w osoczu.

- **Obniżona perfuzja nerek** (miażdżycą tętniczek nerkowych, zwężenie tętnicy nerkowej)
- **Hipowolemia tętnicza i obrzęk** (zastoinowa niewydolność serca, marskość wątroby, zespoły nerczycowe)
- **Ciąża** (zwiększenie stężenia reniny indukowane przez estrogeny)

Morfologia gruczolaka wytwarzającego aldosteron

Makroskopowo

Pojedyncza, mała (do 2 cm), dobrze odgraniczone zmiana barwy żółtej.

Mikroskopowo

- Jednolite komórki obładowane lipidami, przez co bardziej są podobne do komórek warstwy pasmowej niż kłębkowej
- Niewielki polimorfizm jąder komórkowych
- Ciało spiranolaktonowe – kwasochłonne, warstwowe wtręty cytoplazmatyczne charakterystyczne dla tego typu gruczolaka
- Obustronna idiopatyczna hiperplazja odznacza się rozlaną lub ogniskową hiperplazją komórek przypominających komórki prawidłowej warstwy kłębkowej

Cechy kliniczne

Objawy hiperaldosteronizmu są związane z nadmierną retencją Na^+ i wody oraz nerkową utratą K^+ i H^+ .

- Nadciśnienie – najczęstszy objaw
- Powikłania sercowo-naczyniowe (przerost lewej komory, udar, zawał)
- Hipokaliemia: osłabienie, parestezje, zaburzenia widzenia, nagła tężyczka

Zespoły nadnerczowo-płciowe

Powstaje wskutek nadmiernego wydzielania androgenów nadnerczowych, w przebiegu:

- choroby Cushinga – wydzielanie androgenów nadnerczowych jest ACTH-zależne
- nowotworów kory nadnerczy (gruczolaka lub raka)
- wrodzonego przerostu nadnerczy – grupa autosomalnie recesywnych zaburzeń syntezy steroidów nadnerczowych. Najczęściej obserwuje się niedobór 21-hydroksylazy, z którego powodu nie może być syntezowany kortyzol. Skutkuje to brakiem zwrotnego hamowania wydzielania ACTH i wzrostem jego stężenia. Nadmiar ACTH oddziałuje na korę nadnerczy oraz pobudza syntezę steroidów nadnerczowych.

Morfologia

Makroskopowo

- Obustronny przerost nadnerczy
- Kora nadnerczy jest pogrubiona i guzkowata, na przekroju jest brązowa wskutek ubytku lipidów.

Mikroskopowo

- Proliferujące komórki kory nadnerczy są zbite, kwasochłonne, pozbawione lipidów oraz przemieszane z żółtymi, obładowanymi lipidami komórkami
- Dysplazja rdzenia nadnerczy
- Hiperplazja komórek kortykotropowych przysadki

Cechy kliniczne

Zależą od stopnia i rodzaju defektu enzymatycznego. Androgeny nadnerczowe muszą zostać przekształcone w tkankach obwodowych do testosteronu.

- U kobiet – maskulinizacja, hipertrofia łechtaczki, pseudohermafrodyzm, skąpe miesiączki, hirsutyzm, trądzik po okresie dojrzewania
- U mężczyzn – powiększenie zewnętrznych narządów płciowych, objawy przedwczesnej dojrzałości płciowej, oligospermia
- Niedobór 21-hydroksylazy – niedobór mineralokortykoidów i utrata sodu
- Niedobór 11 β -hydroksylazy – nadmiar mineralokortykoidów i zatrzymywanie sodu (nadciśnienie)

19.13 Niewydolność kory nadnerczy

1. **Pierwotna** niedoczynność nadnerczy (głównie niedobór mineralokortykoidów)
 - a. **Ostra** pierwotna niedoczynność nadnerczy (**przełom nadnerczowy**)
 - b. **Przewlekła** pierwotna niedoczynność nadnerczy (**choroba Addisona**)
2. **Wtórna** niedoczynność nadnerczy (głównie niedobór kortyzolu i androgenów)

Ostra pierwotna niewydolność kory nadnerczy

Do przyczyn ostrej niewydolności nadnerczy zaliczamy:

- Nagłe wycofanie długotrwałego leczenia kortykosteroidami
- Stres u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nadnerczy
- Masywny krwotok uszkadzający nadnercza, najczęściej spowodowany:
 - długotrwałym leczeniem przeciwkrzepliwym
 - operacjami
 - rozsianym wykrzepianiu wewnętrzniczym (DIC)
 - ciążą
 - **zespół Waterhouse'a-Friderichsena** – zespół objawów spowodowanych masywnym, zazwyczaj obustronnym krwotokiem do nadnerczy **w przebiegu posocznicy**, najczęściej wywołanej przez *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas spp.* lub *Haemophilus influenzae*. Patomechanizm zespołu opiera się na uszkodzeniu naczyń przez endotoksyne bakteryjne oraz DIC.

Przewlekła pierwotna niewydolność kory nadnerczy (choroba Addisona)

Zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, głównie kortyzolu, wskutek bezpośredniego uszkodzenia nadnerczy. Do przyczyn choroby Addisona należą:

- zapalenie o podłożu autoimmunologicznym kory nadnerczy
 - autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej (APS1 i APS2)
- gruźlica
- AIDS (zwiększone ryzyko zakażenia CMV lub *Mycobacterium acium-intracellulare*)
- przerzuty nowotworowe (raki płuc, piersi, żołądka, jelit, czerniaki)
- amyloidoza układowa
- zakażenia grzybicze (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*)
- hemochromatoza
- sarkoidoza
- hipoplazja nadnerczy

Wtórna niedoczynność nadnerczy

Wynika z chorób przysadki i podwzgórza (infekcje, przerzuty nowotworowe, udar krwotoczny, uszkodzenie po napromienianiu), które powoduje zmniejszenie wydzielania ACTH. **We wtórnej niewydolności nie występują przebarwienia skórne**, charakterystyczne dla choroby Addisona z powodu niskiego stężenia MSH (hormonu melanotropowego).

Morfologia

Wygląd nadnerczy jest zróżnicowany w zależności od przyczyny niewydolności.

- **Pierwotne autoimmunologiczne zapalenie nadnerczy**
 - Makroskopowo: nieregularne obkurczenie gruczołów, które trudno odróżnić od tkanki tłuszczowej wokół nerek
 - Mikroskopowo: kora zawiera tylko rozproszone komórki korowe w zapadniętej sieci tkanki łącznej. Powstaje zróżnicowany naciek limfatyczny od kory aż po rdzeń. Poza tym rdzeń pozostaje zachowany.

19. Patologia układu dokrewnego

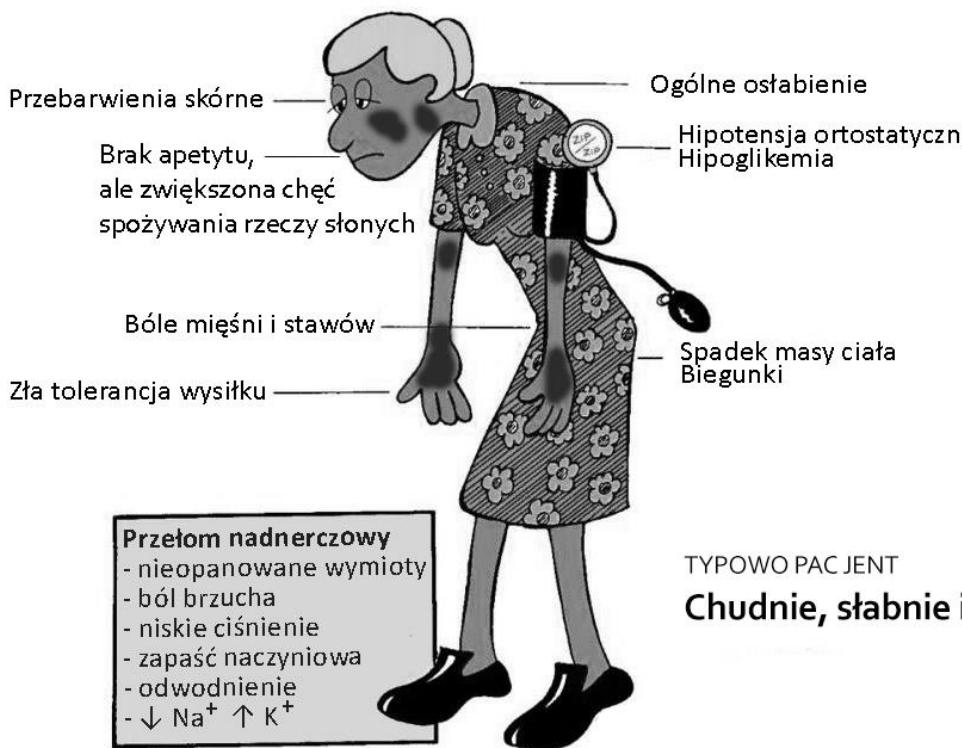
- **Zakaźne (grzybicze, gruźlicze) zapalenie nadnerczy**
 - Utkanie nadnerczy zostaje zatarte przez reakcję ziarniniakową
- **Niedoczynność spowodowana przerzutem nowotworowym**
 - Powiększenie nadnerczy i zatarcie ich struktury
- **Wtórna niedoczynność nadnerczy**
 - Makroskopowo: nadnerczy pomniejszone, barwy żółtej, cienka obwódka atroficznej kory otacza nienaruszony rdzeń
 - Mikroskopowo: atrofia komórek kory połączona z utratą cytoplazmatycznych lipidów, zwłaszcza w warstwie pasmowej i siateczkowej

Cechy kliniczne

Objawy niewydolności nadnerczy zwykle nie pojawiają się, zanim nie zostanie zajęte co najmniej 90% kory nadnerczy.

- **Objawy ogólne**: stałe osłabienie, zasłabnięcia, hipotensja ortostatyczna, zła tolerancja wysiłku, chudnięcie, ból mięśni i stawów
- **Objawy żołądkowo-jelitowe**: brak apetytu, nudności (rzadziej wymioty), chęć spożywania słonych pokarmów, luźne stolce, hipoglikemia
- **Zmiany skórne**: ciemnienie skóry (szczególnie w miejscach eksponowanych na światło), brunatne przebarwienia łokci, linii zgięć na dloniach i grzbietie rąk, brodawek sutkowych oraz blizn, spowodowane nadmiarem ACTH i melanotropiny (MSH), których wydzielanie jest niedostatecznie hamowane zwrotnie przez kortyzol (**przebarwienia występują tylko w postaci pierwotnej**), zmiany owłosienia ciała
- **Objawy niedoboru mineralokortykoidów (aldosteronu)**: niskie ciśnienie tętnicze i hipotensja ortostatyczna, hiperkaliemia, hiponatremia
- **Przełom nadnerczowy** – może być spowodowany stresem u pacjentów z niewydolnością nadnerczy, objawia się nieopanowanymi wymiotami, bólem brzucha, niskim ciśnieniem tętniczym, śpiączką i zapaścią naczyniową, w zaawansowanych przypadkach śmiercią.

CHOROBA ADDISONA



19.14 Nowotwory kory i rdzenia nadnerczy

Nowotwory kory nadnerczy

1. Gruczolak kory nadnerczy

Większość gruczolaków nadnerczy jest nieaktywna hormonalnie i nie powoduje objawów klinicznych. Są zwykle przypadkowo wykrywane podczas badania sekcyjnego – stąd ich określenie „incydentaloma nadnerczy”.

Morfologia

Makroskopowo

- Żółte, małe guzy (do 2 cm średnicy) otoczone cienką lub dobrze rozwiniętą torebką

Mikroskopowo

- Zbudowane z podobnych do prawidłowych, obładowanych lipidami komórek o kwasochłonnej lub zwakuolizowanej cytoplazmie
- Atypia endokrynną – niewielki polimorfizm jąder komórkowych
- Niski indeks mitotyczny

2. Rak nadnerczy

Rzadko występujący nowotwór stwierdzany w każdym wieku, również w dzieciństwie, częściej u kobiet. Może być związany z dziedzicznymi zespołami: **Li-Fraumeni** oraz **Beckwitha-Wiedemanna**. Naciekażą okoliczne tkanki (w tym naczynia żyłne i limfatyczne) oraz przerzutują do okolicznych węzłów chłonnych lub drogą krwionośną do płuc i narządów wewnętrznych (rzadko do kości). Mogą być czynne lub nieczynne hormonalnie.

Morfologia

Makroskopowo

- Duże, inwazyjne zmiany, które zamazują naturalne utkanie nadnerczy.
- Na przekroju są pstrykate, słaboodgraniczone, z ogniskami martwicy, zmian krwotocznych oraz torbielowatych
- **Naciekają żyły**, np. nadnerczową, główną dolną i **naczynia limfatyczne**

Mikroskopowo

- Mogą być złożone z dobrze zróżnicowanych komórek przypominających komórki gruczolaków lub z dziwacznych, polimorficznych i odróżnicowanych
- Całkowite zaburzenie utkania nadnercza

Nowotwory rdzenia nadnerczy

1. Guz chromochłonny

Nowotwór zbudowany z komórek chromochłonnych (feochromocytów), które są odpowiedzialne za syntezę i uwalnianie katecholamin, dlatego głównym objawem guza chromochłonnego jest **nadciśnienie**. Określany jest mianem „nowotworu 10%”:

- ✓ **10% guzów występuje pozanadnerczowo**, np. w ciałach przyzwojowych, kłębkach aortalnych (narząd Zuckerkandla) lub kłębku szyjnym. Określone są wtedy jako przyzwojaki
- ✓ **10% występuje obustronnie**
- ✓ **10% guzów jest nowotworem złośliwym**
- ✓ **10%** (obecnie nawet 25%) jest związana z mutacją germinalną w jednym z sześciu genów:
 - *RET* – wywołuje 2 typy zespołów MEN
 - *NF1* – powoduje neurofibromatozę typu 1
 - *VHL* – wywołuje chorobę von Hippel-Lindaua
 - *SDHB, SDHC, SDHD* – geny kodujące podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej, uczestniczącej w mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej

Morfologia

Makroskopowo

- Zróżnicowana wielkość guzów od małych i odgraniczonych do nadnercza do olbrzymich mas ważących kilka kilogramów
- W przekroju są żółtobrązowymi i dobrze odgraniczonymi zmianami uciskającymi otaczający miąższ
- Większe guzy mają tendencję do występowania zmian krwotocznych, martwiczych oraz tworzenia torbieli

Mikroskopowo

- Zbudowany z wielobocznych lub wrzecionowatych komórek chromochłonnych i komórek podporowych, tworzących małe gniazda określane jako **Zellballen** ze względu na otaczającą je bogatonaczyniową siatkę
- Zamazana struktura gruczołu nadnercza
- Cytoplazma komórek nowotworowych zawiera liczne drobne ziarna katecholamin, które można wybarwić **płynem Zenckera** lub **barwieniami srebrem**.
- Jądra komórek są często bardzo polimorficzne
- Naciek nowotworowy torebki i naczyń oraz indeks mitotyczny nie świadczą o złośliwości

Rozpoznanie złośliwej postaci guza chromochłonnego opiera się **wyłącznie na stwierdzeniu przerzutów**. Guz chromochłonny często przerzuca do węzłów chłonnych, wątroby, płuc i kości.

Cechy kliniczne

- **Nadciśnienie** – dominujący objaw
- Tachykardia
- Kołatanie serca
- Ból głowy
- Pocenie się
- Drżenie
- Zaburzenie czasu
- Bóle w jamie brzusznej i klatce piersiowej
- Nudności i wymioty
- Jeżeli guz chromochłonny wydziela inne peptydy, np. somatostatynę i ACTH, objawy są związane z tymi peptydami

Powikłania

- Choroba niedokrwienienna serca
- Uszkodzenie nerek
- Udar
- Nagłe zgony sercowe

Diagnostyka

Polega na stwierdzeniu w moczy wzrostu wydalania wolnych katecholamin i ich metabolitów, takich jak kwas wanilinomigdałowy i metanefryny.

2. Nerwiak zarodkowy

Opisany w dziale patologii pediatrycznej.

19.15 Cukrzyca

Grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny (insulinooporność). Przewlekła hiperglikemia powoduje uszkodzenie i niewydolność różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Diagnostyka

Cukrzycę rozpoznajemy w czterech sytuacjach:

- przygodna glikemia (losowy pomiar glukozy) $>200 \text{ mg/dl}$ ze **współwystępującymi typowymi objawami cukrzycy** (wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)
- przygodna glikemia $>200 \text{ mg/dl}$ bez objawów cukrzycy i jednokrotnie (innego dnia) glikemia na czczo $\geq 126 \text{ mg/dl}$
- **2-krotna** (oznaczona w innych dniach) glikemia na czczo $\geq 126 \text{ mg/dl}$
- glikemia **w 120 minucie OGTT** $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (doustny test tolerancji glukozy, polegający na wypiciu przez pacjenta roztworu 75g glukozy, odczekaniu 120 minut i oznaczeniu glikemii)
- dodatkowym badaniem na cukrzycę (obecnie niezalecanym) jest stężenie hemoglobiny glikozylowanej (HbA1C)

Stan	Glikemia przygodna	Glikemia na czczo	OGTT	HbA1C
Normoglikemia	–	70 – 99	≤ 139	$\leq 5,6\%$
Stan przedcukrzycowy	–	100 – 125	140 – 198	5,7 – 6,4%
Cukrzyca	$>200 + \text{objawy}$	≥ 126	≥ 200	$\geq 6,5\%$

Klasifikacja i patogeneza

Chociaż wszystkie postacie cukrzycy łączy hiperglikemia, to przyczyny jej powstania są bardzo różne.

Na tej podstawie wyróżniamy:

- **cukrzycę typu 1**
- **cukrzycę typu 2**
- **cukrzycę o znanej etiologii**
- **cukrzycę rozpoznaną podczas ciąży** (ciążowa lub cukrzyca w ciąży)

Cukrzyca typu 1

Spowodowana jest zniszczeniem komórek β trzustki przez procesy autoimmunologiczne, zwykle prowadzące do całkowitego braku insuliny. W patogenesie cukrzycy typu I biorą udział:

- **czynniki środowiskowe**
 - ✓ zakażenia wirusowe: świnia, różyczka, *Coxsackie B*
- **czynniki genetyczne**
 - ✓ polimorfizm genu insuliny *CTL44* i *PTPN22*
 - ✓ mutacje w regionie kodującym cząsteczki MHC klasy II, 90% chorych posiada gen HLA-DR3 lub HLA-DR4

Dochodzi do złamania autotolerancji na własne tkanki, w którym biorą udział:

- **nadreaktywne limfocyty T** – podstawowa immunologiczna nieprawidłowość w cukrzycy typu I
- **autoprzeciwciała** skierowane przeciwko różnym antygenom:
 - **przeciwciała ICA** – skierowane przeciwko komórkom wysepek β trzustki
 - **przeciwciała IAA** – skierowane przeciwko insulinie
 - **przeciwciała GAD65** – skierowane przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego
 - **przeciwciała IA-2, IA-2 β** – przeciwko fosfatazom tyrozyny
 - **przeciwciała Zn8** – przeciwczynkowe

19. Patologia układu dokrewnego

Cukrzyca typu I ujawnia się u małych dzieci, młodzieży i dorosłych <30 roku życia. Możliwy jest powolny przebieg autoimmunologicznej destrukcji komórek β , prowadzący do ujawnienia się objawów między 40 a 50 rokiem życia – taką formę cukrzycy typu I nazywamy **cukrzycą LADA**.

Cukrzyca typu 2

Najczęstsza postać (około 80% przypadków). Spowodowana jest insulinoopornością oraz dysfunkcją komórek β . Może być spowodowana przez:

- **czynniki genetyczne** (dziedziczenie wielogenowe)
- **czynniki środowiskowe**
 - osiadły tryb życia
 - nadwaga i otyłość (zwłaszcza brzuszna)
 - niska aktywność fizyczna
 - złe nawyki żywieniowe (hipertriacyloglicerydemia, niskie miano HDL, miażdzyca)

Insulinooporność

Stan określany jako niezdolność tkanek docelowych do prawidłowej odpowiedzi na insulinę. Jest on spowodowany defektem szlaku sygnałowego insuliny, najczęściej związanym z **otyłością**. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczyowych (WKT) uwalnianych z tkanki tłuszczowej trzewnej może być przyczyną **lipotoksyczności**. Insulinooporność rozwija się wskutek:

- **Stymulacji procesów zapalnych**

Nadmiar WKT wewnątrz makrofagów i komórek β może angażować **inflamasom**, który powoduje wydzielanie cytokiny – **IL-1 β** . Pośredniczy ona w wydzielaniu dodatkowych cytokin prozapalnych z makrofagów oraz komórek, które są uwalniane do krażenia i działają głównie w miejscach działania insuliny, **powodując insulinooporność**.
- **Zaburzenia czynności wydzielniczej tkanki tłuszczowej**

Tkanka tłuszczowa może sama wydzielać cytokiny prozapalne oraz adipokiny. Te drugie pobudzają wrażliwość na insulinę, najprawdopodobniej wskutek tłumienia zapalenia. Dlatego w przypadku cukrzycy typu 2 wydzielanie adipokin jest zaburzone.
- **Zmniejszenia ilości PPAR- γ** (receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysemów)
PPAR- γ jest receptorem jądrowym i czynnikiem transkrypcyjnym ulegającym ekspresji w tkance tłuszczowej, odgrywającym rolę w różnicowaniu adipocytów. Aktywacja PPAR- γ sprzyja wydzielaniu adipokin antyhiperglikemicznych i przenosi WKT do tkanki tłuszczowej, z dala od wątroby i mięśni szkieletowych, gdzie mogą powodować insulinooporność.

Powysze zaburzenia powodują obniżenie poboru glukozy w mięśniach, zmniejszenie glikolizy i utleniania WKT w wątrobie oraz niezdolność do hamowania glukoneogenezy w wątrobie.

Dysfunkcja komórek β w cukrzycy typu II

Polega na niezdolności komórek β do zaadaptowania się do wymagań długotrwałej obwodowej insulinooporności i zwiększonego wydzielania insuliny. W stanie insulinooporności wydzielanie insuliny jest początkowo wysokie, co może kompensować obwodową oporność i utrzymywać względnie prawidłowe stężenie glukozy przez lata. W końcu jednak kompensacja ta staje się niewystarczająca i następuje progresja do hiperglikemii, której towarzyszy całkowita utrata masy komórek β . Mechanizmy molekularne wywołujące dysfunkcję komórek β są wieloczynnikowe i w wielu przypadkach pokrywają się z przyczynami insulinooporności. Nadmiar WKT i glukozy pobudza wydzielanie cytokin prozapalnych przez komórki β . Dochodzi do rekrutacji komórek jednojądrowych (makrofagów i limfocytów T) do wysp trzustki. Konsekwencją tego zapalenia jest dysfunkcja komórek i ich śmierć. **Charakterystycznym objawem jest zastępowanie wysp przez amyloid (IAPP)** u chorych z długotrwałą cukrzycą typu II.

Przebieg kliniczny cukrzycy typu I i II

Zależy od tempa utraty komórek β . Początkowo dochodzi do zaniku wczesnej fazy wydzielania insuliny, następnie rozwija się **stan przedcukrzycowy** (nieprawidłowa glikemia na czczo – IGT), a potem jawną cukrzycą. Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane.

- **Typowe objawy cukrzycy:** hiperglikemia, wielomocz (poliuria, diureza osmotyczna wskutek glukozurii), wzmożone pragnienie (polidypsja), cechy odwodnienia, suchość skóry i błon śluzowych, osłabienie i senność, chudnięcie, kwasica i śpiączka ketonowa, skłonność do zakażeń ropnych i zakażeń układu moczowo-płciowego.
- **Cukrzycą typu 1:** gwałtowne wyczerpanie rezerw komórek β trzustki u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy. Objawy u dorosłych narastają wolno, czasem przez kilka lat. Wieloletni przebieg pozornie łagodnej hiperglikemii, np. w cukrzycy LADA, sprzyja rozwojowi powikłań przewlekłych.
- **Cukrzycą typu 2:** typowe objawy są znacznie rzadsza niż w cukrzycy typu 1. Ponad połowa przypadków przebiega bezobjawowo i chorobę wykrywa się przypadkowo. Nieleczona sprzyja rozwojowi powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych. Pacjenci często są otyli, z nadciśnieniem oraz zaburzeniami lipidowymi. Rezerwy komórek β wyczerpują się stopniowo.

Cukrzycą typu 1	Cukrzycą typu 2
Cechy kliniczne	
Chorują głównie młodzież i dzieci	Chorują głównie dorośli
Objawy rozwijają się szybko	Długo bezobjawowa, pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu powikłań nieroznajomej cukrzycy
Waga pacjentów zwykle w normie	Większość pacjentów jest otyła
Z czasem trwania choroby stężenie insuliny spada	Początkowo podwyższone stężenie insuliny, później obniżone
Obecne autoprzeciwciała	Brak autoprzeciwciał
Częstym powikłaniem jest kwasica	Rzadko kwasica
Genetyka	
Związek z genami MHC klasy I i II, polimorfizm genów <i>CTLA44</i> i <i>PTPN22</i>	Brak związku z HLA, kandydują geny związane z otyłością
Patogeneza	
Złamanie autotolerancji na autoantygeny wysp trzustki	Insulinooporność i niewydolność komórek β
Obraz morfologiczny	
Autoimmunologiczne zapalenie wysp trzustki	Wczesny: zapalenia Późny: odkładanie amyloidu w wyspach trzustki
Duży ubytek komórek β (atrofia wysp trzustki)	Niewielki ubytek komórek β

Cukrzycą o znanej etiologii

Może być spowodowana przez:

- **Defekty genetyczne komórek β**
 - Pojawiająca się w wieku dojrzałym cukrzycą młodocianych (**MODY**)
 - Dziedziczenie matczyne cukrzycy i głuchoty (**MIDD**)
 - Defekty przekształcania proinsuliny
 - Mutacje genu insuliny

19. Patologia układu dokrewnego

- **Defekty dziedziczne działania insuliny**
 - Mutacje receptora insuliny
- **Defekty zewnętrzwydzielniczej części trzustki**
 - Przewlekłe zapalenie trzustki
 - Pankreatektomia
 - Nowotwór
 - Mukowiscydoza
 - Hemochromatoza
- **Endokrynopatie**
 - Akromegalia
 - Zespół Cushinga
 - Nadczynność tarczycy
 - Guz chromochłonny
 - *Glukagonoma*
- **Zakażenia**
 - CMV
 - Wirus *Coxsackie*
 - Różyczka wrodzona
- **Leki**
 - Glikokortykoidy
 - Hormony tarczycy
 - Agoniści receptora β
- **Zespoły genetyczne związane z cukrzycą**
 - Zespół Downa
 - Zespół Klinefeltera
 - Zespół Turnera

Cukrzycą rozpoznana w czasie ciąży

Cukrzycą ciążowa – hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży, wskutek zwiększenia stężenia hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny (laktogen łożyskowy, GH, β hCG, kortyzol, glukagon, progesteron, estrogeny, PRL). Prowadzi to do insulinooporności, wzrostu zapotrzebowania na insulinę oraz zwiększa dostępność glukozy dla rozwijającego się płodu. **Ten typ cukrzycy zanika po porodzie**, lecz również zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy u kobiety w późniejszym życiu.

Cukrzycą w ciąży – występuje gdy spełnione są ogólne kryteria rozpoznania cukrzycy. Najprościej mówiąc jest to stan, w którym chora na cukrzycę zaszła w ciąży (czyli cukrzycą nie rozwinięła się na czas ciąży).

Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej

- Wielorództwo
- Ciąża po 35 roku życia
- Urodzenie uprzednio dziecka o masie $> 4\text{kg}$
- Urodzenie dziecka z wadą rozwojową
- Zgon wewnętrzmaciczny w wywiadzie
- Nadciśnienie tętnicze
- Nadwaga i otyłość przed ciążą
- Cukrzycą typu 2 w rodzinie
- Przebyta cukrzycą ciążowa w poprzedniej ciąży
- Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Powikłania cukrzycy

Patogeneza powikłań cukrzycy jest wieloczynnikowa. Największy wpływ ma **hiperglikemia oraz glukotoksyczność**. W powikłania są zaangażowane przynajmniej trzy oddzielne szlaki metaboliczne:

1. Tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE)

AGE powstaje w wyniku nieenzymatycznej reakcji łączenia wewnętrzkomórkowych prekursorów glukozy – **glioksalu** – z grupami białek zewnątrz- i wewnętrzkomórkowych. Prędkość procesu AGE wzrasta w hiperglikemii. **AGE wiążą się ze swoimi receptorami (RAGE)** na komórkach zapalnych, śródblonku i mięśniach gładkich naczyń. Pobudzenie receptorów RAGE powoduje:

- uwolnienie prozapalnych cytokin i czynników wzrostu z makrofagów,
- generowanie reaktywnych form tlenu w komórkach śródblonka,
- podwyższoną aktywność prokoagulantów w komórkach śródblonka i makrofagach,
- zwiększą proliferację miocytów gładkich i syntezę macierzy pozakomórkowej.

Dodatkowo **AGE mogą bezpośrednio wiązać się z białkami** macierzy pozakomórkowej, co zmniejsza usuwanie białek i zwiększa ich odkładanie. Białka związane przez AGE mogą wychwytywać inne białka z osocza i zrębu, np.:

- **LDL** – przyspiesza rozwój miażdżycy naczyń,
- **Albuminy** – pogrubia błony podstawne (jest to charakterystyczna cecha mikroangiopatii).

2. Aktywacja białkowej kinazy C (PKC)

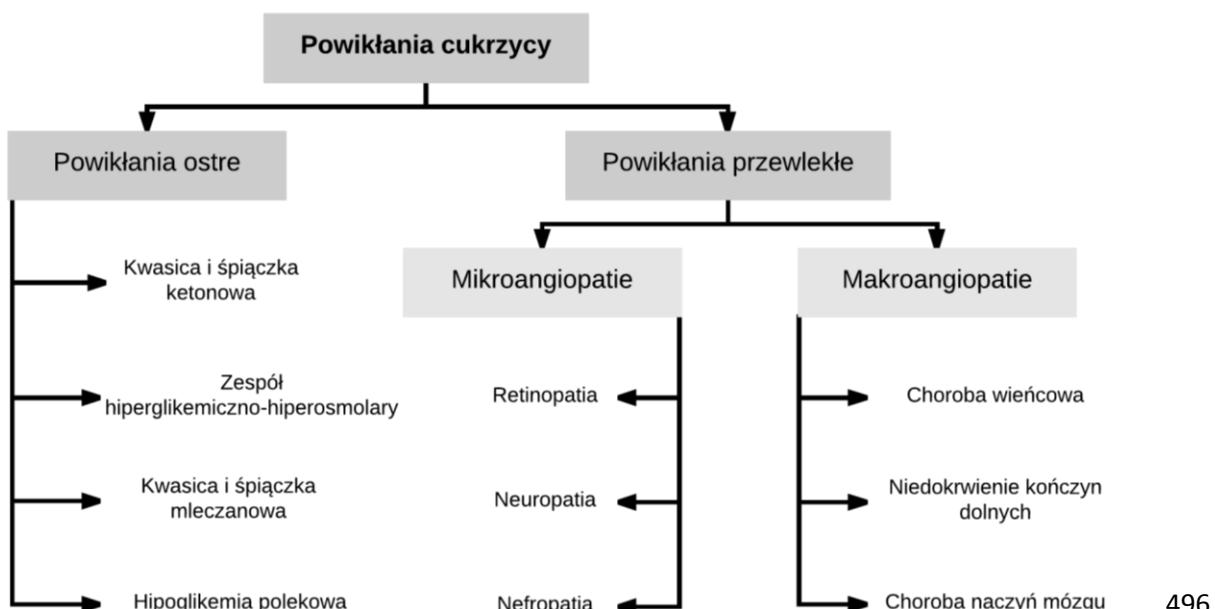
Przez jony wapnia oraz wtórny przekaźnik – diacyloglicerol (**DAG**), którego synteza wzrasta w hiperglikemii. Aktywacja PKC powoduje powstawanie cząsteczek proangiogenycznych, takich jak:

- **VEGF** – odpowiedzialny za neowaskularyzację wystającą w retinopatię cukrzycową
- **TGF β** – zwiększa odkładanie macierzy pozakomórkowej i składników błon podstawnych

3. Zaburzenia szlaków poliolu

Występuje w tkankach, w których transport glukozy nie jest zależny od insuliny:

- 1) hiperglikemia powoduje wzrost wewnętrzkomórkowego stężenia glukozy
- 2) przemiana glukozy do sorbitolu, poliolu lub fruktozy w reakcji katalizowanej przez **reduktażę aldozy** ze zużyciem NADPH
- 3) Niedobór NADPH uniemożliwia działanie **reduktyzy glutationowej**, katalizującej proces wytwarzania zredukowanej postaci glutationu – jednego z ważniejszych antyoksydantów.
- 4) W neuronach hiperglikemia jest przyczyną **neuropatii cukrzycowej**, natomiast złogi sorbitolu w soczewce powodują zaćmę.



Morfologia

Trzustka

- **Zmniejszenie liczby i wielkości wysp trzustki** (głównie w cukrzycy typu 1)
- **Naciek wysp przez leukocyty**, złożony głównie z limfocytów oraz makrofagów
- **Zastępowanie wysp amyloidem w długotrwałej cukrzycy typu 2**, widoczne jako bezpostaciowe, różowe masy, początkowo zlokalizowane wokół naczyń i między komórkami. W zaawansowanych przypadkach widoczne **włóknienie**.
- **Wzrost liczby i wielkości wysp** u noworodków matek z cukrzycą ciężarnych

Makroangiopatia cukrzycowa (choroby dużych naczyń w cukrzycy)

- **Przypieszona miażdżyca aorty oraz dużych i średnich naczyń**
 - Miażdżyca tętnic wieńcowych – zawał
 - Miażdżyca tętnic kończyny dolnej – zgorzel, stopa cukrzycowa
 - Miażdżyca tętnic nerkowych – zaburzenia kłębuszków
- **Szkliste twardnienie tętniczek** – często związane z nadciśnieniem

Mikroangiopatia cukrzycowa (choroby małych naczyń w cukrzycy)

- **Rozlane pogrubienie błon podstawnnych** kapilar skóry, mięśni szkieletowych, siatkówki, kłębuszków nerkowych i rdzenia nerki, nerwów lub łyżyska. **Mimo zwiększonej grubości błony podstawnej, cukrzycowe włośniczki mają zwiększoną przepuszczalność dla białek osocza.**
- Mikroangiopatia stanowi podstawę rozwoju **nefropatii cukrzycowej, retinopatii oraz neuropatii**.

Nerki (nefropatia cukrzycowa)

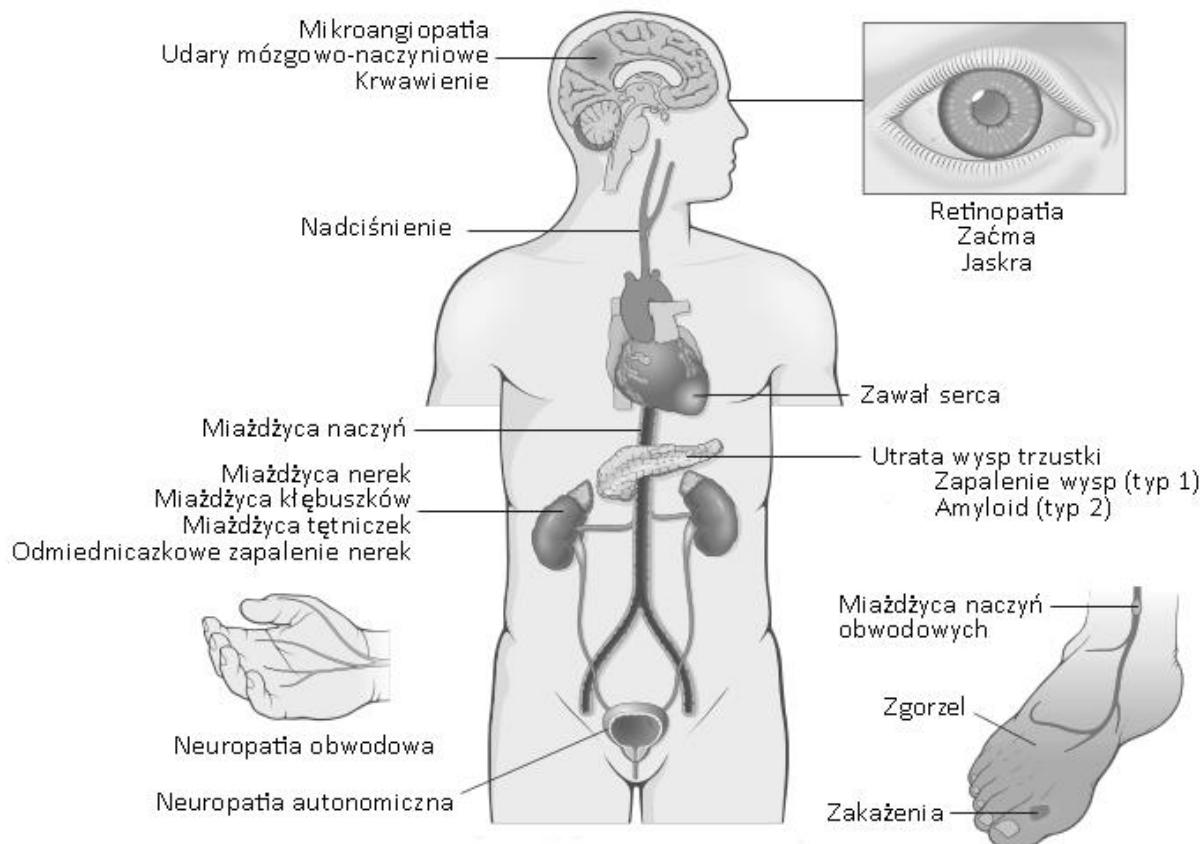
- **Zmiany kłębuszkowe**
 - Rozlane stwardnienie mezangium – zwiększenie mezangialnej macierzy pozakomórkowej wraz z proliferacją komórek mezangialnych oraz pogrubieniem błony podstawnej
 - Guzkowe stwardnienie kłębuszków nerkowych polega na wytworzeniu kulistych depozytów macierzy na obwodzie kłębuszków. Guzki te można wybarwić PAS i zwykle zawierają uwiezione komórki mezangialne. Jest to tzw. **zespół Kimmelstiel-Wilsona**. Jest zmianą patognomoniczną dla cukrzycy i występuje u 30% chorych na cukrzycę.
- **Zmiany w naczyniach nerkowych** (najczęściej miażdżyca)
 - Stwardnienie tętnic i tętniczek
 - Szkliste stwardnienie tętniczek
- **Odmiedniczkowe zapalenie nerek**
 - Przewlekłe zapalenie obejmuje początkowo śródmiąższ a następnie kanaliki
 - Może powodować martwicę brodawek nerkowych

Zmiany w obrębie oczu

- **Retinopatia nieproliferująca (prosta)** – obejmuje:
 - Krwotoki oraz wysięki wokół lub w obrębie siatkówki
 - Mikrotętniaki – poszerzenia naczyń w obrębie siatkówki, ujawniające się jako czerwone kropki. **Mogą być związane z utratą percytów i punktowym osłabieniem naczyń.**
 - Poszerzenie i pogrubienie włośniczek siatkówki
 - Obrzęk gałki ocznej spowodowany zwiększoną przepuszczalnością naczyń
- **Retinopatia proliferacyjna** jest procesem tworzenia nowych naczyń (neowaskularyzacji) i włóknienia. Zmiany te mogą doprowadzać do ślepoty oraz odklejenia siatkówki (w przypadku masywnego krwotoku uszkadzającego siatkówkę).
- **Zaćma i jaskra**

Neuropatia cukrzycowa

- Symetryczna neuropatia kończyn dolnych
- Neuropatia autonomiczna – zaburzenie funkcji jelit, pęcherza, niekiedy skutkuje impotencją
- Porażenie nerwów czaszkowych
- Mikroangiopatia powodująca udary i krewotoki



19.16 Neuroendokryne nowotwory trzustki (PanNET)

Są to rzadkie nowotwory wywodzące się z wysp trzustki (dawniej nazywano je „wyspiakami”). Zwykle występują u osób **dorosłych** i mogą być pojedyncze lub mnogie (w zespołach MEN). Nowotwory te mają skłonność do wydzielania hormonów trzustki, ale nie wszystkie są czynne hormonalnie. Wszystkie PanNET z wyjątkiem **insulinoma** są uważane za potencjalnie złośliwe. Do cech złośliwości zaliczamy:

- naciekanie okolicznych tkanek
- obecność odległych przerzutów – najczęściej do **wątroby**, rzadko w inne miejsca

Indeks proliferacyjny nowotworów typu PanNET (mierzony indeksem mitotycznym lub wskaźnikiem proliferacji Ki-67) jest jednym z najlepiej korelujących wyników. Genomowe sekwencjonowanie PanNET zidentyfikowało powtarzalne zmiany somatyczne:

- mutacje *MEN1*
- mutacje genów supresorowych *PTEN* i *TSC2*
- mutacje inaktywujące *ATRX* i *DAXX*

Insulinoma

Najczęstszy PanNET, który wywodzi się z komórek β trzustki. Występuje w każdym wieku, ze szczytem w 4-5 dekadzie życia. Czynne hormonalnie guzy wydzielają insulinę, w takich ilościach, które wywołują **hipoglikemię**. W większości są to guzy łagodne, a w 10% przypadków są związane z zespołem MEN1.

Morfologia

Makroskopowo

Małe, pojedyncze guzy zlokalizowane w **ogonie i trzonie** trzustki, chociaż występują też guzy wieloogniskowe i występujące poza trzustką (o wiele rzadziej).

Mikroskopowo

Łagodne guzy wyglądają podobnie jak duże wyspy, z zachowanymi regularnymi pasmami jednolitych komórek i ich ułożeniem w stosunku do naczyń. Zmiany złośliwe nie wykazują dostatecznej anaplasji, mogą sprawiać zwodnicze wrażenie otorebkowania oraz naciekać otoczenie. Obecne pozakomórkowe złogi **amyloidu**.

Przebieg kliniczny

Obraz kliniczny wyspiaków manifestuje się **triadą Whipple'a**:

- **Samoistna hipoglikemia na czczo i po wysiłku**
- **Kilkukrotna glikemia <50 mg/dl**
- **Ustępowanie dolegliwości po podaniu glukozy**

Rokowanie jest bardzo dobre. Lечение polega na resekcji części trzustki.

Objawy hipoglikemii: poty, drżenie, lęk, kołatanie serca, głód, zmiany nastroju, splątanie, spowolnienie, senność, śpiączka, drgawki, zgon

Gastrinoma

Drugi co do częstości wyspiak trzustki, częściej występujący u mężczyzn. Może lokalizować się w trzustce lub w błonie śluzowej bliższej części dwunastnicy. Guzy te wywodzą się z **komórek G** produkujących gastrynę, której nadmiar skutkuje zespołem Zollingera-Ellisona. Głównym objawem hipergastrynemii są wrzody trawienne oraz biegunki. Ich powstanie może być związane z zespołem MEN1.

Do innych przykładów PanNET zaliczamy:

- **Glukagonoma** – nowotwór z komórek A produkujących glukagon
- **Somatostatinoma** – nowotwór z komórek somatostatynowych
- **VIP-oma** – nowotwór z komórek D1 produkujących VIP

Markerami neuroendokrynnymi nowotworów trzustki (PanNET) są synaptofizyna, chromogranina i specyficzna enolaza.

19.17 Mnoga gruczolakowatość wewnętrzwydzielnicza (MEN)

Zespoły MEN są grupą chorób dziedzicznych (autosomalnie dominujących) powodujących zmiany rozrostowe (hiperplazje, gruczolaki i raki) licznych narządów dokrewnych. Podobnie jak inne zaburzenia dziedziczne, nowotwory w MEN:

- ujawniają się w młodszym wieku,
- rozwijają się w wielu narządach dokrewnych synchronicznie lub metachronicznie,
- często są wieloogniskowe,
- są bardziej agresywne i dają częstsze nawroty.

Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnętrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1, zespół Wermera)

Jest spowodowany mutacją w genie **MEN-1** zlokalizowanym na 11 chromosomie. Aby doszło do rozwoju choroby, oba allele genu muszą zostać inaktywowane. Najczęściej zajętymi narządami są przytarczyce, trzustka i przysadka, tzw. **3P (Parathyroid, Pancreas, Pituitary)**.

- **Przytarczyce** – pierwotna nadczynność przytarczyc jest najbardziej stałą cechą zespołu MEN-1 (do 95% przypadków) i jest też pierwszym objawem u większości pacjentów. Nieprawidłowości obejmują hiperplazję oraz gruczolaki przytarczyc.

19. Patologia układu dokrewnego

- **Trzustka** – najważniejsza przyczyna śmierci u chorych z MEN1. Najczęściej spotykane są liczne mikrogruczolaki PanNET rozproszone w całej trzustce, najczęściej insulinoma i gastrinoma.
- **Przysadka** – najczęściej makrogruczolak wydzielający prolaktynę, niekiedy nowotwór wydzielający somatotropinę (objawia się akromegalią u dzieci).

Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnętrzno-wydejniczej typu 2 (MEN-2)

Zespół MEN2 obejmuje **dwie oddzielne grupy zaburzeń**, które łączą aktywujące mutacje protoonkogenu **RET**. W zespole MEN-2 zachodzi **ścisła korelacja między genotypem i fenotypem**, więc oba zespoły są spowodowane różnym typem mutacji. MEN-2 jest dziedziczony autosomalnie dominująco.

Zespół MEN-2A (zespół Sipple)

Najczęściej zajętymi narządami w zespole MEN-2A są:

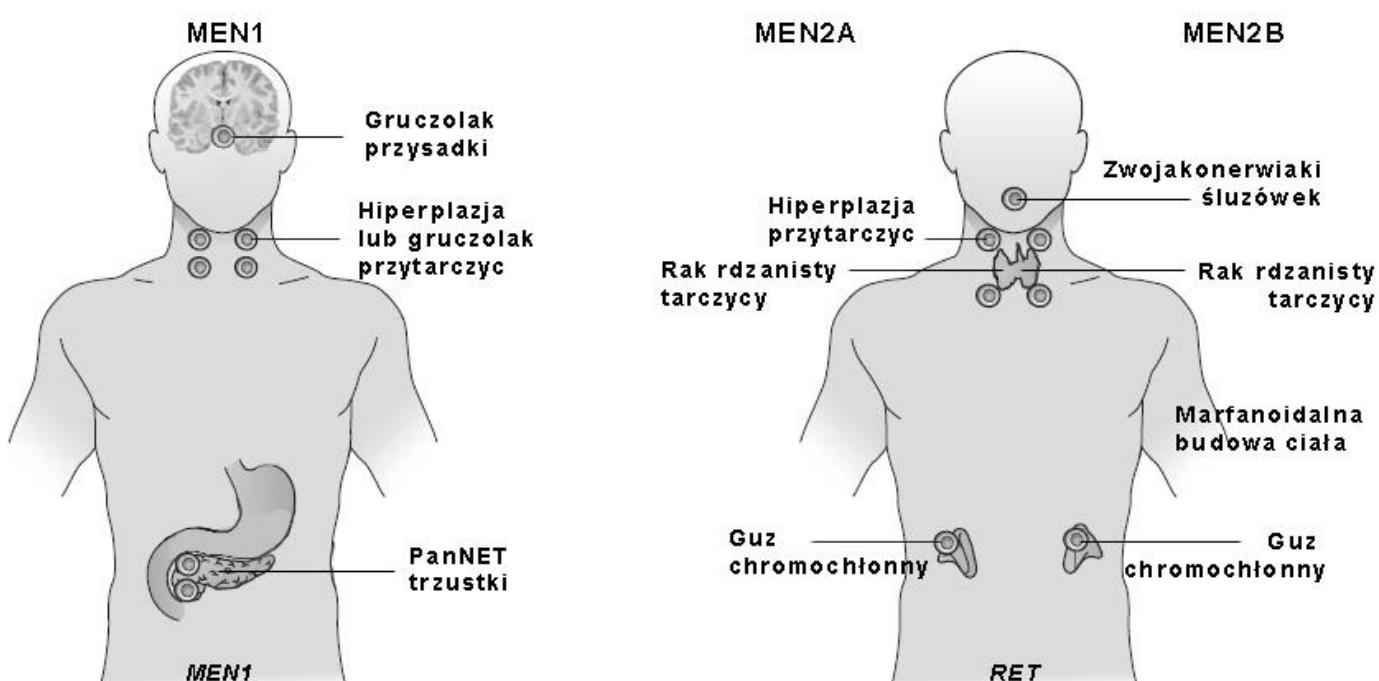
- **Tarczyca** – rak rdzeniasty tarczycy, często powstający przed 20 rokiem życia, wieloogniskowy, z widocznymi ogniskami hiperplazji komórek C tarczycy
- **Rdzeń nadnerczy** – u 50% pacjentów rozwijają się guzy chromochłonne, 90% z nich jest łagodne
- **Przytarczycy** – u 20% pacjentów rozwija się hiperplazja przytarczyc z objawami pierwotnej nadczynności przytarczyc

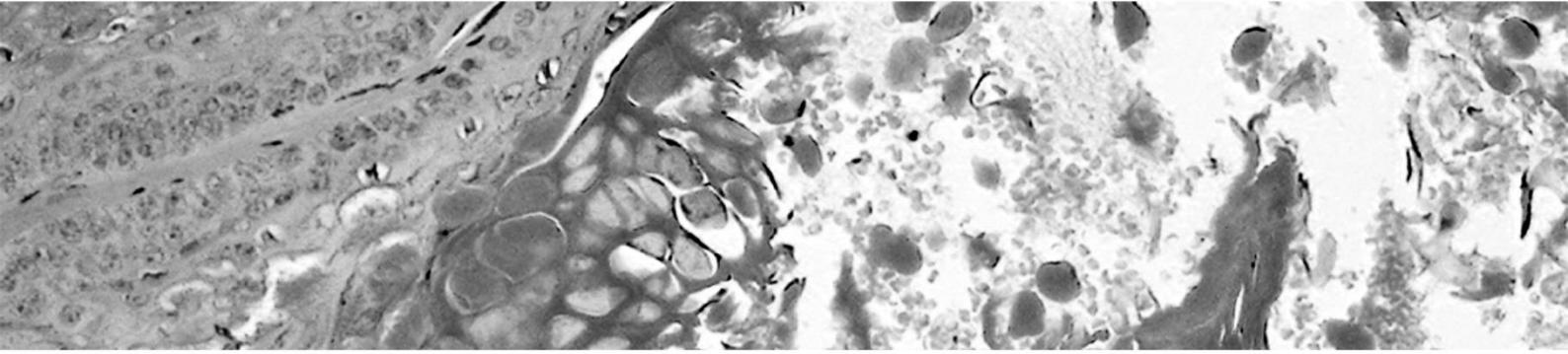
Zespół MEN-2B

Pacjenci z zespołem MEN-2B mają oddzielną mutację germinalną genu *RET* polegającą na zamianie pojedynczego aminokwasu. Do objawów MEN-2B zaliczamy:

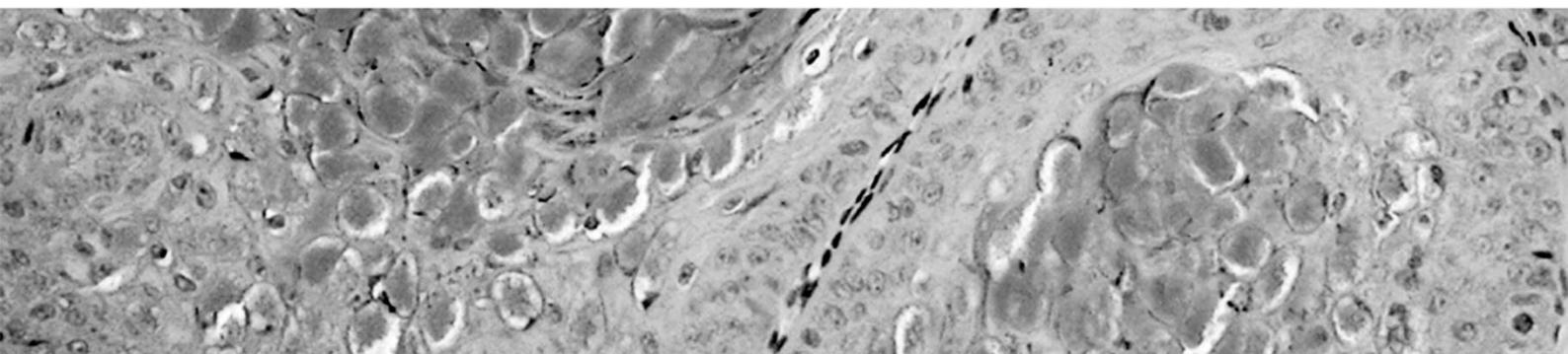
- **Tarczyca** - podobnie jak w MEN-2A
- **Rdzeń nadnerczy** – podobnie jak w MEN-2A
- **Nie rozwija się pierwotna nadczynność przytarczyc**
- Charakterystyczne są **objawy pozaendokryne**:
 - **zwojakonerwiaki śluzówki** (przewodu pokarmowego, jamy ustnej, języka)
 - **marfanoidalna budowa ciała** – budowa ciała przypominająca zespół Marfana.

Wszystkim osobom przenoszącym mutację *RET* w linii germinalnej zaleca się profilaktyczne usunięcie tarczycy, z powodu nieuchronnego ryzyka raka rdzeniastego tarczycy.





PATOLOGIA SKÓRY



SŁOWNICZEK

PATOLOGIA SKÓRY		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Efflorescentia cutanea primaria		wykwit skórny pierwotny
Macula		plama
Papula		grudka
Tuberculum		guzek
Tuber		guz
Vesicula		pęcherzyk
Bulla		pęcherz
Urtica		bąbel
Pustula		krosta
Efflorescentia cutanea secundaria		wykwit skórny wtórny
Squama		łuska
Plax (lamella)		blaszka (płytki)
Crusta		strup
Erosio		nadżerka
Excoriatio		otarcie naskórka (zadrapanie), przeczos
Ulcus (ulceratio)		wrzód (owrzodzenie)
Fissura		pęknięcie
Rhagas		rozpadlina
Cicatrix		blizna
Lichenificatio		zliszajowacenie
Keratosis		rogowacenie
Normokeratosis		prawidłowe rogowacenie
Parakeratosis		nieprawidłowe rogowacenie (obecność jader w warstwie rogowej naskórka)
Dyskeratosis		wadliwe rogowacenie (rogowacenie pojedynczych komórek w naskórku poniżej warstwy rogowej)
Hyperkeratosis		nadmierne rogowacenie
Clavus		nagniotek
Tyloma		modzel
Cornu cutaneum		róg skórny
Acanthosis (hyperplasia acanthotica epidermidis)		rozrost akantotyczny naskórka (rozrost głównie warstwy kolczystej)
Acantholysis		akantoliza (utrata kohezji komórek warstwy kolczystej naskórka)
Spongiosis		gąbczastość naskórka (obrzek międzykomórkowy, głównie warstwy kolczystej)
Papillomatosis		brodawczakowatość skóry (wyniosłość skóry spowodowana powiększeniem i wydłużeniem sąsiednich brodawek skóry właściwej)
Dermatosis		choroba skóry (nienowotworowa)

20. Patologia skóry

Dermatitis	zapalenie skóry
Dermatitis acuta	ostre zapalenie skóry
Urticaria	pokrzywka
Angioedema (oedema angioneuroticum)	obrzek naczynioruchowy (obrzek Quinckiego)
Eczema (dermatitis eczematosa, dermatitis spongiosa)	Wyprysk (wypryskowe zapalenie skóry, gąbczaste zapalenie skóry)
Eczema allergicum	wyprysk alergiczny (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry)
Eczema atopicum (dermatitis atopica, prurigo)	wyprysk atopowy (atopowe zapalenie skóry, świerzbiączka)
Photodermatoses eczematosa	fotodermatoza wypryskowa
Erythema multiforme	rumień wielopostaciowy
Syndroma Stevens-Johnson (erythema m. maior)	zespół Stevensa-Johnsona
Necrolysis epidermalis toxica	toksyczna martwica rozpływna naskórka (zespół Lyella)
Dermatitis chronica	przewlekłe zapalenie skóry
Psoriasis	łuszczycy
Lichen planus	liszaj płaski
Lichen simplex chronicus (neurodermatitis, neurodermitis)	liszaj przewlekły zwykły
Prurigo nodularis	świerzbiączka guzkowa
Dermatitis infectiosa	zakaźne zapalenie skóry
Pyodermia	ropne zapalenie skóry
Impetigo	liszajec
Folliculitis	zapalenie mieszka włosowego
Furunculus	czyrak
Furunculosis	czyraczność
Carbunculus	czyrak gromadny
Lues (syphilis)	kiła
Lues congenita	kiła wrodzona
Pemphigus lueticus	pęcherzyca kiłowa
Lues acquisita	kiła nabыта
Lues secundaria	kiła drugorzędowa
Exanthema lueticum	osutka kiłowa skóry
Condyloma latum	kłykcinia płaska
Alopecia luética	wyłysienie kiłowe
Acne vulgaris	trądzik młodzieżczy
Mycosis cutis (dermatophytosis, tinea, dermatomycosis)	grzybica skóry
M. c. superficialis	grzybica skóry powierzchniowa
Mycosis c. profunda	grzybica skóry głęboka
Molluscum contagiosum	mięczak zakaźny
Verruca	brodawka
Koilocytosis	koilocytoza
Verruca vulgaris	brodawka zwykła
Verruca plana	brodawka płaska

20. Patologia skóry

Verruca plantaris	brodawka stóp (brodawka podeszwsowa)
Verruca palmaris	brodawka dloniowej powierzchni rąk
Condyloma acuminatum	kłykcina kończysta (b. weneryczna)
Ichthyosis	rybia łuska
Pemphigus	pęcherzyca
Pemphigus vulgaris	pęcherzyca zwykła
Pemphigus foliaceus	pęcherzyca liściasta
Pemphigus paraneoplasticus	p. paraneoplastyczna (przynowotworowa)
Pemphigoid (pemphigoidum)	pemfigoid (zmiana pęcherzykopodobna)
Pemphigoid bullosum	pemfigoid pęcherzowy
Pemphigoid gestationis	pemfigoid ciążowy
Dermatitis herpetiformis (morbus Duhring)	zapalenie opryszczkowe skóry (choroba Duhringa)
Sclerodermia (scleroderma)	twardzina
S. generalisata (s. systemic, sclerosis systemic)	twardzina uogólniona (układowa)
Sclerodermia localisata (S. circumscripta, morphea)	twardzina ograniczona
Lupus erythematosus	toczeń (liszaj) rumieniowaty
Lupus e. systemicus (lupus e. disseminatus)	toczeń (liszaj) rumieniowaty układowy (trzewny)
Lupus erythematosus discoides	toczeń rumieniowaty krażkowy (ogniskowy)
Dermatomyositis	zapalenie skórno-mięśniowe
Panniculitis	zapalenie tkanki podskórnej
Erythema nodosum	rumień guzowaty
Combustio	oparzenie
Congelatio	odmróżenie
Xanthoma	kępka żółta
Degeneratio pigmentosa artificialis cutis (tatuage)	tatuaż skóry
Hyperpigmentatio cutis	przebarwienie skóry (nadmierna ilość melaniny w skórze)
Ephelis / ephelides	pieg/piegi
Chloasma	ostuda
Naevus melanocyticus (naevus pigmentosus)	znamień melanocytarne (znamień barwnikowych)
Naevus m. congenitus	znamień melanocytarne wrodzone
Naevus m. aquisitus	znamień melanocytarne nabycie
Lentigo simplex	plama soczewicowata
Naevus m. iunctionalis (naevus m. marginalis, n. m. intraepidermalis)	znamień melanocytarne brzeźne (znamień m. śródskórkowych)
Naevus m. compositus	znamień melanocytarne złożone
Naevus m. (intra)dermalis	znamień melanocytarne (śród)skórne
Naevus m. coeruleus	znamień melanocytarne błękitne
N. m. c. cellularis	znamień m. błękitne komórkowe
Macula mongolica	plama mongolska
Naevus m. dysplasticus (naevus m. atypicus)	znamień melanocytarne dysplastyczne (znamień melanocytarne atypowe)

20. Patologia skóry

Naevus m. Spitz	znamię melanocytarne Spitz
Melanoma cutis	czerniak skóry
Melanoma amelanoticum	czerniak bezbarwnikowy
Melanoma in situ	czerniak przedinwazyjny
Lentigo maligna	plama soczewicowata złośliwa
Melanoma e lentigine maligna	czerniak na podłożu plamy soczewicowej złośliwej
M. superficiale expandens	czerniak szerzący się powierzchownie
Melanoma acrale lentiginosum	czerniak soczewicowy dystalnych części kończyn
Melanoma nodulare	czerniak guzkowy
Keratosis praecancerosa	rogowacenie przedrakowe
Keratosis actinica (k. solaris, k. senilis)	rogowacenie słoneczne/popromienne (rogowacenie starcze)
Elastosis (solaris) cutis	elastoza skóry
Keratosis arsenicalis	rogowacenie arsenowe
Xeroderma pigmentosum	skóra pergaminowa (skóra pergaminowata i barwnikowa)
Morbus Bowen (carcinoma planoepithelialne in situ bowenoides)	choroba Bowena
Acanthomata	nowotwory wywodzące się z keratynocytów (w klasyfikacji WHO określenie to dotyczy wyłącznie nowotworów łagodnych)
Verruca seborrhoica (keratosis seborrhoica)	brodawka łożotokowa (rogowacenie łożotokowe)
Keratoacanthoma	rogowiak kolczystokomórkowy
Carcinoma planoepithelialne cutis	rak płaskonabłonkowy skóry
Carcinoma basocellulare	rak podstawnokomórkowy
C. basocellulare superficiale	rak podstawnokomórkowy powierzchowny
C. basocellulare nodulare	rak podstawnokomórkowy guzkowy
„Ulcus rodens”	„wrzód żräcy”
Adnexomata	nowotwory nabłonkowe różnicujące się w kierunku przydatków skóry
Morbus Paget	choroba Pageta
Morbus Paget mammae	choroba Pageta gruczołu piersiowego
Morbus Paget extramammarius	choroba Pageta pozapiersiowa
Pilomatricoma (pilomatrixoma, epithelioma calcificans Malherbe)	łagodny nowotwór macierzy włosa (nabłoniak wapniejący Malherbe'a)
Tumor tricholemmalis proliferans (cystis t. p.)	proliferujący guz tricholemmalny (proliferująca torbiel t.)
Adenoma sebaceum	gruczolak gruczołów łożowych
Carcinoma sebaceum	rak gruczołów łożowych
Fibroma keloides (keloid, cicatrix keloids)	bliznowiec
Polypus fibroepithelialis cutis (acrochordon, fibroma molle, fibroma pendulum)	polip włóknisto-nabłonkowy skóry (włóknik miękkie, włóknik uszypułowany)
Dermatofibroma (fibrohistiocytoma/histiocytoma/fibroma durum cutis)	włóknik (twardy) skóry (guz (włóknisto-)histiocytarny skóry)

20. Patologia skóry

Dermatofibrosarcoma protuberans	włókniakomięsak guzowy skóry
Haemangioma	naczyniak krwionośny
Haemangioma capillare	naczyniak krwionośny włosowaty
H. infantile (h. iuvenile)	naczyniak krwionośny wieku dziecięcego
Haemangioma cavernosum	naczyniak krwionośny jamisty
Haemangioma arterio-venosum	naczyniak tętniczo-żylny
Granuloma pyogenicum (g. teleangiectaticum, haemangioma capillare lobulare)	ziarniniak naczyniowy (z. naczyniasty, naczyniak krwionośny włosowaty zrazikowy)
Lymphangioma	naczyniak limfatyczny
Angiosarcoma	naczyniakomięsak
Sarcoma Kaposi (s. haemorrhagicum multiplex idiopathicum)	mięsak Kaposiego
Glomus tumor (glomangioma)	kłębczak
Schwannoma (neurilemmoma)	nerwiak osłonkowy
Neurofibroma	nerwiakowlóknik
Lipoma	tłuszczak
Mycosis fungoides	ziarniniak grzybiasty
Syndroma Sézary	zespół Szcaryego

20.1 Podstawowa terminologia w dermatopatologii

Określenia zmian makroskopowych

- **Zadrapanie, zdarcie naskórka** – zmiana urazowa z uszkodzeniem naskórka, powodująca linijne jego zdarcie
- **Liszajowacenie** – pogrubiała i szorstka skóra ze smugowatymi, wyraźnymi liniami, zwykle powstająca w następstwie powtarzającego pocierania.
- **Plama** – płaskie, leżące na poziomie skóry, ograniczone ognisko do 5mm średnicy. Jest niewyczuwalne przy dotyku, a od skóry prawidłowej różni się wyłącznie zabarwieniem. Jeżeli zmiana ma więcej niż 5mm, określa się ją jako **wykwit**.
- **Grudka** – wyniosła, kopulasta lub płasko-kopulasta zmiana o średnicy 5mm lub mniejszej. Zwykle ustępuje bez pozostawienia blizny. Jeżeli ma więcej niż 5mm średnicy, jest określana jako **guzek**.
- **Płytką, blaszka** – wyniosła, płaska zmiana, zwykle o średnicy ponad 5mm.
- **Krosta** – ograniczona zmiana wypełniona ropą.
- **Łuska** – złuszczająca się warstwa rogowa naskórka. Powstaje w wyniku zejścia stanu zapalnego, bądź w następstwie nadmiernego lub nieprawidłowego rogowacenia.
- **Pęcherzyk** – ognisko zawierające płyn, o średnicy do 5mm, wyniosłe ponad powierzchnię skóry i ustępujące bez ślady. Jeżeli zmiana ma średnicę ponad 5mm, to nazywamy ją **pęcherzem**. Często używa się wspólnego określenia dla pęcherzyka i pęcherza – **bąbel**.
- **Nadżerka** – ubytek naskórka powstający w wyniku jego zniszczenia, ustępuje bez pozostawienia blizny.
- **Owrzodzenie** – ubytek skóry właściwej (głębzy od nadżerki) ustępujący z pozostawieniem blizny.
- **Blizna** – powstaje w następstwie uszkodzenia skóry właściwej i zastąpienia ją tkanką łączną włóknistą.

Określenia zmian mikroskopowych

- **Akantoliza** – brak przylegania keratynocytów
- **Akantoza** – rozlany przerost naskórka
- **Nieprawidłowe rogowacenia / dyskeratoza** – przedwcześnie pojawiające się rogowacenie komórek poniżej warstwy ziarnistej naskórka
- **Nadmierne rogowacenie / hiperkeratoza** – rozrost warstwy rogowej, często łączy się z nieprawidłową jakością keratyny
- **Plamy soczewicowe** – linijna proliferacja melanocytów wzdłuż warstwy podstawnej naskórka, może pojawić się jako zmiana odczynowa lub jako składowa część nowotworu melanocytarnego
- **Brodawczakowość** – powierzchowna wyniosłość spowodowana rozrostem i wydłużeniem brodawek skórnnych
- **Niepełne, wadliwe rogowacenie / parakeratoza** – rogowacenie charakteryzujące się zachowaniem jąder w warstwie rogowej. Fizjologicznie występuje w błonach śluzowych pokrytych nabłonkiem wielowarstwowym płaskim.
- **Gąbczość** – międzykomórkowy obrzęk naskórka

20.2 Ogólna klasyfikacja nowotworów skóry

1. Nowotwory melanocytarne

a. Zmiany łagodne

- i. Znamię barwnikowe nabiałe zwykłe: plama soczewicowata zwykła, znamię barwnikowe łączące, znamię barwnikowe złożone, znamię barwnikowe skórne
- ii. Znamię Spitz
- iii. Znamię błękitne
- iv. Znamię barwnikowe wrodzone
- v. Znamię barwnikowe dysplastyczne

b. Zmiany złośliwe

- i. Czerniak złośliwy: plama soczewicowata złośliwa, czerniak szerzący się powierzchniowo, czerniak akralny, czerniak guzkowy
- ii. Złośliwe znamię błękitne
- iii. Mięsak jasnokomórkowy

2. Nowotwory nabłonkowe

a. Zmiany łagodne i rozrostowe nienowotworowe

- i. Znamię naskórkowe
- ii. Brodawka naskórkowa
- iii. Rogowacenie łożotokowe (brodawka łożotokowa)
- iv. Rogowacenie ciemne

b. Zmiany złośliwe

- i. Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy)
- ii. Rak podstawnokomórkowy
- iii. Rak neuroendokrynnego z komórek Merkla

3. Nowotwory przydatków skóry

- a. Gruczolaki potowe, łzowe
- b. Guzy macierzy włosa (*pilomatricoma*)
- c. Rogowiak kolczystokomórkowy

4. Nowotwory nienabłonkowe (w tym nowotwory limfoproliferacyjne)

- a. Włóknik
- b. Tłuszczak
- c. Naczyniaki krwionośne i limfatyczne
- d. Chłoniaki: z limfocytów T (ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego), z limfocytów B

5. Choroba Pageta skóry

20.3 Zaburzenia pigmentacji i łagodne nowotwory melanocytarne

Zaburzenia pigmentacji

Bielactwo nabiałe

Zmiana polegająca na zmniejszeniu liczby melanocytów produkujących melaninę w obrębie naskórka.

Patogeneza

Ma tło autoimmunologiczne, za czym przemawia obecność **przeciwciał p/melanocytom** i występowanie bielactwa u osób z chorobami autoimmunologicznymi, np. SLE, zapalenie Hashimoto tarczycy, twardzina, *myastenia gravis*. Za fizjologiczną postać bielactwa nabiałego można uważać **siwienie**.

Morfologia

Zmiany mają charakter ogniskowy i mają przebarwione obrzeże. Najczęściej dotyczy dloni, nadgarstków i okolicy analno-genitalnej. Mikroskopowo stwierdza się brak melanocytów w naskórku.

Bielactwo wrodzone

Albinizm jest grupą genetycznie uwarunkowanych enzymopatii manifestujących się hipopigmentacją, spośród których najczęstszym jest **albinizm oczno-skórnny** dziedziczony autosomalnie recesywnie.

Morfologia

W przeciwnieństwie do bielactwa nabytego w albinizmie **stwierdza się obecność melanocytów** w naskórku. Jednak nie zachodzi w nich biosynteza melaniny lub jest ona obniżona z powodu braku lub defektu aktywności enzymu, np. tyrozynazy.

Przebieg kliniczny

Albinizm charakteryzuje się zmniejszoną ilością lub brakiem melaniny w skórze, mieczkach włosowych i oczach. Osoby dotknięte albinizmem mają jasną, różową skórę, białe włosy, niebieskie tęczówki i czerwone źrenice z powodu braku barwnika w siatkówce. U osób tych występują poważne problemy okulistyczne (zez, światłostręt, obniżona ostrość wzroku) i **znacznie zwiększone ryzyko raka płaskonabłonkowego, ale mniejsza zapadalność na czerniaka złośliwego.**

Ostudia (przebarwienia melaninowe)

Ogniska hiperpigmentacji występujące u osób:

- w ciąży – zanikają po urodzeniu dziecka
- z chorobami wątroby lub nadnerczy (choroba Addisona)
- z zaburzeniami miesiączkowania
- stosujących doustną antykoncepcję
- w stanach wyniszczania
- stosujących leki (hydantoinę) lub kosmetyki światłouczulające

Morfologia

Melanina może odkładać się w keratynocytach warstwy podstawnej naskórka lub w melanofagach skóry właściwej.

Piegi

Drobne, rozsiane ciemno- lub jasnobrązowe plamki o średnicy około 1 milimetra, pojawiające się w skórze odsłoniętej, głównie na twarzy po ekspozycji na słońce. Mogą zanikać zimą i ponownie pojawiać się latem. Piegi uwarunkowane są genetycznie, z dziedziczeniem autosomalnie dominującym.

Morfologia

Liczba melanocytów nie jest zwiększena, ale **przyspieszone** jest **wytwarzanie melaniny**, która odkłada się w keratynocytach podstawnej warstwy naskórka.

Przebarwienia metalopochodne

Przebarwienia związane z działaniem nadmiaru metali:

- wprowadzonych drogą pokarmową lub przez skórę (arsen, złoto, bizmut, żelazo, rtęć)
- w wyniku zaburzeń metabolicznych (np. hemochromatoza – żelazo).

Znamiona barwnikowe (łagodne nowotwory melanocytarne)

Znamię – każda wrodzona zmiana w skórze.

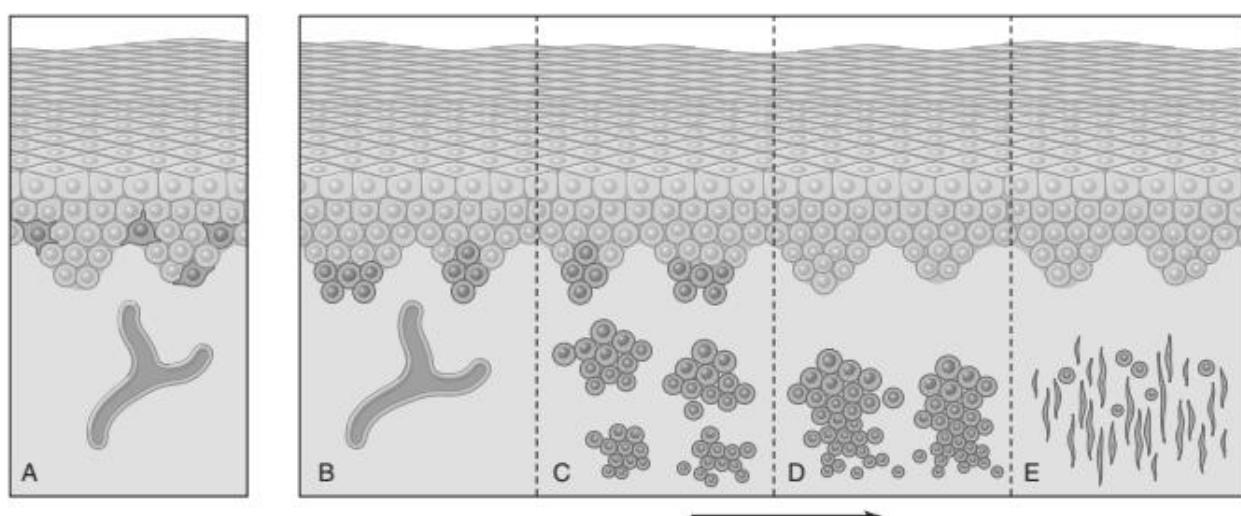
Znamię barwnikowe – łagodny wrodzony lub nabyty nowotwór złożony z melanocytów.

Znamię barwnikowe nabyte zwykłe**Patogeneza**

- **Proces komórkowego starzenia** – progresywny rozplem i migracja melanocytów w głąb skóry
- **Podłożę genetyczne** – mutacje genów *BRAF* lub *NRAS*

Morfologia

Makroskopowo	Mikroskopowo
Plama soczewicowata (B na schemacie)	
Mała (<5mm średnicy), wyraźnie ograniczona, brunatna plama. <u>Zanikają lub przeobrażają się w znamię brzeżne.</u>	Linijny rozplem melanocytów na granicy skórno-naskórkowej, <u>bez tworzenia gniazd</u> . Jądra komórkowe jednakowe, okrągłe, z niewidocznym jąderkiem i niewielką aktywnością mitotyczną.
Znamię melanocytarne brzeżne (C na schemacie)	
Małe (<5mm średnicy), płaskie lub nieznacznie wyniosłe plamy lub guzki, o wyraźnych granicach, ciemno zabarwione, zlokalizowane na skórze rąk, stóp i okolicy moczowo-płciowej u dzieci. <u>Ulegają progresji do znamienia złożonego.</u>	Rozplem melanocytów układających się pojedynczo lub <u>tworzących gniazda</u> na granicy skórno-naskórkowej
Znamię melanocytarne złożone (D na schemacie)	
Płaskie guzki (<10mm średnicy), wyraźnie odgraniczone, różnie ubarwione, często owłosione, czasami o brodawkowej powierzchni, zazwyczaj zlokalizowane na skórze tułowia. <u>Ulegają progresji do znamienia skórnego.</u>	Migracja melanocytów z granicy skórno-naskórkowej do warstwy brodawkowej skóry właściwej, czasem niżej. Obecne zróżnicowane morfologicznie melanocyty: Komórki znamieniowe typu A: duże komórki o jasnej cytoplazmie tworzące gniazda, obficie produkujące melaninę Komórki znamieniowe typu B: mniejsze, ciemne komórki tracące zdolność do produkcji melaniny, rozproszone i poprzedzielane pasmami tkanki łącznej Komórki znamieniowe typu C: komórki położone najgłębiej, często wrzecionowate (tzw. dojrzewania znamienia w głąb)
Znamię melanocytarne skórne (E na schemacie)	
Różnie ubarwione, wyniosłe guzki, wyraźnie ograniczone, czasem owłosione, lokalizują się na skórze twarzy, szyi i karku. <u>Moga samoistnie zanikać.</u>	Melanocyty wyłącznie w skórze właściwej, zmiana morfologii komórek (dojrzewanie jak w znamieniu złożonym)



Znamiona melanocytarne z komórek wrzecionowatych i nabłonkowatych

Znamię Spitz

Występuje w każdym wieku, najczęściej u **dzieci** i młodzieży. Lokalizuje się na skórze twarzy, ramion i ud.

Morfologia

Makroskopowo

Pojedynczy, kopulasty guzek, wyraźnie ograniczony, symetryczny, o różnym ubarwieniu i średnicy zwykle <6 mm.

Mikroskopowo

Budową zbliżony do znamienia brzeżnego, złożonego lub skórznego, ale składa się z **melanocytów wrzecionowatych lub nabłonkowatych** tworzących układy porównywane z „padającym deszczem”. Dojrzewanie w głęb, czasami komórki wielojałdrowe olbrzymie i niewielkie ilości melaniny. Wymaga różnicowania z czerniakiem złośliwym.

Znamię błękitne

Często występuje na skórze twarzy i kończyny górnej.

Morfologia

Makroskopowo

Wyraźnie ograniczona plama lub nieznacznie wyniosły guzek o średnicy 4-15 mm, barwy niebiesko-czarnej.

Mikroskopowo

Silnie upigmentowane, wrzecionowe i dendrytyczne melanocyty, ułożone pojedyncze lub w wiązkach, poprzedzielane włóknami kolagenowymi. Lokalizują się w warstwie siateczkowej skóry właściwej i sięgają czasami aż do tkanki podskórnej.

Znamię melanocytarne wrodzone

Obecne od chwili urodzenia. Lokalizuje się na skórze karku, okolicy lędzwi oraz owłosionej skórze głowy. Ze względu na rozmiar znamienia, dzielimy je na:

- **Małe** <1,5 cm średnicy
- **Pośrednie**
- **Olbrzymie (znamię kąpielowe)** często >20 cm średnicy

Znamię melanocytarne dysplastyczne (atypowe)

Stanowi **zmianę prekursorową czerniaka złośliwego**. Lokalizuje się na skórze osłoniętej (częściej) i narażonej na nasłonecznienie (często skóra głowy).

Morfologia

Makroskopowo

Płaskie lub nieznacznie wyniosłe plamy, niejednolicie zabarwione, o nieregularnych granicach, zwykle >5 mm średnicy. W zależności od patogenezy mogą być pojedyncze (sporadyczne) lub mnogie (zespół znamion dysplastycznych).

Mikroskopowo

- Duże gniazda melanocytów w naskórku, które mogą się zlewać z sąsiadującymi gniazdami
- Linijny rozplem melanocytów w warstwie podstawnej naskórku zastępujący keratynocyty
- Rozplem atypowych melanocytów u podstawy naskórka
- Cechy atypii cytologicznej – nieregularne, hiperchromatyczne jądra, jąderka, dymek melaniny w cytoplazmie, melanocyty większe niż w zwykłych znamionach z bardziej obfitą cytoplazmą.

20.4 Czerniak złośliwy

Bardzo złośliwy nowotwór pochodzenia melanocytarnego.

Czynniki ryzyka

- Nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne (szczególnie UVB)
- Narażenie na promieniowanie jonizujące
- Mutacja *CDKN2A*, *BRAF*, *NRAS*, *PTEN* lub *c-KIT*
- Skóra pergaminowa (*xeroderma pigmentosum*)
- Rodzinny zespół znamion dysplastycznych
- Cechy fenotypowe – jasna karnacja, rude włosy, niebieskie oczy, skóra skłonna do oparzeń
- Bardzo duża liczba znamion barwnikowych
- Rozległe znamiona wrodzone
- Czerniak w rodzinie
- Uprzednio stwierdzony czerniak u chorego
- Narażenie zawodowe – policykliczne węglowodory aromatyczne, rozpuszczalniki węglowodorowe
- Leczenie estrogenami, immunosupresja

Zmiany prekursorowe

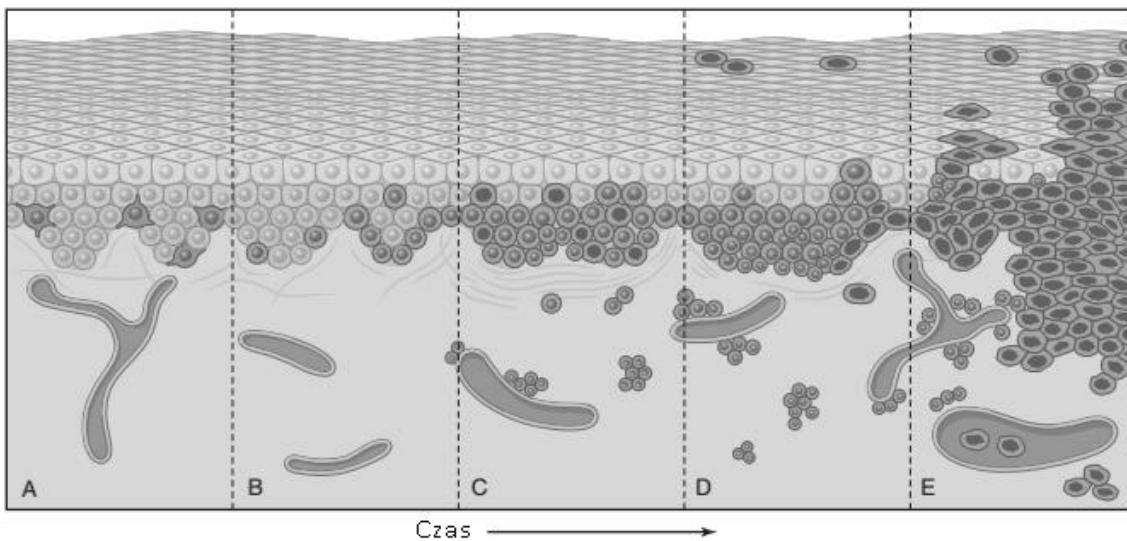
Czerniaki mogą powstawać *de novo* w skórze niezmienionej (najczęściej). Rzadziej ich rozwój może być związany ze zmianami prekursorowymi:

- znamiona dysplastyczne
- plama soczewicowata złośliwa
- niektóre znamiona barwnikowe wrodzone i nabycie (zawierające komponent brzeżny)

Patogeneza

W rozwoju czerniaka wyróżnia się następujące fazy:

1. Znamię dysplastyczne, atypowe
2. Czerniak *in situ* (B na schemacie)
3. **Faza wzrostu poziomego (radialnego)** (C na schemacie)
Horyzontalny rozrost czerniaka w naskórku i powierzchniowych warstwach skóry właściwej (szerzenie się pagetoidalne). W tej fazie nowotwór **nie ma zdolności tworzenia przerzutów**.
4. **Faza wzrostu pionowego (wertykalnego)** (D na schemacie)
Nowotwór wrasta w głębsze warstwy skóry w postaci mas komórek. Na tym etapie **mogą pojawić się przerzuty**.
5. Czerniak złośliwy z przerzutami (E na schemacie)



20. Patologia skóry

Rodzaje czerniaka złośliwego

1. **Czerniak szerzący się powierzchownie** (60-70%) – głównie u osób w średnim wieku
2. **Czerniak rozwijający się z plamy soczewicowatej** (10-20%) – głównie u starszych
3. **Czerniak guzkowy** (10-20%) – posiada najgorsze rokowanie
4. **Czerniak akralny** – zajmuje głównie okoliceokoło- i pod paznokciowe stóp i dloni
5. **Melanoma amelanoticum** – najcięzsza, bezbarwnikowa postać czerniaka

Morfologia

Makroskopowo

- **Duże zróżnicowanie pigmentacji w obrębie zmiany** (w przeciwieństwie do jednolicie zabarwionych znamion), może przybierać barwę czarną, brązową, ciemnoniebieską i szarą
- **Obrzeże zmiany nieregularne i wrębiaste**
- Zmiana bardzo szybko się powiększa
- Powierzchni guza może wrzodzić

Mikroskopowo

- **Komórki nowotworowe:**
 - tworzą nieregularne gniazda lub układają się pojedynczo w naskórku i skórze właściwej
 - **większe** od komórek znamienia i przypominają **komórki nabłonkowe** lub **wrzecionowane**
 - mogą, ale **nie muszą**, zawierać w cytoplazmie ziarenka melaniny (**melanina nie jest konieczna do rozpoznania histologicznego czerniaka**)
- **Jądra komórkowe** są powiększone i nieregularne (polimorfizm jądrowy), a chromatyna zbrylona
- Widoczne wyraźne, duże i czerwone **jąderka**
- Zahamowanie dojrzewania komórek w warstwie podstawnej
- Naciek limfocytarny – towarzyszy powierzchownie szerzącym się czerniakom
- Liczne mitozy

Objawy kliniczne

Czerniak może lokalizować się w obrębie:

- ✓ **skóry**
- ✓ **gałki ocznej** (stanowi najczęstszy pierwotny nowotwór oka u dorosłych)
- ✓ **błon śluzowych przełyku, jelita, odbytu, pochwy, jamy ustnej**
- ✓ **opon mózgowo rdzeniowych**

Bardzo szybko nacieka skórę, a potem okoliczne tkanki i daje przerzuty:

- droga naczyń limfatycznych do regionalnych węzłów chłonnych
- droga naczyń krwionośnych do wątroby, płuc, przewodu pokarmowego, mózgu, serca
- w skórze i tkance podskórnej mogą tworzyć **guzki satelitarne**, w pobliżu zmiany pierwotnej lub tzw. **przerzuty tranzytowe** znajdujące się pomiędzy zmianą pierwotną a regionalnymi węzłami chłonnymi. Obecność guzków satelitarnych i przerzutów tranzytowych sugeruje uogólnienie procesu nowotworowego.

Niekiedy pierwsze przerzuty ujawniają się po upływie wielu lat od całkowitego usunięcia chirurgicznego pierwotnego guza.

Czerniak jest zwykle bezobjawowy. **Objawami ostrzegawczymi jego rozwoju** są:

- gwałtowne powiększenie i zmiana koloru w obrębie znamienia (**najważniejszy czynnik**)
- swędzenie oraz bolesność zmiany (**świąd** jest często pierwszym objawem)
- powstawanie nowych zmian pigmentowych
- nieregularność granic znamienia barwnikowego
- odczyn zapalny w obrębie znamienia

Zmiany towarzyszące czerniakowi określa się **abecadłem**:

- A - asymetria
- B - brzeg
- C - kolor (color)
- D - średnica (diameter)
- E - ewolucja zmiany w istniejącym znamieniu

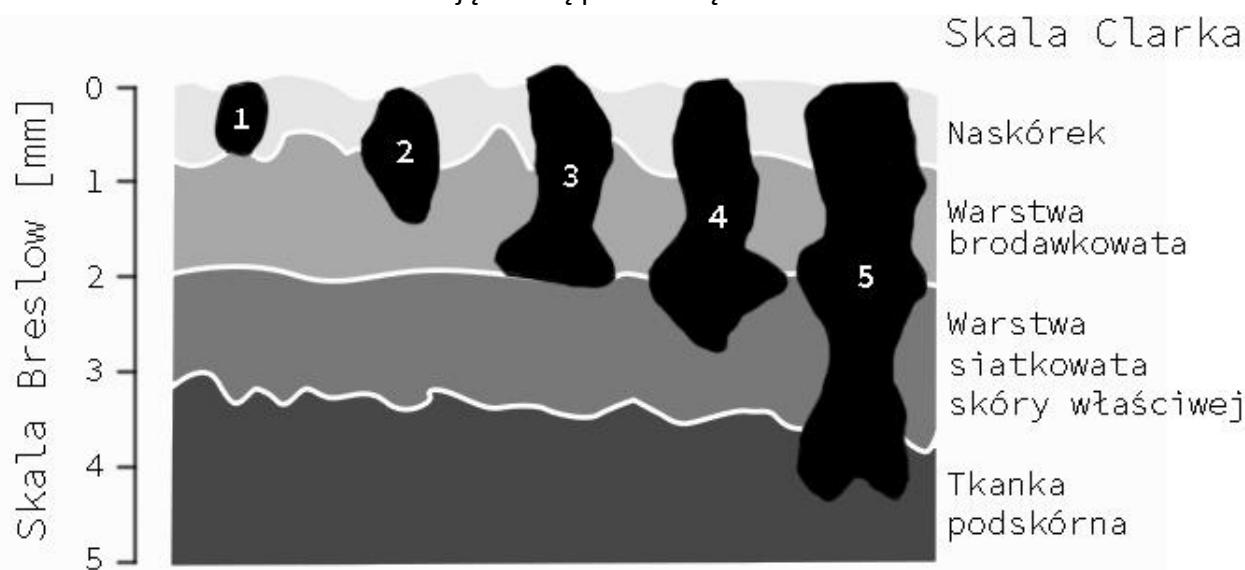
Markerami immunohistochemicznymi czerniaka są: **melan-A, HMB-45, białko-S-100** oraz **wimentyna**.

Czynniki prognostyczne czerniaka złośliwego

Rokowanie czerniaka jest złe. Do najważniejszych morfologicznych czynników rokowniczych należą:

1. GŁĘBOKOŚĆ NACIEKANIA – oceniana w dwojaki sposób:

- a. **Metoda Breslowa** – pomiar w milimetrach grubości nacieku. Dzieli czerniaki na podgrupy:
 - i. <0,76 mm – grupa o niskim ryzyku zgonu
 - ii. 0,76-1,5 mm – grupa o średnim ryzyku zgonu
 - iii. >1,5 mm – grupa o dużym ryzyku zgonuMetoda ta posiada większe znaczenie rokownicze i diagnostyczne.
- b. **Metoda Clarka** – ocena głębokości naciekania względem anatomicznych warstw skóry
 - I° – komórki czerniaka znajdują się tylko w naskórku (*melanoma in situ*)
 - II° – komórki czerniaka naciekają warstwę brodawkową skóry właściwej
 - III° – komórki czerniaka dochodzą do granicy pomiędzy warstwą brodawkową a siateczkową skórą właściwej
 - IV° – komórki naciekają warstwę siateczkową skórę właściwej
 - V° – komórki naciekają tkankę podskórную



2. Umiejscowienie czerniaka – najlepiej rokuje czerniak na kończynach dolnych
3. Płeć – czerniak lepiej rokuje u kobiet
4. Indeks mitotyczny – im większy IM, tym gorsze rokowanie
5. Naciek limfocytarny – obecność nacieku jest uważany za korzystny czynnik rokowniczy
6. Regresja guza – wiąże się z gorszą prognozą
7. Owrzodzenie powierzchni guza – jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym
8. Obecność nacieku na naczynia krwionośne lub limfatyczne
9. Obecność zmian mikrosatelitarnych

Korzystne czynniki prognostyczne	Niekorzystne czynniki prognostyczne
Niewielka głębokość nacieku	Zmiana uszypułowana
Lokalizacja czerniaka na kończynach dolnych	Duża aktywność mitotyczna
Obecność nacieku limfocytarnego	Liczne komórki plazmatyczne w nacieku
Zmiana płaska	Owrzodzenie zmiany
Płeć żeńska	Naciekanie naczyń i obecność zmian mikrosatelitarnych

Skale używane do oceny stopnia zaawansowania (staging) czerniaka:

- Skala Breslowa
- Skala Clarka
- TNM (**T** – grubość nacieku i owrzodzenie), **N** (regionalne węzły chłonne i węzeł wartowniczy), **M** (przerzuty odległe, guzki stacjonarne i przerzuty tranzytowe)

Dla czerniaka nie stosujemy gradingu, ponieważ każdy czerniak z reguły jest bardzo złośliwy.

20.5 Wybrane łagodne nowotwory skóry pochodzenia nabłonkowego**Brodawka łożotokowa (rogowacenie łożotokowe)**

Najczęściej występujący nowotwór łagodny skóry, zwykle w postaci licznych guzków umiejscowionych na plecach, szyi i głowie. Pojawiają się one głównie u ludzi w średnim wieku i starszych. Guzki te różnią się w kierunku **płaskonabłonkowo-przydatkowym**. Ich powstanie może mieć związek z HPV 6 lub 16.

MorfologiaMakroskopowo

Zmiany skórne są różne od płasko-wyniosłych, dobrze odgraniczonych od otoczenia grudek, koloru zbliżonego do skóry zdrowej, do wyniosłych, brodawkowatych, hiperkeratotycznych i brunatnych tworów, jakby nasadzonych na skórę, niekiedy uszypułowane.

Mikroskopowo

- **Rozrost komórek bazaloidnych**, przypominających komórki warstwy podstawnej naskórka
- Współśrodkowe „zwijki” z komórek płaskich
- Zmiany zawierają różne ilości melaniny
- Cechy rogowacenia – torbiele z masami rogowymi w komórkach nowotworu oraz rogowacenie powierzchni zmiany

Powikłania

W obrębie tych zmian może rozwinąć się rak podstawnokomórkowy. Nagły wysiew bardzo licznych zmian na tułowiu i plecach **może stanowić zespół paraneoplastyczny** (tzw. **objaw Lesera-Trelata**), wobec m.in. gruczolakoraka żołądka, raka płuc, raka sutka, chłoniaka złośliwego oraz białaczki.



**Objaw
Lesera-Trelata**

Rogowiak kolczystokomórkowy

Złośliwa zmiana nowotworowa charakteryzująca się (klinicznie i histologicznie) **podobieństwem do wysoko dojrzałego raka płaskonabłonkowego w stadium G1 (zatem jest złośliwa), szybkim wzrostem i samoistnym ustępowaniem**. Wyywodzi się raczej z nabłonka mieszka włosowego niż z naskórka. Występuje na skórze odsłoniętej, głównie na **twarz, torsie i kończynach górnych**, zwykle po 50 roku życia, częściej u mężczyzn.

Patogeneza

- Mutacje genu *TP53*
- Zespół Grzybowskiego – zespół chorobowy charakteryzujący się setkami rogowiaków kolczystokomórkowych
- Nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne (UVB)
- *Xeroderma pigmentosum* (skóra pergaminowa)
- Immunopresja
- Niektóre szczepy HPV – 9, 16, 18, 25

Morfologia

Makroskopowo

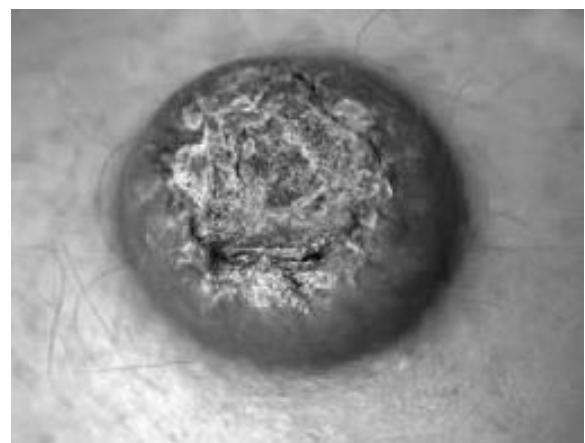
Pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana, o kształcie kopulastego guzka z kraterowatym zagłębiem w środku wypełnionym masami rogowymi.

Mikroskopowo

Wykazuje cechy **wysoko zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego** (w stadium G1), zatem obecne są cechy rogowacenia: perły rogowe, mostki międzykomórkowe oraz złogi mas keratynowych (szczególnie w centralnej części zmiany). Keratynowy krater otacza rozrost nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Komórki typowego rogowiaka kolczystokomórkowego zawierają obfitą, różową i szklistą cytoplazmę. Widoczne są mitozy, a z czasem cechy włóknienia i naciek limfocytowy.

Przebieg kliniczny

Zmiana najczęściej lokalizuje się w obrębie twarzy, torsu i kończyn górnych. Szybko wzrasta, utrzymuje się 6-12 miesięcy i samoistnie zanika (ulega samowyleczeniu). W czasie występowania wrzodzieje kraterowo.



Pilomatricoma benignum (guz macierzy włosa)

Łagodny nowotwór, którego komórki różnią się w kierunku macierzy włosa. Najczęściej występuje w skórze **twarz i kończyn górnych**, w każdym wieku, ale zazwyczaj ujawnia się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Złośliwym odpowiednikiem zmiany jest *pilomatricoma malignum*.

Morfologia

Makroskopowo

Twardy, dość głęboko umiejscowiony guzek zrośniety ze skórą, o średnicy <3 cm.

Mikroskopowo

Guz zbudowany z komórek bazaloidnych z wyraźnymi jąderkami, które w miarę dojrzewania rogowacją, tracą jądro komórkowe i tworzą tzw. **cienie komórkowe (komórki cieniowe)** z wyraźnie widocznymi granicami komórkowymi. W starszych guzach dominują obszary kwasochłonne cieni komórkowych, które mogą ulec nawapnieniu, a w ich otoczeniu pojawiają się ziarniniaki resorpcyjne, a nawet metaplasja kostna. Wokół „ żywego” utkania guza znajdują się liczne figury podziału.

W badaniu immunohistochemicznym *pilomatricoma* stosuje się EMA.

20.6 Złośliwe nowotwory skóry pochodzenia nabłonkowego

Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy, SCC)

Częsty nowotwór złośliwy u osób starszych, powstający **w skórze eksponowanej na światło (twarz, szyja, mażowiny uszne, grzbiety rąk)**. Spotykany jest częściej u mężczyzn.

Czynniki ryzyka

- Nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne UVB – powoduje mutacje genów *TP53* oraz *HRAS* oraz przejściowo działają immunosupresyjnie na skórę, utrudniając prezentację antygenu przez komórki Langerhansa
- Rogowacenie słoneczne
- Skóra pergaminowa
- Róg skórny
- Leukoplakia
- Kancerogeny przemysłowe (smoły, oleje) i produkty zawierające arsen
- Przewlekłe owozrodzenia i blizny po oparzeniach
- Promieniowanie jonizujące
- Immunosupresja

Raki skóry *in situ*

- Choroba Bowena
- Erytroplastja Queyrata

Morfologia

Postać	Makroskopowo	Mikroskopowo
SCC <i>in situ</i>	Wyraźnie odgraniczona, czerwona, łuszcząca się płytka, często w miejscu rogowacenia popromiennego	Komórki o znacznej atypii, z natłokiem jąder i dezorganizacją na całej grubości naskórka
SCC inwazyjny	Może występować w dwóch postaciach: endofitycznej i egzofityczne, niekiedy wrzodzieje	Nacieka błonę podstawną, skórę właściwą i niekiedy tkanki leżące głębiej. Posiada różny stopień zróżnicowania od dobrze zróżnicowanego i rogowacjącego, po anaplastycznego z ogniskami martwicy i dyskeratozą.

Rokowanie SCC zależy od:

- Grubości i stopnia naciekania nowotworu na tkanki
- Obecności przerzutów odległych
- Lokalizacji – SCC na błonach śluzowych jest bardziej agresywny
- Przyczyny powstania:
 - zmiany powstałe wskutek działania promieni słonecznych i rogowacenia popromiennego bywają miejscowo agresywne, a przerzuty dają po długim czasie trwania, rokują dobrze, szczególnie po wczesnym wykryciu i chirurgicznym usunięciu zmiany
 - zmiany na podłożu owrzodzeń i ran po oparzeniach – są mniej przewidywalne

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

Najczęstsza postać nowotworów skóry, o stosunkowo niewielkiej i tylko miejscowej złośliwości. Na ogół nie daje przerzutów. Pojawia się w miejscach przewlekle eksponowanych na działanie promieni słonecznych (**80% w obrębie głowy i szyi**), przede wszystkim **w skórze ponad linią łączącą kąciki ust z przewodami słuchowymi zewnętrznymi**, ale też na **tułowiu oraz kończynach**. Wywodzi się z pluripotentjalnych rozrodczych komórek warstwy podstawnej naskórka.



Czynniki ryzyka

- Nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne
- Rogowacenie słoneczne
- Osoby o jasnej karnacji, rudych włosach i niebieskich oczach
- Skóra pergaminowa
- Immunosupresja
- Podłożowe genetyczne: mutacje genów *TP53* i *PTCH*

Morfologia

Makroskopowo

Perłowa grudka, często z wyraźnie poszerzonymi naczyniami podnaskórkowymi (teleangiekazje).

Niektóre mogą zawierać melaninę. Może mieć owrzodziałą powierzchnię.

Mikroskopowo

- **Gniazda małych komórek** podobnych do prawidłowych komórek warstwy podstawnej naskórka. Na obwodzie gniazd widoczny charakterystyczny linijny **palisadowaty układ jąder komórkowych**.
- Komórki leżą w śluzowym zrębzie i często otoczone są przez fibroblasty (**reakcja desmoplastyczna podścieliska**) i limfocyty. Zrąb wokół ognisk może się kurczyć dając szczeliny (artefakty)
- Wyróżnia się następujące postaci BCC:
 - **Postać powierzchowna**
 - **Forma guzkowa (naciekająca)**: rośnie w głąb skóry w postaci pasm lub wysp złożonych z zasadochłonnych komórek z hiperchromatycznymi jądrami, zanurzonymi we włóknistym lub śluzowatym zrębzie
 - **Postać pierwotnie wrzodziejąca**

Obraz kliniczny

Rak podstawnokomórkowy rośnie powoli, nacieka na podścielisko oraz nie daje przerzutów. Naciekanie może być bardzo głębokie, co może skutkować owrzodzeniem powierzchni, dlatego dawniej nazywano go ***ulcus rodens* – wrzód żräcy**.

20.7 Nienabłonkowe nowotwory skóry

Przykłady podane w punkcie 20.2.

20.8 Nieopisane preparaty na praktyczny

Mięczak zakaźny

Jest to częsta choroba o dużej zakaźności, wywołana **wirusem z grupy ospy (Poxvirus)**. Występuje głównie u dzieci i młodzieży. Zmiany utrzymują się kilka miesięcy i samoistnie zanikają.

Morfologia

Makroskopowo

Twarde, woskowobiaławie lub różowawe guzki z wgłębieniem w części środkowej, zazwyczaj o średnicy kilku milimetrów. Zmiany te są najczęściej mnogie i umiejscawiają się na **tułowiu, w okolicy narządów płciowych, twarzy i rękach**, a nawet błonach śluzowych. Po przekłuciu guzków wydobywają się z nich masy barwy perłowej.

Mikroskopowo

- **Naskórek** ulega zrazikowemu przerostowi i ogniskowo **wniką w głęb tkanki łącznej**, tworząc „**krypty naskórkowe**” w skórze właściwej.
- W keratynocytach warstwy kolczystej widoczne są ovalne, homogenne i kwasochłonne, cytoplazmatyczne wtręty, liczniejsze w górnych warstwach naskórka, gdzie tworzą **ciałka mięczakowe** (można je wybarwić metodą Giemsy). Ciałka te mogą wypełniać całą komórkę.
- W dolnych warstwach jądra komórek kolczystych są spłaszczone i zepchnięte ku obwodowi.
- W warstwie podstawnej jądro i cytoplazma keratynocytów są znacznie powiększone oraz mogą być widoczne figury podziału.
- Naciek zapalny skóry właściwej.

Bliznowiec (blizny przerostowe, keloid)

Powstaje przez samoistny rozrost włókien kolagenu skóry właściwej podczas początkowo prawidłowo zachodzącego gojenia się rany lub bez przyczyny.

Morfologia

Makroskopowo

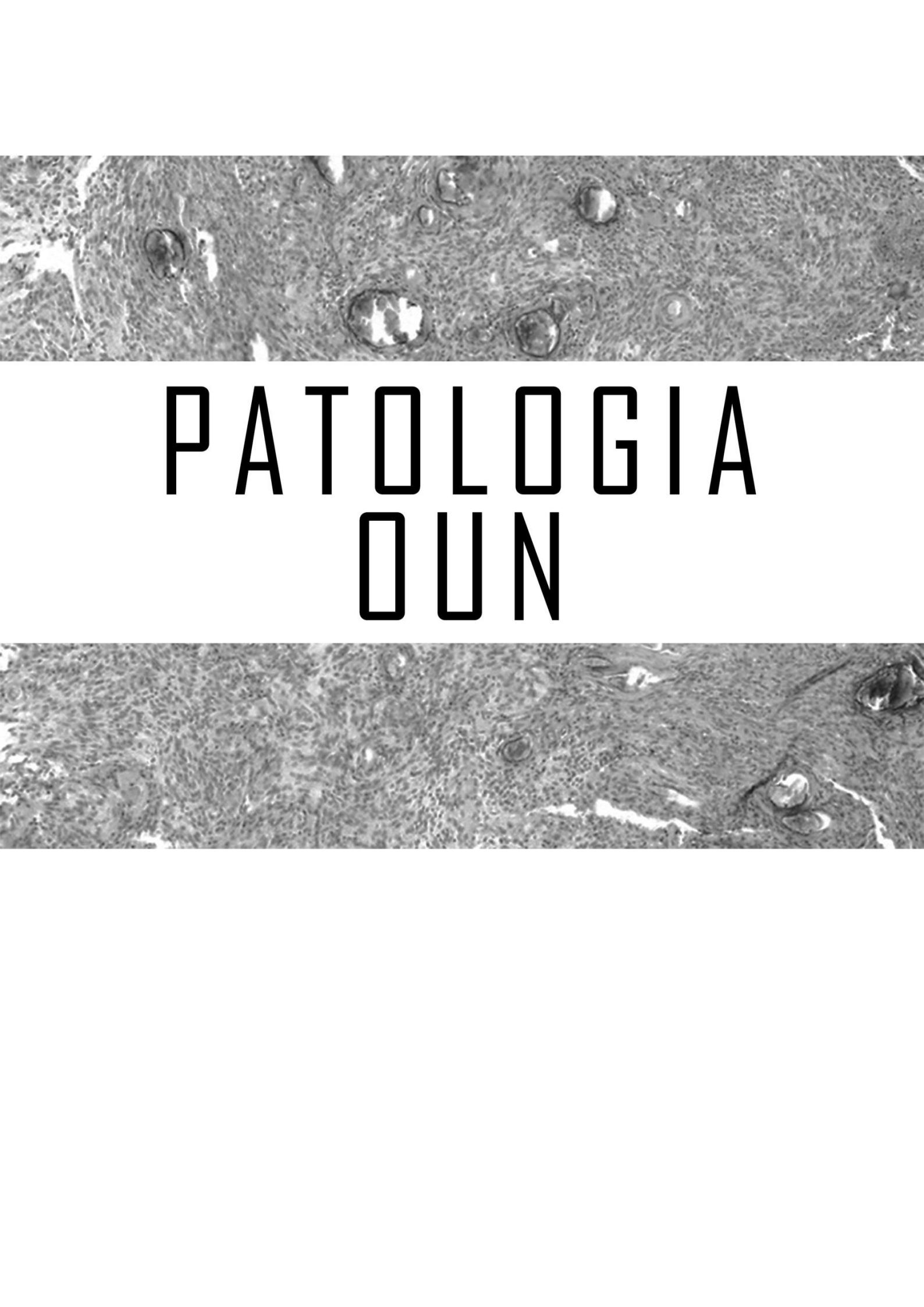
Spoisty guz o połyskującą czerwoną lub różową powierzchnią.

Mikroskopowo

Grube, zeszkliałe i nieregularne pęczki włókien kolagenowych, wśród których z rzadka można znaleźć fibroblasty i naczynia krwionośne.

20.9 Co powinno znaleźć się w skierowaniu histopatologicznym przy diagnostyce chorób skóry?

- ✓ **Wiek**
- ✓ **Zawód**
- ✓ **Choroby współistniejące**
- ✓ **Przyjmowane leki**
- ✓ **Kiedy pojawiła się zmiana?**
- ✓ **Czy zmiana ulegała ewolucjom?**
- ✓ **Miejsce pobrania wycinka**
- ✓ **Opis makroskopowy zmiany**
- ✓ **Czy zmiana była pojedyncza czy mnoga?**
- ✓ **Czy została pobrana cała zmiana czy fragment zmiany?**



PATOLOGIA OUN

SŁOWNICZEK**PATOLOGIA UKŁADU NERWOWEGO**

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Oedema cerebri		obrzek mózgu
Oedema cerebri vasogenes		obrzek mózgu naczyniopochodny
Oedema cerebri cytotoxicum		obrzek mózgu cytotoksyczny
Oedema cerebri interstitiale		obrzek mózgu śródmiąższowy
Hydrocephalus		wodogłowie
Hydrocephalus congenitus		wodogłowie wrodzone
Hydrocephalus aquisitus		wodogłowie nabyte
Hydrocephalus internus		wodogłowie wewnętrzne
Hydrocephalus communicans		wodogłowie komunikujące
Hydrocephalus noncommunicans		wodogłowie niekomunikujące
Hydrocephalus externus		wodogłowie zewnętrzne
Hydrocephalus ex vacuo		wodogłowie wtórne do zmniejszenia objętości mózgu
Invaginatio (herniatio) cerebri		wklinowanie (wgłobienie) mózgu
Invaginatio subfalcina		wklinowanie podsierpowe
Invaginatio subtentorialis		wklinowanie podnamiotowe
Invaginatio suboccipitalis		wklinowanie podpotyliczne
Apoplexia (insultus) cerebri		udar mózgu
Infarctus cerebri		zawał mózgu
I. ischaemicus cerebri		zawał niedokrwieniowy mózgu
I. haemorrhagicus cerebri		zawał krwotoczny mózgu
Encephalomalacia		rozmiękanie mózgu
Focus haemorrhagicus cerebri		ognisko krwotoczne mózgu
Lacuna postapoplektica		jama poudarowa
Status cribrosus cerebri		stan sitowaty mózgu
Status lacunaris cerebri		stan zatokowaty mózgu
Lacuna posthaemorrhagica		jama pokrwotoczna
Purpura cerebri		plamica mózgu
Haematocephalus internus		obecność krwi w układzie komorowym mózgu
Haemorrhagia subarachnoidealis		krwawienie podpajęczynówkowe
Haematoma subdurale		krwiak podtwardówkowy
Haematoma subdurale chronicum		przewlekły k. podtwardówkowy
Haematoma epidurale		krwiak nadtwardówkowy
Commotio cerebri		wstrząsnienie mózgu
Contusio cerebri		stłuczenie mózgu
Encephalopathia traumatica chronica		przewlekła encefalopatia urazowa
Aneurysma arteriae cerebri		tętniak tętnicy mózgowej
Aneurysma sacciforme		tętniak workowaty
Aneurysmata miliaria		tętniaki prosowate
Aneurysma mycoticum		tętniak grzybiasty (zakazony)
Malformationes arteriovenosae cerebri		malformacje tętniczo-żyłne mózgu
Spina bifida		rozszczep kręgosłupa
Spina bifida occulta		utajony rozszczep kręgosłupa

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Meningocele	przepuklina oponowa
Myelomeningocele	przepuklina rdzeniowo-oponowa
Encephalocoele	przepuklina mózgowa
Anencephalia	bezmózgowie
Microcephalia (microencephalia)	małogłówie (małomózgowie)
Megalocephalia (megalencephalia)	wielkogłówie (wielkomózgowie)
Agyria (lissencephalia)	bezzakrętowość (gładkomózgowie)
Pachygrygia	szerokozaakrętowość mózgu
(Poly) microgyria	drobnozaakrętowość mózgu
Holoprosencephalia	zaburzenie lub brak podziału przodomózgów (przodomózgowie jednokomorowe)
Cyclopia	jednoocze
Porencephalia	dziurowatość mózgu
Syringomyelia	jamistość rdzenia
Abscessus epiduralis	ropień nadtwardówkowy
Empyema subdurale	ropniak podtwardówkowy
Meningitis	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Leptomeningitis	zapalenie opon miękkich
Leptomeningitis purulenta	ropne z. opon miękkich
L-m. lymphocytica (l-m. „aseptica”)	limfocytowe zapalenie opon miękkich
Leptomeningitis chronica	przewlekłe z. opon miękkich
L-m. granulomatosa	ziarniniakowe z. opon miękkich
L-m. tuberculosa	gruźlicze z. opon miękkich
L-m. luetica	kiłowe zapalenie opon miękkich
L-m. mycotica	grzybicze z. opon miękkich
Pachymeningitis	zapalenie opony twardej
Meningoencephalitis	zapalenie opon i mózgu
Abscessus cerebri	ropień mózgu
Pyocephalus internus	obecność ropy w układzie komorowym mózgu
Tuberculoma cerebri	gruźliczak mózgu
Cysticercosis cerebri	wagrzyca mózgu
Encephalitis	zapalenie mózgu
Polioencephalitis	zapalenie istoty szarej mózgu
Leucoencephalitis	zapalenie istoty białej mózgu
Encephalitis viralis	wirusowe zapalenie mózgu
Rabies	wścieklizna
Leukoencephalopatia multifocalis progressiva	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
Panencephalitis subacuta sclerosans	podostre stwardniające z. mózgu (odrowe zapalenie mózgu)
Encephalitis mycotica	grzybicze zapalenie mózgu
Toxoplasmosis cerebri	toksoplazmoza mózgu
Myelitis	zapalenie rdzenia kręgowego
Poliomyelitis	zapalenie istoty szarej rdzenia kręgowego
Poliomyelitis anterior acuta (poliomyelitis paralytica)	ostre z. rogów przednic rdzenia kręgowego (choroba Heinego-Medina)

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Leucomyelitis	zapalenie istoty białej rdzenia kręgowego
Neurosyphilis	kiła układu nerwowego
Leptomeningitis luetica	kiłowe zapalenie opon miękkich
Paralysis progressiva	porażenie postępujące
Gumma cerebri	kilak mózgu
Tabes dorsalis	wiąd rdzenia
Kernicterus	zółtaczka jader podkorowych
Sclerosis tuberosa	stwardnienie guzowe
Encephalopathiae spongiformes	encefalopatia gąbczasta
Morbus Creutzfeldt-Jakob	choroba Creutzfeldta-Jakoba
Sclerosis multiplex	stwardnienie rozsiane
Dementia praesenilis (Morbus Alzheimer)	choroba Alzheimera
Morbus Parkinson	choroba Parkinsona
Chorea chronica hereditaria progressiva (chorea maior)	choroba (pląsawica) Huntingtona
Ataxia spinocerebellaris	ataksja rdzeniowo-móżdżkowa
Sclerosis lateral is amyotrophica	stwardnienie zanikowe boczne
Gliomata	glejaki
Astrocytoma	gwiaździak
Astrocytoma pilocyticum	gwiaździak włosowatokomórkowy
Astrocytoma diffusum	gwiaździak rozlany
A. fibrillare	gwiaździak włókienkowy
A. protoplasmaticum	gwiaździak protoplazmatyczny
A. gemistocyticum	gwiaździak gemistocytarny
Astrocytoma anaplasticum	gwiaździak anaplastyczny
Glioblastoma	glejak wielopostaciowy
Oligodendrogioma	skapodrzewiak
Oligodendrogioma anaplasticum	skapodrzewiak anaplastyczny
Ependymoma	wyściółczak
Ependymoma anaplasticum	wyściółczak anaplastyczny
Papilloma plexus choroidei	brodawczak splotu naczyniówkowego
Carcinoma plexus choroidei	rak splotu naczyniówkowego
Tumor neuroepithelialis dysembryoplasticus	dysembrioplastyczny guz neuroepitelialny
Ganglioglioma	zwojakoglejak
Neurocytoma centrale	nerwiak ośrodkowy
Medulloblastoma	rdzeniak
Retinoblastoma	siatkówczak
Meningioma	oponiak
Meningioma meningotheiliale	oponiak meningotelialny (syncytialny)
Meningioma fibrosum (fibroblasticum)	oponiak włóknisty
Meningioma transitionale	oponiak przejściowy
Meningioma psammomatousum	oponiak piaszczakowy
Meningioma atypicum	oponiak atypowy
Meningioma anaplasticum	oponiak anaplastyczny
Schwannoma (neurilemmoma)	nerwiak osłonkowy

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Neurofibroma	nerwiakowłókniak
Neurofibromatosis	nerwiakowłókniakowatość
Neurinoma posttraumaticum	nerwiak pourazowy
„Sarcoma neurogenes” (nazwa przestarzała) (<i>malignant peripheral nerve sheath tumour</i>)	złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych
Neuroblastoma	nerwiak zarodkowy
Ganglioneuroblastoma	nerwiak zarodkowy zwojowy
Ganglioneuroma	zwojakonerwiak

21.1 Najczęstsze wady wrodzone i uszkodzenia okołoporodowe OUN

Wrodzone wady rozwojowe OUN

Występują u 1-2% noworodków.

Czynniki ryzyka

- Czynniki fizyczne: promieniowanie jonizujące, urazy mechaniczne
- Czynniki chemiczne: leki, toksyny
- Czynniki zakaźne: rózyczka, wirus grypy, HIV-1
- Czynniki genetyczne: zespół Downa, Edwardsa, Pataua, kociego krzyku, Pradera-Willego, Angelmana, łamliwego chromosomu X, Klinefeltera, Turnera
- Czynniki środowiskowe: niedobory kwasu foliowego w ciąży, zespół FAS (picie alkoholu w ciąży)

Rodzaje

- **Wady dolnego odcinka cewy nerwowej**
 - Tarń dwudzielna utajona
 - Przepuklina oponowa
 - Przepuklina oponowo-rdzeniowa
 - Całkowity rozszczep kręgosłupa i rdzenia
- **Wady górnego odcinka cewy nerwowej**
 - Bezmózgowie
 - Przepuklina mózgowa
- **Wady rozwojowe przodomózgówia**
 - Wielkomózgowie
 - Małomózgowie
 - Bezzakrętowość (gładkomózgowie)
 - Drobnozakrętowość
 - Przodomózgowie jednokomorowe
- **Anomalie dołu tylnego**
 - Zespół Arnolda-Chiariego
 - ✓ Typu I – nisko umiejscowione migdałki mózdku, które przechodzą przez otwór wielki. Nadmiar tkanki w otworze wielkim powoduje częściowe zamknięcie przepływu PMR i ucisk rdzenia przedłużonego, bóle głowy lub zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych
 - ✓ Typu II – mały mózdkę z przemieszczeniem robaka w dół przez otwór wielki, wodogłowie i przepuklina oponowo-rdzeniowa w okolicy lędźwiowej
 - Zespół Dandy'ego-Walkera: brak tkanki mózdku, brak robaka mózdku oraz duża torbiel w linii środkowej ciała
 - Zespół Jouberta: brak robaka, nieprawidłowości pnia mózgu, powodują problemy z ruchem oka i zaburzenia oddechu
- **Nieprawidłowości rdzenia kręgowego**
 - Wodordzenie – nadmierne poszerzenie kanału środkowego rdzenia kręgowego
 - Jamistość rdzenia – rozwój szczelinowatych wypełnionych płynem jam we wnętrzu rdzenia

Uszkodzenia okołoporodowe OUN

Zazwyczaj przybierają formę krvotoków lub zawałów. Częściej występują u wcześniaków.

- **Krwotok śródmięższowy** – w obrębie macierzy zarodkowej, najczęściej w sąsiedztwie przedniego rogu komory bocznej. Mogą szerzyć się do układu komorowego, a stamtąd do przestrzeni podpajęczynówkowej, czasem powodując wodogłowie

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

- **Zawał** – może pojawić się w nadnamiotowej okołokomorowej istocie białej. Pozostałościami po zawałach są kredowożółte blaszki, składające się z obszarów martwicy istoty białej i mineralizacji. W bardzo rozległych i zaawansowanych przypadkach mogą rozwinać się duże, torbielowe twory w obrębie półkul mózgu (encefalopatia wielotorbielowata)

Mózgowe porażenie dziecięce – nazwa używana do określenia niepostępujących, ruchowych ubytków neurologicznych, charakteryzujących się spastycznością, dystonią, ataksją lub atetozą i niedowładem, dających się przypisać uszkodzeniu pojawiającemu się w okresach przed- i okołoporodowym.

21.2 Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe i wklinowania mózgu

Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

Stan, w którym ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego krążącego w układzie komorowym mózgowia jest wyższe od normalnego (norma 50-200 mm H₂O).

Patogeneza

Objętość przestrzeni wewnętrzczaszkowej jest wielkością stałą, zatem każdy przyrost objętości dowolnego z trzech składników odbywa się kosztem dwóch pozostałych: mózgów (80%), krew (12%), PMR(8%).

Przyczyny

Do podwyższenia ciśnienia śródczaszkowego może dochodzić w wyniku:

- narastania patologicznej masy wewnętrzczaszkowej
 - nowotwory OUN
 - zmiany zapalne i infekcyjne OUN (ropnie mózgu, kilaki, gruźliczaki)
 - krwiaki (nad-/podtwardówkowe, śródmiąższowe, podpajęczynówkowe)
- zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
- zwiększenia objętości płynu MR (wodogłowie)
- obrzęku mózgu (szczególnie pourazowy)

Objawy kliniczne

Typowe objawy nadciśnienia śródczaszkowego opisuje **triada Cushinga**:

- **nadcisnienie**
- **bradykardia**
- **nieregularny oddech** (np. Cheyne'a-Stokesa, Biota)

Dodatkowo mogą współwystępować:

- bóle głowy
- zaburzenia świadomości
- pogorszenie widzenia
- nudności i wymioty
- zaburzenia równowagi
- nierówność żrenic (anizokoria)
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

Następstwa kliniczne

- **wklinowanie mózgu**
- **porażenie układu naczyniowego**
- **nieodwracalne uszkodzenie mózgu**
- **śmierć**

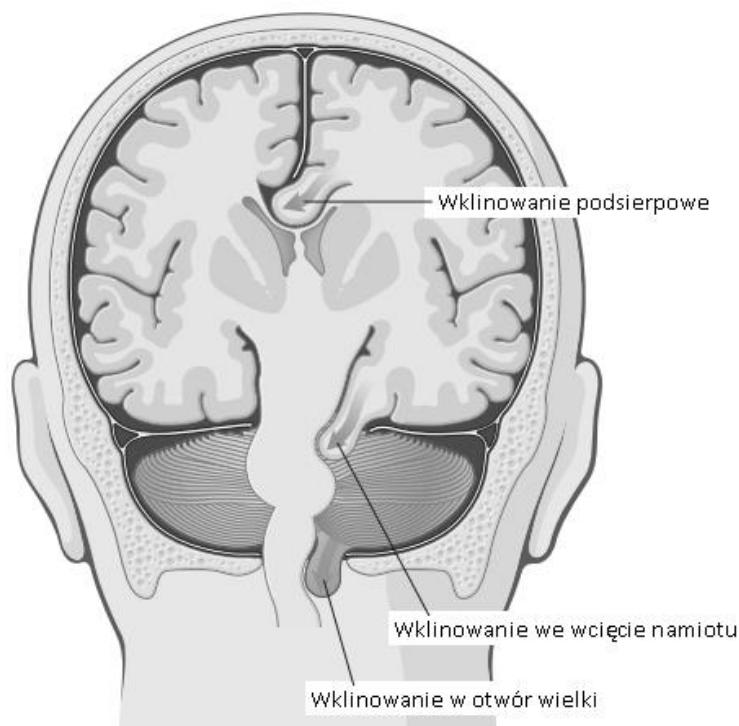
Wklinowanie (wgłobienie) mózgu

Określenie stanu, w którym wzrost ciśnienia śródczaszkowego prowadzi do przemieszczenia części mózgowia z fizjologicznego przedziału anatomicznego do innego. Śródczaszkowe przedziały anatomiczne wyznaczone są przez kości czaszki oraz sztywne fałdy opony twardej (sierp mózgu i namiot mózdku).

Wyróżnia się trzy główne typy wklinowania:

- **Wklinowanie podsierpowe** – następuje, gdy jednostronne lub asymetryczne powiększenie półkul mózgu przemieszcza struktury linii środkowej mózgu (np. zakręt obręczy) pod krawędź sierpa mózgu. Może to być związane z uciskiem na gałęzie przedniej tętnicy mózgu.
- **Wklinowanie we wcięcie namiotu (wklinowanie haka, wklinowanie boczne)** – pojawia się, kiedy część przyśrodkowa płata skroniowego (tzw. hak) jest dociskana do wolnego brzegu mózdku. Do następstw tego typu wklinowania zaliczamy:
 - Porażenie nerwu III (okoruchowego) – wskutek ucisku przez przesunięty fragment mózgu. Dochodzi do ustawienia gałki ocznej na zewnątrz, ptozy (opadania powieki) oraz poszerzenia żrenicy po stronie uszkodzenia.
 - Ucisk na tętnicę tylną mózgu – powoduje zmiany niedokrwienne, np. kory wzrokowej.
 - Niedowład połowiczny – wskutek uciszenia śródmożgowia oraz przeciwnego konaru mózgu. Ucisk na konar mózgu tworzy zniekształcenie zwane **wcięciem Kernohana**.
 - Krwotoki Dureta – linijne krwotoki w śródmożgowiu i moście, przypominające kształtem płomyki. Powstają wskutek rozerwania żył i tętnic wnikających w pień mózgu.
- **Wklinowanie w otwór wielki** – przemieszczenie się migdałków mózdku przez otwór wielki. Ten rodzaj wklinowania zagraża życiu pacjenta, ponieważ powoduje ucisk na pień mózgu i upośledza znajdujące się w nim ośrodkie oddechowe i sercowe.

Wklinowanie...	Co?	Gdzie?	Powikłania
Podsierpowe	Struktury linii środkowej mózgu (np. zakręt obręczy)	Pod sierp mózgu	Ucisk na tętnicę przednią mózgu
We wcięcie namiotu	Płat skroniowy (szczególnie hak)	Pod namiot mózdku	Ucisk na nerw III, tętnicę tylną mózgu, przeciwny konar mózgu
W otwór wielki	Migdałki mózdku	Do otworu wielkiego	Ucisk pnia mózgu i znajdujących się w nim ośrodków



21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

21.3 Obrzęk mózgu i wodogłowie

Obrzęk mózgu

Stan gromadzenia się nadmiaru płynu w miąższu mózgu. Wyróżnia się dwa typy obrzęku mózgu:

- **Obrzęk naczyniopochodny** pojawia się, gdy zostanie przerwana integralność bariery krew-mózg, umożliwiając przesunięcie płynu z koryta naczyniowego do przestrzeni pozakomórkowej mózgu. Obrzęk ten może być ogniskowy (np. w przypadku nadmiernej przepuszczalności naczyń spowodowanej zapaleniem lub guzem) albo uogólniony.
- **Obrzęk cytotoksyczny** – zwiększenie objętości płynu w przestrzeni wewnętrzkomórkowej, wtórnie do uszkodzenia błony komórkowej neuronów i komórek glejowych. Może być następstwem uogólnionych zaburzeń niedotlenieniowo-niedokrwieniowych lub ekspozycji na trucizny.

Morfologia

Obrzęknięty mózg jest bardziej miękki od prawidłowego oraz powiększony (może uciskać kości czaszki). W uogólnionym obrzęku zakręty są spłaszczone, bruzdy między nimi zwężone i jamy komór uciśnięte.

Wodogłowie

Stan nadmiernego nagromadzenia się płynu mózgowo-rdzeniowego w układzie komorowym. Może być spowodowane:

- osłabieniem przepływu lub zaburzeniem wchłaniania PMR – najczęściej
- nadprodukcją PMR, np. w przypadku nowotworów splotu naczyniówkowego
- zmniejszeniem objętości mózgu – **hydrocephalus ex vacuo, wodogłowie z próżni** – spowodowane kompensacyjnym wzrostem objętości PMR w wyniku utraty miąższu mózgu, np. po zawałach lub chorobach zwydrodneniowych

Rodzaje

- **Wodogłowie niekomunikujące** – poszerzenie części komór wskutek lokalnej przeszkody w przepływie PMR wewnętrz układow komorowego.
- **Wodogłowie komunikujące** – cały układ komorowy jest poszerzony, zwykle jest to spowodowane zaburzonym wchłanianiem PMR

Następstwa

- Powiększenie obwodu głowy – jeżeli wodogłowie występuje przed zarośnięciem szwów czaszki
- Poszerzenie komór i wzrost ciśnienia śródczaszkowego bez zmian obwodu głowy – jeżeli wodogłowie wystąpi po zarośnięciu szwów czaszki

21.4 Choroby naczyniopochodne OUN

Udar mózgu stanowi zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego lub uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się ponad 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa. W zależności od przyczyny jego wystąpienia, wyróżniamy udary:

- **niedokrwienne** – spowodowane upośledzeniem perfuzji mózgowej
- **krwotoczne** – spowodowane pęknięciem naczynia i wynaczynieniem krwi do tkanki śródmiędzgowej

Niedokrwienie mózgu

Wyróżniamy dwa stany niedokrwienia i niedotlenienia.

- **Niedokrwienie całkowite mózgu** – następstwo zmniejszenia przepływu mózgowego, np. w przypadku zatrzymania akcji serca, wstrząsu i znacznego obniżenia ciśnienia krwi (skurczowe <50 mm Hg).
- **Niedokrwienie miejscowe** – ograniczone wyłącznie do pewnego obszaru mózgu, zaopatrywanego przez zwężone lub zamknięte naczynie, najczęściej przez zakrzep, zator lub rzadziej stan zapalny.

Niedokrwienie całkowite (uogólnione, globalne) mózgu

Obraz kliniczny

Rezultat kliniczny jest zmienny, zależy od nasilenia i czasu trwania niedociśnienia.

- Łagodny epizod niedociśnienia – prowadzi do:
 - Przejściowego stanu splątania z całkowitym powrotem do normy
 - Uszkodzenia najbardziej wrażliwych komórek OUN (komórki piramidalne hipokampa oraz kory nowej, komórki Purkinjego mózdzika) – neurony są bardziej podatne na uszkodzenie niedotlenieniowe niż komórki glejowe
- Cieźki epizod niedociśnienia – prowadzi do:
 - Uogólnionej śmierci neuronów
 - Ciężkiego upośledzenia pacjenta lub przejścia w stan wegetatywny
 - Zgonu pacjenta (**śmierć mózgowa**) – rozlane uszkodzenie kory i pnia mózgu, z brakiem oddechów i akcji oddechowej. Jeżeli pacjenci, z tą formą nieodwracalnych zmian, są podtrzymywani przy życiu za pomocą wentylacji mechanicznej, mózg ulega autolizie i rozwija się tzw. mózg respiratorowy

Morfologia

Makroskopowo

Mózg jest obrzmały z poszerzonymi zakrętami i zwężonymi bruzdami. Na powierzchni przekroju odgraniczenie istoty białej od istoty szarej jest słabo widoczne.

Mikroskopowo

Zmiany morfologiczne towarzyszące nieodwracalnemu uszkodzeniu niedokrwieniemu mózgu (zawałowi) podzielono na trzy kategorie:

- **Zmiany wczesne** – pojawiają się od 12 do 24 godzin od niedokrwienia
 - **Czerwone neurony** – komórki nerwowe z licznymi drobnymi wodniczkami, obrzękiem mitochondriów, eozynofilią i homogenizacją cytoplazmy. Ich jądra komórkowe ulegają obkurczaniu (pyknoza) i rozpadowi (karioreksja).
 - Podobne zmiany pojawiają się w astrocytach i oligodendrogleju, tylko nieco później
 - Naciek zapalny neutrofilowy (reakcja na uszkodzoną tkankę)
- **Zmiany podostre** – pojawiają się od 24h do 2 tygodni od niedokrwienia
 - Martwica tkanki
 - Napływ makrofagów
 - Proliferacja naczyń
 - Odczynowa glioza
- **Naprawa** – pojawia się po 2 tygodniach od niedokrwienia
 - Uprzątanie mas martwiczych
 - Utrata zorganizowanej struktury OUN
 - Glioza
 - **Martwica pseudolaminarna** – nierównomierne rozmieszczenie ubytków neuronów i gliozy w obrębie kory nowej z zachowaniem jednych warstw i zniszczeniem innych

Zawały strefy granicznej – obszary zawału w kształcie klinu, które pojawią się w rejonach mózgu oraz rdzenia kręgowego, które leżą na skraju obszarów ukrwienia poszczególnych tętnic (szczególnie tętnicy przedniej i środkowej mózgu). Widuje się je zazwyczaj po epizodach spadków ciśnienia.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Niedokrwienie miejscowe (ogniskowe) mózgu

Zamknięcie tętnicy mózgu prowadzi najpierw do ogniskowego niedokrwienia, a potem do **zawału mózgu** w obszarze zaopatrywanym przez dane naczynie. W zależności od stopnia rozwoju **krążenia obocznego**, danej części mózgowia, obszar niedokrwienia i zawału może ulegać zmniejszeniu.

- Anastomozy koła Wilisa i anastomozy korowo-oponowe – mogą ograniczyć szkody zawału.
- Wzgórze, jądra podstawy i głębokie obszary istoty białej – nie posiadają krążenia obocznego.

Przyczyny

Miejscowe niedokrwienie jest spowodowane powolnym, narastającym zamknięciem światła naczynia tętniczego przez **zakrzep** lub **zator** (częściej). Do ich powstania predysponują:

- Dysfunkcje mięśnia sercowego,
- Choroby zastawek serca,
- Migotanie przedsiornków
- Miażdżycą
- Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych – materiał zatorowy przechodzi do krążenia tętniczego przez ubytki w przegrodach serca (zator skrzyżowany, paradoksalny)
- Złamania kości (zator tłuszczowy)

Lokalizacja

Zatory mają tendencję do lokowania się w rozwidleniach naczyń albo w miejscach ich zwężen, zwykle wywołanych przez miażdżycę. Najczęściej występują w obrębie **tętnicy środkowej mózgu**, która jest bezpośrednim przedłużeniem t. szyjnej wewnętrznej, rozwidlenia t. szyjnej wspólnej i t. podstawnej.

Zawał niedokrwienny mózgu

Morfologia

Czas od zawału	Zmiany makroskopowe
<6 godzin	Wygląd tkanki niezmieniony.
<2 dni	Tkanka staje się miękka, blada i obrzmiała (obrzek asymetryczny).
2 – 10 dni	Mózg staje się galaretowaty i mało spoisty, a granica między tkanką normalną i nieprawidłową staje się bardziej wyraźna.
10 dni – 3 tygodnie	Tkanka upłytnia się, pozostawiając ostatecznie jamę wypełnioną płynem, otoczoną ciemnoszarą tkanką. Jama powiększa się w miarę usuwania martwicy.

Stadium zawału	Zmiany mikroskopowe
12 – 24 godziny	Czerwone neurony, obrzek cytotoksyczny i naczynioruchowy, śródblonki oraz komórki glejowe obrzmiewają, a włókna pokryte mieliną zaczynają się rozpadać.
Około 48 godzin	Napływ neutrofilów do ogniska zawału.
2 – 3 tygodnie	Wnikanie fagocytów do ogniska zawału. Proliferacja astrocytów na obwodzie zmiany z wytworzeniem sieci wypustek cytoplazmatycznych.
Po kilku miesiącach	Zejście mniejszych (blizna) i większych (jama) ognisk martwicy. Ściany jam wysklepione są gęstą siecią wypustek astrocytów, włóśniczkami oraz niewielką ilością tkanki łącznej dookoła naczyń. W korze mózgu jama jest odgraniczona od opon i przestrzeni podpajęczynówkowej przez warstwę tkanki gliotycznej. Opona miękka i pajęcza nie są zajęte i nie biorą udziału w procesie gojenia.

Obraz makroskopowy i ewolucja **zawału krwotocznego** są podobne do zmian w zawałe niedokrwiennym. Różnią się tylko dodatkowym wynaczynieniem i resorpcją krwi.

Krwotok wewnętrzczaszkowy

Krwotoki w obrębie mózgu najczęściej związane są z nadciśnieniem i innymi chorobami prowadzącymi do uszkodzenia ściany naczyń, zmianami strukturalnymi (np. wadami tężniczo-żylnymi) oraz nowotworami.

Pierwotny krwotok śródmiąższowy

Występuje u ludzi starszych, głównie około 60 roku życia. W większości przypadków wynika z pęknięcia małego naczynia śródmiąższowego (najczęściej odgałęzień tężnicy środkowej mózgu).

Przyczyny

Ponad połowa przypadków krwotoków śródmiąższowych spowodowana jest **nadciśnieniem tężniczym**, zwykle współistniejącym z **miażdżycą naczyń**.

Lokalizacja

Krwotok śródmiąższowy najczęściej obejmuje jądra podstawy, wzgórze, most i mózdzek.

Morfologia

Makroskopowo

- Obecność wynaczynionej krwi, która uciska otaczający miąższ.
- Z czasem krwotoki są przekształcane w jamy z brązowym, przebarwionym brzegiem.

Mikroskopowo

- Wczesne zmiany składają się ze skrzepiej krwi otoczonej przez mózg z neuronalnymi i glejowymi zmianami niedotlenieniowymi i obrzękiem.
- Z czasem obrzęk ustępuje, pojawiają się makrofagi obładowane barwnikiem i lipidami, a na obrzeżu zmian staje się widoczna proliferacja odczynowych astrocytów.

Obraz kliniczny

Lokalizacja i zakres krwawienia determinują obraz kliniczny. Krwotoki śródmiąższowe mogą mieć druzgocące konsekwencje kliniczne, kiedy dotyczą dużych obszarów mózgu lub szerzą się do układu komorowego. W innych przypadkach mogą zajmować małe regiony i być nieme klinicznie. Jeśli chory przeżyje początkowy okres, następuje wchłanianie krwiaka, czasem ze znaczną poprawą kliniczną.

Krwotok podpajczynówkowy i tężniaki workowate

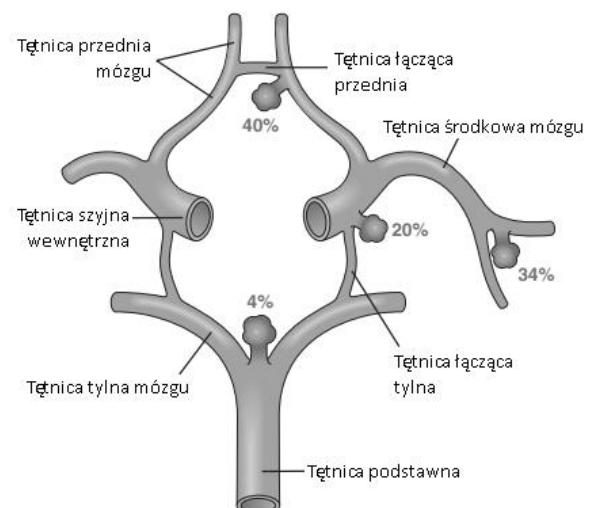
Najczęstszą przyczyną krwotoku podpajczynówkowego jest **pęknięcie tężniaka workowatego**. Do innych przyczyn zaliczamy: wrodzone naczyniowe wady rozwojowe, urazy, przebicia krwotoku śródmiąższowego do układu komorowego, zaburzenia hematologiczne oraz guzy.

Morfologia tężniaków workowatych

Lokalizacja

Tężniaki workowate występują głównie w obrębie rozwidleń tężnic koła Wilisa (**90% w przedniej części koła**):

- połączenie tężnicy łączącej przedniej z tężnicą środkową mózgu
- rozwidlenie tężnicy szyjnej wewnętrznej
- odejście tężnicy łączącej tylnej od tężnicy szyjnej wewnętrznej
- rozgałęzienie tężnicy środkowej mózgu
- rozwidlenie tężnicy podstawnej



21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Makroskopowo

Przed pęknięciem tętniak jest cienkościennym uwypukleniem tętnicy. Pęknięcie zwykle pojawia się na szczycie worka, uwalniając krew albo do przestrzeni podpajęczynówkowej, albo do utkania mózgu, albo tu i tam jednocześnie. Mnogie tętniaki stanowią 20-30% przypadków.

Mikroskopowo

Poza szypułą tętniaka nie ma błony mięśniowej i błony sprząstnej wewnętrznej, więc worek tętnika jest wyścielony wyłącznie pogrubiałą, zeskliwiałą błoną wewnętrzną. Przydanka pokrywająca worek jest przedłużeniem przydanki naczynia macierzystego.

Objawy kliniczne

Pęknięcie tętniaka workowatego zwykle wiąże się ze wzrostem ciśnienia wewnętrzczaszkowego, np. w trakcie parcia lub orgazmu. Krew z siłą ciśnienia tętniczego wypychana jest do przestrzeni podpajęczynówkowej, a u pacjenta pojawia się nagły, bardzo silny ból głowy i utrata świadomości. Śmiertelność wynosi 25-50% przypadków.

Następstwa

- Uszkodzenie niedokrwienne naczyń
- Wodogłowie – wskutek włóknienia i bliznowacenia w obrębie opon podczas gojenia, co może upośledzić przepływ PMR albo doprowadzić do zaburzeń jego wchłaniania.

W obrębie koła tętniczego mózgu mogą pojawiać się też inne rodzaje tętniaków:

- tętniaki septyczne, pourazowe i rozwartstwiające – głównie lokalizują się w przedniej części koła tętniczego Wilisa
- tętniaki na tle miażdżycowym – głównie obejmują tętnicę podstawną

W przeciwieństwie do tętniaków workowatych, nie objawiają się krwotokiem podpajęczynówkowym, lecz zawałem mózgu.

Urazowe krwotoki naczyniowe

Urazy OUN często bezpośrednio przerywają ściany naczyń, prowadząc do krwotoku. W zależności od uszkodzonego naczynia dochodzi do **krwotoków nadtwardówkowego, podtwardówkowego, podpajęczynówkowego lub śródmiąższowego**.

Krwiak nadtwardówkowy

Krwiak ten jest zbiorowiskiem krwi pomiędzy oponą twardą a kością czaszki. Powstaje wskutek uszkodzenia naczyń krwionośnych opony twardej, z których najbardziej narażona na uraz jest **tętnica oponowa środkowa**. Jej uszkodzenie najczęściej jest następstwem **pęknięcia lub złamania kości**, szczególnie łuski kości skroniowej.

Objawy kliniczne

Krew wydostająca się z naczynia oddziela blaszkę opony twardej od kości. Szerząc się w sztucznie wytworzonej przestrzeni powiększa wielkość krwiaka i wywiera coraz silniejszy ucisk na powierzchnię mózgu. Krwiak może szybko rosnąć i w ciągu godziny dać objawy ciasnoty wewnętrzczaszkowej. Czasem dochodzi do czasowego odzyskania przytomności i poprawy stanu pacjenta, po czym następuje ponowna jej utrata i pogorszenie stanu chorego (tzw. **przerwa jasna**).

Krwiak nadtwardówkowy wymaga natychmiastowego chirurgicznego usunięcia!

Krwiak podtwardówkowy

Krwiak ten rozwija się w przestrzeni pomiędzy blaszką wewnętrzną opony twardej a pajęczynówką wskutek rozdarcia **żył pomostowych**. Naczynia te są szczególnie narażone na rozciąganie i rozdarcie przy ruchach mózgu wynikających z działania urazu akceleracyjnego (**zwykle urazy tępé bez złamania kości**). U pacjentów z zanikiem mózgu żyły pomostowe są naciągnięte, a mózg ma dodatkową przestrzeń, w której może się poruszać – stąd krwiak podtwardówkowy **częściej pojawia się u ludzi starszych**.

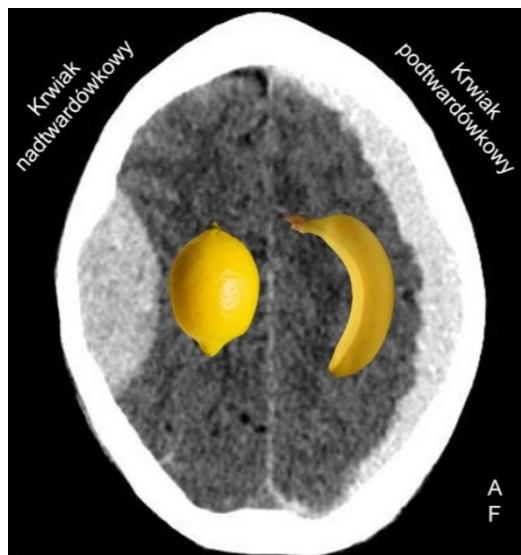
Objawy kliniczne

Krwiaki podtwardówkowe spowodowane są urazem tępym bez złamania kości. Zwykle stają się objawowe dopiero **48 godzin po urazie** (krwiak podostry). Najczęściej są zlokalizowane na górnobocznych (wypukłych) powierzchniach mózgu i mogą być obustronne. Objawy neurologiczne związane są z uciskiem krwiaka na mózg (np. bóle głowy, dezorientacja, zaburzenia świadomości). Krwiaki podtwardówkowe często ponownie krwawią (z powodu cienkościennych naczyń tkanki ziarninowej), w efekcie powstają **przewlekłe krwiaki podtwardówkowe**

Morfologia (obok przedstawiono obraz TK głowy z poszczególnymi krwiakami)

Makroskopowo

Ostry krwiak podtwardówkowy jest skupiskiem świeżo skrzepłej krwi, odtwarzającym obrys powierzchni mózgu bez wnikania w głąb bruzd. Leżący poniżej mózg jest spłaszczony. Przestrzeń podpajęczynówkowa często jest bez krwi.

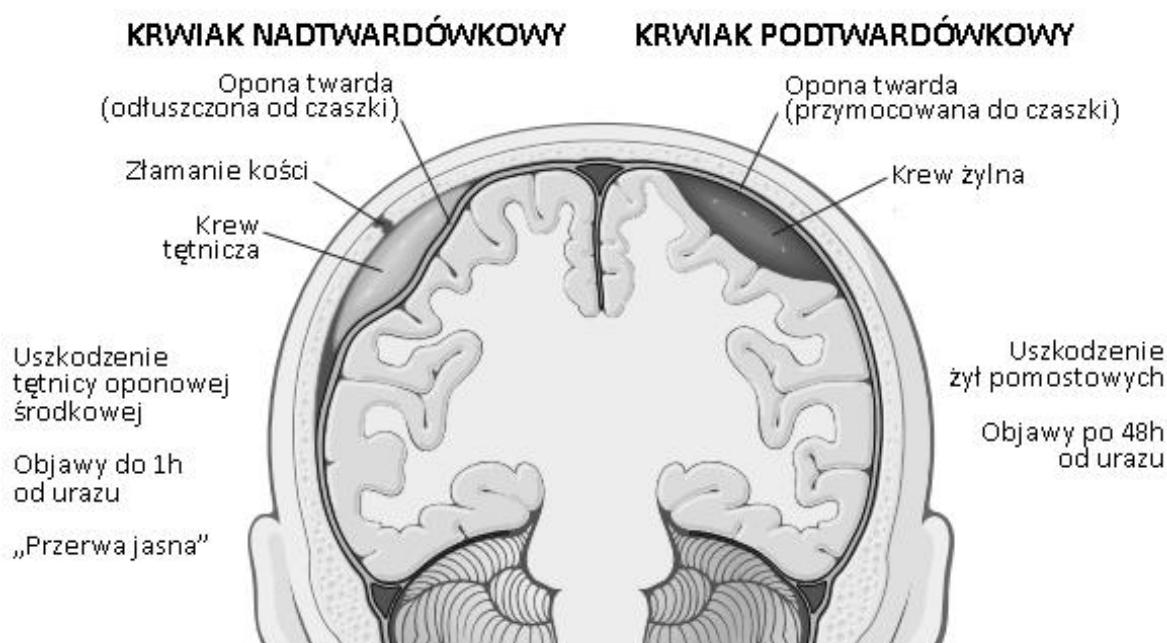


Mikroskopowo

Krwawienie żylne ustępuje samoistnie, po czym krwiak ulega organizacji w trzech etapach:

1. **liza skrzepu** (około 1 tygodnia)
2. **wrastanie tkanki ziarninowej** (2 tygodnie)
3. **włóknienie** (1-3 miesiące)

Zorganizowane krwiaki są przytwierdzone do opony twardej (leżąca poniżej pajęczynówka jest wolna). Zwłokniałe zmiany mogą ostatecznie obkurczać się, pozostawiając tylko cienką warstwę tkanki łącznej („błony podtwardówkowe”).



21.5 Urazowe śródmiąższowe uszkodzenia mózgu

Rodzaje urazów

- Uraz otwarty – z przerwaniem ciągłości powłok ochraniających mózg
- Uraz zamknięty – bez przerwania ciągłości struktur ochraniających mózg
 - **Wstrząsnienie mózgu** – odwracalne zaburzenie świadomości, spowodowane urazem głowy, bez stłuczenia. W jego przebiegu występują przejściowe zaburzenia neurologiczne, np.: utrata przytomności, czasowe zatrzymanie oddechu i zniesienie odruchów. Większość pacjentów dochodzi do całkowitego wyzdrowienia, jednak pozostaje całkowita niepamięć pewnego okresu czasu przed i po zdarzeniu.
 - **Stłuczenie mózgu** – gwałtowne przemieszczenie tkanki z naruszeniem struktury kanałów naczyniowych i następowym krwotokiem, uszkodzeniem i obrzękiem. Wyróżniamy:
 - **stłuczenie z uderzenia** – po stronie urazu
 - **stłuczenie z przeciwwuderzenia** – po przeciwnie stronie od urazu

Morfologia stłuczenia

Lokalizacja

Najczęściej w obszarach mózgu pod nierówną i nieregularną powierzchnią wewnętrzną czaszki, np. w rejonie oczodołowo-czołowym i czubkach płatów skroniowych. Najbardziej podatne na urazy są powierzchowne grzbiety zakrejtów.

Makroskopowo

- Stłuczenia przybierają klinowy kształt, z najszerszą częścią skierowaną w stronę miejsca uderzenia. W ciągu kilku godzin od urazu krew w zajętych tkankach wynacznia się, zajmując całą szerokość kory mózgowej, istotę białą i przestrzeń podpajęczynówką.
- Stare zmiany pourazowe mózgu stanowią zapadnięte, pozaciągane i złotawobrązowe plamy, które zajmują grzbiety zakrejtów. Bardziej rozległe uszkodzenia krwotoczne dają początek zmianom jamistym, przypominającym dokonany zawał.

Mikroskopowo

- Zmiany pojawiają się po 24 godzinach mimo wcześniejszych zaburzeń czynnościowych. Dochodzi do **zmian w ciele komórki nerwowej** (pyknoza jądra, eozynofilia cytoplazmy, dezintegracja komórki). Obecny **naciek zapalny**, w przeciwieństwie do zmian niedokrwennych, obejmuje powierzchowne warstwy kory.
- W starszych zmianach widoczna glejóżą i liczne makrofagi obładowane hemosyderyną.

Obraz kliniczny

Przebieg zależy od lokalizacji urazu. Urazy płata czołowego często są bezobjawowe, natomiast uszkodzenie rdzenia kręgowego lub pnia mózgu może kończyć się śmiercią.

Następstwa

Padaczka pourazowa, zaburzenia psychiczne, obniżenie sprawności intelektualnej, spowolnienie umysłowe, zwiększone ryzyko rozwoju choroby Alzheimera, zanik mózgu, wodogłowie wewnętrzne, zgon.

21.6 Zakażenia układu nerwowego

Czynniki zakaźne mogą dostać się do układu nerwowego jedną z kilku dróg. Są to:

- **Droga krewionośna** – najczęściej z krwią tętniczą. Możliwe jest również wsteczne szerzenie się drogą żylną przez anastomozy między żyłami twarzy i zatokami żylnymi czaszki.
- **Bezpośrednie wniknięcie drobnoustrojów** – zwykle związane ze złamaniem otwartym kości czaszki, trepanopunkcją, powikłaniami punkcji lędźwiowej.
- **Miejscowe szerzenie się zakażenia** z sąsiednich struktur czaszki i rdzenia, np. w przypadku zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok czołowych, zapalenia jamy nosowej, zakażenia zębów, zapalenia kości i wad wrodzonych (przepukлина rdzeniowo-oponowa).
- **Nerwy obwodowe** mogą również służyć jako droga wejścia niektórych patogenów, szczególnie wirusów, takich jak wirus wścieklizny czy półpaśca.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR)

ZOMR jest procesem zapalnym zajmującym opony miękkie i przestrzeń podpajęczynówkową.

Rodzaje

- Chemiczne (niezakaźne) ZOMR – spowodowane substancji drażniącymi
- Infekcyjne ZOMR
 - Ostre ropne ZOMR – spowodowane bakteriami
 - Aseptyczne ZOMR – spowodowane wirusami
 - Przewlekłe ZOMR – pochodzenia gruźliczego lub krętkowego

Ostre ropne (bakteryjne) zapalenie opon

Etiologia

- **Bakterie** – pierwsze trzy wymienione stanowią około 80% wszystkich zakażeń
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae* – dominuje u dzieci do 5 roku życia
 - *Listeria monocytogenes*
 - *Escherichia coli* – dominuje u niemowląt do 2 miesiąca życia
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Inne (*Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.*)

Morfologia

Makroskopowo na oponach miękkich widoczny jest wysięk pokrywający powierzchnię mózgu. Naczynia opon są przepełnione krwią i wyraźnie widoczne.

Mikroskopowo jest przykładem **zapalenia ropnego**. Pasma ropy ciągną się na powierzchni mózgu wzdłuż naczyń. Komórki zapalne mogą naciekać ściany żył opon miękkich oraz wniknąć w głęb mózgu. Neutrofile wypełniają całą przestrzeń podpajęczynówkową. W barwieniu metodą Gramma można uwidoczyć liczne sprawcze mikroorganizmy.

Objawy kliniczne

- Ból głowy
- Gorączka $>40^{\circ}\text{C}$, często z dreszczami
- Sztywność karku
- Światłowstręt
- Nudności i wymioty
- Zmiany psychologiczne (senność, apatia, majaczenia, zaburzenia lub utrata świadomości)
- W zakażeniach meningokokowych – krvotoczna wysypka na skórze

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Następstwa

- ✓ Ropień mózgu
- ✓ Zapalenie żył – może prowadzić do zamknięcia ich światła i zawałów krewotocznych mózgu
- ✓ Ogniskowe zapalenie mózgu
- ✓ Zapalenie komór mózgu
- ✓ Zgon – w przypadkach nieleczonych

Wirusowe (aseptyczne) zapalenie opon

Etiologia

- **Wirusy** (Coxsackie, odry, świnki, różyczki, grypy A i B, wścieklizny, HIV, HSV, VZV, CMV, EBV)

Morfologia

Brak charakterystycznych cech makro- i mikroskopowych. Niekiedy obrzęk mózgu i niewielki naciek limfocytarny opon MR. W barwieniach trudno jest zidentyfikować czynnik sprawczy.

Przebieg kliniczny

Zwykle mniej piorunujący od zapaleń bakteryjnych. Zakażenia wirusowe zwykle kończą się samoistnie.

Zmiany płynu mózgowo-rdzeniowego w ZOMR...	
Bakterijnym	Wirusowym
Liczne neutrofile	Zwiększona liczba limfocytów
Podwyższony poziom białek	Umiarkowane podwyższenie poziomu białek
Obniżony poziom glukozy (bakterie coś muszą „jeść”)	Prawidłowy poziom cukru

Przewlekłe zapalenie opon

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (!)

Stanowi ZOMR spowodowany ***Mycobacterium tuberculosis***. Zapalenie to **jest zawsze zmianą wtórną**. Przeniesienie zakażenia do OUN następuje drogą krwiopochodną z ostrym **rozsiewem prosówkowym** lub z różnych ognisk, np. z płuc, kości, zatok przynosowych.

Morfologia

Makroskopowo

- Przestrzeń podpajęczynówkowa zawiera galaretowy, bądź włóknikowy wysięk, zazwyczaj na podstawie mózgu, zatykający zbiornik PMR i pokrywający szczerelnie nerwy czaszkowe.
- Niewielkie białe granulki w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych

Mikroskopowo

- **Zarostowe zapalenie błony wewnętrznej tętnic** przebiegających przez przestrzeń podpajęczynówkową – pogrubienie błony wewnętrznej i naciekiem zapalnym naczyń (limfocyty, plazmocyty i makrofagi)
- Obecność ziarniniaków serowacujących oraz komórek olbrzymich Langhansa
- Gruźliczaki – kliniczne określenie dobrze odgraniczonych mas śródmiążgowych w przebiegu gruźlicy

Następstwa

- Włóknienie pajęczynówki
- Wodogłowie

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Kiła układu nerwowego

Stanowi III stadium kiły nabytej i występuje u około 10% chorych z nieleczoną infekcją *Treponema pallidum*. Pacjenci zakażeni wirusem HIV mają podwyższone ryzyko wystąpienia neurosyfilisu, a jeśli choroba się pojawi, to zwykle przebiega bardziej agresywnie. Kiła OUN może powodować:

- **Kiłowe zapalenie opon MR** – przewlekłe zapalenie prowadzące do pogrubienia opon.
Makroskopowo przybierają one kolor biały (zmleczenie opon).
Mikroskopowo obraz typowy dla zakażenia kiłą (zarostowe zapalenie błony wewnętrznej tętnic, naciek plazmatyczno-limfocytowy, niekiedy kilaki).
- **Wiąd rdzenia** – zanik aksonów oraz demielinizacja osłonek mielinowych sznurów tylnych (czuciowych) rdzenia kręgowego. Objawia się utratą czucia głębokiego i bólu (co prowadzi do uszkodzenia stawów – **stawy Charcota**), osłabieniem odruchów ścięgnistych, ataksją, przeczulicą, parestezjami oraz zaburzeniami oddawania moczu. U 10% chorych może dojść do zaniku nerwu wzrokowego.
- **Porażenie postępujące** – najczęstsze powikłanie kiły OUN. Krętki zajmują tkanki mózgu. Dochodzi do zaniku komórek istoty szarej i włókien nerwowych, szczególnie płatów czołowych i ciemieniowych. Mikroskopowo obserwujemy atrofię neuronów i komórek zwojowych oraz rozplem komórek mikrogleju. Oony miękkie są nacieczone komórkami plazmatycznymi i limfocytami. Człowiek staje się otępiały i traci sprawność fizyczną.

Neuroborelioza

Wynika z zajęcia OUN przez krętka *Borellia burgdorferi*, wywołującego boreliozę (chorobę z Lyme). Neurologiczne objawy są zróżnicowane i obejmują objawy aseptycznego zapalenia opon, porażenie nerwu twarzowego, umiarkowaną encefalopatię i polineuropatię.

Zakażenia śródmiąższowe OUN

Ropień mózgu (!)

Jest to ogniskowe ropne zapalenie mózgu głównie wywołane bakteriami. Może być to proces **pierwotny** (bezpośrednie wszczepienie drobnoustrojów przez urazy otwarty głowy) lub **wtórny** wobec chorób miejscowych lub uogólnionych:

- **Choroby miejscowe – bezpośrednie szerzenie się innego zapalenia na OUN**
 - zapalenie wyrostka sutkowatego,
 - zapalenie zatok przynosowych,
 - zapalenie zębów,
 - zapalenie ucha środkowego.
- **Choroby uogólnione – patogeny dostają się do OUN drogą krwi**
 - infekcyjne zapalenie wsierdzia (ryzykotworzenia zakażonych zatorów),
 - sinicze wady serca (przeciek prawo-lewy pozbawia chorego ochronnej filtracji organizmów przez płuca),
 - przewlekłe choroby płuc (rozstrzenie oskrzeli, zapalenia płuc),
 - powikłania pooperacyjne i dentystyczne (np. po ekstrakcji zęba)

Morfologia

Makroskopowo są odgraniczonymi zmianami z **martwicą rozpływową** w części środkowej i są otoczone torebką włóknistą. Rozwijają się w mózgu i mózdku, rzadziej w rdzeniu kręgowym.

Mikroskopowo martwiczny środek otoczony jest obrzękiem i tkanką ziarninową, często wybujale unaczynioną. Poza torebką włóknistą znajduje się strefa odczynowej gliozy.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Obraz kliniczny

- Ból głowy
- Gorączka (występuje u połowy pacjentów)
- Ogniskowe ubytki neurologiczne
- Wzrost ciśnienia śródczaszkowego
- Zmiany w płynie mózgowo rdzeniowym (\uparrow krwinek białych i białka, prawidłowy poziom glukozy)

Następstwa

- Wklinowania – wskutek wzmożonego ciśnienia wewnętrzczaszowego
- Pęknięcie ropnia – predysponuje do:
 - zapalenia komór mózgu
 - zapalenia opon
 - zakrzepicy zatok żylnych opony twardej

Inne przykłady chorób śródmiąższych mózgu zostały przedstawione w tabeli.

Etiologia	Morfologia	Objawy
Arbowirusy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Okołonaczyniowe nacieki limfocytowe opon ▪ Wieloogniskowa martwica istoty białej i szarej ▪ Guzki mikroglejowe ▪ Martwicze zapalenie naczyń i ogniskowe krvotoki 	<p>Ogólne objawy neurologiczne: napady padaczkowe, splątanie, delirium, stupor i śpiączka</p> <p>Objawy miejscowe: asymetria odruchów, porażenie mięśni oczu</p>
HSV	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany zapalne najbardziej nasiłone w dolnych i przyśrodkowych obszarach <u>płatów skroniowych</u> oraz zakrętach oczodołowych <u>płatów czołowych</u> • Zmiany martwicze i krvotoczne • Nacieki zapalne okołonaczyniowe • Ciąłka wewnętrzne Cowdry A (duże, kwasochłonne, wewnętrz rządowe wtręty wirusowe) 	<p>HSV-1 – najczęściej występuje u dzieci. Objawia się zmianami nastroju, zaburzeniami pamięci i zachowania (odzwierciedlenie zajęcia płyta czołowego i skroniowego).</p> <p>HSV-2 – zwykle u dorosłych, pod postacią ZOMR.</p>
VZV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwotne zakażenie, zwykle bez zmian w OUN. Wirus pozostaje w formie utajonej w <u>neuronach zwójów korzeni grzbietowych</u>. ▪ Niekiedy ziarniniakowe zapalenie tętnic, prowadzące do zawałów tkanek i ostrego półpaściowego zapalenia mózgu z wtrętami 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ospa wietrzna – pierwotne zakażenie ▪ Półpasiec – reaktywacja uśpionego zakażenia (bolesne, pęcherzowe wykwity skórne w obrębie jednego deramtomu)
CMV	<ul style="list-style-type: none"> • Na zakażenie podatne są wszystkie komórki OUN (neurony, glej, kk. wyściółki i śródbłonek) • Infekcje wewnętrzmaciczne powodują martwicę i zwapnienia okołkomorowe • Ciąłka wewnętrzne typu „sowie oczka” 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie występuje głównie u płodów i osób z obniżoną odpornością • Podostre zapalenie mózgu, najczęściej w okolicy okołokomorowej (u dorosłych) • Małogłówie (u noworodków)
Wirus polio	Uszkodzenie nerwów ruchowych (motoneuronów) rdzenia kregowego oraz pnia mózgu.	<p>Pierwotnie powoduje zapalenie p. pokarmowego. Rzadko wtórnie obejmuje OUN (porażenie wiotkie, zaniki mięśni – w tym oddechowych).</p> <p>Zespół postpolio – długo po ustąpieniu zakażenia, zwykle 25-35 lat od wystąpienia pierwotnych objawów znowu dochodzi do bolesnego osłabienia mięśni i ich zaników.</p>
Wirus wścieklizny	Wtręty cytoplazmatyczne – ciążka Negriego w neuronach	Odzwiercęce zakażenie mózgu, przenoszone zwykle przez ugrzypienie. Wirus wnika do OUN „wspinając się” nerwami obwodowymi od miejsca zranienia (długość okresu inkubacji zależy od odległości mózgu od miejsca zranienia). Choroba objawia się złym samopoczuciem, bólami głowy, gorączką, nadpobudliwością – najlejsze dotknięcie jest bolesne. Skurcz mięśni gardła może prowadzić do zaburzeń polędwiczenia (nawet wody – wodowstręt). Okresy manii i stuporu nasilają się. Choroba prowadzi do śmierci.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Etiologia	Morfologia	Objawy
HIV	Przewlekłe zapalenie mózgu z wieloogniskowymi guzkami mikroglejowymi, martwicą tkanek oraz odczynową gliozą. Zmiany widoczne są zwłaszcza w istocie białej, międzymózgowiu i pniu mózgu. W obrębie guzka mikroglejowego obecne komórki olbrzymie wielojądrowe .	AIDS zwiększa ryzyko chłoniaków OUN oraz wystąpienia infekcji oportunistycznych. Dochodzi do zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. U 10% chorych pojawia się aseptyczny ZOMR.
Wirus JC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plamiste, nieregularne, słabo odgraniczone obszary zniszczeń istoty białej, zmniejszenie liczby aksonów. ▪ Liczna obszary demielinizacji. ▪ Obecne nacieki z makrofagów obładowanych lipidami. ▪ Oligodendrocyty z powiększonymi jądrami, których chromatyna zastąpiona jest przez wtręty wirusowe. ▪ Astrocyty – dziwaczne, olbrzymie z nieregularnymi, hiperchromicznymi jądrami. 	Postępująca wieloogniskowa leukodystrofia. Choroba występuje wyłącznie u osób z upośledzeniem odporności. Obecne ogniskowe defekty neurologiczne.
Grzyby	<p><i>C. albicans</i> – mnogie, drobne ropnie z formowaniem ziarniniaków</p> <p><i>Mucormycosis</i> – zakażenie węchomózgowia. Szerzy się do mózgu drogą krwionośną lub przez bezpośredni naciek.</p> <p><i>Aspergillus fumigatus</i> – mnogie, zakażone zawały krvotoczne. Nacieka na naczynia, co predysponuje do zakrzepicy.</p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i> – ZOMR lub/i zapalenie mózgu. W barwieniu tuszem indyjskim obecne droźdże w otoczce śluzowej w PMR. Infekcja szerzy się w głęb mózgu drogą naczyń. W miarę proliferacji patogenu przestrzenie naczyniowe się rozciągają, dając obraz „baniek mydlanych”.</p>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Mnogie ropnie mózgu, najczęściej w obrębie kory i jader podstawy. Ostre zmiany złożone są z centralnej martwicy z wybryczynami o różnym nasileniu, otoczonej naciekiem zapalnym i proliferacją naczyniową. Obecne zwapnienia. Może dochodzić do zamknięcia wodociągu mózgu.	Triada Sabina-Pinkretona (toksoplazmoza wrodzona): zapalenie naczyniówki i siatkówki, zwapnienia wewnętrzczaszkowe oraz wodogłówie lub małogłówie
<i>Taenia solium</i>	Larwa po inwazji poza światło przewodu pokarmowego ulega otorbieniu i powstaje wągier. Może lokalizować się w każdej części ciała, najczęściej w obrębie mózgu i przestrzeni podpajczynówkowej	Wągrzyca – wynika ze spożycia jaj tasiemca uzbrojonego. Wągrzyca objawia się jako zmiana guzowata, może wywoływać napady padaczkowe.
Amebioza	<p><i>Naegleria spp.</i> – gwałtowne, fatalne w skutkach martwicze zapalenie mózgu</p> <p><i>Acanthamoeba</i> – przewlekłe, ziarniniakowe zapalenie opon i mózgu</p>	

21.7 Pasażowe encefalopatie gąbczaste (choroba prionowa)

Jest to grupa chorób neurozwyrodnieniowych (a więc niewykazujących zmian zapalnych), charakteryzująca się odkładaniem w OUN i w niektórych innych tkankach patologicznej izoformy białka prionu PrP^{sc}.

Przykłady chorób prionowych

U ludzi:

- choroba kuru (u kanibali),
- choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD), która występuje w czterech postaciach:
 - sporadyczna CJD (sCJD) – spowodowana spontaniczną mutacją białka PrP^c do PrP^{sc},
 - rodzinna CJD (fCJD) – spowodowana mutacją genu PRNP,
 - jatrogenna CJD (jCJD) – spowodowana wszczepieniem lub połknięciem PrP^{sc},
 - wariant CJD (vCJD),
- Choroba Gerstmanna-Sträusslera-Scheinkera (GSS)
- Śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI)

U zwierząt:

- *Scrapie* (trzęsawka, choroba kłusowa) – u owiec, kóz i muflonów,
- Pasażowa encefalopatia bydła (choroba szalonych krów)

Patogeneza

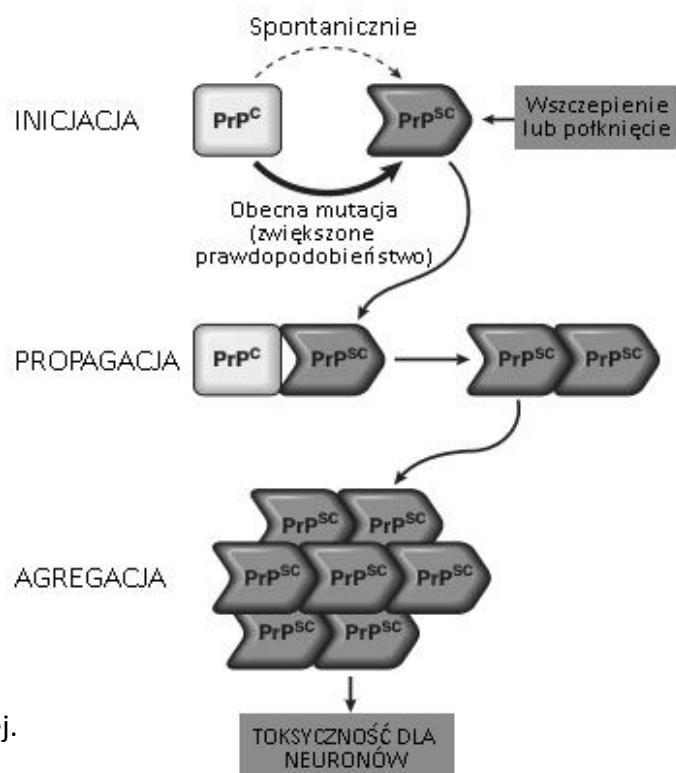
1. **Faza inicjacji** – pierwotnym produktem genu *PRNP* jest komórkowa izoforma PrP^C („c” od *cellular*), która zawiera dużą ilość α -helis w cząsteczce. Białko to może samoistnie lub w wyniku zakażenia przekształcać się w formę PrP^{SC} („sc” od *scarpie*), o dużej zawartości β -harmonijek w cząsteczce.

Czynniki wywołujące przemianę:

- mutacja genu *PRNP*,
- spontaniczna mutacja,
- wszechzepienie lub połknięcie PrP^{SC} .

2. **Faza propagacji** – powstałe cząsteczki PrP^{SC} są odporne na proteolizę oraz fizycznie oddziałują na prawidłowe cząsteczki PrP^C , skłaniając je do przyjmowania kształtu PrP^{SC} .

3. **Faza agregacji** – nadmiernie produkowane cząsteczki PrP^{SC} zaczynają się gromadzić w mózgu w bardzo dużej ilości, co jest główną przyczyną uszkodzenia tkanki nerwowej.



Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD)

Gwałtownie postępująca choroba prowadząca do otępienia. Rozwój choroby, od początkowych niewielkich zaburzeń pamięci i zachowania do śmierci, zajmuje zwykle tylko 7 miesięcy. Choroba jest sporadyczna w 85% przypadków. Rocznie na całym świecie zapadalność to około 1 przypadek na milion. Zazwyczaj dotyczy osób po 70 roku życia, jednak formy rodzinne (spowodowane mutacją genu *PRNP*) mogą pojawić się u ludzi młodszych.

Morfologia

Makroskopowo mózg jest prawidłowy, niekiedy widoczne niewielkie oznaki zaniku.

Mikroskopowo

- **Gąbczaste przekształcenie kory mózgu i głębokich struktur istoty szarej** (jądra ogoniastego, skorupy) – zmiana patognomoniczna dla CJD. Wieloogniskowy proces daje nierównomierne tworzenie małych, wyraźnie pustych wakuoli o różnej wielkości w obrębie neuropilu
- W przypadkach nasilonych – nasilona utrata neuronów, odczynowa glioza, a czasem rozciąganie obszarów zwakuolizowanych w przestrzenie torbielopodobne (stan gąbczasty)
- Brak nacieków zapalnych (!)

Wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD)

vCJD jest znaczco odmienny od obrazu sCJD:

- atakuje młodych dorosłych,
- zaburzenia zachowania pojawiają się we wczesnych stadiach choroby,
- zespół neurologiczny postępuje wolniej niż w innych formach CJD,
- do czynników ryzyka zalicza się ekspozycję na prionową chorobę bydła i transmisję choroby przez transfuzję krwi.

Morfologia

Obraz podobny do innych form CJD (zmiany gąbczaste bez zapalenia). Jednakże w vCJD są obecne w korze liczne blaszki amyloidowe, otoczone zmianami gąbczastymi.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

21.8 Stwardnienie rozsiane (SM)

Autoimmunologiczna choroba zapalno-demielinizacyjna, charakteryzująca się:

- **uszkodzeniem osłonek mielinowych i uszkodzeniem aksonów,**
- **rozsaniem w przestrzeni** – wielogniskowe uszkodzenie istoty białej OUN,
- **rozsaniem w czasie** – poszczególne objawy pojawiają się różnocośnie, nawet w odstępcie kilku lat (okresy rzutów i remisji).

Epidemiologia

SM stanowi najczęstszą neurologiczną przyczynę niepełnosprawności u młodych dorosłych.

Choroba najczęściej rozpoczyna się między **20 a 40 rokiem życia**, głównie u **rasy białej**.

Kobiety chorują dwukrotnie częściej niż mężczyźni.

Patogeneza i czynniki ryzyka

W SM dochodzi do utraty autotolerancji na własne białko (antygeny mieliny). Etiologia jest nieznana.

- Czynniki środowiskowe

Charakterystyczne jest **geograficzne rozprzestrzenienie choroby** – im dalej od równika, tym większe ryzyko zachorowania, wskutek różnego stopnia ekspozycji na UV i syntezy witaminy D.

- Czynniki genetyczne

Ryzyko wystąpienia SM zwiększa pewne odmiany HLA-DR, szczególnie allele **DR2**. Ostatnio zainteresowanie naukowców wzbudziła zmienność w zakresie genów kodujących receptory dla cytokin **IL-2** i **IL-7**, które aktywują i regulują odpowiedź immunologiczną związaną z komórkami T. Najważniejszą rolę w patogenezie odgrywają najprawdopodobniej limfocyty **T CD4+** ($T_{H}17$ i $T_{H}1$), które stanowią zasadniczą składową procesu **uszkodzenia mieliny**. Istnieją również dowody na istotny udział komórek T CD8+ i komórek B. W patogenezie SM dochodzi również do **uszkodzenia aksonów** przez toksyczny efekt działania limfocytów, makrofagów i cząsteczek przez nie wydzielanych. Wszystkie powyższe zmiany mogą prowadzić do **śmierci neuronów**.

Ryzyko wystąpienia SM jest 15x większe, jeżeli choroba jest stwierdzona u chorego I-stopnia.

Ryzyko wystąpienia SM u bliźniąt dwujajowych, jeżeli jedno z nich jest chore, wynosi 25%.

Morfologia

Makroskopowo

SM jest przede wszystkim choroba istoty białej. Zajęte obszary zawierają mnogie, dobrze odgraniczone, lekko zapadnięte, szarobeżowe i nieregularne **plaki** (blaszki). Często powstają one w obrębie komór, nerwów wzrokowych, pnia mózgu, dróg wstępujących i zstępujących mózdku lub rdzenia kręgowego.

Mikroskopowo

Na obraz SM składa się wiele procesów, np.: **demielinizacja, utrata oligodendrocytów, uszkodzenie aksonów, remielinizacja i astroglioza**. Zmiany te zachodzą na podłożu zapalnym z udziałem komórek T i B, makrofagów oraz mikrogleju. W zależności od nasilenia zmian wyróżniamy:

- **Plaki aktywne** – z widocznymi cechami zapalenia i demielinizacji. Dzielimy je na cztery klasy:

Typ	Opis
I	Intensywna demielinizacja związana z naciekami z limfocytów i makrofagów, ogniska wyraźnie odgraniczone
II	Podobny do typu I, ale zawiera złogi IgG i dopełniacza
III	Odczyn zapalny, apoptoza (utrata) oligodendrocytów, ogniska słabo odgraniczone , remielinizacja szczątkowa
IV	Odczyn zapalny, nieapoptyczna utrata oligodendrocytów , ogniska wyraźnie odgraniczone, remielinizacja szczątkowa

- **Plaki nieaktywne** (stare, wypalone) – zapalenie prawie całkowicie znika, niewielka zawartość mieliny, wydatna proliferacja astrocytów i glioza.

Objawy kliniczne

Najważniejszymi cechami klinicznymi SM są:

- Zmienne nasilenie objawów chorobowych z okresami zaostrzeń (trwają do kilku tygodni) oraz remisji (od kilku tygodni do kilku lat). Jednakże każdy następny rzut cechują nasilające się objawy i coraz krótszy okres remisji. W pewnym momencie życia zanikają okresy remisji, a objawy ciągle narastają.
- Wieloogniskowe uszkodzenie układu nerwowego (**rozsianie w przestrzeni**).
- Różnocoszowe pojawięcie się zmian (**rozsianie w czasie**).

Początkowy obraz kliniczny SM jest bardzo różnorodny.

Najczęstszymi pierwszymi objawami SM są:

- ✓ drętwienia kończyn
- ✓ zaburzenia równowagi i chodu
- ✓ zaburzenia wzroku, np. „mroczek centralny”, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego
- ✓ ból
- ✓ zaburzenia oddawania moczu i stolca
- ✓ osłabienie siły mięśniowej
- ✓ obniżone libido (zaburzenia erekcji)



PMR u pacjentów z SM wykazuje nieznaczne podwyższenie poziomu białek ze zwiększoną udziałem immunoglobulin (widoczne jako pasma oligoklonalne). Mogą one zostać użyte jako wskaźnik aktywności choroby.

21.9 Najważniejsze choroby neurodegeneracyjne

Choroby degeneracyjne OUN charakteryzują się zwyrodnieniem komórkowym pewnych grup neuronów, zwykle powiązanych ze sobą raczej funkcją, a nie lokalizacją w mózgu. Wiele z tych zaburzeń związanych jest z akumulacją nieprawidłowych białek, co jest wykorzystywane jako charakterystyczne cechy histologiczne w diagnostyce mikroskopowej poszczególnych chorób.

Choroba Alzheimera (AD)

Choroba zwydrodnieniowa (**amyloidoza**), której znamiennym objawem jest otępienie. Występujące w tej chorobie zmiany neuropatologiczne (m.in. złogi amyloidu i zbitki neurofibrylarne) doprowadzają do utraty (apoptozy) neuronów, a to obniża poziom produkowanych przez nie neurotransmiterów (acetylocholiny, serotoniny, dopaminy i innych).

Epidemiologia

Choroba pojawia się po 50 roku życia i częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem. Jest najczęstsza przyczyna otępienia w starszej populacji.

Czynniki ryzyka

- Czynniki genetyczne
 - Mutacje genu APP, preseniliny 1 i preseniliny 2 – podwyższają tempo wytwarzania **β-amyloidu (Aβ)**
 - Zespół Downa (trisomia 21) – gen APP znajduje się na 21 chromosomie
 - Wariant apolipoproteiny ApoE4 – 4x podwyższa ryzyko AD i zmniejsza wiek zachorowania
- Wiek >50 roku życia (wczesny początek jest widywany w formach dziedzicznych)

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Patogeneza

Podstawową hipotezą patogenezy AD jest obecnie **teoria kaskady amyloidowej**, według której pierwotnym zjawiskiem jest odkładanie się w mózgu nierożpuszczalnych i opornych na proteolizę form peptydu A β – o działaniu toksycznym dla OUN. Peptyd ten powoduje:

- Inicjację sekwencji zdarzeń prowadzących do śmierci neuronów,
- dysfunkcję **układu cholinergicznego**,
- hiperfosforylację neuronalnych mikrotubul, wiążących **białko tau**, co skutkuje ich skupianiem się w sploty neurofibrylarne, które przyczyniają się do zaburzeń neuronalnych i śmierci komórek.

Morfologia

Makroskopowo

- Różnego stopnia zanik kory mózgu z poszerzeniem bruzd, najbardziej wydatnym w **płatach czołowych, skroniowych i ciemieniowych**
- Kompensacyjne poszerzenie komór wskutek zaniku kory mózgu (**hydrocephalus ex vacuo**)

Mikroskopowo

- **Zewnątrzkomórkowe złogi β -amyloidu**
 - **Blaszki neurytyczne** (starcze, amyloidowe) – zbiorowiska wypustek neurytowych wokół rdzenia amyloidowego
 - **Blaszki dyfuzyjne** – złogi amyloidu bez otoczenia neurytów
- **Wewnętrzkomórkowe zbitki (sploty) neurofibrylarne** – wiązki podwójnych helikalnych filamentów, widoczne jako bazofilne, włókienkowe struktury cytoplazmy neuronów, przemieszczające lub otaczające jądro. Głównym składnikiem splotów jest nieprawidłowo hiperfosforylowane **białko tau**. Zbitki nie są swoiste dla AD.

Obserwuje się dość stały schemat postępującego zajmowania kolejnych części mózgu. Zmiany patologiczne są najpierw ewidentnie widoczne w **korze śródwęchowej, hipokampie, korze jednorodnej, korze nowej** oraz **ciele migdałowatym**.

Objawy kliniczne

Choroba Alzheimera prowadzi do **otępienia**. Rozwija się zwykle pośrednio, początkowo objawiając się **łagodnymi zaburzeniami poznawczymi** – deficytami pamięci, afazją amnestyczną (chorzy ma trudności w nazywaniu przedmiotów) i zmianami nastrojów. Z czasem dochodzi do stopniowego pogorszenia pamięci, dezorientacji, zmian zachowań behawioralnych – chorzy wędruje bez celu, łatwo wpada w agresję, apatię, wycofuje się ze społeczeństwa, może mieć urojenia i okresy depresji. W przeciągu 5-10 lat od zachorowania chorzy staje się głęboko niepełnosprawny, niemy i nieruchomy. Śmierć zwykle pojawia się wskutek powikłań zasadniczej choroby, np. zapalenia płuc.

Choroba Parkinsona (PD)

Choroba Parkinsona jest postępującym schorzeniem OUN, będącym następstwem zmian zwydrodneniowych i utraty melaninowych neuronów istoty czarnej śródźwadowia, co powoduje obniżenie poziomu dopaminy w prązku i przejawia się klinicznie spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym oraz zaburzeniami równowagi (należy do chorób układu pozapiramidowego).

Epidemiologia

PD zazwyczaj występuje u osób około 60-70 roku życia, ale może też wystąpić u osób młodych. W Polsce występuje z częstością 10-20/100 000 osób.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Patogeneza PD

Głównym mechanizmem patofizjologicznym w PD jest **zwyrodnienie neuronów dopaminergicznych istoty czarnej**. W większości przypadków PD jest sporadyczna. Istnieją jednak formy choroby dziedziczone autosomalnie dominująco lub recesywnie.

- Czynniki genetyczne
 - Mutacja genu kodującego α -synukleinę – najczęściej w postaci autosomalnie dominującej
 - Mutacja genów kodujących parkinę i UCHL-1 – powodują zaburzenia ubikwitynacji
 - Mutacja kinazy proteinowej LRRK2 – odpowiadają za postać PD z białkiem tau
 - Mutacje PARK7 albo PINK1 – powodują zaburzenie działania mitochondriów
- Inne
 - Leki (antagoniści dopaminy), trucizny selektywnie uszkadzające neurony dopaminergiczne

Morfologia

Makroskopowo bladość istoty czarnej i miejsca sinawego.

Mikroskopowo

- **Utrata barwnikonośnych, katecholnergicznych neuronów oraz glioza** – zmiany najpierw ujawniają się w rdzeniu przedłużonym, potem w moście, a dopiero później w istocie czarnej.
- **Ciąłka Lewy'ego** – pojedyncze lub mnogie, śródplazmatyczne, eozynofilne, okrągłe lub wydłużone inkluzje, często z gęstym rdzeniem otoczonym jasną obwódką. Składa się z ściśle upakowanych drobnych filamentów zbudowanych z α -synukleiny, neurofilamentów i ubikwityny.
- Neuryty Lewy'ego – dystroficzne neuryty, mogące zawierać nieprawidłowo zagregowaną α -synukleinę.

Objawy kliniczne

- **Zaburzenia behawioralne** – często poprzedzają zaburzenia ruchowe.
- **Zaburzenia ruchowe** – drżenia zamiarowe kończyn, maskowatość twarzy, sztywność mięśni, specyficzny chód (chory wykonuje drobne kroki z pochyleniem tułowia ku przodowi). W przeciągu 10-15 lat choroba może spowodować ciężkie spowolnienie ruchowe, bliskie unieruchomieniu.
- **Objawy dodatkowe** – powtarzające się upadki, zawroty głowy, halucynacje, zaburzenia snu.
- **Śmierć** jest zwykle rezultatemwikujączej infekcji lub urazów.

Choroba	Zmiana	Białko	Lokalizacja
Choroba Alzheimera	Blaszki neurytyczne	A β	Pozakomórkowo
	Zbitki neurofibrylarne	Tau	Wewnątrzkomórkowo
Choroba Parkinsona	Ciąła Lewy'ego	α -synukleina	Wewnątrzkomórkowo
Choroba Creutzfeldta-Jakoba	Depozyty prionów	Priony (PrP ^{sc})	Wewnątrzkomórkowo

Przyczyny otępienia

Pierwotne zaburzenia neurodegeneracyjne	Choroba Alzheimera, zwyrodnienie płatowe czołowo-skroniowe, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, ataksja rdzeniowo-móżdżkowa
Zakażenia	Choroby prionowe, zakażenia w przebiegu HIV, wirusowe zapalenie mózgu, kiła OUN, przewlekłe ZOMR
Choroby naczyniowe i zmiany urazowe	Wieloogniskowy zawał mózgu, ciężka choroba nadciśnieniowa naczyń mózgu, encefalopatia urazowa
Choroby metaboliczne i niedobory żywieniowe	Niedobór witamin B ₁ , B ₃ , B ₁₂ , choroby endokrynologiczne
Inne	Neuronalne choroby spichrzeniowe, zatrucia (rtęcią, ołówkiem, manganem, bromkami)

21.10 Nowotwory OUN

Podział WHO nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

A. Pierwotne nowotwory glejowe (glejaki)

1. Gwiaździak

- a. Gwiaździak rozlany
 - i. Gwiaździak dobrze zróżnicowany (stopień II/IV)
 - ii. Gwiaździak anaplastyczny (stopień III/IV)
 - iii. Glejak wielopostaciowy (stopień IV/IV) (!)
- b. Gwiaździak włosowatokomórkowy (stopień I/IV)

2. Skąpodrzewiak

- a. Skąpodrzewiak dobrze zróżnicowany (stopień II/IV)
- b. Skąpodrzewiak anaplastyczny (stopień III/IV)

3. Wyściółczak

- a. Wyściółczak dobrze zróżnicowany (stopień II/IV)
- b. Wyściółczak anaplastyczny (stopień III/IV)

B. Nowotwory nerwów obwodowych

1. Nerwiak ośrodkowy
2. Zwojakoglejak
3. Dysembrioplastyczny nowotwór neuroepitelialny

C. Nowotwory embrionalne (wszystkie posiadają stopień IV/IV)

1. Rdzeniak zarodkowy (!)
2. Wyściółczak zarodkowy
3. Nabłoniak rdzeniowy
4. Nadnamiotowy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny

D. Nowotwory opon mózgowych

1. Oponiaki (nieopisane posiadają stopień I/IV)
 - a. Oponiak piaszczakowy (!)
 - b. Oponiak syncytialny
 - c. Oponiak fibroblastyczny
 - d. Oponiak przejściowy (mieszany)
 - e. Oponiak wydzielniczy
 - f. Oponiak atypowy (stopień II/IV)
 - g. Oponiak anaplastyczny (złośliwy) (stopień III/IV)
 - h. Oponiak brodawkowy (stopień III/IV)
 - i. Oponiak rabdoidalny (stopień III/IV)

E. Chłoniaki i nowotwory układu krążenia

1. Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) – najczęstszy pierwotny chłoniak OUN

F. Nowotwory germinalne (z komórek zarodkowych)

G. Nowotwory przerzutowe

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Guzy OUN mają jedyne w swoim rodzaju cechy, odróżniające je od nowotworów powstających w innych częściach ciała.

- Nie posiadają wykrywalnych postaci przedinwazyjnych albo *in situ*.
- Nawet zmiany sprawiające wrażenie łagodnych mogą naciekać duże obszary mózgu, prowadząc do poważnych objawów klinicznych, nieoperacyjności i złej prognozy.
- Brak tendencji do szerzenia się poza OUN.
- Możliwość rozsiewu drogą płynu MR, szczególnie przez anaplastyczne niskozróżnicowane guzy
- Bardzo istotny wpływ lokalizacji guza na rokowanie.

U dzieci nowotwory OUN częściej powstają w tylnym dole czaszki, a u dorosłych nadnamiotowo.

Pierwotne nowotwory glejowe (glejaki)

Glejaki są guzami miąższa mózgu, klasyfikowanymi histologicznie na podstawie ich podobieństwa do różnych typów komórek glejowych.

Gwiaździak rozlany (!)

Stanowi 80% gwiaździaków u dorosłych. Najczęściej występuje w okresie czwartej i szóstej dekady życia. Zazwyczaj lokalizuje się w obrębie **półkul mózgu**. Typowymi pierwszymi objawami są napady padaczkowe, bóle głowy i ubytki neurologiczne związane z lokalizacją.

Patogeneza

- Gwiaździak dobrze zróżnicowany i anaplastyczny – mutacje IDH₁ i IDH₂ (genów podjednostek dehydrogenazy izocytrynianowej)
- Glejak wielopostaciowy – mutacje typu *loss-of-function* genu TP53 i Rb lub *gain-of-function* PI₃KCA

Morfologia

- Gwiaździaki dobrze zróżnicowane

Makroskopowo

Słabo odgraniczony, szary, naciekający guz, który poszerza i zniekształca zajęty mózg bez tworzenia oddzielnej masy. Zawsze istnieje naciek poza brzeg widoczny gołym okiem. Na przekroju nowotwór jest jadrny, albo miękki i galaretowaty (może być widoczne zwydrodnenie torbielowe).

Mikroskopowo

Różny stopień wzrostu ilości jader komórek glejowych oraz pleomorfizm jąder o różnym nasileniu. Między komórkami obecna filcopodobna sieć drobnych wypustek astrocytów, o wyglądzie włókienkowym. Przejście między tkanką nowotworową a normalną jest niewyraźne, widuje się komórki guza naciekające tkankę prawidłową kilka centymetrów od zmiany.

- Gwiaździaki anaplastyczne

Mikroskopowo

Zawierają obszary o większej komórkowości i mają większy pleomorfizm jąder. Obecne są figury mitotyczne.

- Glejak wielopostaciowy

Makroskopowo

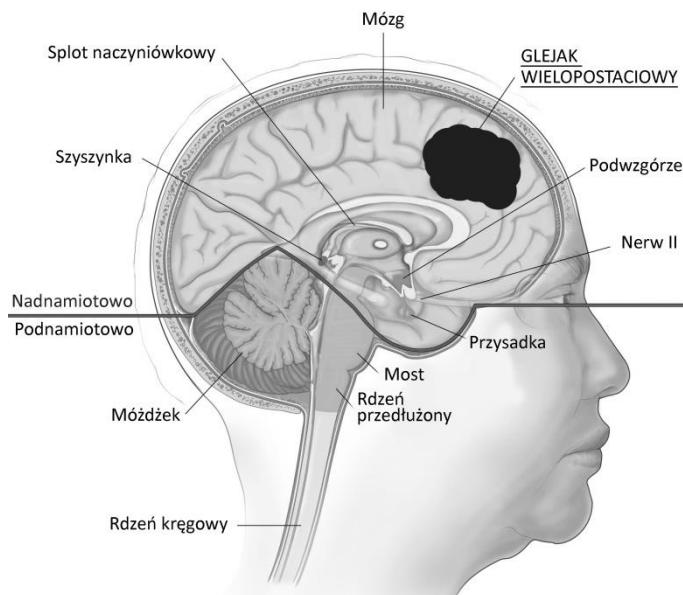
Charakterystyczna jest różnorodność obrazu. Niektóre obszary są spoiste i białe, inne miękkie i żółte (wskutek martwicy), jeszcze inne ukazują zwydrodnenie torbielowe i krwotoki.

Mikroskopowo

Ma obraz podobny do gwiaździaka anaplastycznego z dodatkową martwicą rozpływową (często z pseudopalisadą jąder) i proliferacją naczyń. Może naciekać na czaszkę.

Przebieg kliniczny

Gwiaździaki dobrze zróżnicowane mogą być statyczne przez kilka lat, jednak od pewnego momentu zaczyna się ich progresja (średnia przeżycia wynosi 5 lat). Chorzy cierpią z powodu gwałtownie postępującego pogorszenia klinicznego, skorelowanego z pojawieniem się cech anaplastycznych oraz raptownym wzrostem guza. **Najgorsze rokowanie wykazuje glejak wielopostaciowy – jest skrajnie złośliwy** (mimo leczenia średnia życia wynosi 15 miesięcy).



Gwiaździak włosowato-komórkowy

Są względnie łagodnymi guzami, zwykle rozwijającymi się u dzieci i młodych dorosłych. Najczęściej umiejscawiają się w **móżdżku**, chociaż mogą też zajmować **komorę trzecią, szlaki wzrokowe, rdzeń kręgowy** i (rzadko) półkule mózgu. Często z guzem kojarzy się torbiel.

Morfologia

Makroskopowo torbielowata zmiana z guzkiem przyściennym w ścianie torbieli.

Mikroskopowo

Guz zbudowany jest z dwubiegunowych komórek z długimi, cienkimi, podobnymi do włosa wypustkami GFAP-dodatnimi. Często są obecne włókna Rosenthala (ezynofilowe, ziarniste ciała) i mikrocysty. Martwica i mitozy są rzadko widywane.

Skąpodrzewiak

Stanowią od 5 do 15% glejaków, najczęściej są wykrywane w czwartej i piątej dekadzie życia.

Morfologia

Zmiany lokalizują się najczęściej w **półkulach mózgu, głównie w płatach czołowych lub skroniowych**.

- Skąpodrzewiaki dobrze zróżnicowane

Makroskopowo

Są naciekającymi guzami, formującymi galaretowate, szare masy, mogącymi zawierać torbiele, ogniskowe krwotoki i zwapnienia.

Mikroskopowo

Guz zbudowany jest z łach jednakowych komórek ze sferycznymi jądrami zawierającymi drobnoziarnistą chromatynę, otoczoną jasnym, cytoplazmatycznym halo. Guz zwykle posiada delikatną sieć połączonych włóśniczek. Aktywność mitotyczna zwykle jest trudna do wykrycia.

- Skąpodrzewiak anaplastyczny

Jest bardziej agresywnym podtypem, z większą gęstością komórek, anaplasją jądroową oraz aktywnością mitotyczną.

Przebieg kliniczny

Pacjenci mogą zgłaszać w wywiadzie od kilku lat dolegliwości neurologiczne – często napady padaczkowe.

Rokowanie

Pacjenci ze skąpodrzewiakami mają lepszą prognozę niż pacjenci z gwiaździakami o podobnym stopniu złośliwości. Leczenie chirurgiczne, chemo- i radioterapia dają średnie przeżycie 10-20 lat.

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Wyściółczak

Najczęściej powstaje w pobliżu układu komorowego, wyścielonego ependymą (włącznie z kanałem śródnowym). W zależności od wieku najczęściej lokalizuje się w obrębie:

- **komory czwartej** – głównie u osób do 20 roku życia, w tej grupie wiekowej stanowi 5-10% pierwotnych guzów mózgu,
- **rdzenia kręgowego** – najczęstsza lokalizacja u dorosłych, szczególnie często u chorych z nerwiakowłóknikowatością typu II.

Morfologia

Makroskopowo

W komorze IV wyściółczaki zwykle są litymi lub brodawkowatymi tworami, wyrastającymi z dna komory.

Mikroskopowo

Guzy zbudowane są z komórek o regularnych, okrągłych lub owalnych jądrach z obfitą, ziarnistą chromatyną. Między jądrami jest włókienkowe tło o zmiennej gęstości. Komórki guza mogą formować okrągłe lub wydłużone struktury (**rozety, kanały**), przypominające zarodkowy kanał ependymalny, z długimi, delikatnymi wrostkami ciągnącymi się do światła. Częściej obecne są **okołonaczyniowe rozety rzekome (pseudorozety)**, w których komórki nowotworowe są rozmieszczone dookoła naczyń, ze strefą zawierającą wrostki ependymalne między komórkami a naczyniami. **Wyściółczaki anaplastyczne** wykazują zwiększoną komórkowość, dużą liczbę mitoz i mniej ewidentne różnicowanie ependymalne.

Nowotwory neuronalne

Nerwiak (komórkowy) ośrodkowy

Nowotwór o niskim stopniu złośliwości, widywany w obrębie lub obok systemu komorowego (najczęściej komora boczna lub komora trzecia), charakteryzuje się równo rozmieszczonymi, okrągłymi, jednolitymi jądrami i wyspami neuropilu (pilśni nerwowej).

Zwojakoglejak

Guz z mieszaniną elementów glejowych (zwykle gwiaździaka o niskim stopniu złośliwości) i neuronów o dojrzałym wyglądzie. Większość tych guzów rośnie wolno, jednak składowa glejowa może czasami stać się jednoznacznie anaplastyczna, prowadząc do raptownej progresji choroby. Zmiany te często objawiają się napadami padaczkowymi.

Dysembrioplastyczny nowotwór neuroepitelialny

Charakterystyczny guz o niskim stopniu złośliwości, rosnący powoli, ze względnie dobrym rokowaniem po resekcji. Często objawia się jako choroba z napadami padaczkowymi. Typowo lokalizuje się w powierzchownej części płata skroniowego i składa się z małych, okrągłych komórek neuronalnych ułożonych w kolumny i dookoła centralnych rdzeni zbudowanych z wypustek. Zwykle tworzy mnogie, dobrze odgraniczone guzki wewnętrzkorowe leżące na śluzowatym tle. Obecne są również dobrze zróżnicowane, „unoszące się” neurony w zbiorowiskach śluzowatego, bogatego w mukopolisacharydy płynu.

Nowotwory embrionalne (prymitywne)

Rdzeniak zarodkowy (!)

Bardzo złośliwy guz występujący **przed wszystkim u dzieci** (szczyt zachorowań przypada na 7 rok życia). Wywodzi się z neuroektodermalnych komórek prekursorowych.

Patogeneza

- ✓ amplifikacja *MYC* – wiąże się ze złą prognozą
- ✓ mutacje szlaku *WNT* – rokują lepiej
- ✓ mutacje genu *SHH*

Lokalizacja

Występują wyłącznie w mózdku:

- w linii pośrodkowej (robaku mózdku) u dzieci,
- w częściach bocznych (półkulach mózdku) u dorosłych.

Morfologia

Makroskopowo

Dobrze odgraniczony, szary i kruchy guz. Może szerzyć się na powierzchnię mózdku i zajmować opony.

Mikroskopowo

- Bogatokomórkowy guz z łachami anaplastycznych (małych niebieskich) komórek.
- Pojedyncze komórki guza są małe, z niewielką ilością cytoplazmy i hiperchromicznymi jądrami.
- Liczne mitozy.
- **Rozety Homera-Wrighta** – prymitywne komórki otaczające centralny neuropil, stanowi wskaźnik różnicowania neuronalnego (rozety występują także w obrazie mikroskopowym *neuroblastoma*).

Oprócz opisanej klasycznej postaci rdzeniaka wyróżnia się jeszcze dwie odmiany histologiczne:

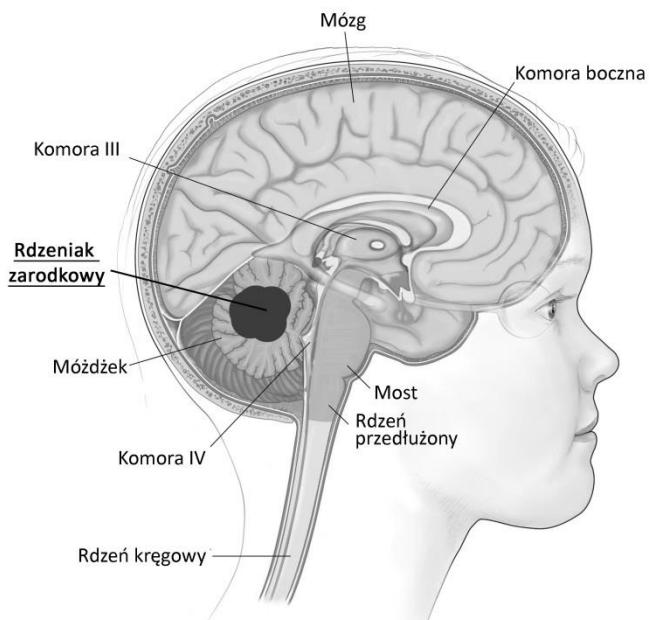
- **Rdzeniaka desmoplastycznego**, w którym wśród gęstego nacieku komórek nowotworowych, między którymi stwierdza się gęstą sieć włókien retikulinowych i kolagen widoczne są wyspy (guzki) pozabawione włókien retikulinowych.
- **Rdzeniaka wielkokomórkowego**, który zbudowany jest z komórek nowotworowych o bardziej obfitej cytoplazmie i dużym polimorfizmie.

Objawy kliniczne

Bardzo często występują bóle głowy i poranne wymioty. Może dawać przerzuty płynem MR.

Rokowanie

W przypadku pacjentów nialeczonych jest złe. Rdzeniak jest bardzo wrażliwy na chemioterapię. Całkowita resekcja guza łącznie z chemioterapią i naświetlaniem daje pięcioletnie przeżycie w 75% przypadków.



Inne pierwotne nowotwory śródmiąższe

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL)

Jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem OUN, szczególnie u osób z niedoborami odporności (np. EBV). U osób bez immunosupresji DLBCL występuje głównie po 60 roku życia.

Morfologia

Makroskopowo

- Mnogie, dobrze odgraniczone guzki w miąższu mózgu
- Zmiany zajmują struktury podkorowe, ale również istotę białą i korę.
- Częsty jest rozsiew okołokomorowy.

Mikroskopowo

- Guzy związane z EBV mają rozległe obszary martwicy.
- Komórki nowotworowe gromadzą się dookoła naczyń krwionośnych i naciekają miąższ mózgu.
- Bardzo rzadko obserwuje się przerzuty poza OUN.

Rokowanie

Pierwotne chłoniaki mózgu są bardzo agresywne i słabo reagują na leczenie.

Nowotwory z komórek zarodkowych

Pierwotne nowotwory z komórek zarodkowych pojawiają się wzdłuż linii środkowej ciała, najczęściej w okolicy szyszynki i w obszarze nadsiodłowym. Częściej występują u młodych mężczyzn, około 20 roku życia, szczególnie pochodzenia azjatyckiego. Najczęstszym pierwotnym guzem OUN wywodzącym się z komórek zarodkowych jest **zarodczak** (bardzo przypomina jądrowego nasieniaka).

Oponiaki (!)

Są najczęściej łagodnymi guzami wywodzącymi się z komórek meningotelialnych (arachnoidalnych). Zwykle pojawiają się **u osób dorosłych**.

Patogeneza

Związana jest ze sporadyczną mutacją genu *NF2* lub w przebiegu nerwiakowłóknikowatości typu II (wtedy są liczne i współwystępują z nerwiakami osłonkowymi i guzami glejowymi nerwu VIII).

Lokalizacja

Oponiaki można spotkać w każdym miejscu na powierzchni mózgu oraz wewnątrz układu komorowego, gdzie wywodzą się ze zrębowych komórek arachnoidalnych splotu naczyniówkowego.

Morfologia

Makroskopowo: rosną jako dobrze odgraniczone i związane z oponą twardą guzy. Uciskają mózg bez jego naciekania. Mogą przechodzić w kość pokrywającą guz.

Mikroskopowo: wyróżniamy liczne podtypy histologiczne oponiaków.

Grading	Typ histologiczny	Opis
I/IV	Syncytialny	Komórki bez dostrzegalnych błon komórkowych tworzą ciasne, wirowate skupiska (tzw. cebulki)
	Fibroblastyczny	Komórki są wydłużone, a między nimi są obfite depozyty kolagenu
	Przejściowy (mieszany)	Posiada cechy oponiaka syncytialnego i fibroblastycznego
	Piaszczakowy	Liczne ciało piaszczakowe (ogniska wapnienia dystroficznego)
	Wydzielniczy	Ze strukturami gruczołowymi i PAS-dodatnią, eozynofilną wydzieloną, znaną jako ciało rzekomopiaszczakowe

21. Patologia ośrodkowego układu nerwowego

Grading	Typ histologiczny	Opis
II/IV	Atypowy	Wydatne jąderka, zwiększa komórkowość, bezład komórkowy, zwiększa liczba mitoz. Posiadają agresywny wzrost miejscowy i większączęstość wznów.
III/IV	Anaplastyczny (złośliwy)	Bardzo agresywne guzy, mogące przypominać mięsaki lub raki o niskiej dojrzałości histologicznej.
	Brodawkowaty	-
	Rabdoidalny	-

Obraz kliniczny

Oponiaki zazwyczaj zaczynają zwracać na siebie uwagę niejasnymi objawami nielokalizującymi lub objawami miejscowymi, związanymi z uciskiem na przylegający mózg.

Nowotwory przerzutowe

Zmiany przerzutowe (najczęściej raki) to około 25-50% guzów wewnętrzczaszkowych. Punktem wyjścia są najczęściej **płuca, pierś, skóra (czerniak), nerka i przewód pokarmowy**.

Morfologia

Przerzuty tworzą ostro odgraniczone masy, często na granicy istoty szarej i białej, oraz wywołują obrzęk. Granica między guzem a miąższem mózgu jest ostra (również na poziomie mikroskopowym). Dookoła zmiany pojawia się odczynowa glioza.

Objawy kliniczne

Niezależnie od bezpośrednich miejscowych skutków wywołanych przez przerzuty, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy mogą być zajęte przez **zespoły paraneoplastyczne**, np.:

- **Podostre zwyrödnienie mózdkowe** – powoduje ataksję, ze zniszczeniem komórek Purkinjego, gliozą i niewielkim naciekiem zapalnym.
- **Zapalenie układu limbicznego** – powoduje podostro rozwijające się otępienie. W przyśrodkowej części płata skroniowego obecne są okołonaczyniowe komórki zapalne, guzki mikroglejowe, niewielka utrata neuronów i glioza. Występuje w przypadku raka drobnokomórkowego płuc, ziarnicy złośliwej, raka jąder, piersi, stercza i nerwiaka zarodkowego.
- **Podostra neuropatia czuciowa** – prowadzi do zmienionego odczuwania bólu, z utratą neuronów czuciowych w zwojach korzeni tylnych, związana z zapaleniem.
- **Zespół ostro rozpoczęjącej się psychozy, katatonii, padaczki i śpiączki** – związany z potworniakiem jajnika i przeciwciałami przeciwko receptorowi NMDA.

Kilka **zespołów dziedzicznych** spowodowanych mutacjami w różnych genach supresorowych jest związanych z podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworów OUN, np.:

- **Stwardnienie guzowe** – zespół autosomalnie dominujący, charakteryzujący się rozwojem zmian hamartomatycznych i nowotworów łagodnych zajmujących mózg (np. podwyściółkowe gwiaździaki olbrzymiokomórkowe) i inne tkanki (np. naczyniakomięśniakotłuszczak nerki, glejowe zmiany typu hamartoma w siatkówce, mięśniak prążkowanokomórkowy serca, naczyniakowatość limfatyczna płuc, naczyniakowlókniki skóry). Niekiedy obecne torbiele (wątroba, nerki, trzustka).
- **Choroba von Hippela-Lindaua** – zaburzenie autosomalnie dominujące, w którym chorzy cierpią z powodu naczyniaków krwionośnych zarodkowych w półkulach mózdku, siatkówce, pniu mózgu, rdzeniu kręgowym i korzeniach nerwowych. Mogą występować torbiele w trzustce, wątrobie i nerkach. Pacjenci mają zwiększone ryzyko rozwoju raka nerki.

21.11 Nieopisany preparat na część praktyczną

Nerwiak osłonkowy (*schwannoma*)

Łagodny nowotwór osłonek nerwowych.

Epidemiologia

Występuje bez różnicy płci, najczęściej w wieku 20-40 lat.

Patogeneza

Większość nerwiaków osłonkowych to zmiany sporadyczne, jednak około 10% jest związana z rodzinną nerwiakówłóknikowością typu II.

Lokalizacja

Występuje w tkankach miękkich, narządach wewnętrznych i korzeniach nerwów rdzeniowych (najczęściej umiejscawiają się w okolicach głowy i szyi oraz na kończynach po stronie zginaczy). Spośród nerwów czaszkowych najliczniej zajmuje **część przedsionkową nerwu VIII** (nerw przedsionkowo-ślimakowy).

Morfologia

Makroskopowo

Guzy te są najczęściej pojedyncze i pozostają w łączności z nerwem. Są otorebkowane, a na przekroju są białawe lub żółto-różowe.

Mikroskopowo

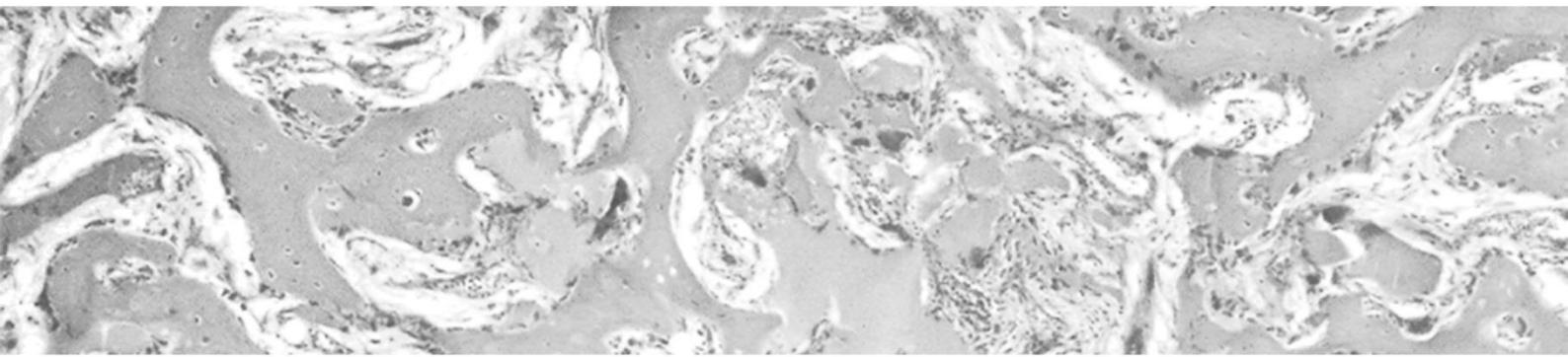
Guzy te często ukazują mieszankę utkania gęstego i bardziej luźnego, które są określane odpowiednio, jako **warianty Antoni A i B**. Składają się z jednorodnego rozplemu nowotworowych komórek Schwanna. W gęstych obszarach Antoni A łagodnie wyglądające komórki wrzecionowate z bogatochromatynowymi jądrami są ułożone w przeplatające się wiązki. Komórki te często tworzą palisady jądrowe, widoczne wskutek naprzemiennego położenia obszarów z jądrami komórkowymi i bez nich (**tzw. ciało Verocaya**). Aksony w większości nie leżą w obszarze guza. Często widoczne są grubościenne, zeskliwiałe naczynia. Czasem spotyka się krvotoki i zmiany torbielowe.

Objawy kliniczne

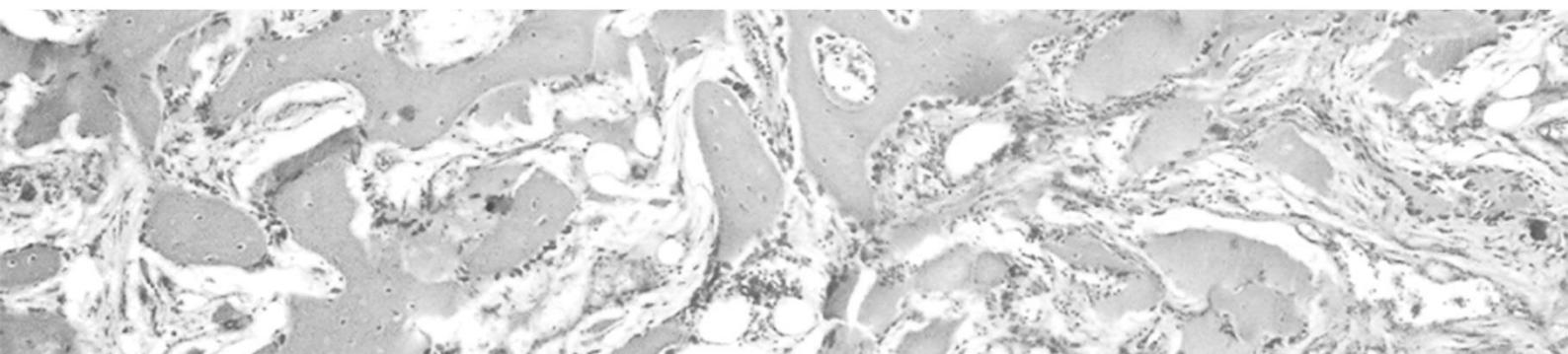
Objawy uciskowe łącznie z utratą słuchu (gdy zajęte nerwy VIII).

Nerwiakówłóknikowość typu 2

Pacjenci z mutacją *NF2* posiadają podwyższone ryzyko rozwoju mnogich nerwiaków, oponiaków i wyściółczaków. Obecność obustronnych nerwiaków nerwu VIII (przedsionkowo-ślimakowego) jest cechą charakterystyczną dla *NF2*. Chorzy mają dominującą mutację genu **merliny** na chromosomie 22. Merlin jest białkiem cytoskieletu, ułatwiającym inhibicję kontaktową z pośrednictwem E-kadheryny, a jej gen to gen supresorowy.



PATOLOGIA UKŁADU MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWEGO



SŁOWNICZEK

KOŚCI		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Osteogenesis imperfecta		samoistna kruchosć kości (choroba kruchych kości)
Achondroplasia		achondroplazja
Dysplasia tanatophorica (nanosomia tanatophorica)		dysplazja śmiertelna
Osteopetrosis		marmurkowatość kości
Osteopoenia		zmniejszenie masy (gęstości) kości
Osteoporosis		osteoporoza (zrzeszotnienie kości)
Osteoporosis localisata		o. ograniczona (o. miejscowa)
Osteoporosis generalisata		osteoporoza uogólniona
Osteoporosis primaria		osteoporoza pierwotna
Osteoporosis postmenopausalis		osteoporoza pomenopauzalna
O. senilis		osteoporoza starcza
O. idiopathica		osteoporoza samoistna
O. secundaria		osteoporoza wtórna
Osteitis deformans (osteodystrophia deformans)		choroba Pageta (zniekształcające zapalenie kości)
Osteomalacia		rozmiękanie kości
Rachitis		krzywica
Rachitis florida		k. czynna („kwitnąca”) u dzieci
Craniotabes		rozmiękanie krzywicze potylicy
Caput quadratum		czaszka kwadratowa
Hyperlordosis lumbalis		pogłębienie lordozy lędźwiowej
Hyperkyphosis thoracalis		pogłębienie kifozy piersiowej
Scoliosis		skrzywienie boczne kręgosłupa
Pectus carinatum (pectus gallinaceum)		klatka piersiowa łódźkowata (klatka piersiowa "kurza")
Pectus infundibulare		klatka piersiowa lejkowata
Rosarium rachiticum		"różaniec krzywiczy"
Sulcus Harrison		bruzda Harrisona
Genua valga		kolana koślawe
Genua vara		kolana szpotawe
Nanosomia rachitica		karłowatość krzywicza
Osteitis fibrosa cystica (osteodystrophia fibrosa cystica generalisata, osteodystrophia parathyroidea)		zmiany kostne w pierwotnej nadczynności przytarczyc (uogólniona dystrofia włóknisto-torbielowata kości, przytarczycowa dystrofia kości, choroba von Recklinghausena kości)
Nanosomia pituitaria		karłowatość przysadkowa
Gigantismus		gigantyzm (wzrost olbrzymi)
Acromegalia		akromegalia
Fractura ossis		złamanie kości
Pseudoarthrosis		staw rzekomy
Osteonecrosis (necrosis ossis)		martwica kości
Infarctus ossis		zawał kości

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Sequestrum	martwiak (ognisko martwicy tkanki kostnej)
Ostitis	zapalenie kości
Periostitis	zapalenie okostnej
Periostitis acuta	ostre zapalenie okostnej
Periostitis purulenta	ropne zapalenie okostnej
Abscessus subperiostalis	ropień podokostnowy
Periostitis chronica	przewlekłe zapalenie okostnej
Periostitis fibrosa	włókniste zapalenie okostnej
P. ossificans	kostniejące zapalenie okostnej
P. hyperplastica	rozrostowe zapalenie okostnej
Osteitis	zapalenie tkanki kostnej
Myelitis	zapalenie szpiku
Osteomyelitis	zapalenie kości i szpiku
Osteomyelitis purulenta	ropne zapalenie kości i szpiku
Phlegmone medullae ossium	ropowica szpiku kostnego
Abscessus subperiostalis	ropień podokostnowy
Osteomyelitis purulenta chronica	przewlekłe ropne zapalenie kości i szpiku
Osteomyelitis sequestriens	zapalenie kości i szpiku z martwicą tkanki kostnej
Sequestrum	martwiak
Involucrum	otoczka martwaka („trumienka”, strefa kostnienia wokół martwaka)
Panostitis	zapalenie wszystkich elementów składowych kości (zapalenie okostnej, kości i szpiku)
Tuberculosis ossis	gruźlica kości
Osteomyelitis tuberculosa	gruźlicze zapalenie kości i szpiku
Spondylitis tuberculosa	gruźlicze zapalenie kręgosłupa
Morbus Pott	choroba Potta
Gibbus	garb
Abscessus hypostaticus (abscessus frigidus)	"ropień opadowy" ("ropień zimny")
Lues ossis	kiła kości
Osteochondritis luetica	zapalenie kości i chrząstki nasadowej w kile wrodzonej
Periostitis gummosa	kilakowe zapalenie okostnej
Nasus sellaris	nos siodełkowy
Osteomyelitis gummosa	kilakowe zapalenie kości i szpiku
Dysplasia fibrosa ossium	dysplazja włóknista kości
Dysplasia fibrosa monoostotica	dysplazja włóknista zajmująca jedną kość
D. fibrosa polyostotica	d. włóknista zajmująca wiele kości
Syndroma McCune-Albright	zespół McCune'a-Albrighta
Osteoma	kostniak
Osteoma osteoides	kostniak kostniniowy
Osteoblastoma	kostniak zarodkowy
Osteosarcoma	kostniakomiesak

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Osteosarcoma primarium	kostniakomięsak pierwotny
Osteosarcoma secundarium	kostniakomięsak wtórny
Osteosarcoma osteoblasticum	kostniakomięsak osteoblastyczny
Osteosarcoma chondroblasticum	kostniakomięsak chondroblastyczny
Osteosarcoma fibroblasticum	kostniakomięsak fibroblastyczny
Osteochondroma (exostosis osteocartilaginea)	Kostniakochrzestniak (wyrośla chrzestno-kostna)
Osteochondromata multiplicita hereditaria (exostoses multiplices hereditariae)	dziedziczne mnogie kostniakochrzestniaki (dziedziczne mnogie wyrosła chrzestno-kostne)
Chondroma	chrzestniak
Enchondroma	chrzestniak wewnętrzkościenny
Enchondromatosis	chrzestniakowatość
Morbus Ollier	choroba Olliera
Syndroma Mafucci	zespół Mafucciego
Chondroma periosteale (chondroma iuxtaorticale)	chrzestniak przykostny (ch. okostnowy, ch. przykorowy)
Chondrosarcoma	chrzestniakomięsak
Chondrosarcoma centrale	chrzestniakomięsak centralny
Chondrosarcoma periosteale (ch. iuxtaorticale)	chrzestniakomięsak okostnowy (chrzestniakomięsak przykorowy)
Ch. dedifferentiatum	chrzestniakomięsak odróżnicowany
Chondrosarcoma mesenchymale	chrzestniakomięsak mezenchymalny
Chondrosarcoma clarocellulare	chrzestniakomięsak jasnokomórkowy
Defectus fibrosus corticalis	włóknisty ubytek korowy
Fibroma nonossificans	włóknik niekostniejący
Sarcoma Ewing	mięsak Ewinga
Myeloma plasmacyticum (myeloma multiplex)	szpiczak plazmatycznonomórkowy (szpiczak mnogi)
Plasmacytoma solitare ossis	odosobniony guz plazmatycznonomórkowy kości
Tumor gigantocellularis ossis (osteoclastoma)	guz olbrzymiokomórkowy kości

STAWY

Dysplasia coxae congenita	wrodzona dysplazja stawu biodrowego
Luxatio	zwichnięcie
Luxatio coxae congenita	wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego
Coxa valga	biodro koślawe
Coxa vara	biodro szpotawe
Genu valgum	kolano koślawe
Genu varum	kolano szpotawe
Pes equinovarus	stopa końsko-szpotawa
Pes equinovalgus	stopa końsko-koślawa
Pes planovalgus	stopa płasko-koślawa
Pes adductus	stopa przywiedziona
Haemarthros (haemarthrosis)	krwiak jamy stawowej
Haemophilia	hemofilia (krwawiączka)
Osteoarthritis (arthrosis)	choroba zwyrodnieniowa stawów

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Osteoarthritis primaria	pierwotna choroba zwyrodnieniowa s.
Osteoarthritis secundaria	wtórna choroba zwyrodnieniowa stawów
Gonarthrosis	choroba zwyrodnieniowa s. kolanowego
Coxarthrosis	choroba zwyrodnieniowa s. biodrowego
Spondylosis	choroba z. stawów kręgosłupa
Chondromalacia	uszkodzenie chrząstki stawowej w chorobie zwyrodnieniowej
Eburneatio	stwardnienie i wygładzenie powierzchni stawowej kości w chorobie zwyrodnieniowej
Osteophytون	wyrośl kostna w ch. zwyrodnieniowej
Pannus	łuszczka
Arthritis	zapalenie stawu
Synovitis	zapalenie błony maziowej
Panarthritis	zapalenie wszystkich struktur stawu
Periarthritis	zapalenie tkanek okołostawowych
Polyarthritis	zapalenie wielu stawów
Ankylosis	zesztywnienie stawu
Arthritis rheumatoidea	reumatoidalne zapalenie stawów
Synovitis chronica villosa	przewlekłe kosmkowe zapalenie błony maziowej (pierwszy okres RZS)
Stadium pannosum	okres łuszczkowy (drugi okres RZS)
Ankylosis	zesztywnienie stawu (trzeci o. RZS)
Nodulus rheumatoideus	guzek reumatoidalny
Arthritis rheumatoidea	młodzieńcze reumatoidalne z. s.
Arthritis seronegativa	„surowiczoujemne” zapalenie stawów
Spondylitis ankylopoetica	zesztywniające z. stawów kręgosłupa
Arthritis psoriatica	łuszczycowe zapalenie stawów
Arthritis reactiva	odczynowe zapalenie stawów (dawniej zespół Reitera)
Diathesis urica	dna moczanowa
Diathesis urica primaria	dna moczanowa pierwotna
D. urica secundaria	dna moczanowa wtórna
Arthritis urica (arthropathia urica)	dnawe zapalenie stawów (artropatia dnawa)
Arthritis urica acuta	ostre dnawe zapalenie stawów
A. urica chronica	przewlekłe dnawe zapalenie stawów
Podagra	zapalenie dnawe stawu śródstopno-paliczkowego pierwszego
Gonagra	zapalenie dnawe stawu kolanowego
Omagra	zapalenie dnawe stawu barkowego
Chiragra	zapalenie dnawe stawów rąk
Tophus uricus	guzek dnawy
Tophus arthriticus	guzek dnawy w obrębie stawu
Nephropathia urica	nefropatia dnawa

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Chondrocalcinosis (arthritis pseudourica)	chondrokalcyzoza (artropatia pirofosforanowa, dna rzekoma)
Arthritis purulenta	ropne zapalenie stawu
Pyoarthros (pyoarthrosis)	ropniak stawu
Borreliosis	borelioza
Arthritis mycotica	grzybicze zapalenie stawu
Arthritis tuberculosa	gruźlicze zapalenie stawu
Arthritis luetica	kiłowe zapalenie stawu
Ganglion (ganglion cyst)	torbiel (rzekoma) galaretowata
Cystis synovialis	torbiel maziówkowa
Cystis Baker	torbiel Bakera
Tumor gigantocellularis tenosynovialis (tumor g. tendovaginalis), typus diffusus (tenosynovitis villonodularis pigmentosa)	guz olbrzymiokomórkowy błony maziowej, typ rozlany (barwnikowe guzkowo-kosmkowe zapalenie błony maziowej)
Tumor g. tenosynovialis (t. g. tendovaginalis), typus localisatus (tenosynovitis nodularis)	guz olbrzymiokomórkowy błony maziowej, typ ograniczony (guzkowe zapalenie błony maziowej)

MIEŚNIE SZKIELETOWE

Atrophy musculorum	zanik mięśni
Atrophy musculorum neurogenes	zanik mięśni neurogenny (związany z uszkodzeniem unerwienia)
Atrophy m. ex inactivitate	zanik mięśni z niedoczynności
Atrophy m. ex inanitione	zanik mięśni z wyniszczenia
Atrophy musculorum senilis	zanik mięśni starczy
Hypertrophy musculorum	przerost mięśni
Myositis	zapalenie mięśni
Myopathiae	miopatiae (pierwotne choroby mięśni szkieletowych)
Miopathiae hereditariae	miopatiae dziedziczne
Dystrophiae musculares	dystrofie mięśniowe
Dystrophia muscularis Duchenne	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
Pseudohypertrophy musculorum	przerost rzekomy mięśni
Dystrophia m. Becker	dystrofia mięśniowa Beckera
Dystrophia myotonica	dystrofia miotoniczna
Paralysis periodica	porażenie okresowe
Hyperthermia maligna	hipertermia złośliwa
Myopathiae metabolicae	miopatiae metaboliczne
Glycogenoses	glykogenozy (choroby związane ze spichrzaniem glikogenu)
Myopathiae lipidicae	miopatiae lipidowe
M. mitochondriales	miopatiae mitochondrialne
Myopathiae acquisitae	miopatiae nabycie
Myopathiae inflammatoriae	miopatiae zapalne
Polymyositis	zapalenie wielomięśniowe
Dermatomyositis	zapalenie skórno-mięśniowe
Myositis cum inclusionibus	wewnętrzne zapalenie mięśni
Myopathiae toxicae	miopatiae toksyczne

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Myopathia thyreotoxicoca	miopatia w przebiegu nadczynności tarczycy
Myopathia alcoholica	miopatia alkoholowa (etanolowa)
M. postmedicamentosa	miopatia polekowa

GUZY TKANEK MIĘKKICH

Lipoma	tłuszczał
Angiolipoma	naczyniakotłuszczał
Liposarcoma	tłuszczałomięsak
Tumor lipomatosis atypicus (l. bene differentiatum)	atypowy guz tłuszczałomięsak wysoko zróżnicowany
Liposarcoma dedifferentiatum	tłuszczałomięsak odróżnicowany
Liposarcoma myxoides	tłuszczałomięsak śluzowaty
Liposarcoma pleomorphicum (l. pleomorphocellulare)	tłuszczałomięsak różnokształtnokomórkowy
Fasciitis nodularis	guzkowe zapalenie powięzi
Myositis ossificans	kostniejące zapalenie mięśni
Fibromatosis	włóknikowatość
Fibromatosis superficialis	włóknikowatość powierzchniowa
Fibromatosis palmaris (contractura aponeurosis plantaris, contractura Dupuytren, morbus D.)	włóknikowatość dloniowa (przykurcz rozcięgna dloniowego, przykurcz Dupuytrena, choroba Dupuytrena)
Fibromatosis plantaris	włóknikowatość podeszlowa
Fibromatosis penis (morbus Peyroni)	włóknikowatość prącia (choroba Peyroniego)
Fibromatosis profunda (fibroma desmoides, tumor desmoides, fibromatosis aggressiva)	włóknikowatość głęboka (włóknik powięziowy, włókniec, włóknikowatość agresywna)
Syndroma Gardner	zespół Gardnера
Fibromatosis profunda extraabdominalis	włóknikowatość głęboka zewnatrzbrzuszna
F. profunda abdominalis (f. musculoaponeurotica)	w. głęboka brzuszna (ściany brzucha) (w. mięśniowo-rozcięgnowa)
F. p. intraabdominalis	w. głęboka wewnętrzbrzuszna
F. mesenterica	włóknikowatość krezki
Dermatofibroma	włóknik skóry
Dermatofibrosarcoma protuberans	włóknikomięsak guzowy skóry
Fibrosarcoma	włóknikomięsak
Myxofibrosarcoma	śluzakowówłknikomięsak (włóknikomięsak śluzowaty)
Rhabdomyoma	mięśniak prażkowanokomórkowy
Rhabdomyosarcoma	mięśniakomięsak prażkowanokomórkowy
Rhabdomyosarcoma embryonale	mięśniakomięsak p. zarodkowy
Rhabdomyosarcoma (embryonale) botryoides (sarcoma botryoides)	mięśniakomięsak prażkowanokomórkowy (zarodkowy) groniasty (mięsak groniasty)
Rhabdomyosarcoma alveolare	mięśniakomięsak p. pęcherzykowy
R. pleomorphicum	m. p. różnokształtnokomórkowy
Leiomyoma	mięśniak gładkokomórkowy
Leiomyosarcoma	mięśniakomięsak gładkokomórkowy
Sarcoma synoviale (synovioma malignum)	mięsak maziówkowy (maziówczak złośliwy)

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Sarcoma synoviale biphasicum	mięsak maziówkowy dwufazowy
S. synoviale fusocallulare (s. synoviale monophasicum)	m. maziówkowy wrzecionowatokomórkowy (mięsak maziówkowy jednofazowy)
Sarcoma indifferentiatum	mięsak niezróżnicowany
Sarcoma i. fusocellulare	m. n. wrzecionowatokomórkowy
Sarcoma i. pleiomorphicum	m. n. różnokształtnokomórkowy

22.1 Złamania kości

Klasyfikacja:

- **Złamania całkowite** (uszkodzenie całego przekroju kości) lub **częściowe**,
- **Złamania zamknięte** (tkanki pokrywające pozostają nienaruszone) lub **otwarte (złożone)** (złamanie obejmuje uszkodzenie znajdującej się powyżej skóry)
- **Złamanie rozkawałkowane** (kość jest pofragmentowana)
- **Z przemieszczeniem** (złamane fragmenty nie pozostają w jednej osi) lub **bez przemieszczenia**

Czynniki predysponujące

- Zajęcie kości przez proces chorobowy (torbile kości, nowotwór złośliwy, guz brunatny związany z podniesionym poziomem PTH, osteoporoza) – prowadzi do powstania **złamań patologicznych**
- Powtarzające się mechaniczne obciążenia kości (kumulacja mnogich drobnych złamań wywołanych zwiększoną aktywnością ruchową) – prowadzi do powstania **złamań zmęczeniowych (stresowych)**

Gojenie złamań

Obejmuje liczne nakładające się na siebie etapy:

- Złamanie kości powoduje przerwanie naczyń krwionośnych w tej okolicy. Powstają skrzepy krwi, które tworzą sieć włókniaka, stanowiącego rusztowanie dla napływających komórek nacieku zapalnego, fibroblastów oraz śródbłonków. Degranulujące płytki krwi oraz komórki nacieku uwalniają cytokiny, które aktywują komórki progenitorowe kości. Dochodzi do tworzenia nowej macierzy, po około tygodniu od złamania. To **nagromadzenie tkanek miękkich** może łączyć końce złamanej kości, ale nie będąc uwapnionym, nie jest zdolne do utrzymania ciężaru.
- Komórki progenitorowe kości zaczynają odkładać nowe ogniska kości beleczkowej. Powoduje to aktywację komórek mezenchymalnych i ich różnicowanie w chondroblasty, które produkują chrząstkę. W złamaniach bez powikłań ten proces trwa 2-3 tygodnie. Nowo powstała chrząstka następnie **kostnieje** (powstaje kostnina). W ten sposób dochodzi do połączenia kory i beleczek sąsiadujących fragmentów.
- Powrót do obciążenia kości skutkuje przebudową kostniny i wzmacnieniem miejsc, które będą dźwigały większe ciężary. Dochodzi do całkowitej odbudowy kości.

Czynniki wpływające na gojenie ran

- **Typ złamania** – złamania z przemieszczeniem oraz rozfragmentowane wymagają większej ilości czasu
- **Nieprawidłowe unieruchomienie** – spowalnia gojenie, ponieważ ruchy między powierzchniami złamania uniemożliwiają prawidłowe złożenie kostniny. Zbyt intensywne poruszanie prowadzi do wytworzenia zwyrodnienia torbielowatego w części centralnej kostniny lub powstania **stawu rzekomego**, gdy powierzchnie zwrócone do światła złamania pokrywają się maziówką.
- **Zakażenia** – szczególnie w złamaniach otwartych, spowalniają proces gojenia
- **Niedobory** – wapnia, fosforanów, witamin
- **Czynniki związane z chorym** – cukrzyca, palenie tytoniu, złe odżywianie, postępowanie wbrew zaleceń lekarza – hamują proces gojenia

22.2 Choroby genetyczne (wrodzone) kości

Samoistna kruchosć kości (*osteogenesis imperfecta, zespół Lobsteina, wrodzona łamliwość kości*)

Najczęstsze zaburzenie genetyczne kości. Jest to heterogenna grupa uogólnionych schorzeń tkanki łącznej, które wykazują tendencję do zajmowania koścza, stawów, uszu, więzadeł, zębów, twardówk i skóry.

Patogeneza

Podstawowym defektem jest **nieprawidłowa synteza kolagenu I**, w wyniku mutacji genów **COLA1A1** (chromosom 17) i/lub **COL1A2** (chromosom 7) kodujących łańcuchy α_1 i α_2 kolagenu typu I. Stanowi on podstawowy składnik tkanki łącznej kości, ścięgien, skóry oraz naczyń krwionośnych. Choroba może dziedziczyć się autosomalnie dominująco (najczęściej), autosomalnie recesywnie lub powstawać w wyniku przypadkowej mutacji (2-30% przypadków).

Objawy kliniczne

Osteogenesis imperfecta podzielono na cztery typy wedle klasyfikacji Sillence'a (pogrubiono najważniejsze objawy kliniczne).

TYP 1 (najczęstsza i najlagodniejsza postać)

Prawidłowy wzrost,

Całkowity brak lub niewielkie **deformacje kości** (skrzywienie kręgosłupa),

Patologiczne złamania, głównie kości długich, kości dloni oraz stóp (złamania po urodzeniu, kiedy dziecko zaczyna wstawać i chodzić, czasem podczas snu). Tendencja do złamań zmniejsza się wraz z wiekiem.

Osłabienie mięśni i ścięgien

Utrata słuchu

Błękitne zabarwienie twardówk – ↓ ilości kolagenu w twardówce i prześwitywanie naczyniówki

Małe i zdeformowane zęby

TYP 2 (najcięższa, letalna i tzw. „okołoporodowa” postać)

Obumarcie płodu lub zgon okołoporodowy (przyczyną zgonu jest złamanie wszystkich kości podczas przechodzenia płodu przez kanał rodny kobiety),

Znaczne deformacje czaszki, kręgosłupa i kości długich,

Klatka piersiowa niewielkich rozmiarów,

Nasilona łamliwość kości,

Niebieskie twardówki

TYP 3 (postać progresywna i postępująca)

Niski wzrost,

Liczne złamania i zniekształcenia kości uniemożliwiają chodzenie osobom chorym,

Uogólniona osteoporoza,

Duże boczne i tylne skrzywienie kręgosłupa,

Upośledzenie słuchu,

Błękitne twardówki

TYP 4 (najrzadszy)

Prawidłowe ubarwienie twardówk,

Brak upośledzenia słuchu,

Prawidłowe lub nieprawidłowe uzębienie,

Niski wzrost,

Częste nieprawidłowości ortopedyczne, np. wpuklający się krążek międzykręgowy do jamy szpikowej

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Cherubinkowość (cherubinizm)

Rzadka choroba genetyczna, dziedzicząca się w sposób autosomalny dominujący. Polega na bezbolesnym i obustronnym rozdęciu kości żuchwy i szczęk.

Patogeneza

U 80% pacjentów wykryto mutację genu *SH3B92* na chromosomie 4.

Morfologia

Makroskopowo

Obustronne powiększenie kości żuchwy i szczęk.

Mikroskopowo

- **Remodeling kości** – prawidłowa kość zostaje zastępowana przez włóknistą tkankę z tworzeniem torbieli (dających w RTG obraz baniek mydlanych).
- Przed pokwitaniem widoczne są liczne i cienkościenne naczynia krwionośne, złogi hemosyderyny, komórki olbrzymie wielojądrowe, luźna tkanka łączna i nieprawidłowo zmineralizowane beleczki kostne.
- Jeżeli zmiany ulegają regresji po okresie dojrzewania płciowego, obecne są zbite pasma kolagenu i pojedyncze komórki olbrzymie wielojądrowe.

Przebieg kliniczny

Nasilenie zmian jest zróżnicowane u poszczególnych pacjentów. Objawy zwykle pojawiają się pomiędzy 1 a 5 rokiem życia, początkowo postępują, a po okresie pokwitania przestają się nasilać lub zanikają.

- Bezbolesne i obustronne rozdęcie i zniekształcenie kości żuchwy i szczęk
- Przesunięcie gałek ocznych ku górze (widoczny rąbek twardówki)
- Wydłużenie twarzoczaszki
- Dziecko ma wygląd amorka (aniołka) – analogia do cherubinka przedstawianego w renesansowym malarstwie (pucułowe policzki, oczy zwrócone ku górze)
- Nieprawidłowości w użebieniu



22.3 Nabycie choroby kości

Najczęściej spowodowane są chorobami ogólnoustrojowymi, dotyczącymi:

- **gruczołów dokrewnych**: nadczynność przytarczyc pierwotna / wtórna
- **zaburzeń podaży i/lub wchłaniania wapnia**: niedobór witaminy D, zaburzona czynność nerek, zaburzenia wchłaniania w jelitie cienkim
- **zdolności kościotwórczej ustroju**: niedobór witaminy C, wymaganej do tworzenia wiązań krzyżowych między cząsteczkami kolagenu

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Zrzeszotnienie kości (osteoporozą)

Układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się **zwiększonym ryzykiem złamań kości** w następstwie **zmniejszenia gęstości mineralnej i jakości tkanki kostnej** (dochodzi do zmniejszenia masy kostnej).

Rodzaje

1. Osteoporozą zlokalizowaną

Ogranicza się do wybranych kości lub regionów, np. wskutek nieużywania kończyny

2. Osteoporozą uogólnioną

a. Pierwotna – częstsza

- i. Osteoporozą starcza – najczęstsza postać, jej przebieg zależy od maksymalnej masy kostnej, czynników genetycznych, żywieniowych oraz środowiskowych. Resorpja kości zaczyna przeważać nad jej tworzeniem w okresie 3-4 dekady życia u obu płci.
- ii. Osteoporozą postmenopauzalną – spadek estrogenów nasila procesy utraty kości
- iii. Osteoporozą idiopatyczną – o nieznanej etiologii

b. Wtórna – rzadsza, jest następstwem:

- i. Zaburzeń endokryologicznych: nadczynność przytarczyc, niedoczynność oraz nadczynność tarczycy, hipogonadyzm, guzy przysadki, cukrzyca typu I, choroba Addisona, nowotwory, szpiczak mnogi, rozsiew nowotworowy
- ii. Chorób przewodu pokarmowego: niedożywienie, zespoły złego wchłaniania, niewydolność wątroby, niedobór witamin C i D
- iii. Leków: leki przeciwrzepliwe, chemioterapeutuki, GKS, przeciwdrgawkowe
- iv. Inne: *osteogenesis imperfecta*, unieruchomienie, choroby płuc, homocystynuria

Patogeneza

Związana jest z zaburzeniem równowagi między tworzeniem kości przez osteoblasty a resorpcją kości przez osteoklasty. Czynnikami predysponującymi wystąpienie osteoporozy są:

- Zmiany związane z wiekiem – wraz z wiekiem zdolność do budowy kości (aktywność osteoblastów) słabnie, gdy aktywność osteoklastów pozostaje na stałym poziomie
- Zmiany hormonalne – głównie związane z menopauzą, skutkuje zniesieniem ochronnego wpływu estrogenów na kości (dlatego **częściej chorują kobiety**)
- Brak aktywności fizycznej – bodźce mechaniczne wzmagają przebudowę kości oraz wpływają na ich gęstość
- Czynniki genetyczne – polimorfizm receptora dla witaminy D oraz genów gospodarki wapnia i PTH
- Czynniki związane ze stylem życia – mała podaż wapnia, niedobór witaminy D, mała lub nadmierna podaż fosforanów, niedobory białkowe, palenie tytoniu, alkoholizm, nadmierne spożycie kawy
- Wtórne przyczyny osteoporozy – *podane w poprzednim podpunkcie*

Morfologia

Makroskopowo

Widoczna utrata masy kostnej, następuje ścieśczenie kory oraz poszerzenie kanałów Haversa. Beleczki kostne stają się węższe i tracą połączenia między sobą. Kość jest podatna na złamania.

Mikroskopowo

Obserwuje się zwiększoną aktywność osteoklastów. Zawartość minerałów w tkance kostnej jest prawidłowa. W **osteoporozie postmenopauzalnej** dochodzi do **utraty kości beleczkowej**, co skutkuje złamiani kompresyjnymi i zapadaniem się trzonów kręgów. W **osteoporozie starczej** przeważa **ubytek kości korowej**, co predysponuje do złamań kości dźwigających ciężar ciała, np. szyjki kości udowej.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Przebieg kliniczny

Początkowo osteoporoza jest bezobjawowa i trudna do zdiagnozowania. Obraz kliniczny osteoporozy zależy od kości, które zostały zajęte procesem chorobowym:

- patologiczne złamania niskoenergetyczne, np. złamanie szyjki kości udowej, miednicy, kregosłupa (szczególnie kręgów piersiowych i lędźwiowych)
- skrócenie wzrostu
- zniekształcenia kostne
- skrzywienia kręgosłupa

Częstym następstwem złamań kości jest **zatorowość płucna**.

Krzywica

Choroba wieku dziecięcego polegająca na upośledzeniu mineralizacji kości oraz wynikających z tego deformacji szkieletu.

Patogeneza

Najczęstszą przyczyną krzywicy (i osteomalacji) jest **niedobór** lub **zaburzenie metabolizmu witaminy D** (obniżona synteza, niedobór w pożywieniu, upośledzenie wchłaniania w jelitach, przewlekła niewydolność nerek).

Przebieg kliniczny

Podstawowym zaburzeniem jest **niedostateczna mineralizacja macierzy kości**, co powoduje gromadzenie nadmiaru niezmineralizowanego osteoidu. Jest to sytuacja inna niż w zrzeszotnieniu, gdzie zawartość minerałów w kości jest prawidłowa, natomiast zmniejsza się masa kości. **Objawy krzywicy** zależą od stopnia zaawansowania zmian w kościach, a także od wieku dziecka.

- Deformacje czaszki (czaszka kwadratowa, rozmiękanie potylicy)
- Bransolety krzywicze – pogrubienia nasad kości długich
- Różaniec krzywiczy – zgrubienia żeber na granicy chrzestno-kostnej
- Zaburzenia budowy klatki piersiowej (klatka piersiowa ptasia lub lejkowata)
- Skrzywienia kręgosłupa (boczne lub nadmierna kifoza/lordoza)
- Kolana szpotawe lub koślawe
- Płaskostopie
- Bruzda Harrisona – wciążnięcie żeber w linii przyczepu przepony
- Karłowatość krzywicza

Rozmiękanie kości (osteomalacja)

Jest odpowiednikiem krzywicy u dorosłych. Istotą schorzenia jest zbyt mała mineralizacja kości ulegającej przebudowie (remodelingowi), co sprzyja jej rozmiękaniu kości, czyli osteomalacji.

Przebieg kliniczny

U dorosłych osteomalacja objawia się mikrozłamaniem i bólem kości.

22.4 Choroba Pageta kości (*osteitis deformans*)

Choroba o niejasnej etiologii, w której dochodzi do niekontrolowanej resorpceji kości przez osteoklasty, a następnie do nieskoordynowanej odbudowy przez osteoblasty, wskutek czego powstaje nieprawidłowa architektonicznie kość. Choroba Pageta przebiega w 3 fazach:

1. **Faza osteolityczna** – nadmierna, szalona aktywacja osteoklastów (resorpceja kości)
2. **Faza mieszana osteolityczno-osteoblastyczna** – niekontrolowana resorpceja i tworzenie kości
3. **Faza osteosklerotyczna** – resorpceja zanika, a trwa jeszcze odkładanie nieprawidłowej kości

Patogeneza

- Czynniki środowiskowe – zakażenie paramyksowirusem
- Czynniki genetyczne – mutacja genu *SQSTM1*

Morfologia

Makroskopowo

Kość powiększona, zniekształcona i podatna na złamania.

Mikroskopowo

1. Faza osteolityczna

- Liczne, olbrzymie osteoklasty ze zwiększoną liczbą jąder oraz ubytki kostne

2. Faza mieszana

- Powierzchnię kości wyścielają osteoblasty (wciąż występują osteoklasty)
- Szpic kostny zostaje zastąpiony przez luźną tkankę łączną zawierającą komórki osteoprogenitorowe oraz liczne naczynia związane ze zwiększonymi potrzebami metabolicznymi kości
- **Mozaikowa struktura kości – objaw patognomoniczny**, kość przypomina układankę, w której nieregularne elementy składowe są połączone liniami cementu

3. Faza osteosklerotyczna

- Zmniejszenie aktywności osteoblastów, okołokostna tkanka włóknisto-naczyniowa jest zastępowana przez prawidłowy szpic kostny
- Część korowa kości jest grubsza, ale bardziej miękka oraz bardziej podatna na odkształcenia oraz złamania.

Przebieg kliniczny

Choroba Pageta może zajmować tylko jedną kości (15% przypadków) lub wiele kości. Najczęściej obejmuje piszel, kość biodrową, kość udową, czaszke, zebra, kość ramienna lub kręgosłup. Częściej chorują osoby starsze.

- **Ból, deformacje kostne i patologiczne złamania** – zasadnicze objawy
- **Bóle głowy, zaburzenia widzenia lub słyszenia** – skutek ucisku kości czaszki na nerwy czaszkowe
- **Bóle kręgosłupa i złamania kręgów** – zajęcie chorobowe kręgosłupa
- **Niewydolność krążenia** – wskutek zwiększenia rzutu serca z powodu zwiększonej liczby naczyń w kościach
- We krwi podwyższony poziom fosfatazy zasadowej, a w moczu zwiększone ilości hydroksyproliny

Choroba Pageta jest czynnikiem ryzyka rozwoju **kostniakomięsaka (osteosarcoma)**.

22.5 Zapalenie kości i szpiku

Zakażenie tkanki kostnej przebiega w ścisłym związku z zapaleniem szpiku i powstaje w wyniku zakażenia drobnoustrojami, najczęściej **bakteriami ropotwórczymi** oraz ***Mycobacterium tuberculosis***. Zapalenie kości i szpiku może być procesem:

- pierwotnym lub wtórnym (do zakażenia uogólnionego)
- ostrym lub przewlekłym
- izolowanym lub wyniszczającym



22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Ropne zapalenie kości i szpiku

Większość przypadków ropnego zapalenia kości i szpiku jest spowodowana bakteriami. Docierają one do tkanki kostnej trzema drogami:

1. rozsiew drogą krewioną (najczęściej) z innych ognisk zapalnych w ustroju
2. bezpośrednie szerzenie się ogniska zapalonego z przyległego stawu lub tkanek miękkich
3. podczas urazu ze złamaniem otwartym bądź w czasie operacji ortopedycznych

Drobnoustrojami wywołującymi ropne zapalenia kości są:

- *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) – najczęściej
- *E. coli* i paciorekowce grupy B – często u noworodków
- *Salmonella* – często u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokomórkową
- Bakterie beztlenowe – częsta przyczyna mieszanych, pourazowych zapaleń kości

Morfologia

Bakterie wywołujące zapalenie namażają się, powodując **ostry stan zapalny**. Prowadzi on do śmierci komórek i powstania **martwiaka** – martwiczo zmienionej kości. Następnie bakterie oraz zapalenie mogą szerzyć się przez kanały Haversa i **obejmować okostną**. U dzieci okostna jest luźno związana z warstwą korową, stąd mogą tworzyć się **ropne podokostnowe**, które szerzą się wzdłuż kości długich. Uniesienie okostnej powoduje zaburzenia ukrwienia w zajętym obszarze, a zmiany ropne oraz uszkodzenie niedokrwienne mogą doprowadzić do odcinkowej martwicy kości. **Pęknięcie okostnej**, powoduje powstanie **ropnia w otaczających tkankach miękkich**, a to może skutkować powstaniem **drenującej zatoki**.

U niemowląt (rzadko u dorosłych) zakażenia w nasadach kości mogą szerzyć się do sąsiadującego stawu i powodować **ropne zapalenie stawów**. Może doprowadzić ono do rozległego uszkodzenia chrząstki stawowej oraz trwałego kalectwa. Podobny proces może obejmować kręgi, gdzie zakażenie niszczy dyski międzykręgowe i szerzy się na sąsiednie kręgi.

Po pierwszym tygodniu zakażenia pojawiają się liczne **komórki zapalenia przewlekłego**. Uwalniane z nich cytokiny pobudzają osteoklasty do resorpcji kości, wrastania tkanki łącznej oraz tworzenia kości na obwodzie. Gdy wytworzona kość otacza martwiaka, nazywana jest **otoczka**. Drobnoustroje w martwiaku mogą przetrwać wiele lat.

Przebieg kliniczny

Zapalenie kości objawia się jako choroba ogólnoustrojowa z gorączką, osłabieniem, leukocytozą oraz pulsującym bólem ponad zajętym obszarem. Zmiany przewlekłe mogą rozwinąć się w następstwie opóźnienia rozpoznania, rozległej martwicy kości, nieodpowiedniego chirurgicznego usunięcia zmian martwicznych, skrócenia antybiotykoterapii lub osłabienia odporności gospodarza. Do **powikłań** przewlekłego zapalenia kości zaliczamy: patologiczne złamania, wtórną skrobiawicę, zapalenie wsierdzia, posocznicę oraz rozwój raka płaskonabłonkowego (jeśli powstanie kanał przetoki) lub mięsaka kości.

Gruźlicze zapalenie kości i szpiku

Spowodowane jest zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* (prątkiem gruźlicy). Zakażenia kości są powikłaniem w 1-3% przypadków gruźlicy płuc. Prątki docierają do kości drogą krewioną (najbardziej narażone są kości długie i kręgi) lub poprzez szerzenie się przez ciągłość (np. z węzłów chłonnych śródpiersia na kręgi).

Morfologia

Zmiany mogą być pojedyncze lub mnogie, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością. Ponieważ prątkom gruźlicy potrzebne jest stosunkowo wysokie stężenie tlenu, dlatego najczęstszym miejscem początkowego zakażenia jest **maziówka**. Następnie zakażenie szerzy się na nasady, gdzie wywołuje typowe **zapalenie ziarniniakowe z martwicą serową** oraz **niszczением kości**.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Przebieg kliniczny

Ważną postacią gruźliczego zapalenia kości jest **gruźlica trzonów kręgów**. Zakażenie to powoduje zniekształcenie, zapadanie się oraz przesunięcie do tyłu kręgów (tzw. **choroba Potta**) i w następstwie **zaburzenia neurologiczne**. Częstym powikłaniem jest szerzenie się zakażenia na otaczające tkanki miękkie i tworzenie **ropni w mięśniu lędźwiowym**.

22.6 Pierwotne nowotwory kości

Występują rzadziej niż nowotwory wtórne. Cechują się **dużą różnorodnością oraz zmiennym przebiegiem klinicznym** – od łagodnych po bardzo złośliwe. Większość z nich rozwija się w pierwszych dekadach życia i zwykle powstają w kościach długich kończyn.

Uproszczona klasyfikacja pierwotnych nowotworów kości:

1. Nowotwory kościotwórcze

- a. Łagodne
 - i. Kostniak
 - ii. Kostniak kostnинowy
 - iii. Kostniak zarodkowy
- b. Złośliwe
 - i. Kostniakomięsak pierwotny / wtórny (!)

2. Nowotwory chrzestnotwórcze

- a. Łagodne
 - i. Wyrośl chrzestno-kostna
 - ii. Chrzęstniak
- b. Złośliwe
 - i. Chrzęstniakomięsak

3. Guzy włókniste oraz włóknistokostne

- a. Włóknisty defekt kostny
- b. Dysplazja włóknista (!)

4. Inne

- a. Guz olbrzymiokomórkowy (zwykle łagodny) (!)
- b. Mięsak Ewinga (!)

Zmiany prekursorowe pierwotnych nowotworów kości

Większość pierwotnych nowotworów kości powstaje *de novo*. Dla części z nich wyodrębniono zmiany przednowotworowe i trójstopniowe czynniki ryzyka:

Rzyko wystąpienia nowotworu złośliwego		
Niskie	Umiarkowane	Wysokie
<ul style="list-style-type: none">▪ Dysplazja włóknista kości▪ Zawał kości▪ Przewlekłe zapalenie kości i szpiku▪ Implanty metalowe i polietylenowe▪ <i>Osteogenesis imperfecta</i>▪ Guz olbrzymiokomórkowy▪ <i>Osteoblastoma</i>▪ <i>Chondroblastoma</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Mnogie <i>osteochondroma</i>▪ Choroba Pageta obejmująca wiele kości▪ Zapalenie kości po RTG-terapii	<ul style="list-style-type: none">▪ Choroba Olliera▪ Zespół Maffucci▪ Zespół rodzinnie występującego siatkówczaka▪ Zespół Rothmund-Thomson

Nowotwory kościotwórcze

Komórki tych nowotworów produkują **osteoid lub macierz kostną**. Łagodne nowotwory pochodzenia kostnego bardzo rzadko złośliwieją.

Kostniak

Lokalizacja

Najczęściej w obrębie głowy i szyi, w tym w zatokach obocznych nosa

Morfologia

Zwykle ujawniają się w średnim wieku (40-50 lat) jako pojedyncze, twarde, egzofityczne rozrosty na powierzchni kości. Mnogie zmiany są cechą zespołu Gardnera. Histologicznie **kostniaki przypominają część korową kości**.

Obraz kliniczny

Sprawiają problemy mechaniczne (np. zatykać jamę szpikową) lub defekty kosmetyczne. **Nie złośliwieją**.

Kostniak kostnинowy i kostniak zarodkowy

Epidemiologia

- Łagodne nowotwory występujące u nastolatków oraz u osób w trzeciej dekadzie życia, częściej u mężczyzn.
- Rzadko złośliwieją, chyba że pacjent był leczony radioterapią (leczeniem z wyboru jest wycięcie)

Lokalizacja

- Kostniak kostnинowy – części bliższe kości udowej bądź piszczeli lub części tylne kości kręgosłupa
- Kostniak zarodkowy – kręgosłup

Morfologia

Makroskopowo

Obie zmiany tworzą okrągłe lub owalne krwotoczne zmiany wyglądające jak piasek. Na obwodzie zmian występuje rąbek sklerotycznie zmienionej kości.

Mikroskopowo

Widoczne przeplatające się beleczki młodej kości otoczone osteoblastami. Zrąb zbudowany jest z luźnej, bogato unaczynionej tkanki łącznej z różną liczbą komórek olbrzymich.

Obraz kliniczny

Różnicowanie zmian opiera się na podstawie ich wielkości oraz objawach klinicznych.

- **Kostniaki kostnинowe** są mniejsze (do 2cm średnicy) i niemal zawsze powodują ból nasilający się w nocy, który zwykle mija po zażyciu kwasu acetylosalicylowego (ASA).
- **Kostniaki zarodkowe** są większe i wywołują ból słabiej zlokalizowany, niemijający po ASA.

Kostniakomięsak (mięsak kościopochodny) (!)

Najczęstszy pierwotny nowotwór złośliwy kości. Występuje w każdym wieku, najczęściej poniżej 20 roku życia, częściej u mężczyzn.

Patogeneza (czynniki predysponujące)

- Mutacja genów: **Rb1** (pacjenci z siatkówczakiem mają 1000x większe ryzyko powstania tego nowotworu), **TP53, RECQL4** (zespół Rothmund-Thompson), **zespół Li-Fraumeni**,
- 30% kostniakomięsaków powstaje na podłożu innych zmian, np. choroby Pageta, dysplazji włóknistej kości, napromieniowania, przewlekłego zapalenia kości i szpiku

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Lokalizacja

Okolice przynasad kości długich: okolice kolana – dystalna część uda i proksymalna piszczeli (60%), okolice stawu biodrowego (15%), okolice ramion (10%), okolice szczęki (8%)

Morfologia

Makroskopowo

Szarobiały guz o piaskowym wyglądzie, ze zmianami krwotocznymi lub torbielowatymi. Guzy niszczą korę, powodując zmiany w tkankach miękkich. Szybko szerzą się w jamie szpikowej, naciekając oraz zastępując szpic. Nowotworowa kość jest gruba i ma charakter koronki lub szerokich płatów.

Mikroskopowo

Wysoko anaplastyczny, pleomorficzny guz, zbudowany z komórek o różnej wielkości i kształcie. W obrębie guza obecne różnicowanie w kierunku innych tkanek, np. chrząstki lub tkanki włóknistej.

Rozpoznanie opiera się na wykazaniu obecności osteoidu (wyspy niedojrzałych beleczek kostnych uciskanych przez nowotworowe gęste osteoblasty, widoczne jako amorficzny, różowy i bezkomórkowy materiał). Wysoki indeks mitotyczny. Często naciekają naczynia i ulegają martwicy.

Warianty kostniakomięsaka

- **Podział ze względu na przyczynę powstania**
 - Kostniakomięsak pierwotny – powstaje *de novo*, głównie na podłożu genetycznym
 - Kostniakomięsak wtórny – powstaje na podłożu innych zmian (patrz tabela strona 568), częściej u osób starszych
- **Podział ze względu na lokalizację i budowę histologiczną nowotworu**
 - Kostniakomięsak klasyczny (konwencjonalny) – najczęstszy typ (około 80% przypadków)
 - osteoblastyczny (70-80%) – dominuje macierz kostna i/lub osteoid
 - chondroblastyczny (10-15%) – dominuje chondroidalne utkanie
 - fibroblastyczny (10%) – dominuje utkanie włókniste
 - Kostniakomięsak teleangiektyczny (naczyniakowy)
 - Kostniakomięsak drobnokomórkowy
 - Kostniakomięsak okostnowy
 - Kostniakomięsak przykostny
 - Kostniakomięsak śród kostny
 - Kostniakomięsak wewnętrzkoowy

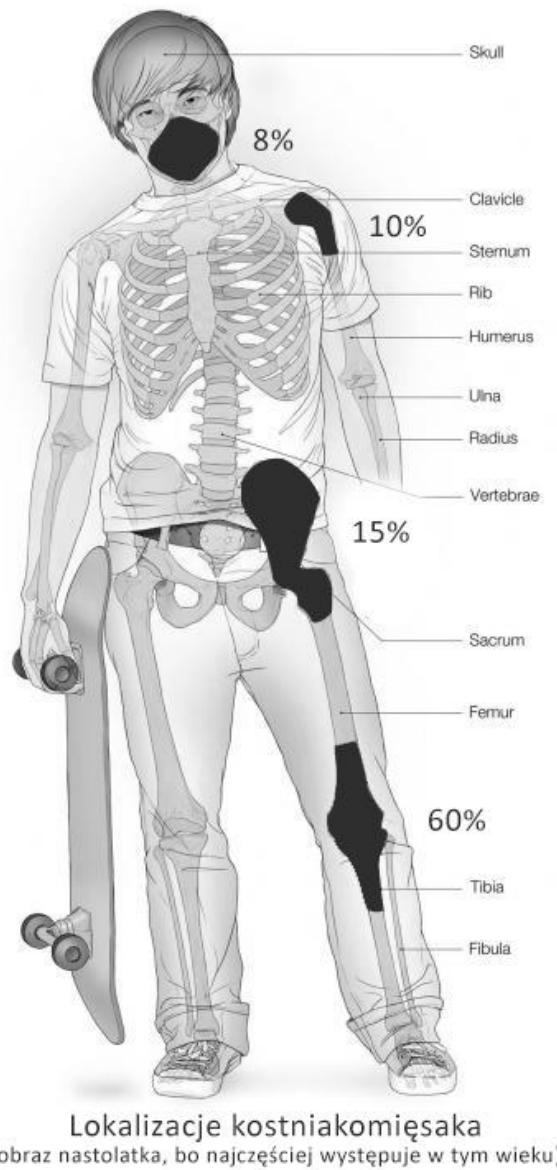
Przebieg kliniczny

- Typowym obrazem pacjenta jest nastolatek z długotrwałym bólem uda
- Pierwszymi objawami są szybko rosnące i wyczuwalne guzy kości, ból i patologiczne złamania
- W RTG widoczny obraz **trójkąta Codmana** (trójkątny cień między korą a uniesioną okostną)
- Przerzutują drogą krwionośną do płuc i kości, rzadko do węzłów chłonnych
- Kostniakomięsaki pierwotne posiadają złe rokowanie, jednakże przy odpowiednim czasie wdrożenia leczenia przeżywalność nawet do 70%.
- Kostniakomięsaki wtórne występujące u starszych i rozwijające się na podłożu innych zmian posiadają gorsze rokowanie i nie reagują na chemioterapię. Zwykle prowadzą do zgonu.

Czynniki prognostyczne kostniakomięsaka

- Wiek i płeć (gorsze rokowanie z wiekiem)
- Lokalizacja
- Wielkość guza
- Stadium zaawansowania
- Odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię (leczenie operacyjne polega na amputacji)

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego



Nowotwory chrzęstnotwórcze

Komórki tych nowotworów wytwarzają szklistą lub śluzową chrząstkę, elementy włóknisto-chrzęstne lub elastyczne występują rzadko.

Wyrośl kostnochrzęstna (osteochondroma)

Dość częste rozrosty łagodne. Stanowią wystającą na zewnątrz **wyrośl kostną, pokrytą chrząstką**. Stanowią najczęstsze guzy kości (8% wszystkich guzów). Odosobnione wyrośla kostnochrzęstne są rozpoznawane zwykle około 30 roku życia. Mnogie zmiany są widoczne w dzieciństwie i zazwyczaj są związane z chorobą dziedziczoną autosomalnie dominująco.

Patogeneza

Zarówno w sporadycznych, jak i wrodzonych przypadkach dochodzi do unieczynnienia obu kopii genów **EXT1** lub **EXT2**. Są to geny supresorowe kodujące glikozylotransferazy potrzebne do polimeryzacji siarczanu heparanu, będącego istotnym składnikiem chrząstki.

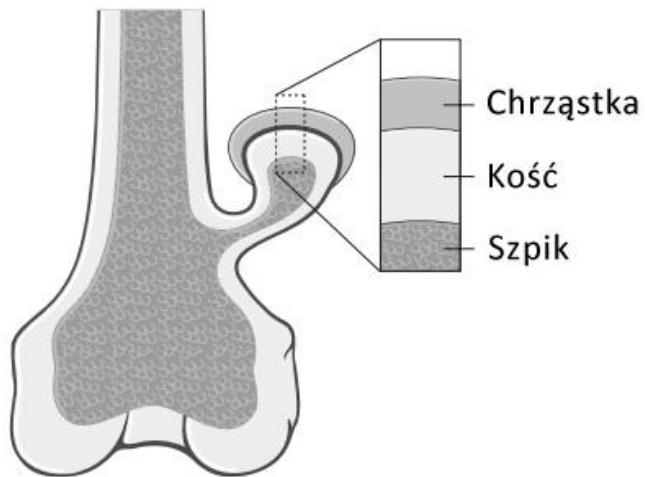
Lokalizacja

Przynasady kości długich (blisko płytka wzrostowej), szczególnie w okolicy kolan (dystalna część kości udowej), rzadziej w kości miednicy, łopatki, żeber, kości ramiennej, piszczelowej i strzałkowej.

Wraz z zakończeniem wzrostu kością następuje zatrzymanie wzrostu zmiany

Morfologia

Wyrośla mają średnicę od 1 do 20 cm i pokryte są chrzęstną czapeczką. Chrząstka szklista przypomina nieuporządkowaną płytke wzrostu podlegającą kostnieniu wewnętrzchrzęstnemu. Nowo powstała kość wyrasta na zewnątrz i łączy się z korą oraz jamą szpikową macierzy kości. Może być ona siedząca lub uszypułowana.



Przebieg kliniczny

Wyrośla rosną powoli i często wykrywane są przypadkowo. Nagłe powiększenie zmiany może świadczyć od transformacji nowotworowej do mięsaka chrzęstnego (rzadki proces). Zmiany mogą wywoływać ból, gdy uciskają nerwy lub gdy ich podstawa ulega złamaniu. W mnogich przypadkach może dochodzić do zniekształcenia kości pierwotnej. Leczenie polega na chirurgicznym wycięciu zmiany.

Chrzęstniak

Najczęstszy łagodny guz tkanki chrzęstnej, występujący głównie między 20 a 50 rokiem życia. Zbudowany jest z dojrzałej chrząstki szklistej. Dzielimy je na podstawie sposobu wzrostu na:

- wewnętrzkości – rozrastają się wewnętrz kości (w jamie szpikowej)
- okołokorowe – powstają na powierzchni kości

Lokalizacja

Trzony kości długich, szczególnie małe kości rąk i stóp. Rzadziej proksymalna część kości ramiennej, proksymalna i dystalna część kości udowej, miednica, kręgi, łopatka i mostek.

Patogeneza

- Choroba Olliera – mnogie chrzęstniaki zajmujące jedną stronę ciała
- Zespół Maffucciego – mnogie chrzęstniaki oraz wrzecionowatokomórkowe naczyniaki w tkankach miękkich
- Mutacje punktowe w obrębie genów dla dehydrogenazy izocytrynianowej 1 lub 2 (*IDH 1 / 2*)

Morfologia

Makroskopowo

Pojedyncze, szaroniebieskie guzki, zwykle poniżej 5 cm w największym wymiarze.

Mikroskopowo

- Dobrze odgraniczone, ubogokomórkowe guzy zbudowane z dojrzałej chrząstki szklistej
- Na obrzeżu zmian występuje kostnienie, natomiast część środkowa ulega uwapnieniu i martwicy.
- Chondrocyty ułożone w wyraźnie odgraniczonych jamkach
- Bardzo mała aktywność mitotyczna
- W przypadkach mnogich chrzęstniaków w wyspach komórek chrzęstnych obserwuje się zwiększoną komórkowość oraz atypię, co może utrudniać różnicowanie z chrzęstniakomięsakiem.

Przebieg kliniczny

Zwykle są bezobjawowe. Niekiedy wywołują ból, zmiany guzowate i obrzęki lub są przyczyną złamań patologicznych. W RTG dają tzw. **objaw cienia O** (niezmineralizowane guzki chrzęstne powodują dobrze odgraniczone przejaśnienia otoczone radiologicznie nieprzezroczystą kością). Potencjał wzrostu chrzęstniaków jest ograniczony (większość z nich nie powiększa się), choć mogą nawracać. Chrzęstniaki pojedyncze rzadko złośliwieją, natomiast zmiany wrodzone i mnogie (**chrzęstniakowatość**) – częściej.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Chrzęstniakomięsak

Złośliwy nowotwór tkanek miękkich, będący drugim co do częstości pierwotnym nowotworem kości. Głównie występuje u osób w wieku 40-60 lat, częściej u mężczyzn.

Lokalizacja

Najczęściej obejmuje kości długie i płaskie, szczególnie kości miednicy, proksymalną część kości udowej i ramiennej oraz żebra.

Morfologia

Makroskopowo

Chrzęstniakomięsaki mogą rozwijać się wewnątrz jamy szpikowej (**chrzęstniakomięsaki śródjamowe**) lub na powierzchni kości (**chrzęstniakomięsaki podokostnowe**). Tworzą ekspansywnie rozrastający się guz, który często niszczy warstwę korową. Na przekroju widoczne są ogniska martwicy i krvotoków.

Mikroskopowo

- Guz zbudowany jest z nowotworowej chrząstki szklistej lub śluzowej.
- Otaczająca kora jest pogrubiała lub uszkodzona (zerodowana), a nowotwór rośnie szerokim frontem rozprężającym się do światła jamy szpikowej oraz okolicznych tkanek miękkich.
- **Grading zmiany** (stopień złośliwości) jest określany na podstawie komórkowości, stopnia atypii oraz aktywności mitotycznej.
 - Zmiany dobrze zróżnicowane są trudne do odróżnienia od chrzęstniaka.
 - Guzy słabo zróżnicowane zawierają pleomorficzne chondrocyty i liczne figury podziału.
- **Podtypy histologiczne chrzęstniakomięsaka**
 - **Klasyczny** – najczęstszy, przebiega jako guz miejscowo złośliwy (nacieka i wykazuje mały potencjał dawania przerzutów odległych). *Opisany jest powyżej*.
 - **Wtórny** – rozwija się na podłożu prekursorowych zmian łagodnych, np. w wyroślach kostnochrzestnych i chrzęstniakach.
 - **Śluzowy** – guzy lepkie oraz o śluzowej konsystencji, po przecięciu podścielisko wydostaje się na zewnątrz
 - **Odrożnicowany** – posiada fatalne rokowanie, niskorzóżnicowany nowotwór o wysokim stopniu złośliwości
 - **Mezenchymalny** – rzadki, zbudowany z wysokodojrzałej chrząstki i niezróżnicowanych, drobnych i okrągłych komórek mezenchymalnych. Jest wysoce złośliwy.
 - **Jasnomórkowy** – rzadki

Przebieg kliniczny

- ✓ Miejscowy ból i obrzmienie
- ✓ Patologiczne złamania
- ✓ Pogrubienie kory kości
- ✓ Nowotwór stale się powiększa (guzy *low grade* rosną powoli, *high grade* – szybko)
- ✓ Lityczne zmiany w kościach (niszczenie kości)
- ✓ Naciekanie okolicznych tkanek
- ✓ Typ klasyczny rzadko przerzuca, pozostałe przerzutują drogą krwionośną do płuc i kości

Czynniki prognostyczne

1. Radiologiczna przeierność zmiany – wraz z nią wzrasta prawdopodobieństwo złośliwości guza
2. Grading – *opisany powyżej*
3. Wielkość guza – guzy o średnicy >10 cm mają bardziej agresywny przebieg

Guzy włókniste oraz włóknistokostne

Dysplazja włóknista kości (!)

Łagodny nowotwór kości, w którym dochodzi do zastępowania prawidłowej kości przez tkankę włóknistą.

Patogeneza

Mutacja GNAS powodująca konstytutywną aktywność białka G_s. Nasilenie zmian zależy od:

- etapu embriogenezy, w którym wystąpiła mutacja,
- dalszych losów komórki, w której doszło do mutacji.

Rodzaje

1. **Dysplazja włóknista z zajęciem pojedynczej kości** – najczęstszy typ (około 70% przypadków).
 - **Epidemiologia:** głównie w wieku 20-30 lat, bez predylekcyji do płci.
 - **Lokalizacja:** żebra, kość udowa, piszczel, żuchwa, kości szczęki i sklepienie czaszki
 - **Objawy:** zwykle bezobjawowe, niekiedy powiększenie i zniekształcenie kości, oszpecenie, ból i patologiczne złamania
2. **Dysplazja włóknista z zajęciem wielu kości**
 - **Lokalizacja:** kość udowa, kości czaszki, piszczel, kość ramienna
 - **Objawy:** zniekształcenia oraz złamania patologiczne miednicy i kości obręczy barkowej
3. **Zespół McCune'a-Albrighta**
 - Zmiany kostne lokalizują się po jednej stronie ciała, a razem z nimi współwystępują zmiany barwnikowe skóry typu „kawa z mlekiem” i zaburzenia endokrynologiczne
 - **Objawy:** przedwczesne dojrzewanie płciowe, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga

Morfologia

Makroskopowo

Dobrze odgraniczone zmiany wewnętrzkostne, które mają różną średnicę. Duże zmiany rosną rozprężająco i zniekształcają kości. Utkana zmiana jest szarobiaława i ma ziarnisty wygląd.

Mikroskopowo

Widoczne bezładnie porozrzucane wyspy beleczek kostnych, które otoczone są przez tkankę włóknistą (prawidłowa struktura kości zostaje zastąpiona rozrastającą się tkanką łączną). Niewielka ilość osteoblastów.

Przebieg kliniczny

Zmiany pojedyncze mogą być bezobjawowe. W badaniu radiologicznym zmiany mają charakterystyczny wygląd matowego szkła i mają wyraźne granice. Zmiany mnogie związane są z postępem choroby. Do następstw dysplazji włóknistej należą:

- **Powikłania kostne** (złamania, zniekształcenia kości, oszpecenie)
- **Rzyko transformacji w kostniakomiesaka wtórnego**, szczególnie po radioterapii

Inne nowotwory kości

Mięsak Ewinga (!)

Mięsak Ewinga oraz prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET) są niskodojrzałymi nowotworami kości i tkanek miękkich. Mają wspólne cechy molekularne i są rozpatrywane jako różne postacie tego samego nowotworu o odmiennym stopniu zróżnicowania, dojrzałości elementów neuroektodermalnych i różnych cechach klinicznych.

- **PNET** – prezentuje wyraźne zróżnicowanie neuronalne
- **Mięsak Ewinga** – zwykle jest niezróżnicowany

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Epidemiologia

Mięsak Ewinga stanowi 6-10% pierwotnych złośliwych nowotworów kości. Jest on po kostniakomięsaku drugim co do częstości mięsakiem kości u dzieci.

Lokalizacja

Trzony kości długich, głównie udowej oraz płaskich kości miednicy.

Czynniki ryzyka

- **Wiek** – większość pacjentów ma 10-15 lat
- **Płeć męska**
- **Rasa biała**
- **Mutacje genów EWS, ETS, FL1 oraz ERG.** W 95% obecna translokacja t(11;22) lub t(21;22).

Morfologia

Makroskopowo

Guzy rozwijają się w jamie szpikowej kości jako miękki, rosnący ekspansywnie guz naciekający warstwę korową oraz okostną. Często występują ogniska martwicy oraz zmiany krewotoczne.

Mikroskopowo

Mięsak Ewinga zbudowany jest z pól jednorodnych, małych, prymitywnych komórek, które są nieznacznie większe od limfocytów. Klasycznie zawsze występuje kilka mitoz oraz obecna jest niewielka ilość przeplatającego się zrębu. Cytoplazma komórek nowotworowych jest bardzo wąska i zawiera dużo glikogenu. Obecność **rozet Homera-Wrighta** (komórki nowotworu skupiają się, otaczając położoną w środku część włókienkową) wskazuje na różnicowanie nerwowe.

Przebieg kliniczny

Bolesne, powiększające się zmiany kostne. Część pacjentów ma ogólne objawy podobne do zakażenia. W badaniach obrazowych obserwuje się niszczący destrukcyjny guz, który nacieka marginesy otoczenia i przechodzi do otaczających tkanek miękkich. Występuje charakterystyczna reakcja okostnej, w której dochodzi do odkładania się kości w sposób przypominający **łuski cebuli**. Leczenie opiera się na chemioterapii, naświetlaniach oraz chirurgicznym usunięciu guza.

Guz olbrzymiomórkowy kości (**osteoclastoma**) (!)

Łagodne lub miejscowo złośliwe nowotwory, głównie występujące między 20 a 40 r.ż. (częściej u kobiet).

Patogeneza

Mimo nazwy wykazano, że elementem nowotworowym są komórki jednojądrzaste. Mogą być one związane z prekursorami osteoblastów, ponieważ mają ekspresję liganda RANK, który może stymulować rozwój otaczających nienowotworowych komórek podobnych do osteoklastów.

Lokalizacja

Nasady kości długich okolicy kolana (dystalna część kości udowej i proksymalna piszczeli).

Morfologia

Makroskopowo

Zazwyczaj są dużymi, pojedynczymi i torbielowatymi zmianami o barwie czerwonobrązowej.

Mikroskopowo

Zbudowane są z dwóch grup komórek:

- Jednorodnych i owalnych **komórek jednojądrowych** – komponenta nowotworowa
- Porozrzucanych, wielojądrowych **komórek olbrzymich** podobnych do osteoklastów – zmiana odczynowa

Zwykle obecne są mitozy, obszary martwicy, zmiany krewotoczne oraz tworzenie reaktywnej kości.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Przebieg kliniczny

Powodują ból kości oraz złamania patologiczne. W RTG asymetrycznie położone zmiany lityczne kości. Kora kości jest zniszczona, co prowadzi do powstania napęczniałych tkanek miękkich otoczonych cienką skorupką reaktywnej kości. Nowotwór ten może dawać wznowy, a w tylko 2% przerzuca do płuc.

Typ nowotworu	Lokalizacja	Wiek	Morfologia
Nowotwory kościodziałające			
Łagodne			
Kostniak	Kości twarzy i czaszki	40-50	Wzrost egzofityczny na powierzchni kości, histologicznie przypomina prawidłową kość
Kostniak kostnino-wtórny	Przynasady kości udowej i piszczelowej	10-20	Występuje w warstwie korowej kości, charakteryzuje się bólem; histologicznie widoczne przeplatające się dojrzewające beleczki kostne
Kostniak zarodkowy	Kręgosłup	10-20	Zajmuje wrostki poprzeczne i kolczyste kręgów; histologicznie podobny do kostniaka kostnino-wtórnego
Złośliwe			
Kostniakomięsak pierwotny	Przynasada dalsza kości udowej oraz bliższa piszczelowej i ramiennej	10-20	Rośnie na zewnątrz, unosząc okostną oraz wrastając do jamy szpikowej; histologicznie obecny osteoid , wytwarzany przez komórki nowotworowe, może być obecna chrząstka
Kostniakomięsak wtórny	Kość udowa, ramienna oraz miednica	>40	Powstaje na podłożu innych chorób kości, np. choroby Pageta, zajmuje wiele kości, podobny do pierwotnego
Nowotwory chrzęstnotwórcze			
Łagodne			
Wyrośla chrzęstno-kostne	Przynasady kości długich	10-30	Kostne wyrośla pokryte chrząstką, mogą być pojedyncze lub mnogie oraz dziedziczne
Chrzęstniak	Małe kości dloni i stóp	30-50	Dobrze odgraniczone, pojedyncze guzy przypominające prawidłową chrząstkę, rosną w jamie szpikowej, rzadko mnogie
Złośliwe			
Chrzęstniakomięsak	Kości barku, miednicy, część bliższa kości udowej i żebra	40-60	Rosną w jamie szpikowej i powodują niszczenie warstwy korowej kości; histologicznie jako wysoko zróżnicowane – przypominają chrząstkę – lub są anaplastyczne
Inne			
Mięsak Ewinga	Trzon lub przynasady kości	10-20	Rosną w jamie szpikowej jako sznury małych okrągłych komórek zawierających glikogen, nowotwór agresywny i złośliwy
Guz olbrzymiokomórkowy	Nasady kości długich	20-40	Zmiany lityczne niszczą korę; histologicznie zawierają podobne do osteoklastów komórki olbrzymie oraz ovalne komórki jednojądrowe, zwykle łagodne

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

22.7 Nowotwory przerzutowe do kości

Stanowią najczęstsze nowotwory kości. Przerzuty mogą szerzyć się do kości poprzez bezpośredni naciek, rozsiew przez naczynia chłonne lub krwionośne oraz wysiew wewnątrz kręgosłupa. Każdy nowotwór może dawać przerzuty do kości. W zależności od wieku są to najczęściej nowotwory:

Dorośli	Dzieci
Gruczołu piersiowego	<i>Neuroblastoma</i>
Płuc	Guz Wilmsa
Gruczołu krokowego	Kostniakomięsak
Nerki	Mięsak Ewinga
Tarczycy	Mięsak z mięśni poprzecznie prążkowanych
Żołądka	Rak jasnokomórkowy nerki

Zgodnie z kolejnością malejącą, większość przerzutów lokalizuje się w:

- kręgosłupie (szczególnie lędźwiowym)
- miednicy
- żebry
- czaszce
- mostku
- bliżej części kości udowej i ramiennej

Elementami sprzyjającymi zasiedlaniu i wzrostowi przerzutów w czerwonym szpiku są gęsta sieć naczyniowa, wolny przepływ krwi oraz odżywcze środowisko bogate w czynniki wzrostu.

Przerzuty mogą mieć dwojaki charakter:

- **osteolityczny** – komórki nowotworowe mają destrukcyjny wpływ na kość (większość przerzutów do kości)
- **osteoblastyczny** – komórki nowotworowe sprzyjają powstawaniu nowej tkanki kostnej (przerzuty gruczolakoraka stercza)

Przerzut do kości raka śluzowokomórkowego (syngnetowatokomórkowego) żołądka

Rak śluzowokomórkowy żołądka dokładnie został opisany w dziale „Patologia układu pokarmowego” (patrz strona 296-297).

Dodatkowymi barwieniami używanymi do badania hist-pat raka śluzowokomórkowego są **PAS** oraz **muckykarmin**.

22.8 Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS)

Grupa chorób, które mimo różnej etiologii prowadzą do podobnych zmian biologicznych, morfologicznych i następstw klinicznych. **ChZS rozpoczyna się w chrzęstce stawowej i wtórnie zajmuje cały staw**: warstwę podchrzęstną, kości, błony maziowe, torebki stawowe, mięśnie, więzadła okołostawowe, łykotki i unerwienia stawów.

Patogeneza

Bezpośrednią przyczyną ChZS jest **destabilizacja procesów tworzenia i degradacji chrzęstki stawowej**, skutkująca niszczeniem macierzy tkanki chrzęstnej. **Czynnikami ryzyka** prowadzącymi do tego stanu są:

- wiek 40-50 lat – ChZS częściej powstaje u osób starszych
- płeć żeńska
- nadwaga i otyłość
- predyspozycja genetyczna – polimorfizm i mutacje genów kodujących składowe macierzy

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

- sport wyczynowy
- niedostatek estrogenów
- palenie tytoniu
- choroby kryształkowe stawów (np. dna moczanowa)
- układowe zapalenie stawów

Rodzaje ChZS

Ze względu na przyczynę powstania wyróżniamy ChZS:

- I. **Pierwotny (idiopatyczny)**
 - a. miejscowy – zajęte nieliczne stawy, szczególnie dłoni, kolan, bioder i kręgosłupa
 - b. uogólniony (zajęte ≥3 stawy)
- II. **Wtórny** – wywołany określonym czynnikami sprawczymi:
 - a. miejscowymi uszkodzeniami struktury stawów
 - b. nieprawidłowościами budowy stawów
 - c. chorobami ogólnoustrojowymi
 - d. urazami stawów
 - e. zespołami metabolicznymi (ochronoza, hemochromatoza)
 - f. zaburzeniami endokrynologicznymi (akromegalia, nadczynność przytarczyc, niedoczynność tarczycy, cukrzyca, otyłość)
 - g. dną moczanową
 - h. chorobą Pageta

Morfologia

1. Zmiany wczesne

- a. **Makroskopowo:** **chondromalacja** – powierzchnia chrząstki stawowej jest miękka i ma ziarnisty wygląd
- b. **Mikroskopowo:** **zaburzenia w składzie i strukturze macierzy** – chondrocyty mają ograniczone możliwości proliferacyjne. Niektóre z nich dzielą się, tworząc małe klony komórkowe, które wydzielają nowo wyprodukowaną macierz. Dlatego też dochodzi do zaburzenia procesów pionowej i poziomej fibrylizacji (rozszczepiania) oraz pękania macierzy w powierzchniowych warstwach chrząstki.

2. Zmiany późne

- **utrata całej pokrywy chrząstki** i uwidocznienie leżącej pod chrząstką kości, która wskutek wzmożonego tarcia staje się pogrubiała i wygładzona (przypomina kość słoniową – **ebur**)
- **myszka stawowa** – wolne ciała w przestrzeni stawowej, będące skutkiem oderwania się fragmentów chrząstki i kości w czasie drobnych złamań
- **łuszczyka stawowa** – nadmierny i nieograniczony rozrost błony maziowej, która niszczy chrząstkę i kości (w stanach zaawansowanych)
- **wyrośla kostne (osteofity)** – wałowate zgrubienia wokół nasad kostnych
- **włókniste torbiele** – lokalizują się pod chrząstką i powstają wskutek przeciekania płynu stawowego przez szczeliny w chrząstce
- **zwężenie szczeliny stawowej**

Przebieg kliniczny

ChZS jest chorobą postępującą, obejmującą osoby w wieku 60-70 lat. Typowymi dolegliwościami są:

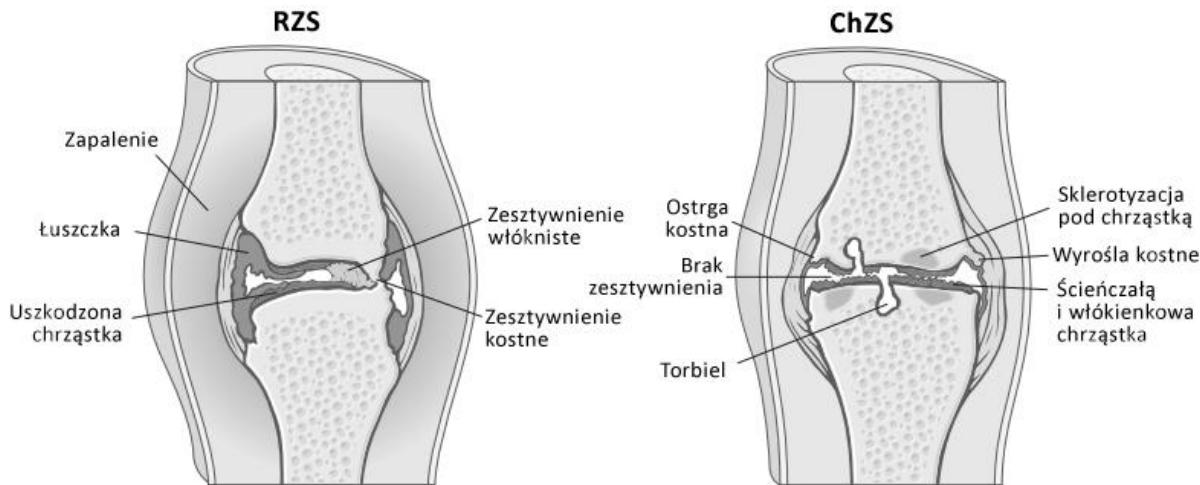
- ✓ głęboki, rwący ból wzmagający się przy obciążeniu stawów i malejący w spoczynku
- ✓ krótkotrwała sztywność poranna stawów (<30 minut)
- ✓ trzeszczenie i ograniczenie ruchomości stawów
- ✓ powikłania związane z uciskiem osteofitów na nerwy (zaniki mięśni, ból korzonkowy)

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Najczęściej zajmowanymi stawami w ChZS są:

- **kręgosłup**
- **kolana** (gonartroza) – szpotawość lub koślawość kolan
- **biodra** (kokosartoza) – chód kaczkowy lub utykający
- **drobne stawy rąk**
 - proksymalne stawy międzypaliczkowe (**guzki Buszarda**)
 - dystalne stawy międzypaliczkowe (**guzki Heberdena**)
- **staw palucha stopy** – haluksy, paluch koślawy, paluch sztywny, paluch młoteczkowy
- **staw nadgarstkowo-śródreczny kciuka** (rizartroza)

Bardzo rzadko ChZS zajmuje barki, łokcie, nadgarstki i stawy skokowe.



22.9 Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

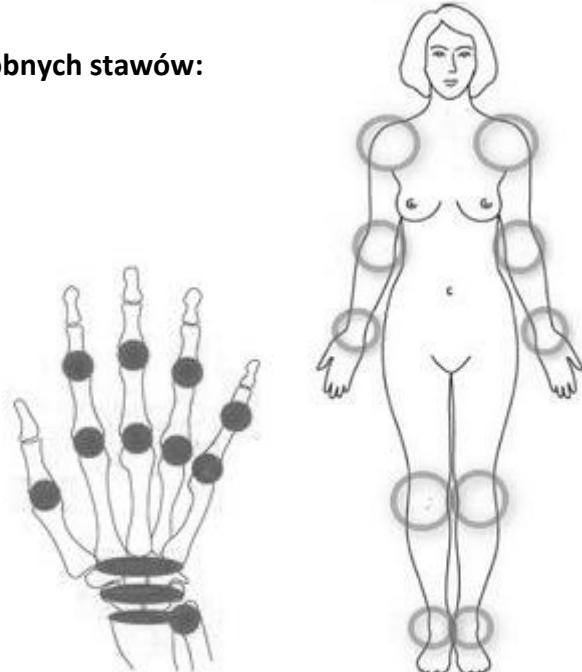
Uogólniona przewlekła choroba autoimmunologiczna (**IV typ nadwrażliwości**) zajmująca wiele tkanek, a przede wszystkim stawy. Powoduje ona nieropne rozplemowe zapalenie błony maziowej, które często prowadzi do zniszczenia chrzęstki stawowej, leżącej poniżej kości oraz do inwalidztwa. RZS występuje u 1% populacji, częściej u kobiet, głównie w czwartej dekadzie życia.

Lokalizacja

RZS charakteryzuje się zajęciem **wielu, symetrycznych i drobnych stawów**:

- **stóp**
 - śródstopno-paliczkowych
 - stawy skokowe
- **dłoni**
 - śródreczno-paliczkowych
 - proksymalnych międzypaliczkowych
(nie występuje w dystalnych międzypaliczkowych)
- **nadgarstków**
- **kręgosłupa szyjnego**
- **łokci** (rzadko)
- **barków** (rzadko)
- **kolan** (rzadko)

Często współwystępują objawy pozastawowe lokalizujące się w skórze, płucach, sercu, spojówkach, nerkach, układzie limfatycznym oraz OUN.



Patogeneza

RZS jest chorobą autoimmunologiczną, w której zmiany patologiczne są wywołane głównie przez zapalenie spowodowane cytokinami produkowanymi głównie przez limfocyty T CD4+ oraz obecność autoprzeciwciał. W rozwoju RZS biorą udział:

- czynniki genetyczne
 - nadmierna i nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna u pacjentów z predysponującym HLA-DRB1
 - polimorfizm genu PTPN22
- czynniki środowiskowe
 - wirus odry, rózyczki i EBV
 - zakażenie *Parphyromonas gingivalis*
 - palenie tytoniu – stymuluje cytrulinizację białek, co pobudza odpowiedź autoimmunologiczną
 - wahania poziomu hormonów płciowych (dlatego częściej u kobiet)
- autoprzeciwciała
 - czynnik reumatoidalny (RF) – autoprzeciwciało IgM (rzadziej IgA), które są skierowane przeciw fragmentom Fc własnych przeciwciał IgG; RF jest niespecyficzny dla RZS
 - przeciwciała przeciwko białkom cytrulinowanym (ACPA) – są bardzo specyficzne dla RZS i mogą być wykrywane we wczesnych stadiach choroby. Posiadają znaczenie prognostyczne, ich obecność wiąże się z cięższą postacią choroby.

Morfologia

Makroskopowo

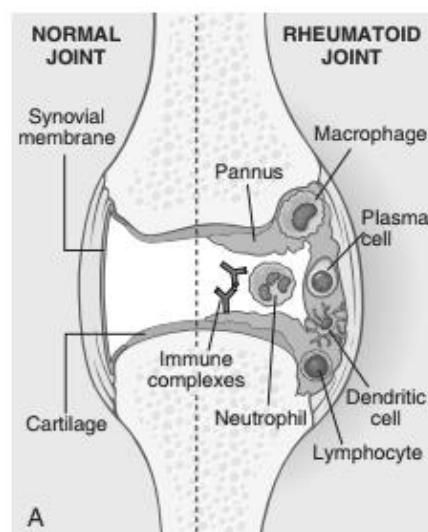
Symetryczne zajęcie wielu drobnych stawów (podanych na poprzedniej stronie). Zniszczenie ścięgien w zaawansowanej postaci choroby może prowadzić do zniekształceń stawów oraz obrzęków okolicznych tkanek miękkich.

Mikroskopowo

Zajęte stawy wykazują cechy **przewlekłego brodawkowatego zapalenia maziówki**:

- rozrost komórek maziówki
- gęsty naciek zapalny wokół naczyń maziówki (często tworzą się grudki chłonne)
- zwiększona liczba naczyń ze względu na angiogenię
- obecność granulocytów obojętnochłonnych i złogów włóknika na powierzchni maziówki i w przestrzeni stawowej
- wzmożona aktywność osteoklastów, prowadząca do penetracji maziówki i zniszczenia kości

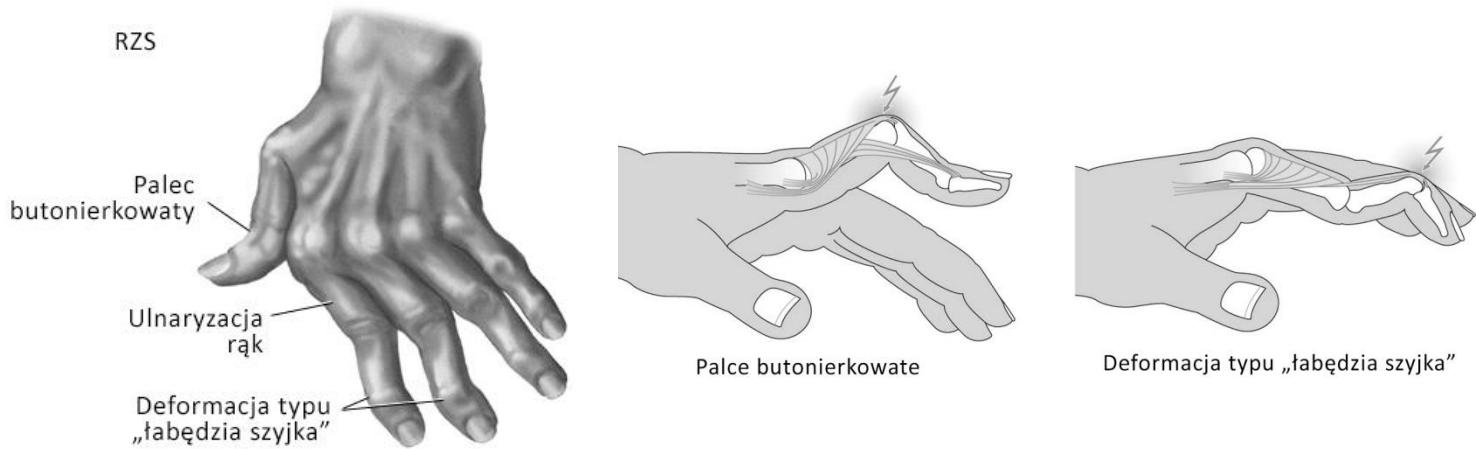
Klasycznie występuje **łuszczka** utworzona z proliferujących komórek wyściełających maziówkę z domieszką nacieku zapalnego, ziarniny oraz włóknistej tkanki łącznej. Rozrost tej tkanki jest na tyle duży, że cienka i gładka błona maziowa przekształca się w bujne, obrzęknięte, pierzaste (kosmkowate) uwypuklenia. Wraz z postępem choroby **chrząstka stawowa** przylegająca do łuszczki ulega erozji i jest niemal całkowicie zniszczona. Ostatecznie może nastąpić **zwłóknienie i nawapnienie** łuszczki wypełniającej jamę stawową, co może skutkować **uszytnieniem stawu (ankyloza)**. Radiologicznymi cechami typowymi są wysięk w jamie stawowej i osteopenia z ubytkami



Przebieg kliniczny

▪ Objawy stawowe

- Symetryczny ból i obrzęk stawów (szczególnie dloni i stóp), ból może wybudzać pacjenta ze snu, nasila się rano i w bezruchu
- Szywność poranna stawów
- Deformacje stawów
 - ulnaryzacja rąk – wygięcie palców w stronę boczną
 - zaniki mięśniowe grzbietów rąk
 - zniekształcenie palców typu „ szyjka łabędzia”
 - kciuk zetowy / kciuk wygięty w literę „zet”
 - palce butonierkowe
 - obrzęki stawów kolanowych
- W przypadku zajęcia szyjnego odcinka kręgosłupa może dochodzić do podwichtnięcia zęba obrotnika i ucisku na rdzeń kręgowy
- Ankyloza – unieruchomienie stawów
- Nadżerki kostne w RTG
- Jałowy, mętny płyn stawowy o zmniejszonej lepkości i neutrofilach z wtrętami



▪ Objawy pozastawowe

- **Skóra:** guzki reumatoidalne (podskórne nagromadzenia ziarniny w miejscach narażonych na ucisk), zapalenia naczyń, owrzodzenia
- **Układ limfatyczny:** limfadenopatia, zwiększone ryzyko chłoniaków
- **Oczy:** zapalenie twardówki, wtórny zespół Sjögrena
- **Nerki:** śródmiąższowe zapalenie nerek, wtórna amyloidoza, białkomocz, niewydolność
- **Płuca i serce:** wysięk w opłucnej lub osierdziu, guzki zapalne, choroby śródmiąższowe
- **Choroby neurologiczne:** neuropatie obwodowe, zespół cieśni nadgarstka, niestabilność kręgosłupa szyjnego i ucisk na rdzeń kręgowy

22.10 Dny moczanowe

Zapalenie stawów spowodowane gromadzeniem w tkankach oraz płynach ciała kwasu moczowego, który jest końcowym metabolitem puryn. **Kryształy moczanów sodu** wytrącają się z przesyconego roztworu w płynie stawowym oraz innych tkankach i narządach, **wywołując reakcję zapalną**.

Patogeneza i rodzaje dny

Głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju dny moczanowej jest **hiperurykemia**, czyli podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Rodzaje dny moczanowej są analogiczne do typów hiperurykemii.

- **Hiperurykemia pierwotna** (90% przypadków dny)

Spowodowana genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn, np. całkowitym brakiem genu *HGPRT*, który prowadzi do rozwoju **zespołu Lescha-Nyhana** lub polimorfizmem genów *URAT1* i *GLUT9*, które odpowiadają za transport i homeostazę moczanów.

- **Hiperurykemia wtórna / nabyta** (10% przypadków dny)

Wzrost stężenia kwasu moczowego może wystąpić na drodze:

1. **Wzmożonej produkcji kwasu moczowego**

- a. Zwiększona podaż puryn w diecie

Pokarmy mięsne, podroby, buliony, szpinak, szparagi, fasola, groch, owoce morza

- b. Przyspieszony rozkład ATP

Alkoholizm, zawał serca, palenie tytoniu, padaczka, nadmierny wysiłek fizyczny

- c. Zwiększony rozpad nukleotydów

Nowotwory hemo- lub mieloproliferacyjne, niedokrwistość hemolityczna, czerwienica prawdziwa, radioterapia, immunosupresja, mononukleoza

- d. Zwiększona podaż fruktozy

2. **Zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki**

- a. Przewlekła choroba nerek

Wielotorbielowość nerek, nefropatie, zatrucia ołowiem

- b. Stosowanie leków

Diuretyki pętlowe, diuretyki tiazydowe, salicylany, sulfonamidy, cyklosporyna

Niezależnie od przyczyny wzrostu stężenia kwasu moczowego dochodzi do następujących etapów:

- A. Wytrącenie kryształów moczanu sodu w płynie stawowym
- B. Aktywacja układu dopełniacza oraz wzmożenie produkcji czynników chemicznych i prozapalnych przez kryształy moczanów
- C. Fagocytoza kryształów przez makrofagi
- D. Aktywacja inflamasonu, produkującego cytokinę IL-1, która będąc mediatorem zapalnym prowadzi do nagromadzenia neutrofilów oraz makrofagów w jamie stawowej i maziówce
- E. Aktywacja kolejnych komórek zapalnych i wzmożona produkcja leukotrienu LTB₄, prostaglandyn, wolnych rodników oraz enzymów lisosomalnych (w tym proteaz, np. kolagenaz)
- F. Aktywacja osteoklastów i uszkodzenie chrząstki stawowej oraz kości

Powstające ostre zapalenie stawu zwykle przemija w ciągu kilku dni lub tygodni, nawet gdy nie jest leczone. Niemniej jednak **powtarzające się epizody dny moczanowej mogą doprowadzić do trwałego uszkodzenia i inwalidztwa**.

Morfologia

Głównymi morfologicznymi cechami dny moczanowej są: 1) ostre zapalenie stawów, 2) przewlekła artropatia dnawa, 3) guzki dnawe w różnych lokalizacjach i 4) nefropatia dnawa.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Ostre zmiany zapalne

- Obfity naciek neutrofilowy obejmujący błonę maziową i płyn stawowy
- Złogi moczanów o kształcie igieł w cytoplazmie neutrofilów oraz maziówce
- Maziówka obrzęknięta i przekrwiona

Artropatia dnawa

- Złogi moczanów obecne na powierzchni stawowej oraz w obrębie maziówki
- Rozrost, włóknienie oraz nacieczenie zapalne maziówki
- Obecna **tusznica stawowa**, niszcząca leżącą poniżej chrząstkę oraz kość stawu
- Niekiedy zwłóknienie stawu oraz utrata jego funkcji

Guzki dnawe

- Zmiany patognomoniczne dla dny moczanowej
- Utworzone przez duże agregaty kryształów moczanów otoczonych przez silny naciek zapalny złożony z limfocytów, makrofagów oraz komórek olbrzymich typu ciała obcego
- Lokalizują się w chrząstce stawowej, więzadłach okołostawowych, ścięgnach oraz tkankach miękkich (najczęściej w płatkach uszu lub na skórze opuszka palców), mogą wrzodzić

Nefropatia dnawa

- Guzki dnawe zlokalizowane w obrębie śródmiąższa lub w świetle cewek nerkowych
- Uszkodzenie kanalików nerkowych
- Sklerotyzacja naczyń kłębuszka
- Złogi moczanów w drogach moczowych

Przebieg kliniczny

Dna moczanowa najczęściej występuje u mężczyzn, a jej objawy zwykle nie pojawiają się przed 30 rokiem życia. Wśród **czynników ryzyka dny** znajdują się otyłość, nadmierne spożywanie alkoholu, palenie papierosów, dieta bogata w puryny, cukrzyca, zespół metaboliczny i przewlekła choroba nerek.

Wyróżnia się **cztery fazy** rozwoju dny moczanowej:

1. Bezobjawowa hiperurykemia

Pojawia się u mężczyzn w okresie pokwitania i u kobiet po menopauzie. Większość chorych w tym stadium nigdy nie rozwinięte pełnoobjawowej dny.

2. Ostry napad dny z zapaleniem stawów

Objawy rozpoczynają się zwykle rano i wybudzają pacjenta ze snu. Stan ten charakteryzuje się nagłym, silnym bólem i obrzękiem stawu. Skóra nad stawem jest zarumieniona, napięta, błyszcząca i bardzo szybko dochodzi do złuszczania na skórce. Niekiedy współwystępują objawy ogólne (gorączka, dreszcze, poczucie rozbicia). **Objawy najczęściej dotyczą:**

- **Stawu śródstopno-paliczkowego palucha (podagra)** – najczęściej
- **Stawów kolanowych (gonagra)**
- **Stawów barkowych (omagra)**
- **Stawów rąk, nadgarstka i pięty**
- **Stawów skokowych**



Nieleczony napad trwa od 10 do 21 dni i wygasza samoistnie.

3. Okres międzymapadowy

Okresowy brak objawów dny moczanowej pomiędzy napadami. Trwa od 5 do 10 lat.

4. Przewlekła dna z guzkami dnawymi

Rozwija się po około dekadzie od pierwszego napadu. Objawia się przewlekłym zapaleniem wielu stawów, **guzkami dnawymi, zajęciem nerek** (białkomocz, nefropatia moczanowa i niewydolność), **napadami kolki nerkowej, cechami zespołu metabolicznego** (hiperlipidemia, hiperglikemia, nadciśnienie) oraz widocznymi w RTG **ubytkami kostnymi**.

22.11 Nowotwory i zmiany nowotworopodobne stawów

Pierwotne nowotwory stawów są rzadkie i zwykle łagodne. Z zasady odzwierciedlają typy komórek i tkanek tworzących stawy (błony maziowe, naczynia, tkankę łączną oraz chrząstkę). **Zmiany odczynowe nowotworopodobne**, powstają najczęściej na skutek urazy lub procesów degeneracyjnych, takich jak *ganglion* i torbiele maziówkowe.

Ganglion

Jest małą torbielą (poniżej 1,5 cm średnicy), która umiejscawia się w pobliżu torebki stawowej lub osłonki nerwu. Szczególnie często lokalizacją jest nadgarstek. Pomimo nazwy, zmiana nie ma żadnego powiązania z komórkami zwojowymi układu nerwowego.

Morfologia

Makroskopowo

Zmiany pojawiają się jako twarde lub ściśliwe guzki wielkości ziarna grochu, które są przezirne dla światła. Łączenie się sąsiadujących ze sobą torbieli prowadzi do powstania zmian wielokomorowych.

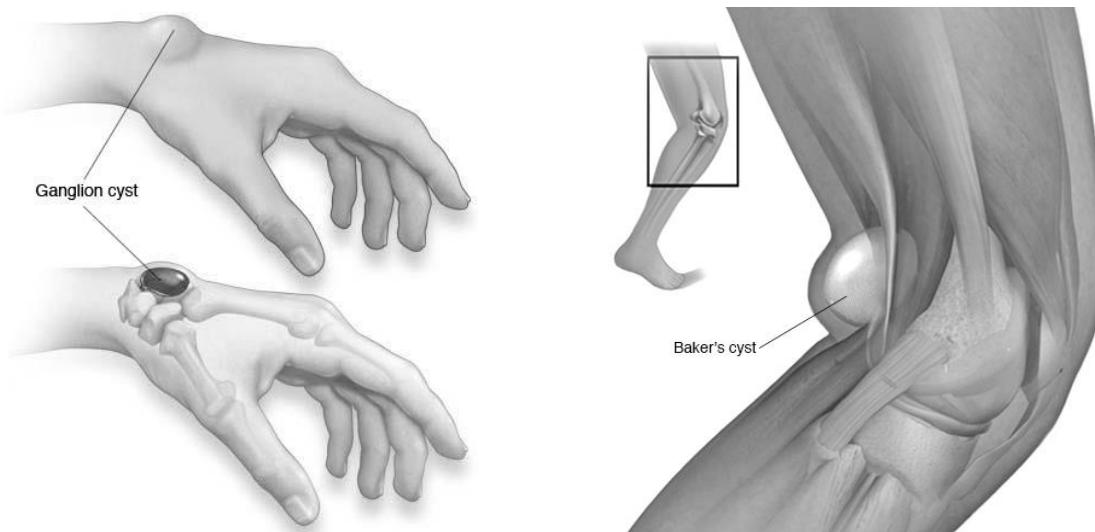
Mikroskopowo

Torbiele zbudowane z wypełnionych płynem przestrzeni, które są pozbawione wyściółki komórkowej i powstających przez zmiany degeneracyjne tkanki łącznej. Zawartość torbieli przypomina płyn maziówkowy, choć często nie ma żadnego połączenia z przestrzenią stawową.

Przebieg kliniczny

Zmiany te są całkowicie bezobjawowe. Leczenie może opierać się na potraktowaniu torbieli książką, by ta pękła, lecz może pojawić się ponownie.

Przepukлина maziówki poprzez torebkę stawową lub znaczne jej powiększenie może powodować powstanie **torbieli maziówkowej**, np. **torbieli Bakera**, która występuje w dole podkolanowym.



Guz olbrzymiokomórkowy maziówki

Stanowi wspólne określenie wielu powiązanych ze sobą łagodnych nowotworów maziówki. Wyróżniamy dwie postaci guza olbrzymiokomórkowego maziówki: postać rozlaną oraz zlokalizowaną.

Patogeneza

Zawsze spowodowane są nabytą translokacją (1;2), w której dochodzi do fuzji promotora genu kolagenu 6A3 do sekwencji kodującej czynnik wzrostu M-CSF.

22. Patologia układu mięśniowo-szkieletowego

Morfologia i przebieg kliniczny

Postać rozlana (kosmkowo-grudkowe barwnikowe zapalenie maziówki)	Postać zlokalizowana (guz olbrzymiomórkowy pochewki ścięgna)
Lokalizacja	
Kolana, biodra, staw skokowy	Nadgarstek oraz osłonki ścięgien palców
Obraz makroskopowy	
Guzy barwy od czerwonobrązowej do pomarańczowożółtej	
Maziówka stanowi nieregularną masę brązowych fałdów, palczastych wyrośli oraz guzków	Maziówka dobrze odgraniczona i zwarta
Obraz mikroskopowy	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Komórki przypominają synowiocyty (komórki maziówki), rozprzestrzeniają się wzdłuż powierzchni i naciekają przestrzeń pod maziówką ▪ Zrąb jest skolagenizowany, obecne są liczne obładowane hemosyderyną makrofagi, podobne do osteoklastów komórki olbrzymie, złogi hemosyderyny, komórki piankowe oraz zbliznowacenia 	
Przebieg kliniczny	
Przebiega jak zapalenie jednego stawu: ból, zeszytlenie, ograniczenie ruchomości oraz nawracające obrzmienienie. Zmiany agresywne mogą szerzyć się na okoliczne kości.	Bezbolesne, wolno rosnące zmiany. W 15% przypadków prowadzą do uszkodzenia części korowej kości. Stanowią najczęstszy nowotwór tkanek miękkich dloni.

22.12 Nowotwory i zmiany nowotworopodobne tkanek miękkich

1. Nowotwory tkanki tłuszczowej
 - a. Tłuszczak
 - b. Tłuszczakomięsak
2. Nowotwory tkanki łącznej
 - a. Guzkowe zapalenie powięzi
 - b. Fibromatozy powierzchowne i głębokie
 - c. Włóknikomięsaki
3. Nowotwory fibrohistiocytarne
 - a. Włóknik histiocytarny
 - b. Włóknikomięsak skóry
 - c. Pleomorficzny włóknik fibroblastyczny i pleomorficzny włóknik niezróżnicowany
4. Nowotwory mięśni szkieletowych / gładkich
 - a. Mięśniak prążkowanokomórkowy / gładkokomórkowy
 - b. Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy / gładkokomórkowy
5. Nowotwory naczyniowe
 - a. Naczyniak (krwionośny, limfatyczny)
 - b. Mięsak naczyniowy
6. Nowotwory nerwów obwodowych
 - a. Nerwiakówłóknik
 - b. Nerwiak osłonkowy
 - c. Guz ziarnistokomórkowy
7. Nowotwory o niejasnej histogenezie
 - a. Maziówczak złośliwy (!)
 - b. Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich
 - c. Mięsak epitelioidny

Maziówczak złośliwy (mięsak maziówkowy)

Złośliwy nowotwór tkanek miękkich należący do grupy mięsaków o niejasnej histogenezie. Nazwa jest przestarzała, ponieważ fenotyp komórek nowotworu nie wykazuje cech synowiocytów (komórek maziówki) oraz rzadko rozwija się wewnętrzstawowo.

Patogeneza

Większość mięsaków maziówkowych wykazuje translokacje chromosomalne t(X;18), związaną z fuzją genów powodujących powstanie chimerycznego czynnika transkrypcyjnego.

Lokalizacja

- 90% przypadków lokalizuje się **pozastawowo** (najczęściej w okolicy **stawu kolanowego**). Dodatkowo może lokalizować się na udzie, rzadziej na kończynie górnej, ścianie tułowia oraz głowie i szyi.
- 10% lokalizuje się wewnętrzstawowo.

Morfologia

Makroskopowo

Wygląd jest zróżnicowany w zależności od tempa wzrostu i jego umiejscowienia.

- **Wolno rosnące guzy** są dobrze odgraniczone, niekiedy otorebkowane i zarazowe, żółtawe lub szaro-białe na przekroju. W obrębie guza występują przestrzenie torbielowe i pola martwicy.
- **Szybko rosnące guzy** są mniej wyraźnie ograniczone, na przekroju biało-szare, kruche i sioninowate z rozległymi polami martwicy i krwotoków.

Mikroskopowo

Charakteryzuje się budową **dwufazową** (klasyczną) lub **monofazową**.

- **Postać dwufazowa**

Komórki maziówczaka wykazują zróżnicowanie w kierunku:

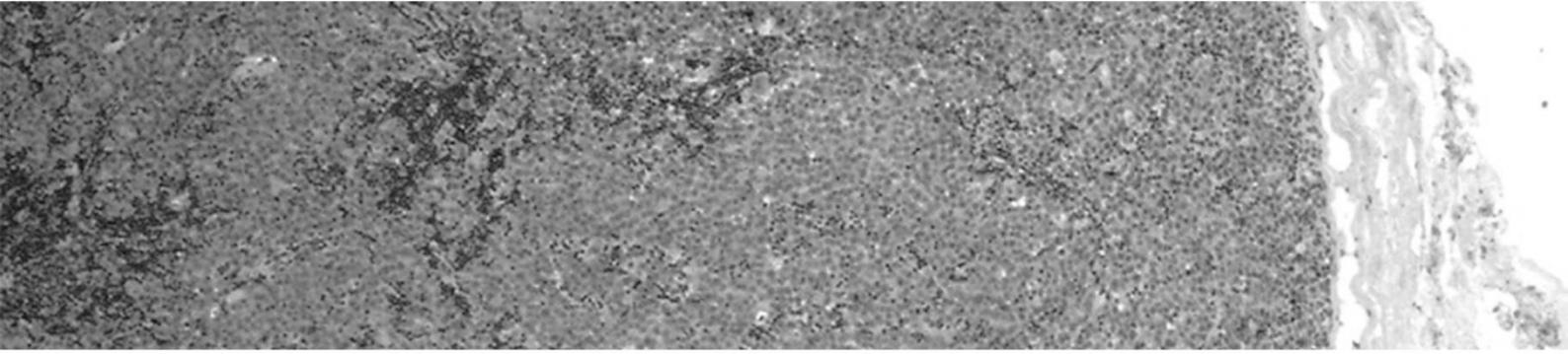
- I. Komórek nabłonkowych – mogą być sześciennie lub walcowate i tworzyć struktury gruczołopodobne lub rosnąć w postaci litych pól bądź skupisk.
- II. Komórek wrzecionowatych – ułożone w bogatokomórkowe pasma, które otaczają komórki nabłonkowe

- **Postać jednofazowa**

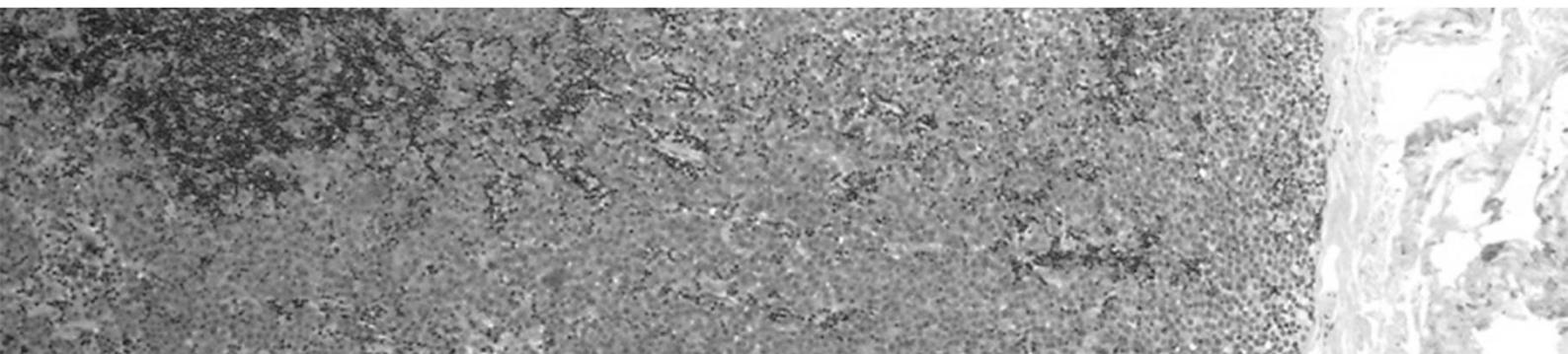
Typ maziówczaka zbudowanego tylko z jednego rodzaju komórek – komórek wrzecionowatych. Można je łatwo pomylić z włóknikomięsakiem lub złośliwym nowotworem osłonek nerwowych. W takich przypadkach użyteczne są dodatkowe **badania immunohistochemiczne** na **keratynę** oraz **EMA** (nabłonkowy antygen błonowy), których obecność odróżnia maziówczaka złośliwego od innych mięsaków.

Przebieg kliniczny

Maziówczak złośliwy stanowi 10% wszystkich nowotworów tkanek miękkich. Najczęściej występuje u pacjentów między 20 a 40 rokiem życia. Mogą one przerzutować do płuc, kości oraz lokalnych węzłów chłonnych. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne wycięcie z oszczędzeniem kończyny i chemioterią. Niestety maziówczaki w 80% wykazują miejscowe wznowy, a przeżycie 5-letnie występuje u około 40% pacjentów (<30% pacjentów przeżywa dłużej niż 10 lat).



PATOLOGIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH



SŁOWNICZEK**UKŁAD BIAŁOKRWINIOWY**

ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Lymphoma		chłoniak
Lymphogranulomatosis maligna /		ziarnica złośliwa / chłoniak
Lymphoma Hodgkin		Hodgkina
M.H. lymphocytic predominance		chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów
M.H. nodular sclerosis		ch. H. stwardnienie guzkowe
M.H. mixed cellularity		ch. H. mieszanokomórkowy
M.H. lymphocytic depletion		ch. H z zanikiem limfocytów
Non-Hodgkin lymphoma		chłoniak nie-Hodgkinowski
Lymphoma lymphocyticum et leucaemia lymphocytica chronica		chłoniak limfocytarny i przewlekła białaczka limfatyczna
Lymphoma lymphoplasmocyticum /immunocytoma/		chłoniak limfoplazmocytoidalny
Lymphoma centrocyticum		chłoniak centrocytarny
Lymphoma centrocytico-centroblasticum		chłoniak centroblastyczno-centrocytarny
Lymphoma centroblasticum		chłoniak centroblastyczny
Lymphoma immunoblasticum		chłoniak immunoblastyczny
Lymphoma lymphoblasticum		chłoniak limfoblastyczny
Burkitt's lymphoma		chłoniak typu Burkitta
Sezary's syndrome		zespół Sezary'ego
Mycosis fungoides		ziarniniak grzybiasty
Lymphoma lymphoblasticum convoluted type		ch. limfoblastyczny z limfocytów T "ze zwiniętymi jadrami"
Plasmocytoma, myeloma multiplex		szpiczak mnogi (plazmocytowy)
Plasmocytoma solitare		szpiczak odosobniony
Reticulosarcoma		mięsak siateczki

WĘZŁY CHŁONNE

Lymphonodulitis /lymphadenitis/ acuta, chronica	zapalenie węzłów chłonnych ostre lub przewlekłe
Lymphadenitis purulenta	ropne zapalenie węzłów chłonnych
Lymphadenitis reactiva	odczynowe zap. węzłów chłonnych
Lymphadenitis follicularis hyperplastica	odczyn zapalny węzłów chłonnych z rozrostem grudek
Sinus histiocytosis	odczyn zapalny węzłów chłonnych z histiocitozą zatok
Lymphadenitis syphilitica	kiłowe zapalenie węzłów chłonnych
Lymphadenitis mesenterialis	zapalenie węzłów krezki
Lymphadenitis dermatopatica /reticulosi lipomelanotica/	dermatopatyczne zapalenie węzłów chłonnych
Lymphogranuloma veneri	ziarniniak weneryczny pachwin
Lymphadenopatia toxoplasmatica	toksoplazmoza węzlowa
Anthracosis lymphonodulorum	pylica węglowa węzłów
Lymphoma benignum Castlemani	olbrzymi przerost węzłów chłonnych
Hyperplasia lymphatica diffusa	odczyn zapalny węzłów chłonnych z rozlonym rozrostem limfocytów

23. Patologia węzłów chłonnych

Hyperplasia immunoblastica	odczyn zapalny węzłów chłonnych z rozlonym rozrostem immunoblastów
----------------------------	--

GRASICA

Cystes thymi	torbile grasicy
Thymoma	Grasiczak
T. lymphoepithelialle /corticale	g. limfocytowo-nabłonkowy /korowy
T. epithelialle /corticale	g. nabłonkowy /korowy
T. fusocellulare /medullare	g. wrzecionowatokomórkowy /rdzenny
T. mixtum	g. mieszany
Thymolipoma	grasiczako-tłuszczak
Carcinoma thymi	rak grasicy
Myasthenia gravis	męczliwość mięśni

ŚLEDZIONA

Splenomegalia	powiększenie śledziony
Hepatosplenomegalia	powiększenie wątroby i śledziony
Hipersplenizm	nasilenie niszczenia przez śledzionę komórek krwi obwodowej
Intumescentia lienis acuta	ostre obrzmienie śledziony
Tumor lienis acutus inflammatorius /splenitis acuta	ostre powiększenie śledziony w wyniku zapalenia
Atrophia lienis venostatica	zanik śledziony z powodu zastoju żylnego
Haemosiderosis lienis	złogi hemosyderyny w śledzionie
Fibrosis lienis	włóknienie śledziony z powodu nadciśnienia w żyle wrotnej
Fibroadenia lienis	włóknienie miazgi i powstawanie tworów gruczołowych /na tle przekrwienia biernego
Infarctus lienis	zawał śledziony
Amyloidosis lienis	skrobiawica śledziony
Haemangioma lienis	naczyniak krwionośny śledziony
Lymphangioma lienis	naczyniak limfatyczny śledziony
Cystis lienis	torbile śledziony
Lien migrans	śledziona "wędrująca"
Asplenia	brak śledziony
Perisplenitis	zapalenie torebki i tkanek wokół narządu
Ruptura lienis	pęknięcie śledziony

23. Patologia węzłów chłonnych

23.1 Diagnostyka chorób układu chłonnego

1. Dokładny wywiad kliniczny (czyli co powinno się znaleźć w skierowaniu do patologa!!!)

a. Stan i lokalizacja węzłów chłonnych

i. Czy węzły są powiększone?

Powiększenie węzłów jest wskazaniem do biopsji, lecz nie każde ich powiększenie oznacza chorobę. Fizjologicznie wyczuwalne są węzły chłonne u dzieci i u osób chudych.

ii. Czy węzły są powiększone w sposób izolowany czy uogólniony?

iii. Czy węzły są bolesne?

Bolesność węzłów po spożyciu alkoholu – typowy objaw chłoniaka Hodgkina

iv. Czy węzły są zrośnięte ze sobą i tworzą pakiety / czy są pojedyncze?

v. Czy węzły są ruchome względem środowiska?

vi. Czy węzły są twarde / miękkie?

b. Objawy współwystępujące z powiększeniem węzłów

i. Objawy ogólne

- ✓ niewyjaśniony spadek masy ciała
- ✓ gorączka
- ✓ poty nocne
- ✓ obrzęki
- ✓ świad skóry – występuje w chłoniakach T komórkowych

ii. Morfologia krwi z rozmazem

iii. Opis mielogramu

c. Lokalizacja pozawęzlowa zmian

d. Stan wątroby i śledziony

e. Dane o szczepieniach

f. Dane o infekcjach (zwłaszcza mononukleoza)

g. Stosowane leki (hydantoina, karbamazepina, meprobamat, sulfonamidy, antybiotyki)

2. Pobranie materiału do badania histopatologicznego

a. Pobranie całego węzła chłonnego / biopsja węzła chłonnego

b. Biopsja śledziony

c. Biopsja szpiku

Do procedur pobrania materiału zaliczamy:

- Biopsję cienkoigłową (BAC) lub gruboigłową (punkcja szpiku)
- Biopsję chirurgiczną węzła chłonnego
- Splenektomię
- Trepanobiopsję

3. Badania diagnostyczne

a. Barwienie preparatu

b. Badania cytologiczne

c. Cytometria przepływową – przydatna w **immunofenotypowaniu** chłoniaków

d. Morfologia krwi z rozmazem

e. Rozmaz szpiku

f. Badanie cytologiczne płynu MR – w chłoniakach Burkitta i limfoblastycznych

g. Badania obrazowe (RTG, USG, TK, MRI, PET, scyntygrafia)

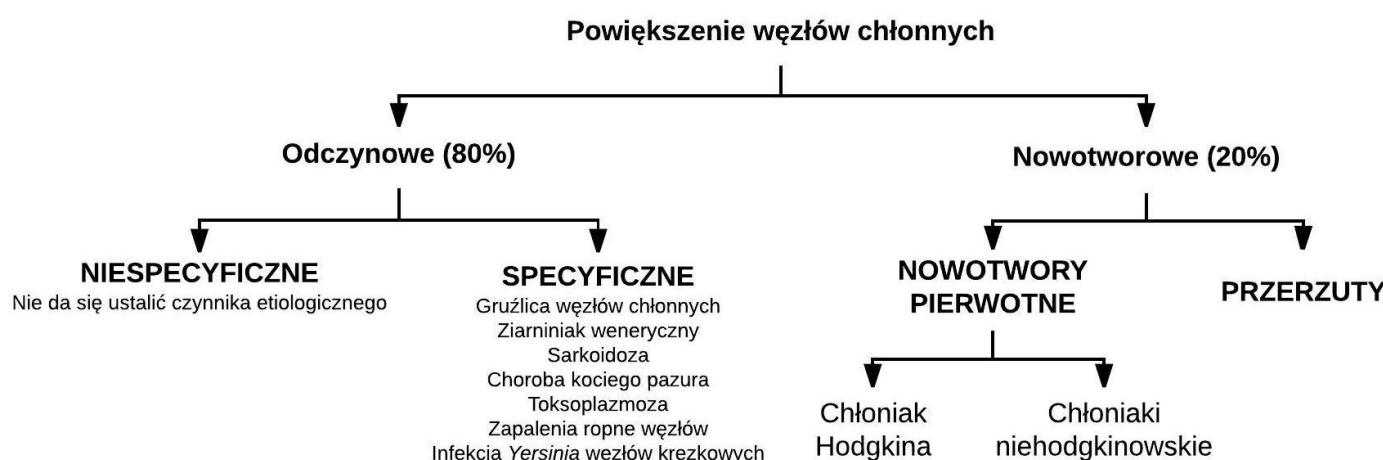
Diagnostyka chłoniaków wymaga dostarczenia do zakładu patomorfologii świeżej (**nieutrwalonej**) tkanki, np. całego węzła chłonnego lub bioptatu zajętego przez chłoniaka narządu pozalimfatycznego.

23.2 Powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia)

Zasadniczą funkcją węzłów chłonnych jest udział w odpowiedzi immunologicznej. Różne bodźce antygenowe wywołują odmienną odpowiedź, co znajduje odzwierciedlenie w obrazie mikroskopowym. Zazwyczaj węzeł chłonny ulega powiększeniu wskutek czynnika nienowotworowego (80% przypadków) lub nowotworowego (20%), a rozrost może dotyczyć każdej składowej węzła:

- **grudek chłonnych** – rozrost strefy B
- **strefy podkorowej / przykorowej** – rozrost strefy T
- **zatok węzła** – histiocytosa zatok

Mogą występować postaci mieszane.



23.3 Odczynowe zapalenie węzłów chłonnych

Odczyn w węzłach chłonnych to odpowiedź układu limfatycznego na wszelkie stany patologiczne szerzące się w jego bliższym lub dalszym sąsiedztwie, np. na infekcję bakteryjną.

Ostre nieswoiste zapalenie węzłów chłonnych

Ta forma odczynu może wystąpić albo tylko w węźle okolicznym w stosunku do miejsca zakażenia, albo w wielu węzłach, jeśli infekcja bakteryjna czy wirusowa ma charakter uogólniony.

Morfologia

Makroskopowo

Węzły są powiększone, obrzmiałe, szaroczerwone i bolesne. W przypadkach dużych ropni pojawia się chłebotanie, zaczerwienienie skóry i niekiedy przetoki. Po ustąpieniu infekcji węzły wracają do normalnego wyglądu, mogą pozostawić bliznę.

Mikroskopowo

Stwierdza się **powiększone ośrodkie rozmnażania (grudki chłonne)**, w których obrębnie występują liczne figury podziału. Jeśli przyczyną zapalenia są bakterie ropotwórcze, dookoła ośrodków rozmnażania i w zatokach węzła gromadzą się neutrofile. W ciężkich zakażeniach może dojść do martwicy ośrodków rozmnażania, które wówczas przekształcają się w ropnie.

23. Patologia węzłów chłonnych

Przewlekłe nieswoiste zapalenie węzłów chłonnych

Obraz zapalenia zależy od przyczyny.

A. Przerost grudek chłonnych – najczęstszy rodzaj odpowiedzi węzła chłonnego na antygeny

- Przyczyny:
 - i. Przewlekłe zapalenia
 - ii. Choroba reumatoidalna (RZS)
 - iii. Wczesne stadium uogólnionej limfadenopatii w zakażeniu wirusem HIV
 - iv. Toksoplazmoza
- Patomechanizm: limfocyty B wędrują do ośrodków rozmnażania i wzniecają w nich odczyny, wyrażające się licznymi podziałami komórkowymi
- Morfologia: przerośnięte grudki chłonne, liczne pobudzone limfocyty B, rozproszone komórki T, makrofagi z zasadochłonnymi wtrętami z rozpadłych jąder (*tingible bodies*) oraz komórki dendrytyczne.
- Różnicowanie: zmianę należy odróżniać od **chłoniaka grudkowego**. W przypadku wątpliwości za odczynem przemawiają:
 - i. Zachowanie budowy węzła
 - ii. Różne kształty i rozmiary grudek
 - iii. Obecność limfocytów o różnych kształtach i wielkości w ośrodkach rozmnażania
 - iv. Liczne makrofagi i figury podziału

B. Przerost strefy przykorowej

- Przyczyny:
 - i. Infekcje wirusowe (np. EBV)
 - ii. Szczepienia (np. przeciw ospie wietrznej)
 - iii. Reakcje polekowe (głównie po fenytoinie)
- Patomechanizm: pobudzone limfocyty T, zasiedlające utkanie między ośrodkami rozmnażania, przekształcają się w duże, aktywne mitotycznie paraimmunoblasty
- Morfologia: zatarcie grudkowej struktury węzła

C. Rozrost wyściółki zatok (histiocitoza zatokowa)

- Przyczyny: reakcja immunologiczna na nowotwory lub wytwory nowotworów
- Morfologia: rozrost wyściółki zatok z ich znacznym poszerzeniem, światło zatok wypełniają rozrośnięte komórki wyściółki i makrofagi

Specyficzne powiększenie węzłów chłonnych

- **Gruźlica:** typowe ziarniniaki zawierające martwice serowatą. We wszystkich przypadkach niezdiagnozowanej limfadenopatii należy wykonać posiew pobranej tkanki w celu wykluczenia gruźlicy.
- **Sarkoidoza:** może dotyczyć regionalnych węzłów chłonnych lub przebiegać w postaci uogólnionej limfadenopatii, w węzłach chłonnych obecne ziarniniaki nieserowaciejące.
- **Choroba kociego pazura:** wywołana jest przez Gram-ujemną bakterię, która dostaje się do organizmu po zadrapaniu przez kota. Jest to samoogranicząca się choroba gorączkowa, przebiegająca z powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych (szyjnych i pachowych). Powstają **ziarniniaki**, które ulegają centralnej martwicy, w której gromadzą się nacieki z neutrofilów.
- **Choroba Leśniowskiego–Crohna:** ziarniniaki najczęściej są znajdowane w powiększonych węzłach chłonnych drenujących jelito.
- **Toksoplazmoza:** w powiększonych węzłach chłonnych widoczne są liczne małe skupienia komórek histiocytarnych, tworzących „miniziarniniaki”.

23.4 Chłoniaki

Stanowią pierwotne rozrosty nowotworowe komórek układu chłonnego. Wszystkie charakteryzują się złośliwością (nie ma chłoniaków łagodnych). Wyróżnia się:

- chłoniaki niehodgkinowskie (chłoniaki nieziarnicze)
- chłoniaki Hodgkina (ziarnica złośliwa)

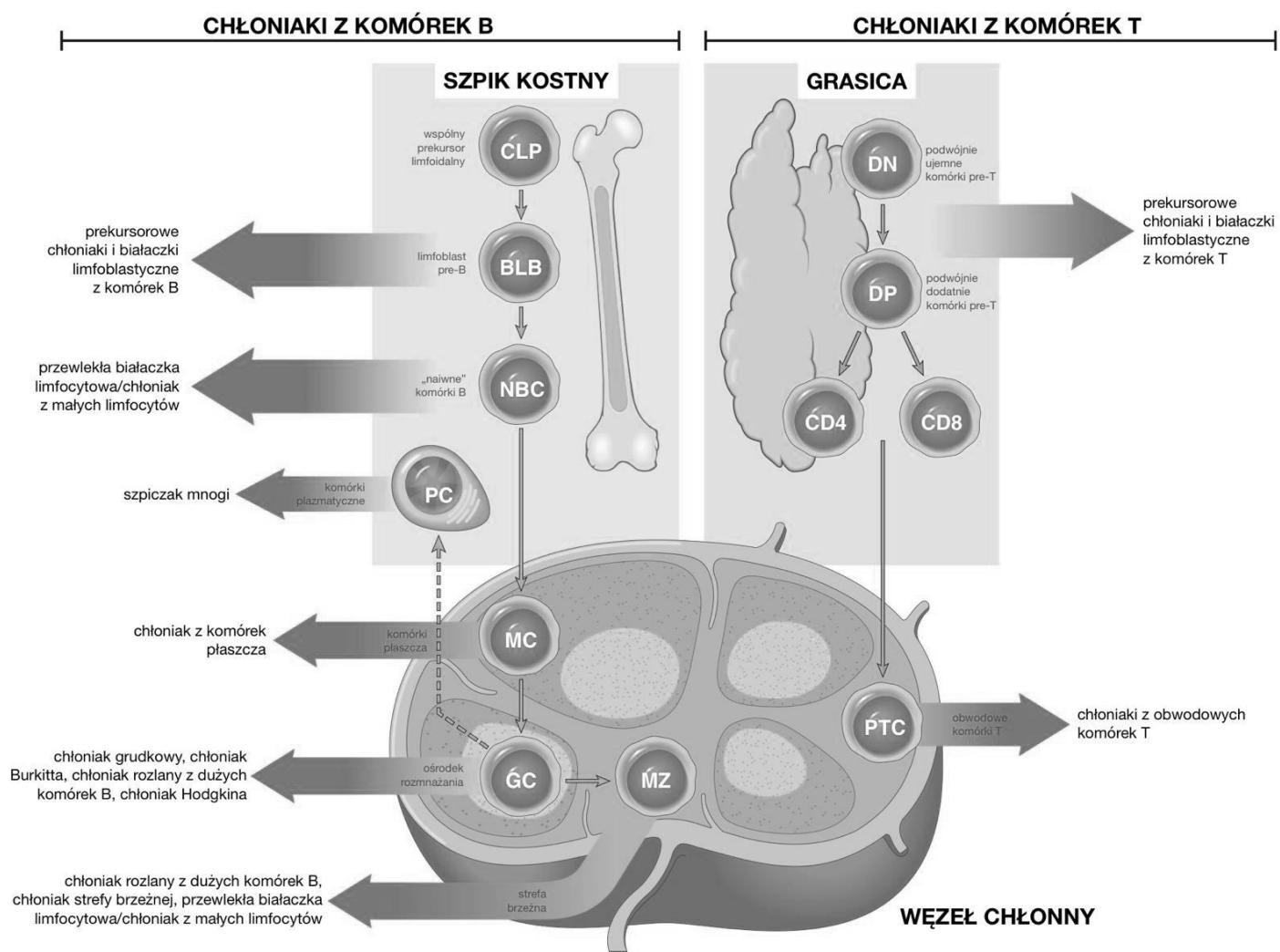
Patogeneza

Chłoniaki mogą powstać na drodze dwóch mechanizmów:

1. zaburzenia procesu prawidłowego różnicowania komórek limfoidalnych po ekspozycji na抗原 (antigen)
2. klonalnej i niekontrolowanej proliferacji komórek limfoidalnych

Istotne znaczenie ma komórka początkowa, z której wywodzi się klon nowotworowy. Bowiem wszystkie chłoniaki z komórek B i T rozwijają się (i składają) z komórek zatrzymanych w pewnych stadiach analogicznych do etapów ich prawidłowego różnicowania. Dzięki temu aktualna klasyfikacja białaczek i chłoniaków opiera się na immunologicznym znakowaniu抗原 (antigen) w nowotworowych komórkach hematopoetycznych. Prościej mówiąc, w diagnostyce różnicowej nowotworów układu chłonnego stosuje się markery limfocytów zgodnie z systemem CD. Do diagnostyki pewnych typów chłoniaków używane są również przeciwciała reagujące specyficznie z produktami fuzji onkogenów powstających wskutek translokacji.

Większość chłoniaków wywodzi się z limfocytów B.



23. Patologia węzłów chłonnych

Klasyczne przykłady markerów CD poszczególnych linii zostały podane w tabeli poniżej.

Komórki układu białokrwinkowego	Marker CD
Linfocyty B (dwucyfrowe CD)	CD19, CD20, CD22, CD79a
Linfocyty T (jednocyfrowe CD)	CD2, CD3, CD4, CD5, CD8
Komórki macierzyste	CD34

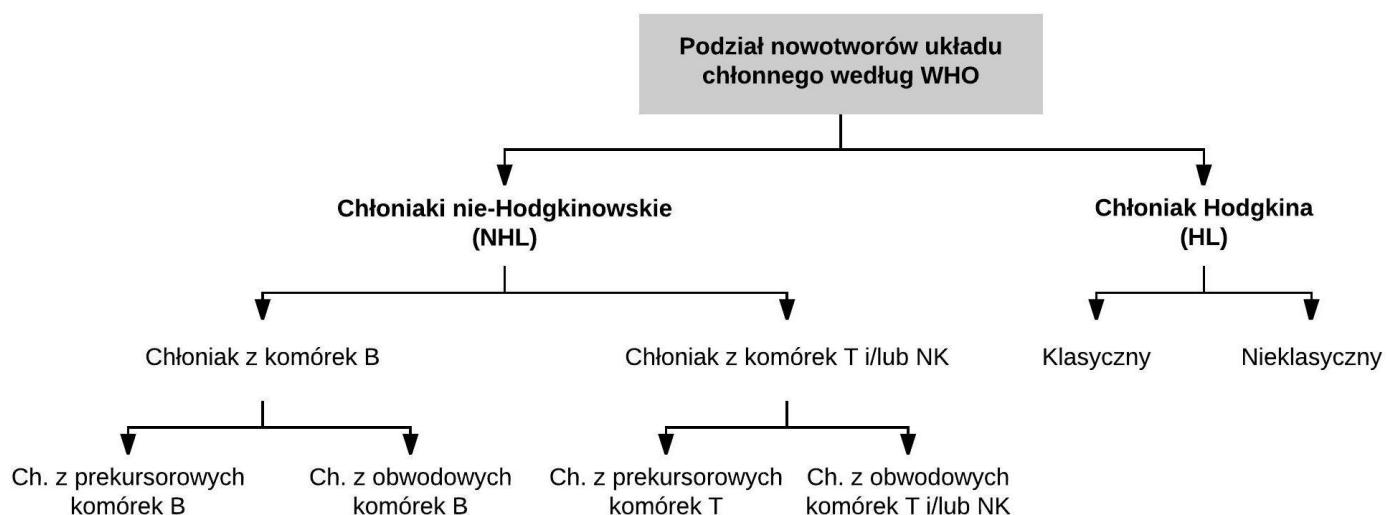
Czynniki ryzyka powstania chłoniaków

- **Wirusy**
 - Chłoniak Burkitta, chłoniak Hodgkina, rak nosogardła* – **EBV**
 - Białaczka dorosłych z komórek T – **HTLV-1**
 - Pierwotny chłoniak wysiękowy, mięsał Kaposiego* – **HHV-8/KSHV**
 - **HIV, HCV, CMV**
- **Niedobory immunologiczne**
 - Wrodzone (zespół Wiskotta-Aldricha, ataksja-teleangiektazja)
 - Nabyte (AIDS, immunosupresja)
- **Choroby autoimmunologiczne** (SLE, zespół Sjögrena)
- **Stany nadwrażliwości na leki i inne środki chemiczne** (hydantoina, karbamazepina, meprobamat, fenobarbital, sulfonamidy, PAS)
- **Infekcje bakteryjne**
 - *Helicobacter pylori* – MALToma żołądka
 - *Borrelia burgdorferi* – chłoniak MALT skóry
 - *Chlamydia psittaci* – chłoniak MALT spojówki i aparatu łygowego
 - *Campylobacter jejuni*

Podstawowe zasady diagnostyki i klasyfikacji (WHO)

Podział chłoniaków opiera się na podstawie ich cech:

- ✓ morfologicznych
- ✓ immunofenotypowych (wyżej wspomniane CD)
- ✓ genetycznych
- ✓ klinicznych



23. Patologia węzłów chłonnych

Klasyfikacja chłoniaków według WHO (w chłoniakach nieziarniczych pogrubiono chłoniaki wpisane do sylabusa katedry)

Chłoniaki nieziarnicze (niehodkinowskie)	Chłoniaki z prekursorowych komórek B
	Chłoniaki/białaczki z prekursorowych komórek B (<i>B-ALL</i>)
	Chłoniaki z obwodowych komórek B
	Przewlekła białaczka limfatyczna z komórek B (CLL) / chłoniak z małych limfocytów (SLL)
	Chłoniak grudkowy (FL)
	Chłoniak z komórek płaszczu (MCL)
	Pozawęzły chłoniak strefy brzegowej (MALToma)
	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
	Chłoniak Burkitta (BL)
	Plazmocytoma / szpiczak plazmocytowy (dawna nazwa szpiczak mnogi) Białaczka prolimfocytowa z komórek B Chłoniak limfoplazmocytowy Śledzionowy i węzłowy chłoniak strefy brzegowej Białaczka włochatokomórkowa
Ziarnica złośliwa (chłoniak Hodgkina)	Chłoniak z prekursorowych komórek T
	Chłoniaki / białaczki z prekursorowych komórek T (<i>T-ALL</i>)
	Chłoniaki z obwodowych komórek T/NK
	Ziarniniak grzybiasty / zespół Sezary'ego
	Chłoniak z obwodowych limfocytów T bliżej nieokreślony
	Białaczka prolimfocytowa z komórek T
	Białaczka z ziarnistych limfocytów T
	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
	Chłoniak z komórek T na tle enteropatii
	Angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T Chłoniak z komórek T w tkance podskórnej typu <i>panniculitis</i> Chłoniak / białaczka z dorosłych komórek T Pozawęzły chłoniak z komórek NK/T Agresywna białaczka z komórek NK
Chłoniak Hodgkina	Chłoniak Hodgkina
	Klasyczny HL
	Stwardnienie guzkowe
	Postać mieszana
	Postać bogata w limfocyty
	Postać z zanikiem limfocytów
	Nieklasyczny HL
	Przewaga limfocytów, postać guzkowa

Klasyfikacja kliniczna chłoniaków

Uwzględnia szybkość przebiegu procesu nowotworowej, czego nie wolno mylić ze złośliwością, gdyż wszystkie chłoniaki są złośliwe.

1. **Chłoniaki o powolnym (indolentnym) przebiegu** – przeważnie nieuleczalne
 - ✓ Przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek płaszczu, chłoniak strefy brzegowej
2. **Chłoniaki o średnio agresywnym przebiegu** – przeważnie nieuleczalne
 - ✓ Rozlany chłoniak z dużych limfocytów B, obwodowy chłoniak T-komórkowy
3. **Chłoniaki o agresywnym przebiegu** – przeważnie uleczalne
 - ✓ Chłoniak limfoblastyczny, chłoniak Burkitta

23. Patologia węzłów chłonnych

Staging chłoniaków

W celu ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaków używa się **klasyfikacji Ann Arbor**.

Stopień	Opis
I	Zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych (I) lub ograniczona pojedyncza zmiana pozawęzlowa (śledziona, płuca, kości) (IE)
II	Zajęcie ≥2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony (II) lub jednego narządu pozawęzlowego i ≥1 grupy węzłów chłonnych po jednej stronie przepony (IIE)
III	Zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony (III) z równoczesnym zajęciem śledziony (IIIS) lub jednoogniskowym zajęciem narządu pozalimfatycznego (IIIE). W przypadkach zajęcia węzłów, śledziony i narządu pozalimfatycznego (IIISE)
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie narządu pozalimfatycznego z lub bez zajęcia grup węzłowych

Oznaczenia dodatkowe

A	Bez objawów systemowych
B	Obecne objawy systemowe: gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$), poty nocne, utrata 10% masy ciała

Objawy chłoniaków

- Powiększenie najczęściej jednej grupy węzłów chłonnych obwodowych (szyjnych, nadobojczykowych lub pachowych), węzły są niebolesne, sprężyste, w miarę postępu choroby tworzą pakiety (czasem bolesność po spożyciu alkoholu – typowy objaw HL)
- Zajęcie śródpiersia
- Zajęcie śledziony, wątroby
- Rzadziej zajęcie narządów pozawęzlowych: płuca, kości, skóra
- Objawy ogólne: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, poty, osłabienie, świad skóry, zmęczenie, utrata powyżej 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, podwyższone OB.

23.5 Opis wybranych chłoniaków

Chłoniaki niezniarnicze (chłoniaki niehodgkinowskie, NHL)

Grupa nowotworów charakteryzujących się klonalnym i niekontrolowanym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnorodnym stadium zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Zwykle zajmują wiele grup węzłów chłonnych, szerzą się w sposób nieprzewidywalny i często zajmują narządy pozawęzlowe. Ze względu na lokalizację NHL wyróżniamy:

- **chłoniaki węzłowe** – dotyczą węzłów chłonnych, bardzo często naciekają szpik kostny
- **chłoniaki pozawęzłowe** – mogą zajmować każdą tkankę, np.:
 - ✓ przewód pokarmowy – MALToma, chłoniak Burkitta, chłoniak z komórek płaszczu
 - ✓ skórę – MALToma, ziarniniak grzybiasty/zespół Sezary'ego, chłoniak rozlany z dużych kk. B
 - ✓ tarczycę – MALToma
 - ✓ ślizianki – MALToma
 - ✓ oko – MALToma
 - ✓ pierścien Waldeyera
 - ✓ gonady – chłoniak Burkitta
 - ✓ kości – chłoniak rozlany z dużych komórek B
 - ✓ mózg – zwłaszcza u pacjentów z zakażeniem HIV

23. Patologia węzłów chłonnych

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) / Chłoniak z małych limfocytów (SLL)

Charakteryzuje się nowotworowym zwiększeniem bezwzględnej liczby limfocytów (B i T) we krwi obwodowej i szpiku kostnym. CLL stanowi najczęstszą białaczkę u dorosłych. Zachorowania dotyczą z reguły osób starszych, po 60 roku życia, częściej mężczyzn.

Lokalizacja

Węzły chłonne, szpik kostny, śledziona i wątroba

Morfologia

- **Węzły chłonne:** całkowite zatarcie ich struktury przez monotonny i zbitny naciek z małych limfocytów B, widoczne centra proliferacyjne
- **Centra proliferacyjne:** ogniska aktywnych mitotycznie komórek, **patognomoniczne dla CLL**
- **Limfocyty:** małe, spoczynkowe, o ciemnych, okrągłych jądrach i skąpej cytoplazmie, ulegają łatwo urazom podczas barwienia preparatów i mogą przybierać postać **komórek cieni**
- **Szpik kostny:** prawidłowa lub zwiększcza komórkowość szpiku, zwiększyony odsetek limfocytów

Immunofenotyp i cechy genetyczne

CLL charakteryzuje się **koekspresją antygenów B-komórkowych (CD19, CD20, CD23)** oraz **antygenu T-komórkowego (CD5)**. W 50% przypadków współwystępują nieprawidłowości kariotypu:

- trisomia 12 – najczęściej
- delekcje chromosomów 11, 13 i 17

Obraz kliniczny

CLL jest nowotworem mało agresywnym oraz wolno postępującym. U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania nie występują objawy kliniczne (stwierdza się tylko limfocytozę).

- Objawy ogólne: utrata masy ciała o >10% w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, nocne poty, gorączka >38°C utrzymująca się ponad 2 tygodnie, znaczne osłabienie
- Powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i wątroby
- Morfologia
 - Objawy wyparcia szpiku (przez nacieki nowotworowych limfocytów): niedokrwistość, trombocytopenia, granulocytopenia
 - Leukocytoza z limfocytozą (>5000/ μ L)
- **Zespół Richtera** – transformacja chłoniaka w bardziej agresywną formę rozrostu, np. w DLBCL

Kryteria rozpoznania CLL

- Limfocytoza krwi obwodowej >5000/ μ L z przeważającą populacją monoklonalnych limfocytów
- Charakterystyczny Immunofenotyp: CD5+, CD19+, CD20+, CD23+

Rokowanie

Średnia przeżywalności wynosi 4-6 lat. Przebieg choroby można przewidywać na podstawie **klasyfikacji Raia** lub **klasyfikacji Bineta**. Inne czynniki rokownicze: typ nacieżenia szpiku, leukocytoza, czas podwojenia liczby leukocytów, poziom LDH, zmiany genetyczne.

Klasyfikacja Raia		Klasyfikacja Bineta	
Stopień		Stopień	
0	Limfocytoza krwi obwodowej i szpiku	A	Zajęcie <3 obszarów limfatycznych
1	Limfadenopatia	B	Zajęcie ≥3 obszarów limfatycznych
2	Powiększenie śledziony lub wątroby	C	Niedokrwistość (Hb<10g/dL) lub małopłytkowość (<100 000/ μ L)
3	Niedokrwistość (Hb<11 g/dL)		
4	Małopłytkowość (<100 000/ μ L)		

23. Patologia węzłów chłonnych

Chłoniaki grudkowe (FL)

Chłoniak o powolnym przebiegu stanowiący około 40% NHL. Wykazują charakterystyczną translokację chromosomalną **t(14;18)**. Występują zwykle u pacjentów w średnim i starszym wieku.

Lokalizacja

Węzły chłonne, szpik kostny, rzadko zmiany w narządach wewnętrznych

Morfologia

Makroskopowo: budowa węzłów chłonnych zatarta przez wyraźny rozrost grudek.

Mikroskopowo: przemieszanie dwóch typów komórek, które skupiają się w grudki:

- **Małe komórki (centrocyty)** są podobne do normalnych składników ośrodków rozmnażania. Najczęściej są tylko nieco większe od spoczynkowych limfocytów, mają kanciaste jądra ze sfałdowaną powierzchnią (limfocyty szczelinowate). Chromatyna jądrowa jest gruboziarnista, zagęszczona, jąderka słabo widoczne.
- **Większe komórki (centroblasty)** o pęcherzykowatych jądrach, jaśniejszej chromatynie, kilku jąderkach i średnio obfitej cytoplazmie. W większości przypadków są mniej liczne niż pozostałe komórki. Duża ich ilość świadczy o gorszym rokowaniu.
- **Rzadko mitozy i apoptoza komórek**

Immunofenotyp i cechy genetyczne

Komórki FL mają markery limfocytów B (CD19, CD20, CD10 oraz bcl-6 i bcl-2). W ponad 85% przypadków FL wykrywa się charakterystyczną translokację **t(14;18)**, która sprzyja nadekspresji genu *BCL2* i przedłużeniu życia komórek nowotworowych.

Obraz kliniczny

FL rozwijają się zwykle u osób starszych, po 50 roku życia, równie często u obojga płci. Posiada powolny (indolentny) przebieg i jest nieuleczalny. Pierwszym objawem jest uogólniona bezbolesna limfadenopatia.

Rokowanie

Mediana życia pacjentów z FL wynosi 7-9 lat. U około 40% chorych dochodzi do przekształcenia się FL w rozlanego chłoniaka z komórek B (zespół Richtera). Jeśli to nastąpi, rokowania są niepomyślne.

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL)

Ta forma chłoniaka składa się z komórek podobnych do „naiwnych” („dziewiczych”) limfocytów, otaczających prawidłowe ośrodki rozmnażania, tzw. **komórek płaszczu**. MCL stanowi około 4% NHL.

Lokalizacja

Węzły chłonne, szpik kostny, krew obwodowa, śledziona, wątroba, przewód pokarmowy

Morfologia

- Nacieki MCL w węzłach chłonnych mają budowę rozlaną albo niewyraźnie guzkową.
- Komórki nowotworowe są nieco większe od prawidłowych limfocytów, ich jądra są nieregularne, jąderka słabo widoczne, a cytoplazma skąpa.
- MCL może rozwijać się w przewodzie pokarmowym w postaci podśluzówkowych guzków, które makroskopowo wyglądają jak polipy.

Immunofenotyp i genetyka

Prawie we wszystkich przypadkach MCL zachodzi **translokacja (11;14)**, która łączy gen cyklinu D1 z locus IgH. Ta translokacja wpływa na ekspresję **cyklinu D1** – aktywatora cyklu komórkowego. Komórki nowotworowe wykazują koekspresję receptorów IgM i IgD, dając odczyny na markery limfocytów (CD19 i CD20) oraz na CD5 (tak jak w CLL). Najłatwiej MCL odróżnić od CLL/SLL, opierając się na **braku centrów proliferacyjnych i dodatnim wyniku na cyklinę D1**.

23. Patologia węzłów chłonnych

Obraz kliniczny i rokowanie

MCL objawia się ciągłym uczuciem zmęczenia oraz powiększeniem węzłów chłonnych. Nowotwory te są średnio agresywne i nieuleczalne. Mediana przeżycia wynosi 3-5 lat.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL)

Zróżnicowana grupa chłoniaków, która charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Wedle WHO w skład DLBCL zalicza się chłoniaki, które:

1. wywodzą się z obwodowych komórek B
2. wykazują rozlany typ wzrostu
3. zawierają populację nowotworową złożoną z dużych limfocytów, o typie centroblastu, immunoblastu lub rzadziej dużej komórki anaplastycznej

Lokalizacja

- Bardzo często pozawęzlowo, np.:
 - przewód pokarmowy (żołądek i jelito grube)
 - skóra,
 - kości,
 - mózg – **najczęstszy pierwotny chłoniak OUN**
- Rzadko nacieka na szpik, śledzionę i wątrobę (w przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych)

Morfologia

Cechą charakterystyczną jest **nowotworowy, rozlany rozrost dużych komórek typu limfocytów B, które zawierają duże jądra i jąderka**. Komórki nowotworowe są 3-4 razy większe od spoczynkowych limfocytów i w każdym guzie mogą wyglądać inaczej:

- ✓ Jądra komórkowe: okrągłe / ovalne / wielopłatowe
- ✓ Jąderka: z rozproszoną chromatyną, wyraźne / niewyraźne
- ✓ Cytoplazma: obfita, zasadochłonna / blada
- ✓ W bardziej anaplastycznych przypadkach mogą pojawiać się elementy przypominające komórki Reed-Sternberga (charakterystyczne komórki chłoniaka Hodgkina).

W zależności od rodzaju przeważających komórek wyróżniamy typy DLBCL: **immunoblastyczne, centroblastyczne lub anaplastyczne**.

Immunofenotyp i genetyka

DLBCL są rozrostami obwodowych dojrzałych komórek B i wykazują ekspresję – CD19+, CD20+. Wiele z nich daje dodatnie odczyny na powierzchniowe IgM i/lub IgG. Nie zawsze występuje ekspresja antygenu CD10 i BCL2. Około 1/3 guzów cechuje się rearanżacją genu *BCL6* oraz translokacją t(14;18).

Obraz kliniczny

Wyróżnia się wiele podtypów DLBCL, lecz wszystkie cechują się agresywnym przebiegiem. Występują u osób w każdym wieku, najliczniej ok. 60 roku życia. Stanowią **najczęstsze chłoniaki nieziarnicze u osób dorosłych** (50% NHL) oraz **15% chłoniaków u dzieci**. Choroba rozpoczyna się powstaniem guza (czasem bolesnego) w jednej lub paru okolicach ciała, nierzadko poza węzłami. Jego wystąpienie może być związane z: zakażeniem **EBV, KSHV-8**, niedoborami immunologicznymi (np. **AIDS**), jatrogennym zespołem poprzeszczepowym oraz z podeszczym wiekiem.

Rokowanie

Zależy od odpowiedzi na leczenie. Nawet u 60-80% pacjentów może dojść do całkowitej remisji, niekiedy bez nawrotów choroby.

23. Patologia węzłów chłonnych

Chłoniak MALT (pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej / MALToMa)

Do tej grupy należą wolno przebiegające (indolentne) chłoniaki z komórek B, rozwijające się w utkaniu limfoidalnym błon śluzowych w narządach (kolejno względem częstości): **żołądku, śliniance, skórze, oczodole, płucu, tarczycy, piersi, pierścieniu Waldeyera, gonadach, kościach i mózgu**, zwykle około 60 roku życia, z niewielką przewagą wśród kobiet. Stanowi 5% chłoniaków dorosłych.

Patogeneza

Tkanka limfatyczna, w warunkach prawidłowych nieobecna w żołądku, śliniankach, tarczycy czy oskrzelu, rozwija się ektopicznie w tych narządach w następstwie:

- **procesu zapalnego**
 - *Helicobacter pylori* – MALToMa żołądka (najczęściej)
 - *Borrelia burgdorferi* – MALToMa skóry
 - *Chlamydia psittaci* – MALToMa oczodołu i oka
 - *Campylobacter jejuni*
 - WZW-C
- **procesu autoimmunologicznego**
 - zespół Sjögrena
 - zapalenie tarczycy Hashimoto

Wskazuje to na związek występowania chłoniaka MALT z przewlekłym pobudzeniem antygenowym.

Genetyka

Najczęściej współwystępuje **translokacja t(11;18)**, dotycząca genów *MALT1* i *IAP2*.

Morfologia

Widoczny naciek strefy brzeżnej grudek chłonnych. Komórki nowotworowe przypominają prawidłowe komórki B pamięci (zatem immunofenotyp typowy dla komórek B: CD19, CD20, CD79a).

Przebieg kliniczny

Zależy od przyczyny powstania, jeżeli MALToMa jest spowodowana czynnikami zapalnymi lub autoimmunologicznymi, to eliminacja czynnika patogenetycznego, np. antybiotykoterapią, spowoduje regresję chłoniaka. W przypadku chłoniaka MALT spowodowanego translokacją t(11;18) leczenie antybiotykami nie powstrzyma rozrostu.

Chłoniak Burkitta (BL)

Wyjątkowo agresywny chłoniak z **dojrzałych komórek B**, bardzo często związany z infekcją **wirusem EBV**. Występuje w trzech postaciach: **endemicznej** (u dzieci w Afryce), **sporadycznej** (u dzieci i dorosłych w innych regionach świata) i **związanej z zakażeniem HIV**. BL stanowi <1% chłoniaków.

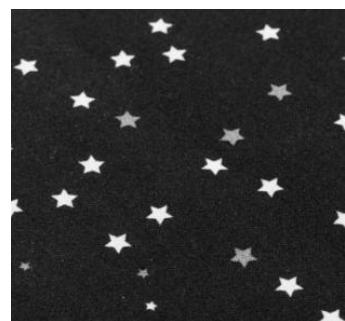
Lokalizacja

Zazwyczaj pozawęzłowo:

- postać endemiczna – twarzoczaszka (kości szczęk), nerki, gonady
- postać sporadyczna – jelito grube, przestrzeń zaotrzewnowa, jajniki

Morfologia

Komórki BL są średniej wielkości, mają jądra okrągłe lub owalne i 1-5 wyraźnych jąderek. Cytoplazma jest średnio obfita, zasadochłonna i zawiera liczne wodniczki tłuszczu. **Charakterystyczne są częste figury podziału i znaczna apoptoza**, a w związku z tym liczne makrofagi, pochłaniające resztki rozpadłych komórek. Makrofagi te otacza jasne halo, dając obraz **gwiaździstego nieba**.



23. Patologia węzłów chłonnych

Immunofenotyp i genetyka

Komórki BL wykazują cechy limfocytów B: powierzchniowe IgM, dodatnie markery B – CD19 i CD20 oraz markery komórek ośrodków rozmnażania CD10 i BCL6. Rozwój chłoniaka Burkitta wiąże się z translokacją genu *MYC* w chromosomie 8 – **t(8;14)** lub rzadziej t(8;2), t(8;22). W większości przypadków endemicznych i w około 20% sporadycznych komórki chłoniaka wykazują cechy **utajonej infekcji EBV** (czynnik predyspozycji rozwoju BL).

Cechy kliniczne

Na BL chorują przeważnie dzieci i młodzi dorośli. BL stanowi około 30% NHL. Bardzo rzadko obserwujemy jego białaczkowe szerzenie się do krwi. Chłoniak Burkitta jest nowotworem bardzo złośliwym, **stanowi najszybciej rosnący nowotwór człowieka** (współczynnik proliferacji Ki-67 = 100%), ale mimo to jest uleczalny (rokowanie dobre).

Charakterystyczne cechy chłoniaka Burkitta:

1. Związek z infekcją wirusem EBV
2. Występowanie w komórkach charakterystycznej translokacji t(8;14)
3. Bardzo wysoka aktywność proliferacyjna (Ki-67 ≈ 100%) – najszybciej rosnący nowotwór
4. Obraz mikroskopowy gwiazdzistego nieba (liczne makrofagi z jasnym halo rozsiane pośród komórek nowotworowych + liczne mitozy)

Ziarniniak grzybiasty

Złośliwy rozrost obwodowych limfocytów T CD4+ zasiedlających skórę. Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym chłoniakiem skóry, stąd często się go określa „skórnym chłoniakiem z komórek T”.

Lokalizacja

Skóra, a w zaawansowanych przypadkach: węzły chłonne i narządy wewnętrzne

Morfologia, przebieg i rokowanie

Ziarniniak grzybiasty przebiega w następujących fazach:

- I. Faza wstępna z rozwojem nieswoistego rumienia – posiada dobre rokowanie
- II. Faza naciekowa – naciek naskórka i górnych warstw skóry przez nowotworowe limfocyty T, które cechują się charakterystycznym pofałdowanym jądrem (ogniska nacieku tworzą tzw. **ropnie Pautiera**)
- III. Faza guzowata – razem z fazą naciekową posiada gorsze rokowanie (przeżycie 1-3 lat)

Zespół Sezary'ego

Niektórzy uważają go za ciężką odmianę ziarniniaka grzybiastego, a inni – za pierwotnego chłoniaka typu T. Posiada nieco odmienny przebieg kliniczny od ziarniniaka grzybiastego:

- ✓ **Zmiany skórne** objawiają się uogólnioną erytrodermią (obraz **czerwonego człowieka**) z nadmiernym złuszczaniem naskórka i **śniadem skóry**.
- ✓ **Odczyn białaczkowy** – pojawienie się we krwi nowotworowych limfocytów T (tzw. **komórki Sezary'ego**). Przyjmuj się, że odczyn białaczkowy jest rozpoznawany, gdy liczba komórek Sezary'ego przekracza 10%.

Ziarniniak grzybiasty oraz zespół Sezary'ego wspólnie cechują się wyraźnym **powiększeniem węzłów chłonnych**.

23. Patologia węzłów chłonnych

Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa / HL)

Grupa nowotworów limfoidalnych charakteryzująca się klonalnym rozrostem tzw. **komórek Reed-Sternberga (RS)** oraz **komórek Hodgkina** w nienowotworowym podścielisku (głównie komórki nacieku zapalnego – limfocyty, histiocyty, plazmocyty, neutrofile i eozynofile). Molekularnie chłoniaki te wywodzą się z **komórek B ośrodków rozmnażania**. Bardzo rzadko lokalizują się pozawęzlowo.

Etiologia

Jest nieznana. Przypuszcza się, że dużą rolę w jego rozwoju odgrywa zakażenie **wirusem EBV**. Dodatkowo komórki nowotworowe w niekontrolowany sposób produkują cytokiny i czynniki wzrostowe, które są odpowiedzialne za obraz morfologiczny i objawy kliniczne choroby.

- **Cytokiny: IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9**
Odpowiadają za reaktywną limfocytoszę i eozynofilię, proliferację fibroblastów oraz niektóre objawy kliniczne, np. gorączkę
- **Czynniki wzrostu: GM-CSF, G-CSF, M-CSF**
Stymulują proliferację granulocytów i komórek pochodzenia monocytarnego
- **TNF α i β** (czynnik martwicy guza)
Przyspieszają katabolizm i odpowiadają za ubytek masy ciała
- **TGF β** (czynnik transformujący wzrostu)
Odpowiada m.in. za włóknienie

Klasyfikacja

Obraz nacieku wraz z obrazem komórek nowotworowych (RS i komórki Hodgkina) i rodzajem włóknienia decydują o określonym typie HL. Wyróżniamy HL:

- **klasyczne** – o wspólnych cechach morfologicznych i immunofenotypowych RS
- **nieklasyczny** – posiada odmienne cechy RS, tj. ekspresję limfocytów B ośrodków rozmnażania

Typ HL	Podtyp / postać HL	Immunofenotyp		Typ RS
Klasyczny	Stwardnienie guzowate (NSHL)	CD30+ CD45- OCT2- BOB1-	CD15+ CD20 -/+ CD79a -/+ PAX5+	Lakunarne
	Mieszanokomórkowy (MCHL)			Klasyczne
	Bogata w limfocyty (LRHL)			Klasyczne
	Z zanikiem limfocytów (LDHL)			Polimorficzne
Nieklasyczny	HL guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL)	CD30- CD45+ OCT2+ BOB1+	CD15- CD20+ CD79a+ bcl6+	“Popcorn”

Morfologia komórek Reed-Sternebrga (RS)

Komórki RS stanowią pochodne limfocytów. Do ich typowych cech morfologicznych zaliczamy:

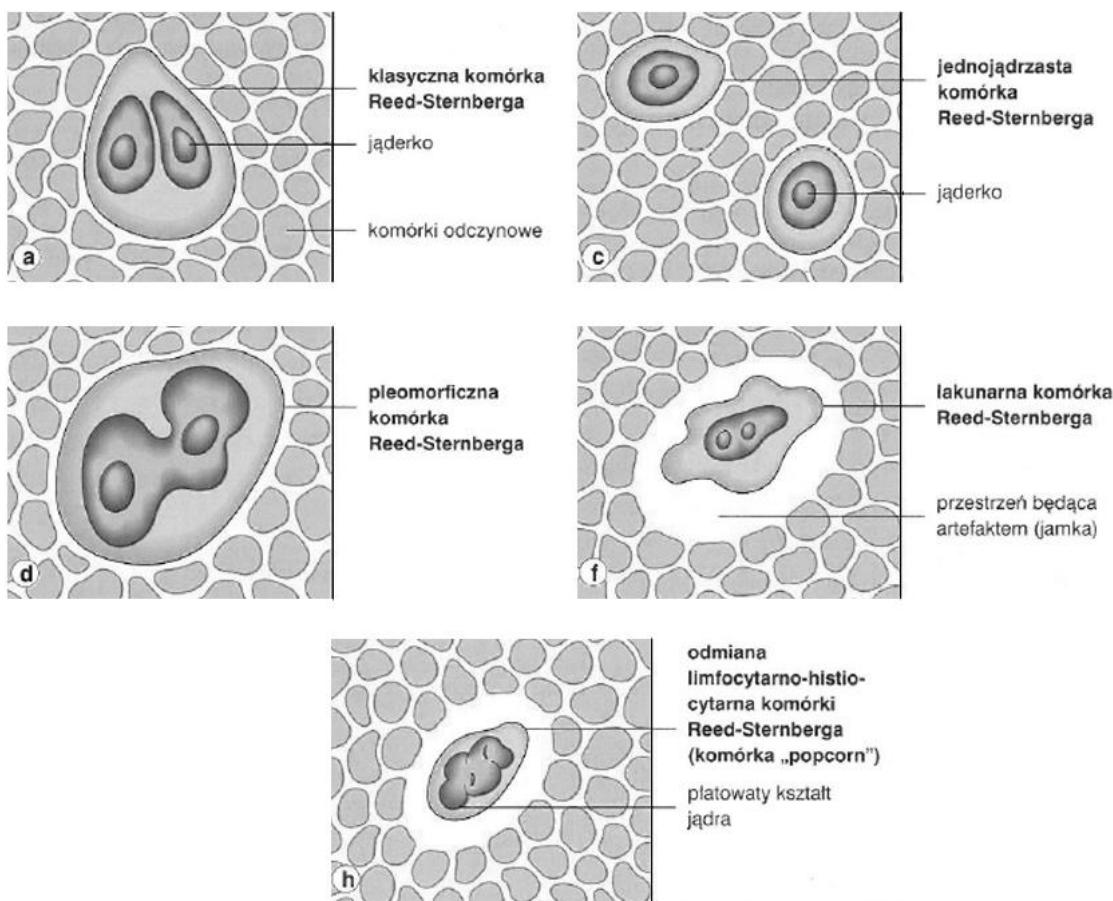
- ✓ **Bardzo duży rozmiar**
- ✓ **Jądro komórkowe** – olbrzymie, wielopłatowe (tzw. **jądra podwójne, „lustrzane”**)
- ✓ **Jąderka** – wyraźne, otoczone jasnym halo (obraz siewego oka)
- ✓ **Cytoplazma** – obfita, zwykle lekko kwasochłonna

Komórki nowotworowe RS stanowią zwykle **mniej niż 1% utkania chłoniaka Hodgkina**. W obrazie HL **dominują komórki nienowotworowe** (limfocyty, histiocyty, plazmocyty, neutrofile, eozynofile, fibroblasty).

23. Patologia węzłów chłonnych

W poszczególnych postaciach HL, komórki RS są zróżnicowane immunofenotypowo oraz morfologicznie:

- **Zróżnicowanie immunofenotypowe**
 - postaci **klasyczne HL** cechują się komórkami RS o ekspresji antygenów **CD30+** i **CD15+**
 - postaci **nieklasyczne HL**, natomiast immunofenotypem komórek B (antygen **CD20+**)
- **Zróżnicowanie morfologiczne** – ze względu na wygląd wyróżniamy komórki RS:
 - klasyczne
 - jednojądrowe (komórka Hodgkina)
 - typu „popcorn”
 - lakunarne
 - pleomorficzne
 - zmumifikowane



Opis poszczególnych typów HL

Stwardnienie guzowate (NS)

- **Epidemiologia:** najczęstsza postać HL (55-75%), występuje najczęściej u dzieci i młodych kobiet (wedle wykładu); jednakowo często u obu płci (wedle Robbinsa)
- **Lokalizacja:** dolne węzły szyjne, nadobojczykowe i śródpiersiowe
- **Mikroskopowo:**
 - **Węzeł chłonny** podzielony pasmami tkanki łącznej na szereg guzków
 - **Komórki RS typu lakunarnego** – są one duże, mają pojedyncze i wielopłatowe jądro, liczne i małe jąderka oraz bladą cytoplazmę. W preparatach po utrwalaniu formaliną cytoplazma często obkurcza się dając obraz pustej przestrzeni wokół jądra (lakuny)
 - Dominujący **naciek** z limfocytów, eozynofilów, histiocytów i komórek lakunarnych
- **Rokowanie:** bardzo dobre (5-letnie przeżycie 80%)

23. Patologia węzłów chłonnych

Postać mieszanokomórkowa (MC)

- Epidemiologia: drugi co do częstości HL (25% przypadków), przeważnie u mężczyzn >50 r.ż.
- Lokalizacja: węzły chłonne, oszczędzając śródpiersie
- Mikroskopowo:
 - Całkowite lub częściowe zatarcie struktury węzła chłonnego przez naciek chłoniaka
 - Komórki RS **klasyczne (typowe)** leżące w otoczeniu mieszanych nacieków zapalnych, w skład których wchodzą limfocyty, eozynofile i makrofagi
- Przebieg: przeważnie bywa to choroba rozległa i objawy ogólne towarzyszą jej częściej niż NS

Bogaty w limfocyty klasyczny HL (LR)

- Epidemiologia: 5-6% HL, średni wiek występowania 43 lata
- Mikroskopowo:
 - Budowa rozlana
 - Komórki RS **klasyczne (typowe)**
 - „tło” składa się głównie z limfocytów
- Rokowanie: przeżycie 5-letnie 80%

Postać z zanikiem limfocytów (LD)

- Epidemiologia: około 5% HL, występuje głównie u osób chorych na HIV, średnia wieku 51 lat
- Mikroskopowo:
 - Komórki RS **polimorficzne**, o dziwacznych kształtach i atypowych figurach podziału
 - W „tle” zanik limfocytów
- Rokowanie: **najgorszej ze wszystkich HL** (80% umiera w przeciągu 3 lat), bardzo zaawansowany klinicznie chłoniak, z objawami ogólnymi, często nacieka szpik

Typ guzkowy z przewagą limfocytów (NLP) – HL nieklasyczny

- Epidemiologia: dzieci i ludzie młodzi (średni wieku 35 lat), stanowi 4-5% HL
- Mikroskopowo:
 - Komórki RS **typu popcorn** (tzw. komórki limfohistiocytarne), ich jądra przypominają prażoną kukurydzę. Niekiedy pojedyncze komórki RS typowe.
 - Zrąb zbudowany z dużych guzków, złożonych ze spoczynkowych limfocytów B oraz makrofagów. Nieliczne nacieki z eozynofilii, neutrofilii i plazmocytów
- Rokowanie: **najlepsze ze wszystkich chłoniaków** (98% przeżycie 5-letnie), przebieg powolny i wieloletni, daje liczne wznowy, które dobrze reagują na leczenie i nie wpływają na pogorszenie rokowania, może ulegać transformacji w inne nieziarnicze chłoniaki B-komórkowe

Cecha	Chłoniak
Najlepiej rokujący	HL guzkowy z przewagą limfocytów (nieklasyczny)
Najgorzej rokujący	HL z zanikiem limfocytów
Najczęściej występujący	HL stwardnienie guzowe
Częstszy u kobiet i dzieci	HL stwardnienie guzowe
Związany z zakażeniem HIV	HL z zanikiem limfocytów

Zapamiętaj o chłoniaku Hodgkina!

1. Aby go rozpoznać musisz znaleźć komórki RS
2. Kk. nowotworowe stanowią tylko 1% utkania nowotworu, główną składową jest naciek zapalny
3. Klasyczne HL wykazują ekspresję CD30 i CD15, zaś nieklasyczne HL CD typowe dla limfocytów B

23. Patologia węzłów chłonnych

Przebieg kliniczny HL

HL stanowią 2-3% nowotworów złośliwych oraz 10-40% nowotworów układu chłonnego. Częściej występują u mężczyzn (2:1) oraz wykazują charakterystyczne dwa szczyty wiekowe zachorowań:

- ✓ **pomiędzy 15 a 30 rokiem życia,**
- ✓ **po 50 roku życia.**

Najczęściej lokalizują się w obrębie jednej grupy węzłów chłonnych, rzadko występują poza nimi. **Szerzą się na sąsiednie węzły chłonne w przewidywalnej kolejności**. Do ich objawów zaliczamy:

- niebolesne powiększenie węzłów chłonnych
- objawy ogólne: gorączka, spadek masy ciała, świad skóry, niedokrwistość
- bolesność węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu – typowy objaw HL

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia oraz radioterapia (ta druga tylko w ciężkich przypadkach).

Rokowanie jest **bardzo dobre**. Powikłaniem u ozdrowieńców leczonych chemią i radioterapią jest podwyższone ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, np. raka płuca, czerniaka złośliwego oraz raka piersi.

Porównanie kliniczne NHL i HL

NHL	HL
Przeważnie zajmują kilka grup węzłów obwodowych	Przeważnie zajmują jedną grupę węzłów
Szerzą się w sposób nieprzewidywalny	Szerzą się na sąsiednie węzły w przewidywalnej kolejności
Często zajmują węzły chłonne krezkowe oraz pierścień Waldeyera	Rzadko zajmują węzły chłonne krezkowe oraz pierścień Waldeyera
Często lokalizują się pozawęzłowo	Rzadko lokalizują się pozawęzłowo

23. Patologia węzłów chłonnych

NA SZYBKO PRZED KOLOSEM – „PODSTAWOWE PORÓWNANIE CHŁONIAKÓW”

Cecha	Chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki niehodgkinowskie)	Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
Skrót	NHL (<i>non-Hodgkin lymphoma</i>)	HL (<i>Hodgkin lymphoma</i>)
Patogeneza	Monoklonalna proliferacja limfocytów T, B lub (rzadko) NK	Nowotworowa proliferacja atypowych komórek limfoidalnych (komórki Reed-Sternberga)
Przykładowe czynniki ryzyka	HTLV-1 – białaczka dorosłych z kom. T EBV – chłoniak Burkitta, rak nosogardła HHV-8, HIV, HCV, CMV – pierwotny chłoniak wysiękowy <i>H. pylori</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> – MALToma	EBV Wiek – podwójny „peak” zachorowalności (20-30 oraz >50 lat)
Morfologia	Zróżnicowana	Obecne nowotworowe kk. Reed-Sternberga, główną składową utkania HL jest odczyn zapalny, a nie komórki nowotworowe
Zajęte węzły chłonne	NHL zajmują kilka grup węzłów chłonnych. Często węzły krezkowe i pierścień Waldeyera.	HL zajmują jedną grupę węzłów chłonnych. Rzadko węzły krezkowe i pierścień Waldeyera.
Rozsiew	Szerzą się w sposób nieprzewidywalny, często pozawęzłowo (śledziona, wątroba i szpik)	Szerzą się w sposób przewidywalny na sąsiednie węzły, rzadko pozawęzłowo
Podtypy oraz immunofenotyp (markery dla NHL patrz tabela poniżej)	Chłoniaki B-komórkowe 1. Przewlekła białaczka limfocytowa (indolentny) 2. Chłoniak grudkowy (indolentny) 3. Chłoniak z kk. płaszczem (indolentny) 4. Chłoniak MALT (indolentny) 5. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (najczęstszy NHL dorosłych, średnio agresywny) 6. Chłoniak Burkitta (bardzo agresywny) Chłoniaki T-komórkowe: 1. Ziarniniak grzybiasty / Zespół Sezary'ego	Klasyczny HL (CD30+, CD15+, CD20-/+): 1. Stwardnienie guzkowe (najczęstszy HL, ♀ i dzieci, RS lukanarne) 2. Postać mieszana (RS klasyczne) 3. Postać bogata w limfocyty (RS klasyczne) 4. Postać z zanikiem limfocytów (najgorsze rokowanie, RS polimorficzne) Nieklasyczny HL (CD30-, CD15-, CD20+): 1. Postać guzkowa z przewagą limfocytów (najlepsze rokowanie, RS typu „popcorn”)
Objawy	Niebolesne powiększenie węzłów chłonnych, węzły są sprężyste i w miarę postępu choroby tworzą pakiety (czasem bolesność węzłów po spożyciu alkoholu), zmęczenie, osłabienie, gorączka >38°C, nocne poty, spadek masy ciała o 10% w przeciągu 6 miesięcy. W chłoniakach T komórkowych świad.	
Leczenie	Układowe	Miejscowe
Czynniki rokownicze	Charakter komórek (nie lokalizacja nowotworu), wiek (>60 lat), stan sprawności, liczba lokalizacji pozawęzłowych, zaawansowanie kliniczne w skali Ann Arbor, stężenie LDH w surowicy krwi	

Immunofenotyp i predyspozycje genetyczne chłoniaków nieziarnicznych (NHL)

Typ NHL	Markery	Genetyka
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	CD20, CD79a, CD5, CD19, CD23	Trisomia 12, delekcje 11, 13, 17
Chłoniak grudkowy (FL)	CD20, CD79a, CD10, bcl-2, bcl-6	Translokacja – t(14;18)
Chłoniak z komórek płaszczu (MCL)	CD20, CD79a, CD5, cykлина D1	t(11;14)
Chłoniak MALT	CD20, CD79a	t(11;18)
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	CD20, CD79a	Rearanżacja genu <i>BCL6</i> , t(14;18)
Chłoniak Burkitta	CD20, CD79a, bcl-6, Ki-67 = 100%	Translokacja genu <i>MYC</i> – t(8;14)
Ziarniniak grzybiasty / Zespół Sezary'ego	CD3, CD4, CD5	–

23.5 Powiększenie śledziony (splenomegalia)

Stanowi wzrost rozmiarów śledziony wtórnie do chorób układowych.

Przyczyny

Niżej podano wykaz procesów powodujących powiększenie śledziony w zależności od najczęściej osiąganej wagi narządu.

A. Masywne powiększenie śledziony (waga powyżej 1000g)

- Przewlekłe procesy mieloproliferacyjne (przewlekła białaczka szpikowa, metaplasja szpikowa z mielofibrozą)
- Przewlekła białaczka limfatyczna i białaczka wlochatokomórkowa
- Chłoniaki
- Malaria (zimnica)
- Choroba Gauchera
- Pierwotne nowotwory śledziony (rzadko)

B. Umiarkowane powiększenie śledziony (waga 500–1000g)

- Przewlekły zastój krwi (nadciśnienie wrotne, niedrożność żyły śledzionowej)
- Ostre białaczki (objaw nie zawsze występuje)
- Dziedziczna sferocytoza
- *Thalassemia major*
- Niedokrwistość hemolityczna na tle autoimmunologicznym
- Skrobiawica
- Choroba Niemann-Picka
- Przewlekłe stany zapalne śledziony (zwłaszcza w przebiegu bakteryjnego *endocarditis*)
- Gruźlica, sarkoidoza, dur brzuszny
- Przerzuty raka lub mięsaka

C. Nieznaczne powiększenie śledziony (350–500g)

- Ostre zapalenie śledziony
- Ostre przekrwienie śledziony
- Mononukleoza zakaźna
- Rozmaite choroby przebiegające z wysoką gorączką (posocznica, SLE, stany zapalne jamy brzusznej)

Obraz kliniczny

- Splenomegalia – powiększenie rozmiarów śledziony, bez wzmożonej jego aktywności
- Hepatosplenomegalia – powiększenie rozmiarów śledziony oraz wątroby
- Hipersplenizm – może towarzyszyć splenomegalii. Polega na zwiększeniu aktywności śledziony, czyli na nadmiernym niszczeniu krvinek. W obrazie klinicznym najczęściej występują:
 - **trombocytopenia** – płytki krwi są najbardziej podatne na niszczenie w śledzionie
 - **leukopenia**
 - **niedokrwistość**

23.6 Grasiczaki

Stanowią nowotwory z nablonka grasicy. Na podstawie kryteriów cytologicznych i biologicznych wyróżniono różne podtypy grasiczaków. Powszechnie stosowana jest następująca klasyfikacja:

- **grasiczak łagodny** (60-70% przypadków) – otoczony torebką łącznotkankową, cytologicznie i biologicznie bez cech złośliwości
- **grasiczak złośliwy**
 - **typu I** (20-25%) – cytologicznie łagodny, lecz zdolny do miejscowego naciekania
 - **typu II** (5%) – zwany rakiem grasicy, cytologicznie i biologicznie złośliwy

Morfologia

Makroskopowo

Zbite, zrazowane masy o szarobiaławym zabarwieniu i średnicy 15-20 cm. Przeważnie odnosi się wrażanie, że mają torebkę, ale w 25% przypadków nowotwór przerasta ją i wnika do tkanek otaczających.

Mikroskopowo

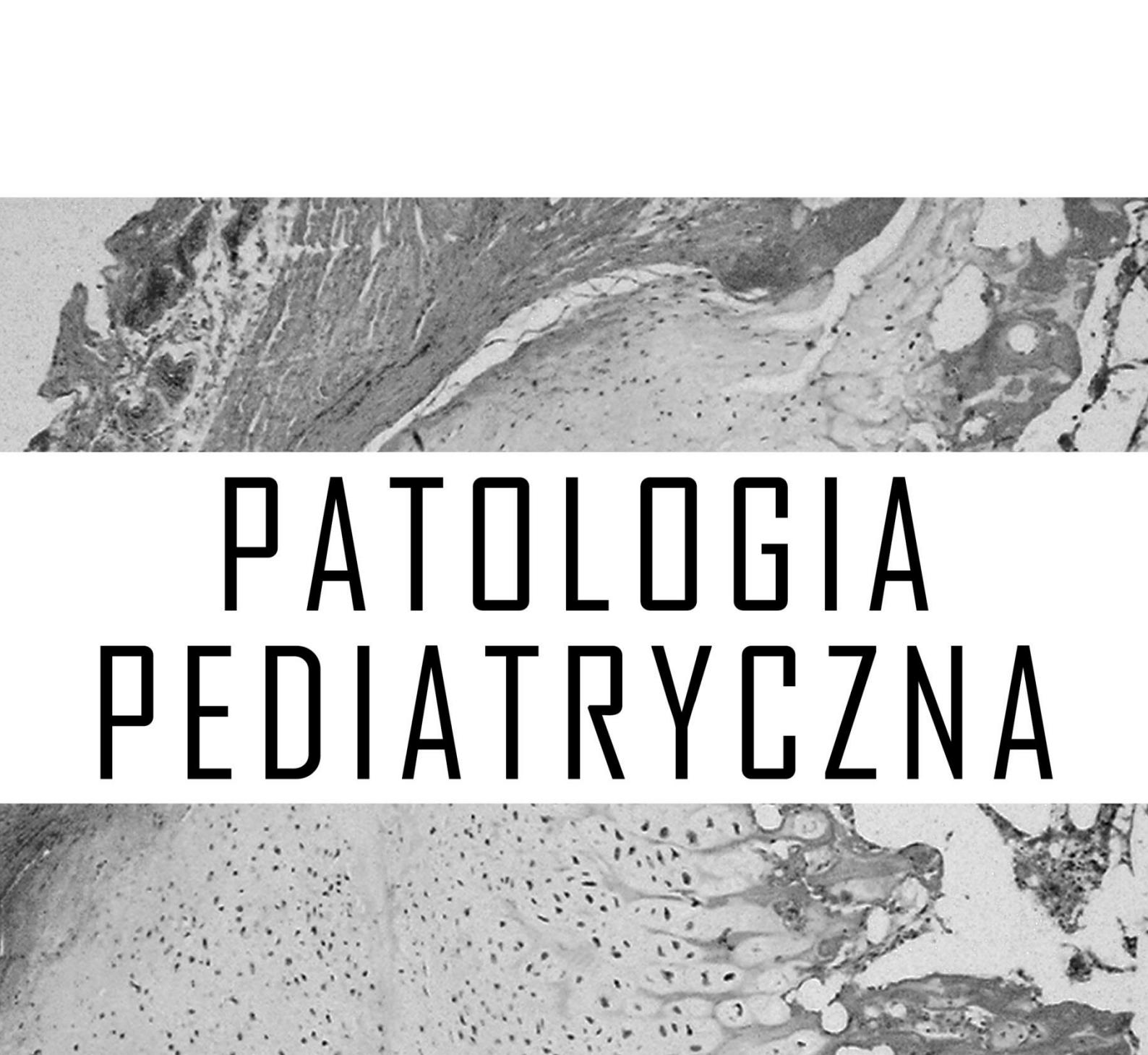
Wszystkie grasiczaki zbudowane są z mieszaniny komórek nablonka i niedojrzałych tymocytów.

- **Łagodne grasiczaki** – występują w dwóch postaciach:
 - Postać rdzenna – pola nablonkowe przypominają utkanie części rdzennej grasicy, komórki są często wydłużone i wrzecionowate.
 - Postać mieszana – komórki nablonkowe bardziej zaokrąglone, przypominają składniki prawidłowej kory grasicy.
- **Grasiczaki złośliwe typu I** – złośliwe elementy nablonkowe i odczynowe limfocyty występują w różnych proporcjach. Nabłonek należy do typu korowego, jego komórki zawierają dużo cytoplazmy, okrągłe pęcherzykowate jądra i często tworzą palisadowe układy wokół naczyń. Zdarzają się także wrzecionowate komórki nablonkowe. Podstawową cechą wyróżniającą te postać grasiczaka jest naciekanie torebki i tkanek otaczających.
- **Rak grasicy** – stanowią mięsiste masy, które wyraźnie naciekają otoczenie i dają przerzuty (najczęściej do płuc). Wyróżniamy:
 - **Raki płaskonablonkowe** – najczęściej
 - **Raki anaplastyczne** z nablonka typu korowego (forma podobna do *lymphoepithelioma*). Ogniska nablonka rakowego zawierają nacieki z nienowotworowych tymocytów. Raki tego typu mogą wykazywać związek z genem EBV.

Przebieg kliniczny

Grasiczaki występują rzadko. Mogą powstawać w różnym okresie życia, ale przeważnie rozwijają się u osób w wieku średnim.

- 30% grasiczaków nie powoduje żadnych objawów klinicznych
- 30-40% wywołuje objawy miejscowe, np.: duszność, kaszel i zespół żyły głównej górnej
- 30-40% chorych posiada objawy układowe, np.:
 - **miasthenia gravis (męczliwość mięśni)** – najczęściej, usunięcie grasiczaka zmniejsza zaburzenia mięśniowo-neurologiczne
 - hipogammaglobulinemia
 - układowy toczeń rumieniowaty (SLE)
 - wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa
 - raki o różnej lokalizacji pierwotnej



PATOLOGIA PEDIATRYCZNA

SŁOWNICZEK

CHOROBY WIEKU DZIECIĘCEGO		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Morbus hereditarius	hereditary disease	choroba dziedziczna
Morbus familiaris	familial disease	choroba występująca rodzinie
Morbus congenitus (m. connatalis)	congenital disease	choroba wrodzona
Morbus acquisitus	acquired disease	choroba nabыта
Syndroma Marfan (dystrophia mesodermalis congenita)	Marfan syndrome	zespół Marfana
Arachnodactylia	arachnodactyly	arachnodaktylia (pajakowatość palców)
(Sub)luxatio lentis (ectopia lentis, dislocatio lentis)	lens (sub)luxation (lens dislocation, ectopia lentis)	zwichnięcie (przemieszczenie) soczewki
Pectus excavatum (pectus infundibuliforme)	pectus exacavatum (sunken chest, funnel chest, cobbler's chest)	klatka piersiowa zapadnięta (klatka piersiowa lejkowata)
Pectus gallinaceum (pectus carinatum)	pectus carinatum (pigeon chest, chicken chest)	klatka piersiowa kurza
Degeneratio cystica tunicae mediae aortae (medionecrosis aortae)	cystic medial degeneration of the aorta (cystic medionecrosis of the aorta)	zwyrodnienie „torbielowe” błony środkowej aorty (martwica błony śr. aorty)
Haematoma intramurale (“aneurysma dissecans”) aortae	intramural hematoma of the aorta (dissecting hematoma of the aorta, aortic dissection)	krwiak śródścienny („tętniak rozwarstwiający”) aorty
Syndromata Ehlers-Danlos	Ehlers-Danlos syndromes	zespoły Ehlersa-Danlosa
Neurofibromatosis typus 1 (morbus von Recklinghausen)	neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease)	nerwiakowłóknikowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)
Hypercholesterolaemia familiaris	familial hypercholesterolemia	hipercholesterolemia rodzinna
Xanthelasmata (palpebrarum)	xanthelasmata (palpebrarum)	kępki żółte powiek
Xanthoma tendinosum	tendinous xanthoma (tendon xanthoma)	żółtak ścięgna
Morbus polycysticus (degeneratio polycystica) renum (typus adultus/typus infantilis)	adult (autosomal dominant)/childhood (autosomal recessive) polycystic kidney disease	torbielowatość (choroba wielotorbielowa) nerek (typu dorosłych/typu dziecięcego)
Mucoviscidosis	cystic fibrosis (mucoviscidosis)	mukowiscydoza
Morbus fibroso-cysticus (fibrosis cystica) pancreatic	cystic fibrosis of the pancreas (fibrocystic disease of the pancreas)	choroba włóknisto-torbielowa (zwłoknienie torbielowe) trzustki
Ileus meconialis	meconium ileus	smółkowa niedrożność jelit
Bronchitis chronica	chronic bronchitis	przewlekłe zapalenie oskrzeli
Bronchiectases	bronchiectases	rozstrzenia oskrzeli
Abscessus pulmonis	abscess of the lung	ropień płuca
Cirrhosis hepatis biliaris secundaria	secondary biliary cirrhosis	marskość wątroby żółciowa wtórna
Retinitis pigmentosa (retinopathia pigmentosa)	retinitis pigmentosa	barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
Phenyloketonuria	phenylketonuria	fenyloketonuria
Galactosaemia	galactosemia	galaktozemja
Thesaurismoses	(lysosomal) storage diseases	choroby spichrzeniowe

24. Patologia pediatryczna

Mucopolysaccharidoses	mucopolysaccharidoses	mukopolisacharydozy
Mucopolysaccharidosis typus I (syndroma Hurler, gargoilismus)	mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome, gargoilism)	mukopolisacharydoza typu I (zespół Hurler, gargoilizm - „maszkarowatość”)
M. typus II (s. Hunter)	mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)	m. typu II (zespół Huntera)
Sphingolipidoses	sphingolipidoses	sfingolipidozy
Gangliosidosis GM2	GM2 gangliosidosis	gangliozydoza GM2
Morbus Tay-Sachs	Tay-Sachs disease	choroba Taya-Sachsa
Morbus Niemann-Pick (sphingomyelinosis)	Niemann-Pick disease (sphingomyelinosis)	choroba Niemanna-Picka (sfingomieliniza)
Morbus Gaucher	Gaucher disease	choroba Gauchera
Glycogenoses	glycogen storage diseases (glycogenoses)	choroby związane ze spichrzaniem glikogenu (glikogenozy)
G. typus hepaticus	glycogenoses, hepatic type	typ wątrobowy glikogenoz
G. typus I (morbus von Gierke)	glycogenesis type I (von Gierke disease)	glikogenoza typu I (choroba von Gierkego)
Hepatomegalia	hepatomegaly	powiększenie wątroby
Degeneratio glycogenica cellularum hepaticarum	glycogen degeneration of hepatocytes	zwydrodnenie glikogenowe hepatocytów
Renomegalia	renomegaly	powiększenie nerek
Degeneratio glycogenica epithelii tubulorum renalium	glycogen degeneration of renal tubular epithelium	zwydrodnenie glikogenowe nabłonka kanalików nerkowych
Glycogenosis typus II (morbus Pompe, glycogenosis generalisata, glycogenosis cardiaca)	glycogenosis type II (Pompe disease, generalized glycogenosis, cardiac glycogenosis)	glikogenoza typu II (choroba Pompego, glikogenoza uogólniona, glikogenoza sercowa)
Cardiomegalia	Cardiomegaly	powiększenie serca
Degeneratio glycogenica myocardii	glycogen degeneration of cardiomyocytes	zwydrodnenie glikogenowe mięśnia sercowego
Glycogenoses typus myopathicus	glycogenoses, myopathic type	typ miopatyczny glikogenoz
Glycogenosis typus V (morbus McArdle)	glycogenosis type V (McArdle disease)	glikogenoza typu V (choroba McArdle'a)
Degeneratio glycogenica muscularum skeleti	glycogen degeneration of skeletal muscles	zwydrodnenie glikogenowe mięśni szkieletowych
Syndroma Down (trisomia 21)	Down syndrome (trisomy 21)	zespół Downa
Epicanthus	epicanthus (epicanthic fold)	zmarszczka nakątna oka
Sulcus simicus	simian crease	bruzda „małpia”
Syndroma Edwards (trisomia 18)	Edwards syndrome (trisomy 18)	zespół Edwardsa
Syndroma Patau (trisomia 13)	Patau syndrome (trisomy 13)	zespół Pataua
Holoprosencephalia	holoprosencephaly	niepełny podział lub brak podziału przodomózgowia
Cyclopia	cyclopia	jednoocze
Syndroma microdeletionis 22q11.2	22q11.2 microdeletion syndrome	zespół mikrodelekcji 22q11.2
Syndroma DiGeorge	DiGeorge syndrome	zespół DiGeorge'a

24. Patologia pediatryczna

Syndroma velocardiofaciale	velocardiofacial syndrome	zespół podniebienno-sercowo-twarzowy
Syndroma Klinefelter	Klinefelter syndrome	zespół Klinefeltera
Atrophia testium	testicular atrophy	zanik jąder
Gynaecomastia	gynecomastia	powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn
Syndroma Turner	Turner syndrome	zespół Turnera
Dysgenesis gonadum	gonadal dysgenesis	dyzgenezja gonad
Pterygium colli	webbed neck (pterygium colli)	szyja płetwiasta
Lymphangioma cysticum (hygroma cysticum)	cystic lymphangioma (cystic hygroma)	naczyniak limfatyczny torbielowaty (wodniak torbielowaty)
Syndroma chromosomatis X fragilis	fragile X syndrome	zespół łamliwego chromosomu X
Chorea chronica hereditaria progressiva (chorea maior)	Huntington disease (Huntington chorea)	choroba Huntingtona (pląsawica Huntingtona)
Dystrophiae musculares	muscular dystrophies	dystrofie mięśniowe
Dystrophia m. Duchenne	Duchenne muscular dystrophy	dystrofia m. Duchenne'a
Dystrophia muscularis Becker	Becker muscular dystrophy	dystrofia mięśniowa Beckera
Dystrophia myotonica	myotonic dystrophy	dystrofia miotoniczna
Haemophilia	hemophilia	hemofilia (krwawiączka)
Spherocytosis congenita (anaemia [micro]spherocytica congenita)	hereditary spherocytosis (hereditary spherocytic anemia)	sferocytoza wrodzona (niedokrwistość sferocytowa wrodzona)
Anaemia drepanocytica	sickle cell anemia	niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Thalassaemiae	thalassemias	talasemie
Immunodeficientia composita gravis	severe combined immunodeficiency	ciężki złożony niedobór odporności
Vitium congenitum	congenital defect (c. anomaly, c. disorder)	wada wrodzona
Malformatio	malformation	malformacja (w. wrodzona spowodowana pierwotnym zaburzeniem rozwoju)
Agenesia (agenesis)	agenesis	agenezja (brak narządu spowodowany brakiem zawiązka)
Aplasia	aplasia	aplazja (nierozwinięcie się zawiązka)
Hypoplasia	hypoplasia	hipoplazja (niedorozwój narządu)
Atresia	atresia	wrodzona niedrożność narządu rurowego lub przewodu
Polydactyla	polydactyly	obecność palca lub palców dodatkowych
Syndactyla	syndactyly	zrost palców
Cheiloschisis (labium leporinum)	cheiloschisis (cleft lip)	szczelina (rozszczepienie) wargi górnej ("warga zajęcza")
Palatoschisis	palatoschisis (cleft palate)	szczelina (rozszczepienie) podniebienia
Cheilopalatoschisis	cheilopalatoschisis (cleft lip and palate)	szczelina (rozszczepienie) podniebienia i wargi górnej
Dysruptio	disruption	dysrupcja (przerwanie, wada wrodzona spowodowana wtórnym uszkodzeniem struktury, która wcześniej rozwijała się prawidłowo)

24. Patologia pediatryczna

Taeniae amnioticae	amniotic bands	pasma owodniowe (taśmy owodniowe)
Deformatio	deformation	deformacja (w. wrodzona spowodowana nieprawidłowym uciskiem na płód)
Sequentia vitiorum congenitorum	sequence of congenital defects	sekwenca wad wrodzonych (mnogie wady spowodowane zidentyfikowanym pojedynczym zaburzeniem rozwojowym)
Sequentia oligohydramnii (sequentia Potter, syndroma Potter)	oligohydramnios sequence (oligohydramnion sequence, Potter sequence, Potter syndrome)	sekwenca małowodzia (sekwenca Potter/zespół Potter)
Syndroma vitiorum congenitorum	malformation syndrome	zespół wad wrodzonych (typowe zestawienie wad, niebędących skutkiem zidentyfikowanego pojedynczego zaburzenia rozwojowego)
Infectio intrauterina	intrauterine infection	zakażenie wewnętrzmaciczne
Infectio perinatalis	perinatal infection	zakażenie okołoporodowe
Infectio intrauterina/ perinatalis ascendens (transcervicalis)	ascending intrauterine/ perinatal infection (transcervical infection)	zakażenie zewnętrzmaciczne/ okołoporodowe wstępujące (przez szyjkowe)
Chorioamnionitis	chorioamnionitis	zapalenie błon płodowych (zapalenie kosmówki i owodni)
Funisitis	funisitis	zapalenie pępowiny
Infectio intrauterina (perinatalis) transplacentalis	(intrauterine/perinatal) transplacental infection	zakażenie wewnętrzmaciczne (okołoporodowe) przezłożyskowe
Toxoplasmosis	toxoplasmosis	toksoplazmoza
Rubeola	rubella	różyczka
Cytomegalia	cytomegaly	cytomegalia
Herpes simplex congenitus	congenital herpes simplex	opryszczka wrodzona
Lues congenita	congenital syphilis	kiła wrodzona
Praematuritas	prematurity	wczesniactwo
Retardatio crescentiae intrauterina (hypotrophia fetus)	intrauterine growth retardation (IUGR) (fetal growth restriction)	wewnętrzmaciczne zahamowanie rozwoju
Syndroma insufficientiae respiratoriae neonatorum (syndroma membranarum hyalinicarum)	(infant) respiratory distress syndrome (IRDS, RDS) (neonatal respiratory distress syndrome, hyaline membrane disease)	zespół niewydolności oddechowej noworodków (zespół błon szklistych)
Fibrosis retroletalialis (fibroplasia retroletalialis, retinopathy praematurorum)	retroletal fibroplasia retinopathy of prematurity	zwłoknienie pozasoczewkowe (retinopatia wcześniaków)
Dysplasia bronchopulmonalis	bronchopulmonary dysplasia	dysplazja oskrzelowo-płucna
Enterocolitis necroticans	necrotizing enterocolitis	martwicze zapalenie jelit
Hepatitis neonatalis (idiopathic) (hepatitis gigantocellularis)	(idiopathic) neonatal hepatitis (giant cell hepatitis)	(idiopatyczne) zapalenie wątroby noworodków (olbrzymiomórkowe zapalenie wątroby)
Syndroma mortis subitae infantis	sudden infant death syndrome (SIDS)	zespół naglej śmierci niemowlęcia

24. Patologia pediatryczna

Morbus haemolyticus neonatorum	haemolytic disease of the newborn	choroba hemolityczna noworodków
Anaemia haemolytica neonatorum	hemolytic anemia of the newborn	niedokrwistość hemolityczna noworodków
Erythroblastosis fetalis	erythroblastosis fetalis	erytroblastoza płodowa
Foci haematopöetici extramedullares (hepatis,lienis, pulmonum etc.)	extramedullary hematopoiesis (in the liver, spleen, lungs etc.)	pozaszpikowe ogniska krwiotworzenia (w wątrobie, śledzionie, płucach itp.)
Icterus gravis neonatorum	severe neonatal jaundice	ciężka żółtaczka noworodków
Kernicterus	kernicterus	żółtaczka jader podkorowych mózgu
Hydrops fetalis	hydrops fetalis (fetal hydrops)	uogólniony obrzęk płodu
Dysembrioplasia (hamartia)	dysembrioplasia (hamartia)	nieprawidłowe zestawienie tkanek spowodowane zaburzeniami organogenezy
Hamartoma	hamartoma	hamartia w formie odgraniczonego guza lub nowotwór łagodny złożony z nieprawidłowo zestawionych tkanek
Heterotopia (choristia)	heterotopy (chorista)	obecność fragmentu tkanki lub narządu w nieprawidłowym miejscu na skutek przemieszczenia się fragmentu zawiązka
Choristoma	choriostoma	odpryskowiak (heterotopia w formie odgraniczonego guza)
Haemangioma	hemangioma	naczyniak krwionośny
Haemangioma capillare	capillary hemangioma	naczyniak krwionośny włośniczkowy
Haemangioma infantile (iuvenile)	infantile (capillary) h. (juvenile hemangioma)	naczyniak krwionośny włośniczkowy młodzieńczy (dziecięcy)
Haemangioma cavernosum	cavernous hemangioma	naczyniak krwionośny jamisty
Granuloma pyogenicum (g. teleangiectaticum, haemangioma capillare lobulare)	pyogenic granuloma	ziarniniak naczyniowy (z. naczyniasty, naczyniak krwionośny włośniczkowy zrazikowy)
Lymphangioma	lymphangioma	naczyniak limfatyczny
Lymphangioma capillare	capillary lymphangioma	naczyniak limfatyczny włośniczkowy
Lymphadenoma cavernosum	cavernous lymphangioma	naczyniak limfatyczny jamisty
Lymphangioma cysticum (hygroma cysticum)	cystic lymphangioma (cystic hygroma)	naczyniak limfatyczny torbielowy (wodniak torbielowy)
Leucaemia lymphoblastica (acuta)	acute lymphoblastic leukemia	(ostra) białaczka limfoblastyczna
Lymphoma Hodgkin	Hodgkin lymphoma	chłoniak Hodgkina
Teratoma	teratoma	potworniak
Teratoma maturum (adultum)	mature teratoma	potworniak dojrzały
Teratoma immaturum	immature teratoma	potworniak niedojrzały
T. regionis sacro-coccygealis	sacrococcygeal teratoma	p. okolicy krzyżowo-guzicznej
Tumor sinus endodermalis	yolk sac tumor	guz zatoki endodermalnej (guz pęcherzyka żółtkowego)

24. Patologia pediatryczna

Retinoblastoma	retinoblastoma	siatkówczak
Neuroblastoma	neuroblastoma	nerwiak zarodkowy
Ganglioneuroblastoma	ganglioneuroblastoma	nerwiak zarodkowy zwojowy
Ganglioneuroma	ganglioneuroma	zwojakonerwiak
Medulloblastoma	medulloblastoma	rdzeniak
Nephroblastoma (tumor Wilms)	Wilms tumor (nephroblastoma)	nerczak płodowy (nerczak zarodkowy, guz Wilmsa)
Hepatoblastoma	hepatoblastoma	wątrobiak płodowy
Rhabdomyosarcoma	rhabdomyosarcoma	mięśniakomięsak prązkowanokomórkowy
Rhabdomyosarcoma embryonale	embryonal rhabdomyosarcoma	m. prązkowanokomórkowy zarodkowy
Rhabdomyosarcoma (embryonale) botryoides (sarcoma botryoides)	botryoid (embryonal) rhabdomyosarcoma	mięśniakomięsak prązkowanokomórkowy (zarodkowy) groniasty (mięsak groniasty)
Rhabdomyosarcoma alveolare	alveolar rhabdomyosarcoma	m. prązkowanokomórkowy pęcherzykowy
Sarcoma Ewing	Ewing sarcoma	mięsak Ewinga
Osteosarcoma	osteosarcoma	kostniakomięsak
Osteochondroma (exostosis osteocartilaginea)	osteochondroma (osteocartilaginous exostosis)	kostniakochrzestniak (wyrośla chrzestno-kostna)
Osteochondromata multiplicita hereditaria (exostoses multiplices hereditariae)	hereditary multiple osteochondromas	dziedziczne mnogie kostniakochrzestniaki (dziedziczne mnogie wyrośla chrzestno-kostne)
Astrocytoma pilocyticum	pilocytic astrocytoma	gwiaździak włosowatokomórkowy
Ependymoma	ependymoma	wyściółczak
Carcinoma papillare glandulae thyroideae	papillary carcinoma of the thyroid gland	rak brodawkowaty tarczycy

24.1 Wady wrodzone

Wady wrodzone są defektami strukturalnymi stwierdzanymi najczęściej w chwili urodzenia dziecka, chociaż niektóre wady, m.in. serca i nerek ujawniają się klinicznie dopiero w późniejszych okresach życia. Mogą one powstawać wskutek zaburzeń wewnętrzmacicznych lub anomalii genetycznych.

Rodzaje wad wrodzonych

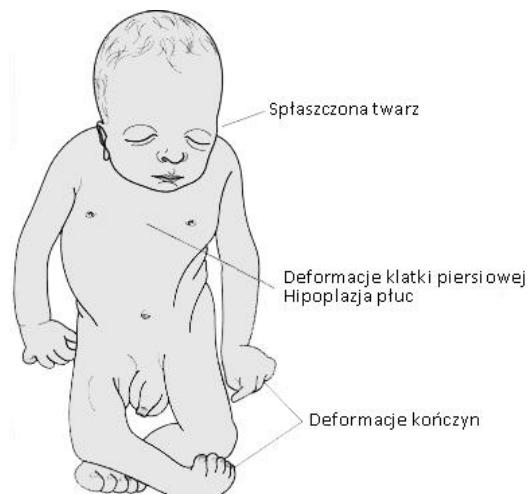
- **Malformacje** (wady rozwojowe) – pierwotne błędy morfogenezy, dochodzą w nich do wewnętrzpochodnego nieprawidłowego procesu rozwojowego. Zwykle są uwarunkowane wieloczynnikowo niż mutacją pojedynczego genu czy aberracją chromosomalną. Zaliczamy do nich wady i choroby narządów lub układów (np. serca).
- **Dysrupcje** (przerwania) – efekt wtórnego uszkodzenia narządu lub obszaru ciała. Powstaje wskutek zewnętrzpochodnych zaburzeń morfogenezy. Klasycznym przykładem przyczyn dysrupcji są **pasma owodniowe** powstałe na skutek pęknienia worka owodniowego, otaczające, uciskające lub zaczepiające o różne części ciała rozwijającego się płodu. Przerwanie może być też spowodowane czynnikami środowiskowymi. Zmiany te nie są dziedziczone.
- **Deformacje** – są przykładem zewnętrzpochodnych nieprawidłowości rozwoju. Podstawowym zaburzeniem odgrywającym rolę w patogenezie deformacji jest miejscowy lub uogólniony ucisk na rozwijający się płód (najczęściej wywierany przez macicę, przy intensywnym wzroście płodu oraz zmniejszeniu się ilości płynu owodniowego około 35-38 tygodnia ciąży). Do czynników ryzyka deformacji zaliczamy:
 - **Czynniki matczyne:** pierwsza ciąża, mały trzon macicy, wady rozwojowe (np. macica dwurożna), mięśniakowatość
 - **Czynniki płodowe:** ciąża mnoga, małowodzie, nieprawidłowe położenie płodu
- **Sekwencja** – mnogie nieprawidłowości rozwojowe, które są wtórnym rezultatem, pierwotnego, zidentyfikowanego zaburzenia organogenezy. Pierwotną przyczyną mogą być malformacja, deformacja lub dysrupcja. Przykładem tego typu zaburzeń jest **zespół Potter** (sekwencja Potter, sekwencja małowodzia).

Zespół Potter – zespół wad wrodzonych powstający wskutek małowodzia (zbyt małej ilości płynu owodniowego), które może być spowodowane przez różne czynniki:

- utratę płynu owodniowego wskutek pęknienia owodni,
- niewydolność macicznno-łożyskową związaną z nadciśnieniem tętniczym lub gestozą matki,
- wady układu moczowego płodu (np. agenezja nerek, artrezja moczowodów), bowiem mocz płodu po I trymestrze ciąży jest głównym składnikiem płynu owodniowego.

Zbyt mała ilość płynu owodniowego powoduje **nadmierny ucisk z zewnątrz** uniemożliwiający ruchy płodu. Skutkuje to wadami jego budowy:

- **deformacje kończyn:**
 - wady ułożenia stóp i rąk
 - zwichtnięcie stawów biodrowych
- **deformacje czaszki:**
 - spłaszczona twarz
- **zniekształcenia klatki piersiowej:**
 - hipoplazja płuc, co uniemożliwia dziecku przeżycie



24. Patologia pediatryczna

- **Zespół malformacyjny** – oznacza występowanie kilku współistniejących ze sobą wad, których podłożem nie da się wyjaśnić wpływem jednego określonego czynnika. Zespoły takie są najczęściej skutkiem jednego czynnika przyczynowego, wpływającego na wiele tkanek, np. infekcji wirusowej lub aberracji chromosomalnej.
- Uzupełnieniem powyższych definicji są pewne sformułowania wykorzystywane w opisie wad rozwojowych specyficznych narządów:
 - **agenezja** – całkowity brak narządu lub jego zawiązka
 - **aplazja** – brak rozwoju narządu
 - **hipoplazja** – niedostateczny rozwój narządu
 - **artrezja** – brak udrożnienia (wrodzone zarośnięcie) narządu trzewnego lub przewodu mającego fizjologicznie światło, np. jelito, drogi żółciowe, moczowód

Etiologia

Wady rozwojowe mogą być spowodowane:

1. Czynnikami genetycznymi

- Aberracje chromosomalne (10-15%) – nie są dziedziczne, błędy powstają w czasie gametogenezy
 - trisomia 21 – zespół Downa
 - trisomia 18 – zespół Edwardsa
 - trisomia 13 – zespół Pataua
 - genotyp 45,X0 – zespół Turnera
 - genotyp 47,XXY – zespół Klinefeltera itp.
- Choroby o dziedziczeniu typu mendlowskiego (2-10%) – najczęściej mutacje punktowe

2. Czynnikami środowiskowymi

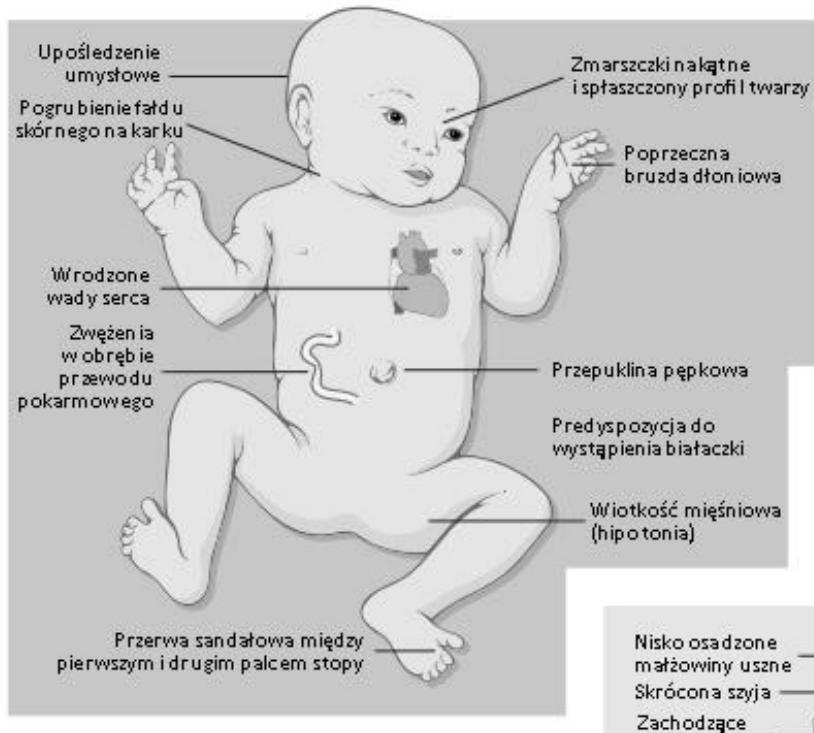
- Infekcje maczynie i przełożyskowe (2-3%) – zespół TORCH
 - Toksoplazmoza
 - Other (inne: HIV, HPV, parwowirus B19, kiła)
 - Różyczka
 - CMV
 - Herpes virus
- Choroby matki (6-8%)
 - Cukrzyca
 - Fenyloketonuria
 - Endokrynopatia
- Leki i środki chemiczne (1%)
 - Alkohol → FAS (płodowy zespół alkoholowy)
 - Palenie tytoniu
 - Antagoniści kwasu foliowego (np. metotreksat)
 - Androgeny
 - Fentyoina
 - Talidomid
 - Warfaryna
- Promieniowanie ionizujące (1%)

3. Wieloczynnikowe (20-25%)

4. Nieznanego pochodzenia (40-60%)

Zarodek jest najbardziej podatny na wpływ teratogenów w 3-9 tygodniu ciąży (wtedy dochodzi do różnicowania się zawiązków narządów pierwotnych z zarodkowej warstwy komórek).

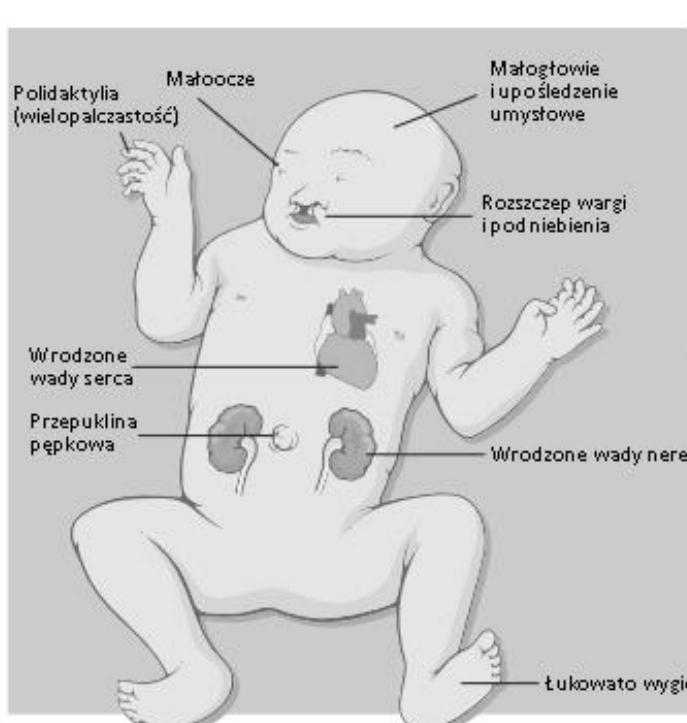
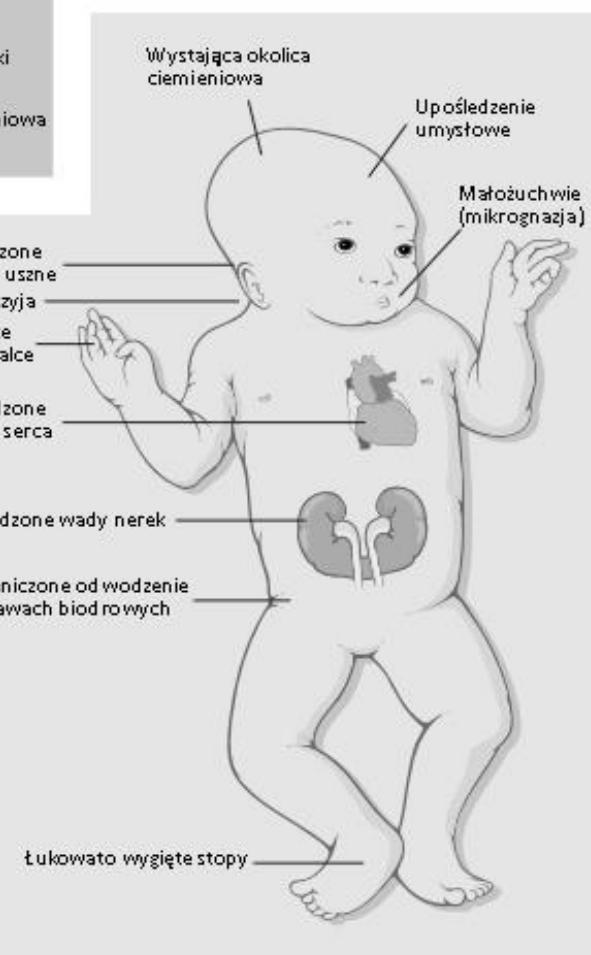
Obraz kliniczny przykładowych wad wrodzonych spowodowanych aberracjami chromosomalnymi przedstawiono poniżej.



TRISOMIA 21: ZESPÓŁ DOWNA

Częstość występowania:
1 na 700 żywych urodzeń

Kariotypy:
 Postać regularnej trisomii 21:
 $47,XX+21$; $47,XY+21$
 Forma translokacyjna:
 $46,XX,der(14;21)(q10;q10)+21$
 Kariotyp mozaikowy:
 $46,XX/47,XX+21$; $46,XY/47,XY+21$



TRISOMIA 13: ZESPÓŁ PATAUA

Częstość występowania:
1 na 15 000 żywych urodzeń

Kariotypy:
 Regularna trisomia 13:
 $47,XX+13$; $47,XY+13$
 Forma translokacyjna:
 $46,XX+13, der(13;14)(q10;q10)$
 $46,XY+13, der(13;14)(q10;q10)$
 Kariotyp mozaikowy:
 $46,XX/47,XX+13$; $46,XY/47,XY+13$

24.2 Wcześniactwo

Wcześniactwo jest drugą co do częstości (po wadach rozwojowych) przyczyną umieralności noworodków i jest definiowana jako zespół cech obserwowanych u dziecka urodzonego przed 37 tygodniem ciąży.

Przyczyny porodów przedwczesnych

- Wczesne pęknięcie błon płodowych
- Infekcje wewnętrzmaciczne prowadzące do zapalenia błon płodowych
- Wady strukturalne macicy i łożyska
- Ciążę mnogie
- Choroby matki

Zespoły chorobowe związane z wcześniactwem (powikłania)

Dzieci urodzone przedwcześnie charakteryzują wyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności w porównaniu do dzieci donoszonych. Niedojrzałość wielonarządowa u wcześniaków czyni je podatnymi na wystąpienie wielu powikłań, np.:

- zespołu zaburzeń oddychania noworodka (IRDS / choroba błon szklistych)
- krwawienia śródczaszkowego
- martwicznego zapalenia jelit
- zakażeń uogólnionych (posocznica)
- przewlekłej choroby płuc
- retinopatii wcześniaków
- skutków odległych, łącznie z opóźnieniem rozwoju

24.3 Wewnętrzmaciczne zahamowanie rozwoju płodu (zespół IUGR – *intrauterine growth retardation*)

Stan, w którym dziecko urodzone o czasie posiada masę urodzeniową <2500g (w przeciwieństwie do wcześniactwa, niska masa urodzeniowa w IUGR nie jest związana z przedwczesnym zakończeniem ciąży). Inna nazwa – hipotrofia płodu.

Klasyfikacja IUGR

- ✓ **Typ symetryczny** – hipotrofia dotyczy w równym stopniu wszystkich narządów i układów, charakteryzuje się wczesnym początkiem w ciąży i dużym ryzykiem powikłań neurologicznych.
- ✓ **Typ asymetryczny** – rozpoczyna się w drugiej połowie ciąży. Mózg płodu jest stosunkowo duży w porównaniu z narządami trzewnymi, np. wątrobą.

Przyczyny IUGR

- **Czynniki płodowe** (bezpośrednie ograniczenie rozwoju)
 - zaburzenia genetyczne – np. trisomia 21, 18, 13, zespół Turnera, triploidia, delekcje
 - wady rozwojowe – wady serca i układu nerwowego
 - wrodzone infekcje – TORCH
- **Czynniki łożyskowe** (upośledzenie krążenia maciczno-łożyskowego)
 - łożysko przodujące
 - przedwczesne odklejenie się łożyska
 - zawał łożyska
- **Czynniki matczyne**
 - stan przedrzucawkowy
 - choroby matki: SLE, cukrzyca, choroby nerek
 - stosowanie używek w ciąży: narkotyki, alkohol, palenie papierosów
 - niedo żywienie matki (niska masa ciała ciężarnej)
 - leki (np. fenytoina)

Stan zdrowia niemowląt urodzonych z IUGR jest zagrożony nie tylko w okresie perinatalnym, gdyż deficit tego typu może przetrwać do okresu późniejszego dzieciństwa, a nawet dorosłości. U tych osób z wysokim prawdopodobieństwem może dochodzić do dysfunkcji mózgowych, trudności w uczeniu się, upośledzenia wzroku lub słuchu.

24.4 Infekcje okołoporodowe

Do zakażenia płodu i noworodka dochodzi poprzez:

- **Infekcje wstępujące** – poprzez pochwę lub kanał szyjki macicy.
 - Etiologia – bakterie (paciorkowce α -hemolizujące), wirusy (wirus opryszczki)
 - Patomechanizm – płód aspiruje zainfekowany płyn owodniowy do płuc lub zostaje zainfekowany podczas przechodzenia przez kanał rodny podczas porodu
 - Następstwa – zapalenie błon płodowych, zapalenie sznura pępowinowego, wrodzone zapalenia płuc, posocznica, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- **Infekcje krwiopochodne** – przez łożysko.
 - Etiologia – pasożyty (malaria), wirusy (HBV, HIV), bakterie (*Listeria, Treponema*)
 - Patomechanizm – czynnik infekcyjny dostaje się do krążenia płodu (w trakcie ciąży lub porodu) przez kosmki łożyska
 - Następstwa – zależą od okresu ciąży i patogenu. Infekcje o najpoważniejszych skutkach określa się wspólnie mianem akronimu **TORCH** (toksoplazmoza, *other*, różyczka, CMV, Herpes). Zakażenia grupy TORCH:
 - **w wczesnym okresie ciąży** powodują zahamowanie wzrostu, niepełnosprawność intelektualną, obustronną zaćmę oraz wrodzone wady serca
 - **w późniejszym okresie ciąży**: zapalenie mózgu, zapalenie naczyniówe i siatkówki oka, splenomegalię, hepatomegalię, zapalenia płuc oraz zmiany zapalne mięśnia sercowego

24.5 Zespół niewydolności oddechowej noworodków (zespół błon szklistych, RDS, IRDS)

Zespół zaburzeń oddychania jest najczęściej wystającą postacią niewydolności oddechowej u noworodka. Częstość występowania i ciężkość przebiegu zespołu związane są ze stopniem niedojrzałości noworodka uwarunkowanym czasem trwania ciąży.

Czas trwania ciąży	Ryzyko RDS
<25 tygodni ciąży	90%
28-30 tygodni ciąży	70%
>36 tygodni ciąży	0,1%

Patogeneza RDS

Podstawowym zaburzeniem RDS jest niezdolność niedojrzałych płuc do produkcji odpowiedniej ilości surfaktantu. W życiu płodowym produkcja surfaktantu rozpoczyna się około **24 tygodnia ciąży**.

Surfaktant jest kompleksem powierzchniowo aktywnych fosfolipidów, głównie lecytyny, produkowanym przez pneumocyty typu II, który odpowiada za obniżenie napięcia powierzchniowego pęcherzyków płucnych, a tym samym za obniżenie ciśnienia potrzebnego do utrzymania pęcherzyków w stanie otwartym (rozprężenia).

W płucach bez odpowiedniej ilości surfaktantu pęcherzyki mają tendencję do zapadania się, wskutek czego niezbędny jest odpowiednio większy wysiłek oddechowy, by z każdym wdechem pęcherzyki mogły się otworzyć (upowietrzyć). U noworodka szybko następuje osłabienie akcji oddechowej i rozwija się niedodma. Niedotlenienie oraz kwasica będące skutkami tych zaburzeń prowadzą do uszkodzenia nabłonka oraz śródbłonka płuc (w tym pneumocytów typu II), z możliwym tworzeniem błon szklistych.

Czynniki ryzyka

- ✓ Wcześniactwo
- ✓ Płeć męska
- ✓ Niedotlenienie okołoporodowe
- ✓ Hipotermia
- ✓ Noworodki matek chorych na cukrzycę
- ✓ Dzieci urodzone przez cięcie cesarskie
- ✓ Ciąża mnoga

MorfologiaMakroskopowo

Płuca niemowląt z RDS mają prawidłową wielkość, są nadmiernie ciężkie, bezpowietrzne i mają plamiste purpurowoisiwowe zabarwienie.

Mikroskopowo

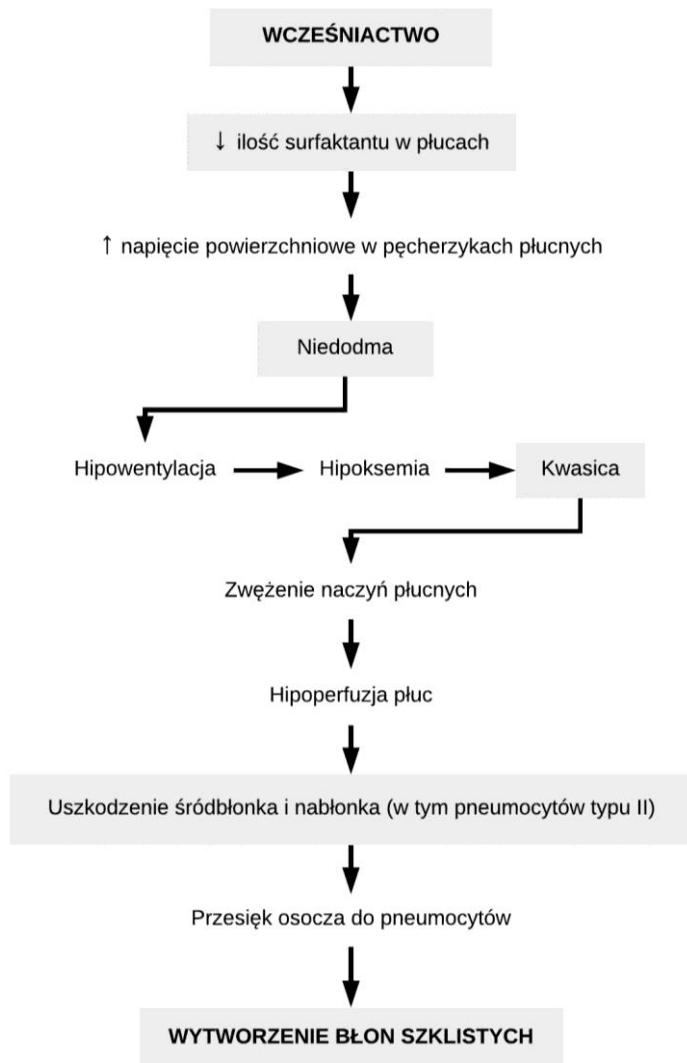
- Zapadnięte pęcherzyki płucne (niedodma)
- **Błony szkliste** – kwasochłonny, bogatokomórkowy wysięk zawierający włókniak, martwicze komórki nabłonka pęcherzyków oraz białka osocza wyściełającej światło przewodów pęcherzykowych i oskrzelików
- Naciek neutrofilowy
- Naprawcza proliferacja pneumocytów typu II
- Włóknienie śródmiąższowe płuc

Objawy kliniczne

- Tachypnoe
- Zaciąganie mostka
- Zaciąganie przestrzeni międzyżebrowych
- Zaciąganie przepony
- Stękanie wydechowe
- Bezdechy
- Sinica

W celu zapobiegania wystąpienia RDS u wcześniaków profilaktycznie stosuje się egzogeny surfaktant oraz techniki wspomagające wentylację. W przypadkach niepowikłanych poprawę uzyskuje się w ciągu 3-4 dni od chwili rozpoczęcia leczenia. U chorych dzieci niezbędne jest podawanie tlenu, lecz wiąże się to z ryzykiem wystąpienia powikłań:

- **Retinopatii wcześniaków** – wazoproliferacyjna choroba siatkówki, która może doprowadzić do całkowitej ślepoty. Jest spowodowana wolnymi rodnikami tlenowymi, które prowadzą do uszkodzenia śródblonka niedojrzałych naczyń siatkówki. Wskutek niedotlenienia siatkówki wytwarzane są czynniki naczyniotwórcze (VEGF), stymulujące **proliferację naczyniowo-włóknistą**, która wrasta do ciała szklistego i poprzez pociąganie powoduje odwarstwienie siatkówki.
- **Dysplazji oskrzelowo-płucnej** – dochodzi w niej do zaniku przegród międzypęcherzykowych z tworzeniem pojedynczych struktur odpowiadających woreczkom pęcherzykowym oraz zaburzenia konfiguracji naczyń włosowatych



24.6 Choroba hemolityczna noworodków (erytroblastoza płodowa)

Spowodowana jest przeciwciałami powstałymi w wyniku niezgodności antygenów grupowych krwi między matką a płodem, w układach:

- Rh (antygen D) powoduje 90% przypadków erytroblastozy płodowej – choroba występuje, gdy płód odziedziczy po ojcu Rh+, a matka będzie Rh-
- ABO
- Kell, Dafi (bardzo rzadko)

Patomechanizm

1. **Przedostanie się RBC płodu do krwioobiegu matki** – podczas ostatniego trymestru ciąży, gdy cytotofoblast przestaje tworzyć barierę ochronną, lub podczas porodu.
2. **Uczulenie układu odpornościowego matki na obcy antygen znajdujący się na RBC płodu** – odpowiedź immunologiczna zależy od dawki antygenu, choroba hemolityczna rozwija się tylko przy znacznym przecieku krwi płodowej do krażenia matki (>1ml).
3. **Wytworzenie przeciwciał** (najczęściej przeciwko antygenowi D):
 - a. Najpierw powstają przeciwciała IgM, które nie przechodzą przez łożysko – dlatego konflikt serologiczny rzadko rozwija się podczas pierwszej ciąży.
 - b. Następnie powstają przeciwciała IgG, które przenikają przez łożysko – kolejne ekspozycje podczas następnych ciąży zazwyczaj powodują gwałtowną reakcję z udziałem IgG.
4. **Hemoliza RBC płodu spowodowana przez p/ciała matki**
5. **Wytworzenie ognisk erytropoezy pozaszpikowej** (kompensacyjnie)

Morfologia (wspólna dla punktów 24.6 i 24.7)

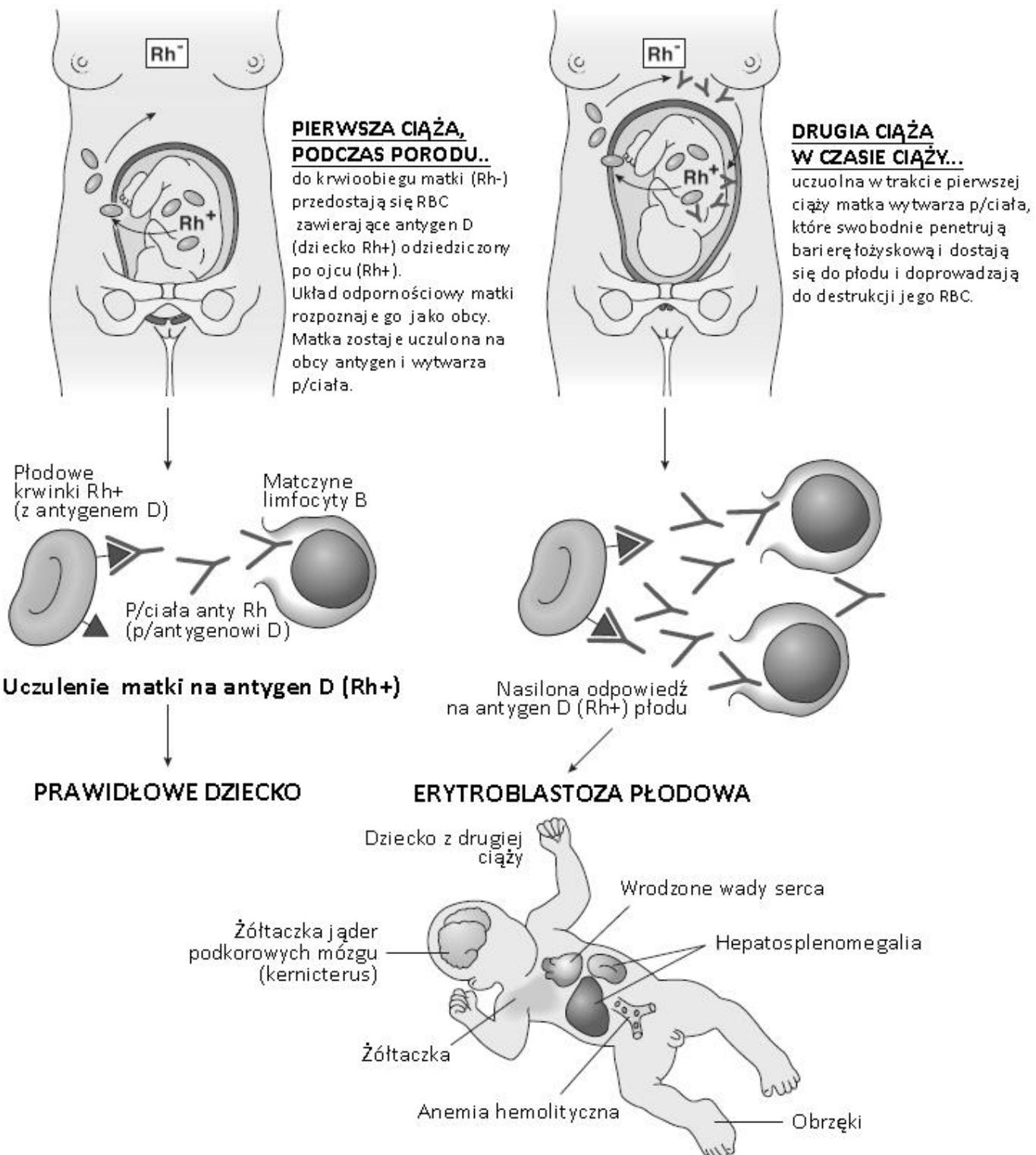
- Płód oraz łożysko posiadają bladożółtawe zabarwienie
- Obrzęki:
 - Uogólnione: obrzęki rąk, nóg, moszny, warg sromowych, twarzy, mózgu
 - Ograniczone: płyn w jamach ciała (*hydrothorax*, wodobrzusze), obrzęk okolicy karku (*wodniak torbielowy*)
- Powiększenie śledziony i wątroby (*hepatosplenomegalia*)
- Pozaszpikowe ogniska hematopoezy w narządach wewnętrznych (wątroba, śledziona, płuca, nerki)
- Obecność w krażeniu obwodowym płodu licznych normoblastów lub erytroblastów (skutek zwiększonej aktywności hematopoetycznej) – stąd nazwa erytroblastoza płodowa.
- Zastój żółci w drogach żółciowych, złogi bilirubiny w hepatocytach

Objawy kliniczne (wspólne dla punktów 24.6 i 24.7)

- **Obrzęk uogólniony płodu (immunologiczny)** – patrz *punkt 24.7*
- **Anemia hemolityczna**
- **Żółtaczka** – hemoliza RBC powoduje wzrost stężenia bilirubiny (produkту rozpadu hemu).
 - **Żółtaczka jąder podkorowych mózgu (kernicterus)** – nadmiar bilirubiny wolnej (niezwiązanej) jest odkładany w tkance mózgowej, szczególnie w jądrach podkorowych oraz pniu mózgu, wywierając na nią toksyczny wpływ. Kernicterus prowadzi do głuchoty, zaburzeń mowy, padaczki, upośledzenia umysłowego i wzrostu napięcia mięśniowego.
- **Powiększenie śledziony, wątroby**
- **Śmierć płodu**

Obecnie częstość występowania tej choroby znacznie się zmniejszyła, gdyż wprowadzono profilaktyczne podawanie kobietom z grup ryzyka (Rh-) **immunoglobuliny anty-RhD** po porodach, poronieniach oraz diagnostycznych nakłuciach jaja płodowego.

Schemat poniżej przedstawia patomechanizm choroby hemolitycznej noworodków.



24.7 Uogólniony obrzęk płodu

Stan gromadzenia się płynu przesięgowego w organizmie płodu.

Przyczyny

A. Przyczyny naczyniowo-sercowe

- Wady wrodzone
- Tachyarytmie
- Niewydolność serca z dużą pojemnością minutową (przeciążeniowa)

B. Aberracje chromosomalne

- Zespół Turnera
- Trisomia 18 lub 21

C. Zmiany w obrębie klatki piersiowej

- Wrodzona torbielowatość gruczolakowata płuc
- Przepuklina przeponowa

D. Niedokrwistość u płodu

- Obrzęk immunologiczny (choroba hemolityczna noworodków) – punkt 24.6
- Homozygotyczna α-talasemia
- Infekcja parwovirusem B19

E. Ciąża bliźniacza

- Zespół przetoczenia płodowo-płodowego

F. Czynniki infekcyjne (z wyłączeniem infekcji parwovirusowych)

- Wirus cytomegalii (CMV)
- Kiła
- Toksoplazmoza

G. Wady wrodzone w obrębie układu moczowego

H. Nowotwory

I. Uwarunkowane genetycznie wady metabolizmu

Klasyfikacja

Ze względu na mechanizm powstania uogólniony obrzęk płodu dzielimy na obrzęk **immunologiczny** oraz **nieimmunologiczny**.

Obrzęk immunologiczny

Spowodowany jest **chorobą hemolityczną noworodków** – patrz punkt 24.6. (dlatego morfologia i objawy kliniczne są napisane wspólnie w poprzednim punkcie).

Obrzęk nieimmunologiczny

Głównymi przyczynami są zaburzenia współistniejące z wadami układu krążenia, aberracjami chromosomalnymi oraz niedokrwistością u płodu.

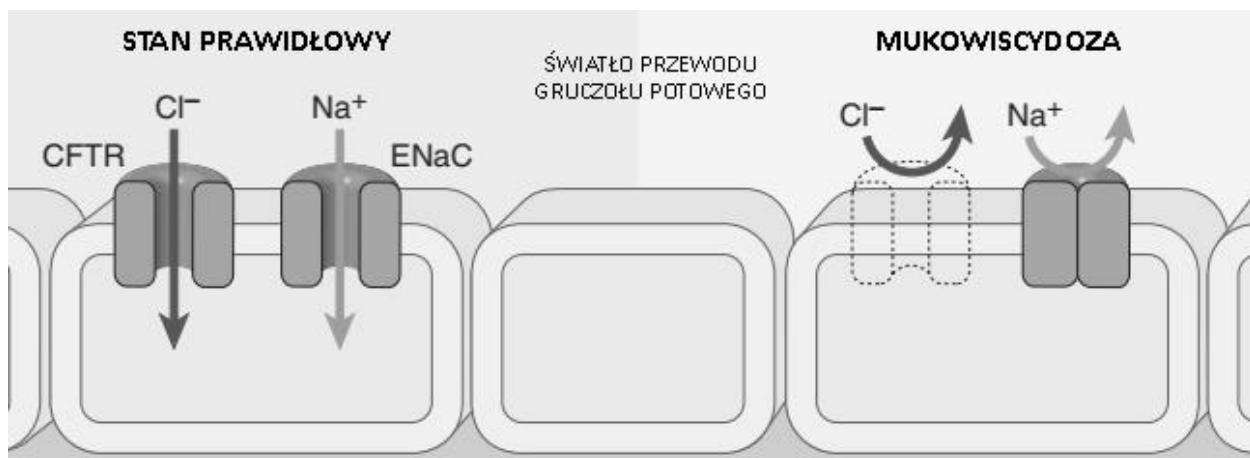
24.8 Mukowiscydoza (zwłoknienie torbielowe)

Genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, głównie w układzie oddechowym, pokarmowym i rozrodczym. Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie.

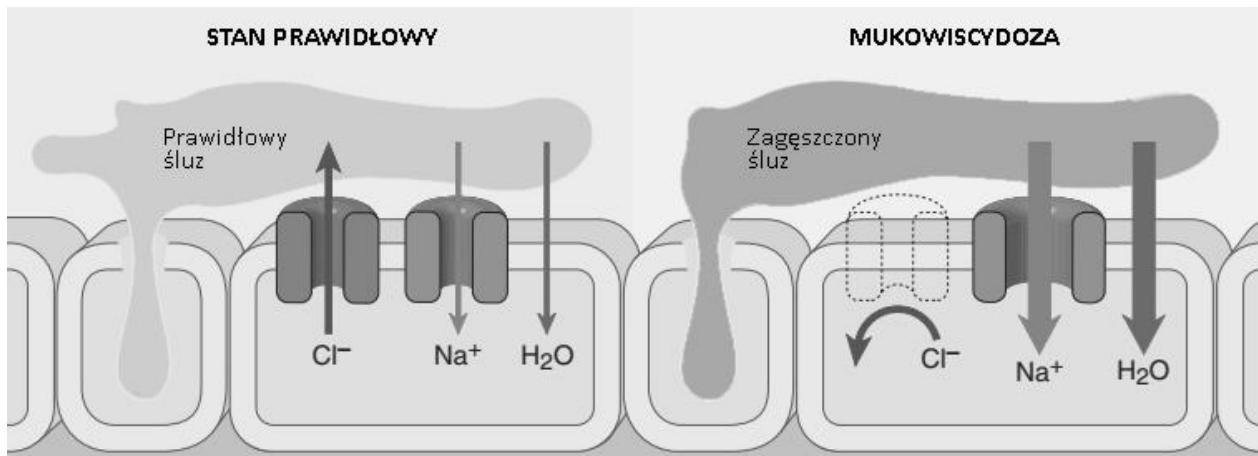
Patogeneza

Przyczyną choroby jest **mutacja genu CFTR**, który koduje białko pełniące rolę przebłonowego kanału jonowego. Najważniejszym następstwem mutacji tego genu jest **zaburzenie regulacji transportu jonów chlorkowych** przez kanały znajdujące się w błonach komórek gruczołów zewnątrzwydzielniczych (błony komórkowe stają się względnie nieprzepuszczalne dla jona Cl^-). Następstwa zakłócenia transportu jonowego zależą od rodzaju tanki:

- **Gruczoły potowe** – głównym zadaniem białka CFTR jest reabsorcja jonów Cl^- ze światła gruczołów potowych, co wtórnie pociąga za sobą zwiększoną reabsorcję jonów Na^+ przez kanały ENaC. Zatem upośledzenie funkcji CFTR obniża wchłanianie Cl^- oraz (wtórnie) jonów Na^+ , przez co wydzielany jest charakterystyczny dla mukowiscydozy **słony pot**



- **Drogi oddechowe i przewód pokarmowy** – głównym zadaniem CFTR jest aktywne wypompowywanie jonów Cl^- z komórek do światła narządów. Skutkiem jego mutacji jest brak lub znacząca redukcja wydzielania Cl^- do światła tych układów. Pociąga to za sobą wtórny wzrost wchłaniania jonów Na^+ do wnętrza komórek i tym samym bierną reabsorcję wody ze zmniejszeniem jej ilości w śluzie (który pokrywa komórki). Nadmiernie zagęszczony śluz zalega w układzie oddechowym, przez co upośledza ruchomość rzęsek, utrudnia przepływ powietrza oraz predysponuje do nawracających infekcji płuc.



Morfologia

Zmiany anatomiczne w przebiegu mukowiscydozy są bardzo zróżnicowane i zależą przede wszystkim od tego, którego z narządów wydzielniczych dotyczą oraz jak poważne są zaburzenia.

Zmiany w układzie pokarmowym

Trzustka (najczęściej zajmowany narząd w mukowiscydozie)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wzrost spoistości narządu ▪ Zmiany torbielotopodobne – nadmierne poszerzenie przewodów wyprowadzających trzustki, wskutek gromadzenia się w nich ślepego śluzu ▪ Cechy zaniku i zwłóknienia części zewnętrznywydzielniczej trzustki ▪ Metaplazja i uszkodzenie nabłonka wyścielającego przewody wyprowadzające
Jelito cienkie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność grubych czopów, utworzonych z zagęszczonego śluzu w jelitach małych dzieci. Mogą powodować niedrożność smółkową jelit.
Wątroba	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaczopowanie i poszerzenie dróg żółciowych przez śluz ▪ Proliferacja nabłonka i innych elementów dróg żółciowych ▪ Stłuszczenie wątroby ▪ Niekiedy marskość wątroby z licznymi, rozsianymi guzkami regeneracyjnymi

Zmiany w układzie oddechowym

- Struktury płuca są nadmiernie rozdęte wskutek zalegającego śluzu (rozedma, rozstrzenie oskrzeli)
- Naciek zapalny
- Częstym powikłaniem nadkażeń bakteryjnych jest ropień płuca

Zmiany w układzie rozrodczym

- Obustronny brak nasieniowodów

Objawy kliniczne

Mukowiscydoza stanowi najczęstszą chorobę dziedziczoną recessywnie – 1:2500 urodzeń.

• Objawy z przewodu pokarmowego

Mogą wystąpić wkrótce po urodzeniu – **niedrożność smółkowa jelit** – lub w 1 roku życia. Głównym zaburzeniem jest **niewydolność zewnętrznywydzielnicza trzustki**, utrudniająca trawienie i wchłanianie tłuszczów oraz białek. Niestrawiona substancje pokarmowe są nadmiernie wydalane z kałem, co klinicznie objawia się **obfitymi, cuchnącymi i tłuszczowymi stolcami**. Na dodatek wskutek **zaburzeń wchłaniania** występuje niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zahamowanie wzrostu oraz niedożywienie. Powikłaniem **nadmiernej utraty białek** są **obrzeki**. Późnym objawem jest zaburzenie funkcji wątroby (w tym **marskość**).

• Objawy z układu oddechowego

- ✓ Częste i nawracające zapalenia płuc, spowodowane przez *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*
- ✓ Przewlekły kaszel z odkrztuszaniem plwociny
- ✓ Utrwalone zmiany w RTG (rozstrzenie oskrzeli, rozedma, niedodma, nacieki zapalne)
- ✓ Nawracające polipy w obrębie nosa i zatokach przynosowych
- ✓ Palce pałeczkowate

• Objawy z układu rozrodczego

U 95% chorych mężczyzn dochodzi do **obustronnego zaniku nasieniowodów**, azoospermii i **niepłodności**.

• Dodatkowo charakterystyczną cechą mukowiscydozy jest **słony pot**.

24.9 Nowotwory i zmiany guzopodobne wieku dziecięcego

U dzieci najczęściej występują nowotwory łagodne. Mimo to nowotwory złośliwe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów w tej grupie wiekowej. Niekiedy występują też zmiany guzopodobne, które ciężko odróżnić od zmiany nowotorowej. Zaliczamy do nich:

- **Hamartoma** – wynika z zaburzeń organogenezy. Polega na nieprawidłowym ułożeniu tkanek względem siebie w narządzie. Powstają guzki hamartomatyczne, które składają się z nieprawidłowo zestawionych tkanek np. guzy z hepatocytów, przewodów żółciowych i naczyń w wątrobie, albo guzki z miąższu, naczyń i chrząstek w płucach.
- **Choristoma (odpryskowiak)** – obecność fragmentu tkanki lub narządu w nieprawidłowym miejscu wskutek przemieszczenia się fragmentu zawiązka (heterotropowych odprysków), np. fragment prawidłowo rozwiniętej trzustki zlokalizowany w błonie podśluzowej żołądka lub jelita cienkiego, albo guzek jajnika złożony z prawidłowo rozwiniętego fragmentu tarczycy.

Nowotwory złośliwe występujące u niemowląt i dzieci różnią się od nowotworów rozpoznawanych u dorosłych. Do najistotniejszych różnic zaliczamy:

- Strukturami najczęściej atakowanymi przez nowotwory złośliwe u dzieci są: układ krwionośny, tkanka nerwowa i tkanki miękkie. U dorosłych: płuca, pierś, prostata i jelita.
- Możliwość wykazania względnie częstej współzależności nieprawidłowego rozwoju z ryzykiem indukcji procesu nowotworzenia.
- Występowanie konstytucjonalnych nieprawidłowości genetycznych lub genetycznie uwarunkowanych zespołów predysponujących do rozwoju raka.
- Tendencja złośliwych zmian nowotorowych spotykanych u płodów i noworodków do samoistnej remisji lub przekształcenia się w struktury dojrzałe (wysoko zróżnicowane).
- Wysoki wskaźnik przeżywalności i wyleczeń, obecnie największą uwagę skupia się na minimalizowaniu efektów ubocznych chemio- lub radioterapii.
- Większość nowotworów dzieci ma cechy pierwotne (embrionalne), niż pleomorficzno-anaplastyczne i odpowiada cechom organogenezy specyficznej dla danego narządu.

Wiele nowotworów dzieci określa się zbiorczo mianem **guzów drobno-okrągło-niebieskokomórkowych**:

- ✓ Nerwiaki zarodkowe współczulne (*neuroblastoma*)
- ✓ Chłoniaki
- ✓ Mięśniakomięsaki prąjkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)
- ✓ Mięsak Ewinga (obwodowy guz neuroendokrynnny)
- ✓ Guz Wilmsa (*nephroblastoma*)

Najczęstsze nowotwory złośliwe wieku dziecięcego

Wiek 0-4 lat	Wiek 5-9 lat	Wiek 10-14 lat
Białaczka	Białaczka	
Siatkówczak złośliwy	Siatkówczak złośliwy	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Rak wątroby (<i>hepatocarcinoma</i>)
Guz Wilmsa (nerczak zarodkowy)	Rak wątroby	Mięsak tkanek miękkich
Wątrobiak zarodkowy	Mięsak tkanek miękkich	Kostniakomięsak
Mięsak tkanek miękkich	Guz Ewinga	Rak tarczycy
Potworniaki	Guzy OUN	Choroba Hodgkina
Guzy OUN	Chłoniak	

Ogólnie: białaczki (35%), nowotwory CUN (20%), chłoniaki złośliwe (10%), nephroblastoma (10%), nowotwory tkanek miękkich (10%), neuroblastoma (7%), nowotwory kości (7%), guzy zarodkowe (3%)

Jaki nowotwór najczęściej u dzieci?

- Wśród łagodnych – naczyniak krwionośny, następnie naczyniak limfatyczny i potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej
- Wśród złośliwych – białaczka
- Wśród białaczek – ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), później AML i CLL
- Wśród guzów OUN – glejaki
- Wśród chłoniaków – chłoniak Burkitta
- Wśród nowotworów tkanek miękkich – rhabdomyosarcoma
- Wśród pierwotnych nowotworów gałki ocznej – siatkówczak złośliwy (u dorosłych – czerniak)

Nerczak płodowy (*nephroblastoma*, guz Wilmsa)

Guz Wilmsa jest nowotworem złośliwym nerki, występującym głównie między 2-5 rokiem życia, nieco częściej u dziewczynek. Stanowi najczęstszy pierwotny nowotwór złośliwy nerki u dzieci.

Patogeneza

Zwiększone ryzyko rozwoju guza Wilmsa związane jest z mutacją genów **WT1** (zespół WAGR i DDS) lub **WT2** (BWS) na 11 chromosomie. Zaburzenia w obrębie tych genów obserwujemy w:

- **zespole WAGR** – ryzyko rozwoju guza Wilmsa 33%, zespół charakteryzuje się brakiem tęczówki, nieprawidłowym rozwojem narządów płciowych oraz niepełnosprawnością intelektualną (akronim od: *Wilms' tumor, Aniridia, Genitourinary malformations, mental Retardation*)
- **zespole Denysa-Drasha (DDS)** – ryzyko rozwoju 90% guza Wilmsa
- **zespole Beckwitha-Wiedemann (BWS)** – zespół ten charakteryzuje się powiększeniem niektórych narządów (język, nerki, wątroba) lub całych partii ciała (przerost połowiczy) oraz widocznym pod mikroskopem powiększeniem komórek kory nadnerczy. Chorzy na BWS mają zwiększone ryzyko rozwoju: guza Wilmsa, wątrobiaka zarodkowego (*hepatoblastoma*), guzów kory nadnerczy, mięsaków prążkowanokomórkowych oraz guzów trzustki.

MorfologiaMakroskopowo

Duży, pojedynczy i dobrze odgraniczony guz nerki. Zwykle występuje **jednostronnie** (tylko 10% obustronne lub wielogniskowo). W przekroju tkanki guza są miękkie, homogenne, o szarym zabarwieniu, ze sporadycznie występującymi ogniskami krvotocznymi lub martwiczymi.

Mikroskopowo

Charakterystyczną cechą guza Wilmsa w obrazie mikroskopowym jest wyraźne dążenie do odtworzenia różnych etapów nefrogenezy. Klasyczny guz Wilmsa zbudowany jest z **trzech rodzajów komórek**:

- ✓ **komórek nabłonkowych** – tworzą formy imitujące kanaliki i kłębuszki nerkowe.
- ✓ **komórek podścieliska** – przybierają formę fibrocytów lub komórek typu śluzowego, rzadziej mięśni szkieletowych.
- ✓ **komórek blastemy** – są najbardziej niezróżnicowanym składnikiem obrazu guza. Tworzą skupiska małych, barwiących się na niebiesko komórek.

Około 5% guzów wykazuje cechy **anaplastji** (korelacja z mutacją *TP53*), czyli obecności komórek nowotworowych z bardzo dużymi hiperchromatycznymi jądrami oraz patologicznymi mitozami (figury podziału). Ma to znaczenie rokownicze, ponieważ guzy z obecnością cech anaplastji rokują gorzej (są oporne na chemioterapię).

Zmianą prekursorową dla guza Wilmsa są **pozostałości z okresu nefrogenezy**.

Cechy kliniczne

Głównym objawem klinicznym jest **duży guz** w jamie brzusznej, często przekraczający linię środkową ciała. Nowotwór nacieka okoliczne tkanki (torebkę nerkową, struktury zatoki nerkowej). Do rzadszych objawów zaliczamy: wzrost temperatury ciała, bóle brzucha, krwiomocz, zaparcia. Przerzuty występują w **węzłach chłonnych, płucach i wątrobie**. *Nephroblastoma* rzadko daje wznowy.

Rokowanie

Zależy od stadium zaawansowania i typu histologicznego guza. Jest zazwyczaj bardzo dobre, a doskonałe efekty przynosi połączenie nefrektomii z chemioterapią. Na gorsze rokowanie wpływa obecność zmian anaplastycznych, szczególnie zmian rozsianych.

Nerwiak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma*)

Nowotwór złośliwy drobnookrągłokomórkowy występujący u dzieci (około 4 roku życia), najczęściej w rdzeniu nadnerczy (40%) oraz przykregostłupowych zwojach współczulnych w jamie brzusznej (25%) lub śródpiersiu tylnym (15%). Wywodzi się z pierwotnych komórek grzebieni nerwowych. Stanowi drugi co do częstości guz lity dzieci (po guzach mózgu).

Patogeneza

Większość nerwiaków zarodkowych występuje sporadycznie, tylko w 1-2% przypadków są one stwierdzane rodzinie, z dziedziczeniem autosomalnie dominującym. Za główną przyczynę rodzinnej predyspozycji uznaje się mutacje genu **ALK**.

Morfologia

Makroskopowo

Nerwiaki mogą mieć różną wielkość: od bardzo drobnych zgrubień (nerwiaki *in situ*) do ogromnych zmian o masie >1kg. Zdecydowana większość drobnych zmian podlega spontanicznej regresji, pozostawiając po sobie ogniska zwłóknienia lub zwapnienia. Niektóre nerwiaki są odgraniczone od otoczenia włóknistą rzekomą torebką, lecz część ma tendencję do inwazyjnego naciekania okolicznych struktur, w tym nerek, żył nerkowych, żyły głównej oraz aorty. Na przekroju guzy są złożone z miękkiej, szarej tkanki, niekiedy z ogniskami martwiczymi, torbielowatymi lub krwotocznymi.

Mikroskopowo

- **Komórki guza** – w obrębie jednego guza mogą współistnieć pola o różnej dojrzałości:
 - komórki prymitywne – drobne z granatowymi jądrami oraz ubogą cytoplazmą. Wykazują cechy anaplasji (wysoki indeks mitotyczny, rozpad i pleomorfizm jąder komórkowych).
 - komórki bardziej dojrzałe – o większych rozmiarach, obfitej cytoplazmie i dużych jądrach z wydatnymi jąderkami
- **Neutropilie** – delikatne, eozynofilowe włókienka neutropilne, w podłożu tkankowym guza
- **Pseudorozetki Homera-Wrighta** – typowa cecha, utworzone przez komórki nowotworowe ułożone koncentrycznie wokół przestrzeni wypełnionej neuropiliami (wypustkami neuronalnymi).
- Bardzo dobrze zróżnicowane guzy zawierają znacznie więcej dużych komórek przypominających dojrzałe komórki zwojowe bez towarzyszących im przetrwałych neuroblastów – tego typu nowotwory nazywamy **zwojakonerwiakami**.
- **Komórki Schwanna** – pojawiają się w przypadku różnicowania i dojrzewania neuroblastów w kierunku komórek zwojowych.

Cechy kliniczne

Główną cechą kliniczną nerwiaka zarodkowego jest rosnący guz, który może być wyczuwalny przez powłoki brzuszne. Powoduje on bóle brzucha, bóle pleców i zaburzenia neurologiczne (naciekanie korzeni nerwów grzbietowych). Objawy kliniczne zależą od lokalizacji nowotworu, np. guz w śródpiersiu tylnym może być przyczyną zaburzeń oddechowych lub zespołu żyły głównej górnej. Aż w 75% przypadków już przy rozpoznaniu obecne są **przerzuty**. Powstają one drogą krwionośną lub limfatyczną i lokalizują się szczególnie w: węzłach chłonnych, szpiku kostnym, kościach (szczególnie czaszki), wątrobie, płucach i skórze. Przerzuty mogą być przyczyną gorączki, niewydolności szpiku i bólów kostnych. U dzieci liczne przerzuty do skóry powodują przebarwienia o odcieniu niebieskim – tzw. **blueberry muffin baby**. Około 90% nerwiaków niezależnie od lokalizacji wytwarza nadmierne ilości katecholamin, przez co mogą wystąpić: nadciśnienie, napadowe zaczerwienienie twarzy, pocenie się i kołatanie serca.

Markerem *neuroblastoma* jest specyficzna enolaza (NSE).

Rokowanie

Zależy od wielu rzeczy:

- Stopień zaawansowania nowotworu – najważniejsza cecha
- Wiek pacjenta – **lepsze rokowanie** dla dzieci <18 miesiąca życia.
- Cechy morfologiczne nowotworu – obecność komórek Schwanna oraz dojrzałych komórek **polepsza rokowanie**
- Amplifikacja onkogenu *NMYC* – **pogarsza rokowanie**
- Delecja dystalnego fragmentu ramienia krótkiego chromosomu 1, wzrost liczby kopii dystalnego fragmentu ramienia długiego chromosomu 17 lub nadekspresja genu telomerazy – **niekorzystne czynniki rokownicze**
- Wysoka ekspresja receptora TrkA (o znacznym powinowactwie do czynnika wzrostu nerwów – NGF), będąca wskaźnikiem różnicowania się zwojów układu nerwowego – **korzystny czynnik rokowniczy**

Siatkówczak (*retinoblastoma*)

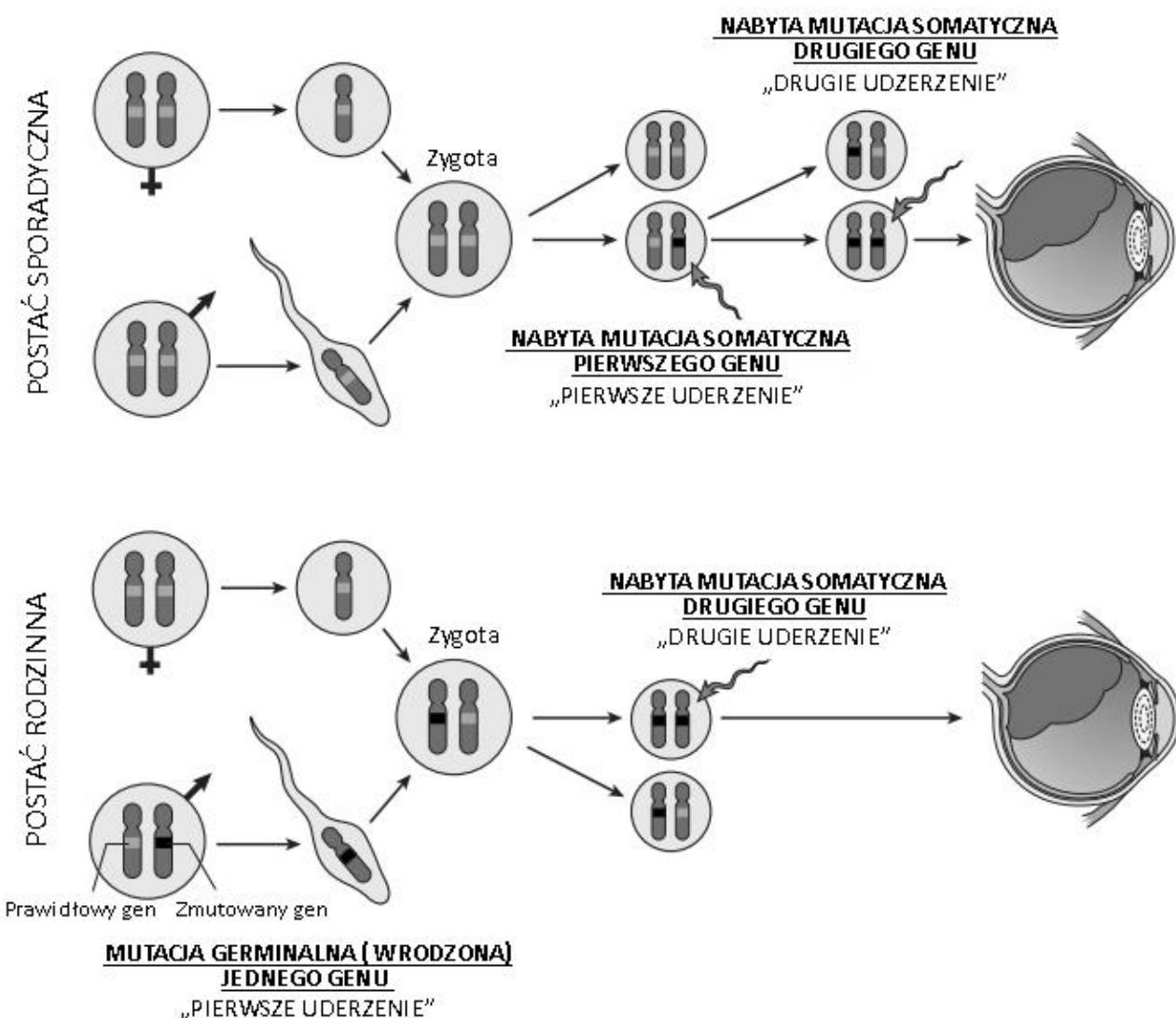
Najczęstszy pierwotny nowotwór gałki ocznej u dzieci. Powstaje z komórek siatkówki oka lub komórek prekursorowych, w których nastąpiła mutacja lub delecja obu alleli genu *RB1*. Wyróżniamy dwie postaci siatkówczaka:

- **Postać rodzinną (dziedziczną)** – stanowi 20-30% przypadków, nowotwór występuje w młodszym wieku (średnio w 12 miesiącu życia), obustronne i wieloogniskowo.
- **Postać sporadyczną (nabytą)** – stanowi 70-80% przypadków, pojawia się nieco później (średnio 24 miesiąc życia) jako zmiana pojedyncza.

Patogeneza

Powstanie siatkówczaka związane jest z mutacją genu *RB*, który zlokalizowany jest na 13 chromosomie. Aby nastąpił jego rozwój – **oba allele genu muszą zostać inaktywowane**. Mówią o tym **hipoteza dwóch uderzeń**:

- ✓ w przypadkach rodzinnych dzieci dziedziczą jedną uszkodzoną kopię genu *RB* w linii germinalnej (**pierwsze uderzenie**), druga kopia jest prawidłowa. Siatkówczak powstaje, gdy drugi prawidłowy gen *RB* zostaje utracony wskutek mutacji somatycznej (**drugie uderzenie**).
- ✓ w przypadkach sporadycznych dzieci dziedziczą dwa prawidłowe geny *RB*. Aby doszło do rozwoju *retinoblastoma* obydwa prawidłowe allele muszą zostać tracone w wyniku mutacji somatycznych w jednym z retinoblastów (**pierwsze i drugie uderzenie**).



Morfologia

Makroskopowo

Widoczny jest różowy lub biały guzek w tylnej części siatkówki, często ze zmianami (ogniskami) satelitarnymi. W obrębie guza mogą występować zwapnienia. Nowotwór może wzrastać egzo-, endofityczne lub w sposób mieszany.

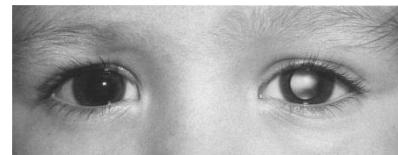
Mikroskopowo

Zbudowany jest z niskozróżnicowanych, małych komórek z dużym hiperchromatycznym jądrem i skąpą cytoplazmą. Widoczne są liczne mitozy, ogniska martwicy i dystroficzne zwapnienia. Komórki nowotworowe tworzą charakterystyczne **rozetki Flexnera-Wintersteinera**, czyli struktury utworzone przez komórki skupione wokół centralnie położonego światła. Jądra komórkowe znajdują się u podstawy komórek, w części obwodowej rozetki.

Cechy kliniczne

Rozpoznanie nowotworu następuje przeciętnie w 2 roku życia, chociaż może być on stwierdzany już w momencie urodzenia. Do objawów mogących sugerować wystąpienie *retinoblastoma* wymienia się:

- zaburzenia widzenia,
- zez,
- biały odblask żrenicy (refleks kociego oka, leukokoria),
- bolesność lub tkliwość gałki ocznej.



24. Patologia pediatryczna

Zmiany nowotworowe mogą być rozsiane poza gałkę oczną wzduż nerwów wzrokowych lub do przestrzeni podpajęczynówkowej. Najczęstszą lokalizacją **przerzutów** są struktury OUN, czaszka, obwodowe części kościca i węzły chłonne. Osoby z rodzinną postacią *retinoblastoma* posiadają zwiększone ryzyko wystąpienia kostniakomiesaka i innych nowotworów tkanek miękkich.

Rokowanie

Jest zależne od zakresu nacieczenia nerwu wzrokowego oraz oczodołu. Przeżycie 5-letnie przekracza 90%, w przypadku guzów ograniczonych do gałki ocznej. Gdy nacieczona jest granica cięcia chirurgicznego, odsetek ten spada do 30%. Bardzo dobre skutki przynosi enukleacja gałki ocznej, chemio- i radioterapia. W rzadkich przypadkach może dojść do samoistnej regresji, której towarzyszy zapalenie i pozostawienie zwapień.

Rdzeniak (*medulloblastoma*)

Wysoce złośliwy i niskozróżnicowany nowotwór występujący przede wszystkim u dzieci (stanowi 20% guzów mózgu u dzieci). Szczyt zachorowań przypada na 7 rok życia. Lokalizuje się wyłącznie w **móżdżku** – u dzieci w linii pośrodkowej (robak mózgów), u dorosłych – bocznie (półkule mózgów).

Patogeneza

- amplifikacja *MYC* – zły czynnik rokowniczy
- mutacje szlaku *WNT* – rokują lepiej
- mutacje genu *SHH*

Morfologia

Makroskopowo

Dobrze odgraniczone, szare i kruche guzy. Mogą szerzyć się na powierzchnię mózgów i zajmować opony.

Makroskopowo

- Nowotwór zbudowany jest z małych niebieskich komórek z niewielką ilością cytoplazmy oraz hiperchromatycznymi jądrami.
- Liczne mitozy.
- **Rozetki Homera-Wrighta** – podobne do tych w neuroblastoma. Świadczą o różnicowaniu neuronalnym guza.

Cechy kliniczne

Objawami sugerującymi jego wystąpienie są bóle głowy oraz ranne wymioty. Nowotwór wykazuje ekspresję markerów neuronalnych i glejowych. Lечение polega na radio-, chemioterapii oraz jego częściowym wycięciu. Rokowanie nie jest za dobre.

24.10 Preparaty na praktyczny

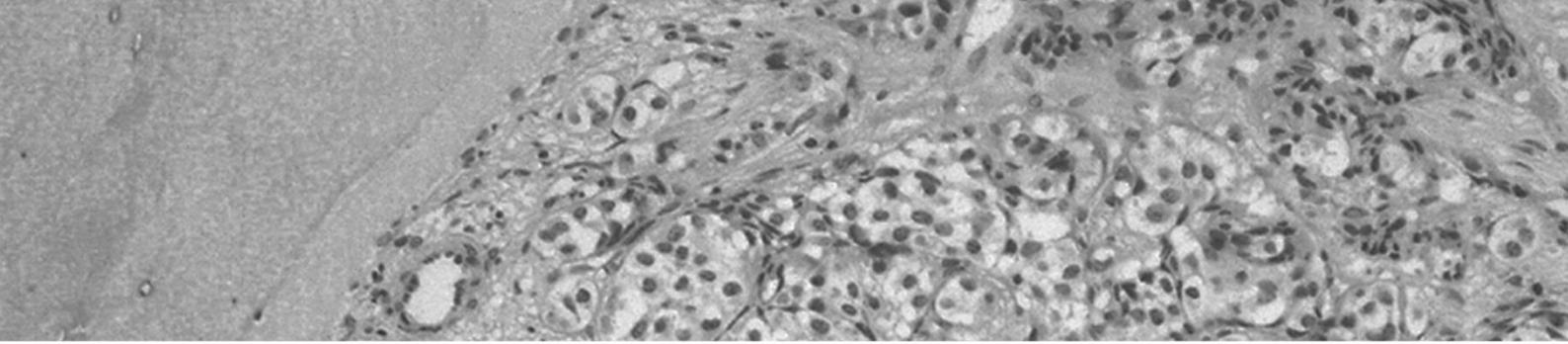
Zapalenie olbrzymiomiorkowe wątroby

Stanowi najczęstszą przyczynę żółtaczki z przewagą bilirubiny związanej (bezpośredniej, sprzężonej) u dzieci. Wystąpienie tego typu zapalenia może być spowodowane:

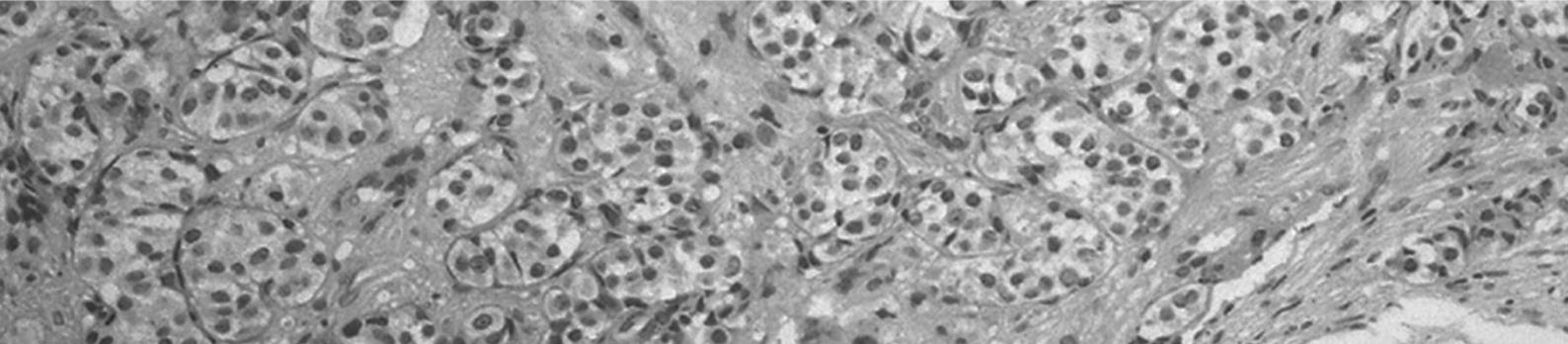
- idiopatycznie – 50% przypadków
- niedrożnością dróg żółciowych – 20%
- niedoborem α_1 -antytrypsyny – 15%
- wirusami i toksynami

W obrazie mikroskopowym widoczne rozległe niszczenie miąższu wątroby, z wyspami hepatocytów wielojądrowych. Widoczne są obszary tkanki ziarninowej z naciekami zapalnymi.

Chrzęstniak został opisany na stronie 572



PATOLOGIA SZPIKU



SŁOWNICZEK

SZPIK		
ŁACINA	ANGIELSKI	POLSKI
Aplasia aut hypoplasia medulle ossium		zanik szpiku
Panmyelophthisis		rozległy zanik szpiku
Myelosclerosis		stwardnienie szpiku
Myelofibrosis		zwłóknienie szpiku
Osteomyelofibrosis		zastąpienie szpiku przez tkankę kostną i włóknistą
Hyperplasia medullae ossium		rozrost szpiku

UKŁAD CZERWONOKRINKOWY

Erythropoiesis	erytropoeza; wytwarzanie erytrocytów
Anaemia	niedokrwistość
A. haemolitica	niedokrwistość hemolityczna
A. syderopenica	niedokrwistość z niedoboru żelaza
A. syderoblastica	niedokrwistość z powodu zahamowania włączania żelaza do hemu
A. megaloblastica (a. perniciosa)	niedokrwistość z powodu niedoboru witaminy B ₁₂ (niedokrwistość złośliwa)
A. sphaerocytica congenita	niedokrwistość sferocytowa wrodzona
Erythroblastosis foetalis	erytroblastoza płodowa
Erythrocytosis	nadkrwistość
Erythraemia, polycythaemia vera	czterwienica prawdziwa, choroba Vaqueza-Oslera
Pancytopenia	zmniejszenie ilości wszystkich elementów morfotycznych we krwi

UKŁAD PŁYTKOTWÓRCZY

Thrombocytopoiesis	wytwarzanie płytek krwi
Diasthesis haemorrhagica	skaza krvotoczna
Thrombocythaemia /thrombocytosis/	nadpłytkowość
Thrombocytopenia	małopłytkowość
Thrombocytopatia /thrombopatia/	choroba płytek, zaburzenie krzepliwości z powodu choroby płytek
Thrombastenia	czynnościowa niewydolność płytek

UKŁAD BIAŁOKRINKOWY

Leucopoesis	wytwarzanie leukocytów
Leucocytosis	wzrost ilości leukocytów we krwi
Leucopenia	spadek ilości leukocytów we krwi
Agranulocytosis	brak granulocytów
Leucaemia	białaczka
Hiatus leucaemicus	przerwa białaczkowa
Leucaemia myelogenes (myelosis leucaemica) acuta / chronica	białaczka szpikowa ostra lub przewlekła

25. Patologia szpiku

Leucaemia lymphatica /lymphadenosis/ acuta, chronica	białaczka limfatyczna ostra lub przewlekła
Leucaemia haemocytoblastica	białaczka z komórek pnia
Leucaemia myeloblastica	b. mieloblastyczna
Leucaemia promielocytica	b. promielocytarna
Leucaemia myelomonoblastica	b. mielomonoblastyczna
Leucaemia monocytica	b. monocytarna
Erythroleucaemia, myelosis erythroleucaemica chronica	białaczkowy rozrost układu granulocytów i erytroblastów
Chloroma	zieleniak

25.1 Diagnostyka morfologiczna chorób szpiku kostnego

Badanie patomorfologiczne szpiku może być wykonane po pobraniu go z jam kości za życia lub po śmierci. Szpic można pobrać dwiema podstawowymi metodami:

- aspiracja treści jamy szpikowej po nakłuciu kości,
- biopsja z zastosowaniem specjalnej igły, pozwalającej na uzyskanie skrawka tkankowego zawierającego komórki szpiku wraz ze zrębem i niektórymi elementami części korowej kości.

Szpik najczęściej pobiera się z: mostka, przedniego i tylnego kolca kości biodrowej, wyrostków ościstych piersiowych lub lędźwiowych, kości piszczelowej lub krętarza dużego kości udowej. Po pobraniu szpiku metodą aspiracyjną wykonuje się natychmiast rozmaz na szkiełkach podstawowych i po odpowiednich barwieniach ogląda się pod mikroskopem. Rozmazy można również wykorzystać do odczytów cytochemicznych i cytoimmunologicznych. Badaniami pomocniczymi w diagnostyce chorób szpiku kostnego mogą być:

- ✓ morfologia krwi z rozmazem,
- ✓ mielogram szpiku – ocena % poszczególnych komórek szpiku,
- ✓ badania genetyczne (kariotyp),
- ✓ badania obrazowe – np. obraz „kości pokąsanych przez mole” w szpiczaku plazmocytowym

25.2 Terminologia nowotworów układu krwiotwórczego

Rozrosty nowotworowe układu krwiotwórczego stanowią niezwykle zróżnicowaną grupę chorób. Klasyfikacja WHO tych nowotworów jest oparta o przynależność liniową (histiogenezę) komórki nowotworowej, natomiast poszczególne jednostki zdefiniowane są na podstawie charakterystycznej dla nich konstelacji morfologii, cech antygenowych, klinicznych i genetycznych. Wyróżniamy trzy podstawowe grupy nowotworów układu krwiotwórczego:

1. Nowotwory limfoidalne

- a. **Chłoniaki** – tworzą guzy w węzłach chłonnych i narządach wewnętrznych
- b. **Białaczki** – komórki nowotworowe zajmują szpic i krążą we krwi
- c. **Nowotwory z komórek plazmatycznych (szpiczaki)** – zajmują szpic i wywołują zmiany ogólne związane z produkcją nieprawidłowych białek monoklonalnych w postaci całych cząsteczek immunoglobulin lub ich części

2. Rozrosty złośliwe pochodzenia szpikowego (mieloidalne) – rozwijające się z prekursorów komórek krwi (RBC, WBC i PLT). Rozróżnia się trzy kategorie o odmiennym przebiegu:

- a. **Ostre białaczki szpikowe** – spowodowane są nadmierną proliferacją niedojrzałych prekursorów granulocytów (mieloblastów), które rozrastają się w szpiku, zastępują jego prawidłowe utknięcie oraz krążą we krwi
- b. **Procesy mieloproliferacyjne** – nowotworowy rozrost (nadmierna produkcja) dojrzałych elementów krwi, która prowadzi do podwyższenia ich liczby na obwodzie
- c. **Zespoły mielodysplastyczne** – przebiegają z pełnym, lecz nieprawidłowym różnicowaniem komórek krwi. Dochodzi do nieefektywnej hemopoezy (nowopowstałe prekursory komórek w szpiku mają charakter dysplastyczny) oraz zmniejszenia liczby komórek w krwi (cytopenie)

3. Nowotwory histiocytarne

Chłoniak a białaczka...

- **Chłoniak to nowotwór limfocytów, a każdy nowotwór limfocytów to chłoniak.**
- **Szpiczaki**, czyli nowotwory wykazujące zaawansowane różnicowanie plazmocytarne, mimo że wywodzą się z limfocytów, zwyczajowo nie są określone mianem „chłoniaków”.
- **Pojęcia białaczka nie jest dokładnie sprecyzowane.** Obecnie mianem tym określa się nowotwory wywodzące się z układu krwiotwórczego i manifestujące się masywnym zajęciem szpiku i krwi.

25. Patologia szpiku

- Niektóre białaczki histogenetycznie nie mają nic wspólnego z chłoniakami, np. CLL i AML
- Część białaczek z kolei to nowotwory limfocytów, czyli *de facto* chłoniaki. Białaczkowa prezentacja chłoniaka polega na obecności nowotworowych komórek nie tylko pozaszpikowo, ale i w szpiku – np. **przewlekła białaczka B-limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B**.
- Nie wszystkie nowotwory zajmujące szpik i krew to białaczki – np. zespoły mieloproliferacyjne lub mielodysplastyczne.

25.3 Białaczki ostre

Nowotwory złośliwe układu białokrwinkowego, które cechują się **nadmierną proliferacją niedojrzałych komórek zwanych blastami** oraz **szymbkim rozwojem choroby**. Komórki białaczkowe nie tylko **znajdują się w szpiku kostnym i krwi obwodowej (zastępując i niszcząc prawidłowe komórki)**, ale także **naciekają różne narządy, co upośledza ich czynność**. Najczęściej liczba białych krwinek we krwi obwodowej jest wyraźnie podwyższona, ale może być też obniżona lub w granicach normy. W zależności od tego, która linia hematopoezy ulega rozrostowi, wyróżniamy:

- **ostre białaczki szpikowe** (nielimfoblastyczne / AML)
- **ostre białaczki limfoblastyczne** (prekursorowe / ALL)

Białaczki aleukemiczne (bezbiałaczkowe), czyli białaczki, w których przebiegu nie stwierdza się blastów we krwi obwodowej – występują one tylko w szpiku. **Dlatego białaczki należy rozpoznawać wyłącznie z materiałów pobranych ze szpiku.**

Przebieg kliniczny ostrych białaczek

Ostre białaczki cechują się **nagłym i burzliwym początkiem**. Wskutek wypierania prawidłowych komórek szpiku (przez blasty) dochodzi do **zaburzenia czynności hematopoetycznej szpiku**. Zmniejsza się ilość RBC, WBC i PLT (**cytopenie**). Cechy kliniczne zależą od stopnia zajęcia szpiku przez rozrost złośliwy.

- **Objawy ogólne**: gorączka, osłabienie, poczucie zmęczenia
- **Objawy związane z niedokrwistością (\downarrow RBC)**: bladość powłok skórnich, męczliwość, tachykardia, duszności, upośledzenie koncentracji
- **Objawy związane z obniżeniem odporności (\downarrow WBC)**: podatność na zakażenia (w tym grzybicze), opryszczka, ciężka angina, bolesne afty w jamie ustnej
- **Objawy skazy krvotocznej (\downarrow PLT)**: krwawienia z dziąseł i nosa, plamica na skórze i błonach śluzowych, krwawienia z dróg rodnych i układu pokarmowego
- **Nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe**: guzki skórne, powiększenie śledziony lub wątroby, przerost dziąseł, powiększenie węzłów chłonnych, pogorszenie ostrości wzroku, zaburzenia rytmu serca, krwiomocz, bóle kości i stawów, niedrożność jelit spowodowana masywnym naciekiem ich ściany, objawy zajęcia OUN

U dzieci pierwszym objawem ostrej białaczki mogą być wyłącznie **ból kostny** (częściej w ALL)!!!

W przebiegu ostrych białaczek (szczególnie AML) w rozmazie krwi obwodowej występuje charakterystyczny obraz **przerwy białaczkowej – we krwi dominują komórki blastyczne oraz występują nieliczne dojrzałe granulocyty, brak form pośrednich komórek różnicowania linii granulocytarnej** (spotykanych w leukocytozach odczynowych i nowotworach mieloproliferacyjnych).

Rozpoznanie

Głównym kryterium rozpoznania ostrych białaczek jest stwierdzenie **>20% blastów w rozmazie szpiku** lub pewnych mutacji genetycznych.

Ostra białaczka szpikowa (AML)

Nowotwory złośliwe powstające wskutek proliferacji klonu struktury transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy.

Patogeneza

W większości form AML występują **mutacje genów kodujących czynniki transkrypcji**, konieczne do prawidłowego różnicowania się komórek szpikowych. Mutacje te zakłócają normalne dojrzewanie prekursorów mieloidalnych, prowadząc do **gromadzenia się blastów w szpiku**:

- translokacja t(15;17) – z powstaniem genu fuzyjnego *PML/RARA*, który zatrzymuje różnicowanie komórek szpikowych na poziomie promielocytu, prawdopodobnie wynika to z zablokowania funkcji prawidłowych receptorów kwasu retinowego (białaczka promielocytowa)
- mutacja genu FLT3
- mutacja genu RAS

Czynniki ryzyka AML

- Narażenie na promieniowanie jonizujące i benzen
- Wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy)
- Niektóre choroby wrodzone (np. zespół Downa)
- Inne klonalne choroby układu krwiotwórczego (np. MDS)
- Obecność predysponujących mutacji

Morfologia

- Rozpoznanie AML ustala się, gdy **blastы lub promielocyty stanowią ponad 20% komórek szpiku**.
- **Mieloblasty** (prekursory granulocytów) mają delikatną chromatynę jądrową, trzy do pięciu jąder i drobne ziarnistości azurofilne w cytoplazmie.
- **Pałeczki Auera** – wyraźne, czerwone wtręty cytoplazmatyczne, charakterystyczne dla mieloblastów (ważne kryterium diagnostyczne). Są szczególnie liczne w ostrej białaczce promielocytowej.

Kryteria rozpoznania AML: (1) **≥20% blastów** w rozmazie szpiku lub (2) niezależnie od liczby blastów – obecność zmian cytogenetycznych: t(15;17), inv(16) i t(8;21).

Klasyfikacja

Podtypy AML różnią się cechami genetycznymi, linią różnicowania komórkowego i stopniem dojrzałości. Na tych różnicach opiera się klasyfikacja WHO ostrych białaczek szpikowych (AML).

Klasa	Rokowanie
1. AML z powtarzanymi translokacjami chromosomalnymi	
AML z t(8;21) ; gen fuzyjny <i>CBFA/ETO</i>	Korzystne
AML z inv(16) ; gen fuzyjny <i>CBFB/MYH11</i>	Korzystne
AML z t(15;17) ; gen fuzyjny <i>PML/RARA</i>	Korzystne
AML z t(11;q23;variant) ; geny fuzyjne <i>MLL</i>	Złe
2. AML z dysplazją wielu linii komórkowych	
Na tle poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego	Bardzo złe
Bez poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego	Złe
3. AML zależna od przebytego leczenia genotoksycznego	Złe
4. AML nieklasyfikowany	
Określenie według zakresu i kierunku różnicowania (np. mielocytowa, monocytowa)	Pośrednie

Epidemiologia

Na ostrą białaczkę mieloblastyczną (AML) chorują głównie osoby dorosłe (średnia wieku 50 lat).

Immunofenotyp

Komórki AML wykazują dodatnie odczynu z:

- antygenami linii mieloidalnej: CD13, CD14, CD15, CD64, CD117
- antygenem typowym dla komórek niezróżnicowanych: CD33

Immunofenotyp pozwala odróżnić AML od ALL oraz zidentyfikować postaci dojrzałe od nisko dojrzałych.

Rokowanie

Jest złe. Jedynie chorzy na procesy zaliczane do grupy mniejszego ryzyka ($t[8;21]$ i $inv[16]$) rokują lepiej – 50% długotrwałego przeżycia. W pozostałych przypadkach przeżycie (nawet po chemii) wynosi 15-30%. Coraz częściej chorzy bywają leczeni agresywnymi metodami, np. allogenickimi przeszczepami macierzystymi komórek krwiotwórczych. Korzystnie przedstawia się leczenie ostrej białaczki promielocytowej za pomocą soli arsenu i celowanej terapii ATRA (farmakologiczne dawki witaminy A, które znoszą blok receptorów kwasu retinowego i stymulują promielocyty do transformacji w krótko żyjące – 6h – neutrofile ; ATRA szybko likwiduje komórki białaczkowe).

Dla przypomnienia:

- Linia mieloidalna – z tej linii powstają granulocyty i makrofagi (oraz RBC i PLT) \leftarrow AML
- Linia limfoidalna – powstają z niej limfocyty B, T i NK \leftarrow ALL/LBL

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) / chłoniak limfoblastyczny (LBL)

Złośliwe nowotwory wywodzące się z prekursorów (limfoblastów) linii B lub T.

Patogeneza

Podstawowym defektem ALL jest **blokowanie różnicowania komórek**. Zależy ono od nabytych mutacji czynników transkrypcyjnych, regulujących dojrzewanie komórek limfoidalnych. Najczęściej spotyka się mutacje genów:

- ALL z komórek B: *TEL1, AML1, E2A, PAX5, EBF* i niekiedy chromosom Filadelfia
- ALL z komórek T: *TAL1, NOTCH1* i niekiedy gen fuzyjny *NUP214-ABL*

Czynniki ryzyka

- Narażenie na promieniowanie jonizujące i benzen
- Niektóre choroby wrodzone (np. zespół Downa, Klinefeltera, ataksja-teleangiektażja)
- Zakażenie HTLV-1
- Obecność predysponujących mutacji

Morfologia

- Jądra blastów zawierają grube, zbite grudy chromatyny, jedno lub dwa jąderka i skąpą, jednolicie barwiącą się cytoplazmę
- Limfoblasty w ALL mogą zwierać PAS-dodatnie ziarna glikogenu

Epidemiologia

ALL jest najczęstsza białaczka wieku dziecięcego – około 80% białaczek dzieci. Wykazuje dwa charakterystyczne „peaki” zachorowań **4 rok życia** (głównie ALL z komórek B ; B-ALL) oraz **15-20 rok życia** (ALL z komórek T ; T-ALL), częściej młodzi mężczyźni

Na zapamiętanie...

Najczęstsza białaczka **dzieci – ALL**, bo dzieci są urocze, małe i kochane – „Adorable, Little & Lovely”

Najczęstsza białaczka **dorośli – CLL**, bo dorośli są przewlekle leniwi i głośni – „Chronically Lazy & Loud”

25. Patologia szpiku

Cechy genetyczne

W dziecięcych rozrostach B-ALL najczęściej występuje hiperdiploidia (>50 chromosomów w komórce) i ukryta translokacja (12;21) w zakresie genów *TEL1* i *AML1*.

W B-ALL dorosłych w około ¼ przypadków stwierdza się translokację (9;22) genów *BCR-ABL*

T-ALL cechuje się rozmaitymi aberracjami chromosomalnymi, np. genu *TAL1*.

Immunofenotyp

ALL/LBL daje dodatni odczyn na terminalną transferazę deoksynukleotydylową (TdT), co odróżnia ją od AML. Rozróżnianie typów komórek, które ulegają klonalnemu rozrostowi (limfocyty T lub B) opiera się na badaniu swoistych markerów komórkowych:

- limfocyty B, np.: CD19, CD20
- limfocyty T, np.: CD2, CD4, CD7, CD8

Rokowanie

Korzystne czynniki rokownicze	Niekorzystne czynniki rokownicze
<ul style="list-style-type: none">○ Wiek 2-10 lat w momencie wdrożenia leczenia (80% całkowitych remisji)○ Translokacja (12;21)○ Hiperdiploidia	<ul style="list-style-type: none">○ Wiek <2 r.ż. lub >10 r.ż.○ Wysoka leukocytoza w chwili rozpoznania○ Brak reakcji po 28 dniach chemioterapii○ Rearanżacja genu <i>MLL</i>○ Obecność genu fuzyjnego <i>BCR-ABL</i> (chromosom Filadelfia)

25.4 Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Zróżnicowana grupa chorób charakteryzująca się **klonalnym rozrostem prekursorów komórek krwiotwórczych**, bogatokomórkowym szpikiem ze zmianami jakościowymi erytroblastów, neutrofilów i/lub megakariocytów oraz **cytopeniami krwi obwodowej**.

Patogeneza

Patogeneza MDS jest mało poznana. U około 70% chorych za przyczynę uważa się zaburzenia genetyczne. **Niestabilność genetyczna** w MDS jest przyczyną nadmiernej proliferacji komórek w szpiku oraz nadmiernej apoptozy, co prowadzi do **nieefektywnego krwiotworzenia (hematopoezy)**, którego wyrazem są **cytopenie we krwi obwodowej**. Najczęstsze anomalie genetyczne to:

- monosomia 5 lub 7
- delekcje 5q, 7q, 20q, Y
- trisomia 8

Czynniki ryzyka

- narażenie na związki chemiczne (benzen,toluen, metale ciężkie)
- palenie papierosów
- promieniowanie jonizujące
- cytostatyki i/lub radioterapia

Morfologia

W obrazie MDS w szpiku pojawiają się prekursory krwiotwórcze o nieprawidłowym wyglądzie (cechy dysplastyczne obecne w przynajmniej 1 linii krwiotworzenia), np.:

- **megaloblastoidne prekursory RBC** – zawierając złoża żelaza w mitochondriach
- prekursory granulocytów z **nieprawidłowymi ziarnistościami** lub cechami zaburzeń dojrzewania jądra
- megakaryocyty o kilku oddzielnych lub pojedynczych drobnych jądrach

Przebieg kliniczny

Choroba występuje głównie u osób starszych, częściej mężczyzn, między 50 a 70 rokiem życia. Objawy są niecharakterystyczne i zazwyczaj związane z **cytopeniami**. Typowo pacjent zgłasza się z:

- ✓ **niedokrwistością** (męczliwość, kołatanie serca, omdlenia, bóle i zawroty głowy, bladość skóry i śluzówek)
- ✓ **małopłytkowością** (wybroczyny na skórze i śluzówkach, łatwe siniaczenie, wylewy podskórne, krwawienia z nosa, dróg rodnych, przewodu pokarmowego lub CUN)
- ✓ **leukopenią** (gorączka leukopeniczna, cechy infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, zmiany ropne/wirusowe/grzybicze skóry, powiększenie węzłów chłonnych, posocznica)

Dysplastyczne komórki są podatne na dalsze mutacje, czego konsekwencją może być progresja w AML (10-40% przypadków).

Rokowanie

Rokowanie bywa różne – średnie przeżycie waha się od 9 do 29 miesięcy. Zależy ono od rodzaju mutacji genetycznych (np. najlepiej rokuje mutacja 5q-, najgorzej 7q- lub monosomia 7), % szpikowych blastów oraz nasilenia cytopenii.

Podsumowanie MDS

Są to choroby nowotworowe układu krwinkotwórczego, które cechują się:

1. **klonalnym rozrostem komórek macierzystych układu krwiotworzenia**
2. **cytopeniami krwi obwodowej, z dobrze zachowaną komórkowością szpiku**
3. **nieefektywnym krwiotworzeniem** (nadmierna apoptoza niszczy nowopowstałe komórki)
4. **obecnością cech dysplazji w ≥1 linii krwiotworzenia**
5. **częstą transformacją w ostre białaczki szpikowe (AML)**

25.5 Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne

Grupa nowotworów o powolnym (indolentnym) przebiegu, cechujących się złośliwym oraz klonalnym rozrostem prekursorów komórek mieloidalnych. Przeważnie komórki nowotworowe zachowują zdolności: (1) różnicowania się w różnych kierunkach oraz (2) zaawansowanego dojrzewania, zatem **krwiotworzenie pozostaje wydolne (nie występują głębokie cytopenie obwodowe)**. Z reguły jeden z kierunków dojrzewania przeważa nad innymi. Choroba przebiega z **klinicznie dominującym zajęciem szpiku i krwi obwodowej**, gdzie nowotworowe młode komórki stopniowo akumulują się i wypierają swoje prawidłowe odpowiedniki. Zajęcie narządów pozaszpikowych ogranicza się zwykle do wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. **Podłożem tych zaburzeń są mutacje pobudzające kinazę tyrozynową**, powstaje wówczas nadmiar sygnałów stymulujących wzrost elementów krwiotwórczych. Do tych mutacji zaliczamy głównie zmiany w obrębie **genu JAK2 lub CALR** oraz **wytwarzanie chromosomu Philadelphia (Ph) z genem fuzyjnym BCR-ABL**.

Do przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych zaliczamy:

1. **przewlekłą białaczkę szpikową (CML)**
2. **czerwienicę (nadkrwistość) prawdziwą (PV)**
3. **pierwotną mielofibrozę (pierwotne zwłóknienie szpiku) (CIMF)**
4. **nadpłytkowość samoistną (ET)**

Przewlekła białaczka szpikowa (PBS, CML)

Nowotwór mieloproliferacyjny, charakteryzujący się złośliwym klonalnym rozrostem komórek linii granulocytarnej szpiku (szczególnie neutrofilów), wywodzących się z nieprawidłowej wielopotencjalnej komórki macierzystej zawierającej chromosom Philadelphia.

Etiologia

Jedynym poznany czynnikiem etiologicznym jest ekspozycja na **promieniowanie jonizujące**. Przyczyny PBS są przypuszczalnie wyłącznie środowiskowe, gdyż krewni chorych, w tym bliźnieta monozygotyczne, nie wykazują wyższego ryzyka zachorowania.

Patogeneza

W 95% przypadków PBS, obserwuje się charakterystyczną mutację – **zrównoważoną translokację (9;22)**, w wyniku której powstaje **chromosom Philadelphia**. Dochodzi w nim do wytworzenia **genu fuzyjnego BCR-ABL**. Koduje on białko wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej, która wywołuje wzmożoną proliferację klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowanie apoptozy oraz upośledzenie przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku. *BCR-ABL* nie powstrzymuje różnicowania, zatem we wczesnych stadiach choroby obserwuje się nadmierne wytwarzania składników krwi.

Morfologia

- **Krew obwodowa:** obecność komórek linii granulocytowej **na wszystkich etapach rozwoju** (mieloblast → promielocyt → mielocyt → metamielocyt → granulocyt) ; **leukocytoza >100 000 komórek/µL – głównie neutrofile** ; zwiększenie liczby bazofilów, eozynofilów i płytek
- **Szpik kostny:** nadmiernie bogatokomórkowy wskutek nagromadzenia prekursorów granulocytów i megakaryocytów
- **Śledziona:** czerwona miazga śledziony upodabnia się do utkania szpiku ze względu na obfitą hematopoezę. Zagęszczenie miąższa śledziony utrudnia przepływ krwi i staje się przyczyną zawałów tego narządu.

Epidemiologia

PBS stanowi 15% diagnozowanych białaczek. Rozwija się u osób dorosłych, a szczyt zachorowań przypada na wiek 40-50 lat. Częściej chorują mężczyźni. PBS u dzieci występuje rzadko.

Przebieg kliniczny

PBS przebiega w trzech fazach:

1. **Faza przewlekła** – czas jej trwania jest zmienny (3-6 lat), charakteryzuje się akumulacją dojrzewających komórek układu białokrwinkowego.
2. **Faza akceleracji** – przyspieszenie przebiegu PBS, rozwija się niedokrwistość oraz trombocytopenia. Pojawiają się dodatkowe anomalie genetyczne.
3. **Przełom blastyczny / kryza blastyczna** – faza przypominająca ostrą białaczkę szpikową (AML)

Faza akceleracji	Kryza blastyczna
Blasty we krwi obwodowej lub szpiku 10-19%	Odsetek blastów we krwi lub szpiku ≥20%
Bazofilia ≥20%	Pozaszpikowe nacieczenia białaczkowe
Małopłytkowość <100 00 mln/µL lub nadpłytkowość >1 mln/µL oporna na leczenie	
Klonalne zaburzenia cytogenetyczne	
Splenomegalia lub \uparrow WBC oporny na terapię	
Obecność ≥1 z wymienionych objawów jest konieczna do rozpoznania fazy akceleracji	Obecność ≥1 z wymienionych objawów jest konieczna do rozpoznania kryzy blastycznej

Objawy kliniczne

- **Objawy ogólne:** męczliwość, utrata wagi, osłabienie, pocenie się
- **Leukocytoza >200 000 – 300 000/ μL (WBC ↑)**
- **Skaza krwotoczna (PLT ↓)**
- **Objawy leukostazy:** zaburzenia przepływu krwi, zaburzenia świadomości, widzenia, bóle głowy
- **Powiększenie śledziony i wątroby**

Rokowanie

Całkiem dobre. Leki wywołują całkowitą remisję u części chorych. W grupie pacjentów opornych na leczenie – 70% uzyskuje całkowitą remisję dzięki przeszczepom komórek macierzystych.

Czerwienica prawdziwa / Nadkrwistość prawdziwa (PV)

Nowotwór mieloproliferacyjny charakteryzujący się nadmierną proliferacją wszystkich linii komórkowych wywodzących się z macierzystej komórki szpiku: erytrocytów, granulocytów i megakariocytów, ale **w obrazie klinicznym dominują skutki zwiększenia liczby erytrocytów**.

Patogeneza

Nowotworowa proliferacja jest spowodowana mutacją genu **JAK2**, która skutkuje zwiększoną wrażliwością komórek na receptory kinaz tyrozynowych i inne czynniki wzrostowe, np. erythropoetynę. To wyraźnie zakłóca prawidłową regulację proliferacji i czasu przeżycia komórek krwiotwórczych.

Morfologia

Zmiany morfologiczne są związane ze **zwiększeniem objętości oraz gęstości krwi**.

- Zagęszczenie krwi w narządach (*plethora*)
- **Wątroba** jest powiększona, często zawiera ogniska krwiotwórcze
- **Nieznaczna splenomegalia**, zależna od nadmiernego ukrwienia, waga śledziony ok. 300 gramów.
- Zwiększcza lepkość krwi i spowolnienie jej przepływu powodują **zakrzepy i zawały**, zwłaszcza w sercu, śledzionie i nerkach
- Częste **kwotoki**, związane z nadmiernym rozszerzeniem naczyń i nieprawidłową funkcją płytek. Najczęściej w obrębie nosa, gardła, przewodu pokarmowego oraz mózgu
- **Szpik** jest nadmiernie bogatokomórkowy, wszystkie linie są zbyt obficie reprezentowane. Obecne są komórki dojrzałe, jak i niedojrzałe (na każdym etapie rozwoju). U 10% chorych już w chwili rozpoznania wykrywa się włóknienie podścieliska.

Cechy kliniczne (podkreślono typowe objawy)

PV rozwija się podstępnie, zazwyczaj w późnych latach średniego wieku. Przez wiele lat może być bezobjawowa. Objawy zależą od zaawansowania choroby, liczby poszczególnych krwinek, zwiększonej objętości krwi krążącej oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych.

- **Objawy ogólne:** ból, zawroty głowy, szумy w uszach, zaburzenia widzenia, świąd skóry (nasilający się po ciepłej kąpieli), choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zakrzepica lub zatorowość, krwawienia (z błon śluzowych lub przewodu pokarmowego), nadciśnienie tętnicze, osłabienie, utrata masy ciała, ból brzucha
- **Objawy przedmiotowe:** splenomegalia, hepatomegalia, ciemnoczerwone zabarwienie skóry twarzy i małżowin usznych, sinica obwodowa, bolesny rumień rąk i stóp, przekrwienie i zaczernienie błon śluzowych jamy ustnej i spojówek, krewawe stolce, częste krwawienia
- **Zmiany w morfologii:**
 - **RBC** 6-10 milionów/ μL (norma 3,5-6)
 - **WBC** >50 000 komórek/ μL (norma 4,5-11,0), niekiedy bazofilia
 - **PLT** >400 000/ μL (norma 130 000 – 400 000)

Rokowania i powikłania

Najczęstszą przyczyną zgonów w PV są **powikłania zakrzepowo-zatorowe i krwotoki**, które występują u >20% chorych. U 25% pacjentów dochodzi do **transformacji PV w schyłkową postać z włóknieniem szpiku** (rozwija się niedokrwistość). Niekiedy (10% przypadków) PV może transformować w **ostrą białaczkę szpikową (AML)** lub w **zespół mielodysplastyczny (MDS)**. Osoby nialeczone umierają z powodu powikłań w przeciągu kilku miesięcy od rozpoznania.

Pierwotna mielofibroza / Pierwotne włóknienie szpiku (PMF)

Nowotwór mieloproliferacyjny, w którym nowotworowe megakaryocyty produkują cytokiny stymulujące proliferację nieklonalnych fibroblastów i angiogenezę. Dochodzi do włóknienia szpiku, upośledzenia krwiotworzenia szpiku oraz jednoczesnego powstania pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia (metaplaia szpikowa) zachodzi w: śledzionie, wątrobie i węzłach chłonnych). W ogniskach pozaszpikowych hematopoeza zachodzi nieprawidłowo i jest nieefektywna, toteż u większości chorych rozwijają się **niedokrwistość** oraz **trombocytopenia**.

Patogeneza

Fibroblasty, odkładające w szpiku kolagen, nie należą do nowotworowego klonu komórek macierzystych. Zwłóknienie jest następstwem zakłócenia funkcji komórek krwiotwórczych. Przypuszcza się, że **proliferacja fibroblastów zależy od wydzielanych przez nowotworowe megakaryocyty czynników wzrostu: płytka i transformującego β (TGF-β)**. W 50% przypadków PMF występuje **mutacja genu JAK2**. Główny czynnik etiologiczny choroby jest nieznany.

Morfologia

- **Krew obwodowa:**
 - RBC o dziwacznych kształtach (poikilocyty, **krwinki w kształcie łez – lakrimocyty**)
 - **Leukoerytroblastoza** – obecność we krwi obwodowej niedojrzałych erytrocytów (RBC); jądrzaste prekursors erytrocytów, mielocyty i metamielocyty
 - Powiększone płytki krwi
- **Powiększenie śledziony i wątroby** – wskutek rozrostu ognisk krwiotwórczych (ogniska metaplaizji szpikowej). Często tworzą się podtorebkowe zawały śledziony.
- **Węzły chłonne** – powiększone wskutek rozrostu wysepek krwiotwórczych, brak wyraźnej limfadenopatii
- **Szpik** – początkowo bywa nadmiernie bogatokomórkowy i tylko ogniskowo ulega zwłóknieniu. W zaawansowanym okresie choroby całkowicie ubożeje w utkanie krwiotwórcze i przerasta tkanką łączną. Występują w nim zbyt liczne i nieprawidłowo wyglądające megakaryocyty.

Cechy kliniczne

Przebieg początkowo jest bezobjawowy. Faza schyłkowa następuje we wczesnym okresie choroby. Początkowo może przypominać CML, lecz różni się od niej brakiem chromosomu Ph. Do objawów pierwotnego włóknienia szpiku zaliczamy:

- **Objawy ogólne:** osłabienie, brak łaknienia, utrata masy ciała, stan podgorączkowy, duszność, przyspieszone tępno, poty nocne, świad, ból kostno-stawowy
- **Objawy związane z włóknieniem szpiku i krwiotworzeniem pozaszpikowym:** powiększenie śledziony i wątroby, ból w przypadku zawału śledziony, obrzęk kończyn dolnych wskutek uciśnięcia żył, nadciśnienie wrotne, plamica małopłytkowa, objawy niedokrwistości, ucisk na rdzeń kręgowy, płyn w jamie opłucnej, guzki na skórze

Rokowanie

Najgorsze ze wszystkich zespołów mieloproliferacyjnych, mediana życia wynosi 5 lat.

Nadpłytkowość samoistna (ET)

Nowotwór mieloproliferacyjny cechujący się znacznie zwiększoną liczbą płytek krwi (powyżej 600 000/ μL) i wzmożoną proliferacją megakaryocytów w szpiku. W przebiegu choroby występują powikłania zarówno krwotoczne, jak i zatorowe.

Patogeneza

50% przypadków ET związanych jest z mutacją genu **JAK2**.

Morfologia

Szpik kostny jest bogatokomórkowy, zawiera zwiększoną liczbę megakaryocytów, o silnie segmentowanych jądrach. Pozostałe linie krwiotwórcze, jak i inne elementy budowy szpiku, są najczęściej morfologicznie prawidłowe.

Rokowanie

Przeżycie 5-letnie w >80%. Główną przyczyną zgonów w ET są powikłania zatorowe i krwotoczne.

Podsumowanie zespołów mieloproliferacyjnych

Występują głównie u osób dorosłych, zazwyczaj starszych. Wszystkie mają następujące cechy wspólne:

1. proliferacja nowotworowa komórek szpiku z zachowaniem ich zdolności do różnicowania,
2. przewlekły przebieg,
3. wzrost liczby komórek w szpiku kostnym, czasem z włóknieniem,
4. powiększenie wątroby i śledziony,
5. obecność młodych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej,
6. PV, PMF i EF spowodowane są mutacją genu **JAK2**.

NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE

	CML	PV	PMF	ET
Cechy kliniczne				
Wiek	25-60	40-60	50-70	50-70
Splenomegalia	90%	75%	100%	30%
Hepatomegalia	50%	40%	80%	40%
Rzyko konwersji w ostrą białaczkę	80%	5-10%	5-10%	2-5%
Średnia przeżycia	3-4 lata	13 lat	5 lat	>10 lat
Szpik kostny				
Histopatologia	Panhyperplazja ² (dominują granulocyty)	Panhyperplazja ² (dominują erytrocity)	Panhyperplazja ² z włóknieniem	Duże megakaryocyty
Stosunek M:E¹	10-50:1	<2:1	2-5:1	2-5:1
Rzyko zwłóknienia	<10%	15-20%	90-100%	<5%
Cechy laboratoryjne				
Hemoglobina	Anemia	>20 g/dL	Anemia	Anemia
Morfologia RBC	Anizo- i poikilocytoza	Anizo- i poikilocytoza	Niedojrzałe RBC, anizo- i poikilocytoza, łakrimocyty	Hiperchromiczne mikrocyty
Granulocyty	N/↑ + formy na każdym etapie rozwoju	N/↑ + niekiedy formy niedojrzałe	N/↑ + formy niedojrzałe	N/↑
Płytki	N/↑	N/↑	↓/↑	↑ + nieprawidłowe PLT
Genetyka	Translokacja (9;22) – chromosom Filadelfia – gen BCR/ABL	JAK2	JAK2	JAK2

1 – stosunek drogi mieloidalnej do erytroidalnej w szpiku

2 – nadmierna proliferacja komórek wszystkich linii wywodzących się z pierwotnej komórki macierzystej szpiku (RBC, WBC, PLT)

25.6 Gammapatia monoklonalna

Grupa chorób charakteryzujących się rozrostem pojedynczego klonu plazmocytów. Prawie zawsze wiążą się z patologiczną produkcją jednorodnego (monoklonalnego) białka składającego się z pełnych immunoglobulin (Ig) lub ich fragmentów (częściej – łańcuchy lekkie ; rzadziej – łańcuchy ciężkie). Patologiczną Ig określa się terminem **białka M**. Może ono występować we krwi zdrowych, starszych osób, czemu nadano nazwę **monoklonalnej gammapatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)** lub (częściej) białko M jest stwierdzane u osób z **procesami złośliwymi**.

Klasyfikacja

Wśród gammapatii monoklonalnych (rozrostów komórek plazmatycznych) wyróżnia się sześć głównych wariantów:

1. Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)
2. Szpiczak plazmocytowy (MM)
3. Izolowany guz plazmatycznonokomórkowy
4. Chłoniak limfoplazmocytowy (makroglobulinemia Waldenströma)
5. Choroba łańcuchów ciężkich
6. Skrobiawica (amyloidoza) pierwotna (amyloidoza AL)

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

MGUS to stan, w którym stwierdza się obecność białka M u zdrowych osób, zwykle po 50 roku życia. Przebiega bezobjawowo i wymaga systematycznej kontroli, gdyż może poprzedzać wystąpienie szpiczaka plazmocytowego.

Szpiczak plazmocytowy / szpiczak mnogi (MM)

Nowotwór złośliwy charakteryzujący się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów. Pierwotnie rozrasta się w szpiku kostnym, zwykle wielogniskowo (w końcu *myeloma MULTIPLEX*). Komórki nowotworowe produkują nadmierne ilości monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, np. łańcuchów lekkich (tzw. białko M).

Epidemiologia

MM stanowi 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Jest jednym z najczęstszych nowotworów krwi. Występuje częściej u mężczyzn, ze **szczytem zachorowań na wiek 70 lat**.

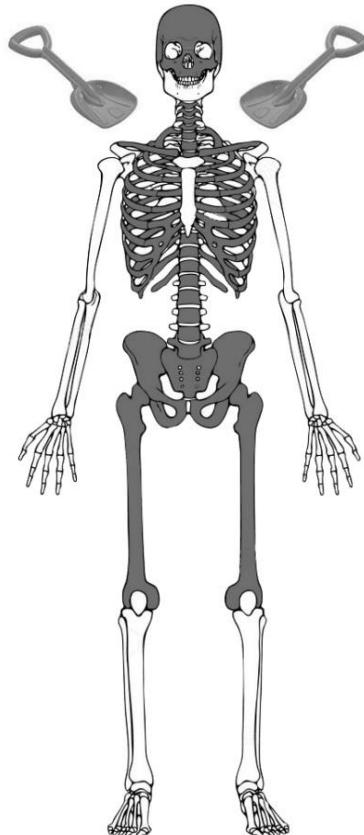
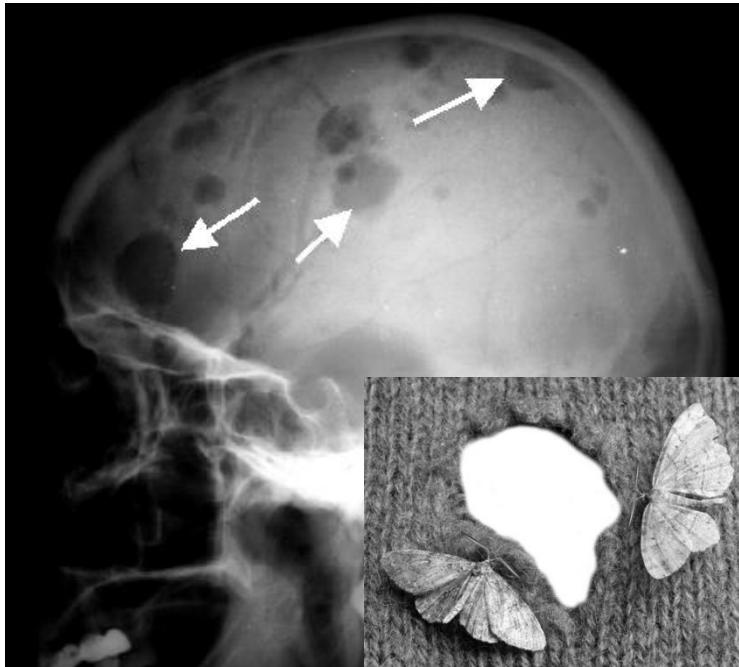
Patogeneza

- **Zaburzenia regulacji cyklin D** – w szpiczakach często występuje translokacja chromosomalna w obrębie *locus IgH* w chromosomie 14 i w genach cyklinu D1, receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów i cyklinu D3. W późniejszym może pojawić się translokacja *MYC*.
- W patogenezie MM dużą rolę odgrywają cytokiny:
 - **IL-6** pobudza rozrost komórek plazmatycznych
 - **IL-1 β , TNF, IL-6, RANK-ligand** – są odpowiedzialne za charakterystyczne ubytki kostne (resorpcję kości) wskutek aktywacji osteoklastów
- Chorzy na MM cierpią na **obniżenie odporności**. Nieznane mechanizmy sprawiają, że **nowotwór uniemożliwia funkcjonowanie prawidłowych plazmocytów**, co pociąga za sobą utratę zdolności do produkcji przeciwciał. Pacjent jest bardziej narażony na infekcje bakteryjne.
- Częstym i poważnym problemem u chorych na MM bywa niewydolność nerek (opisane później)

Morfologia

Makroskopowo

MM głównie objawia się **licznymi zmianami w kościach**, najczęściej w: **kręgach, żebrach, czaszce, miednicy, kości udowej, obojczyku i łopatce**. Rozrost zaczyna się w jamie szpikowej, potem zajmuje kość zbitą i warstwę korową. Prowadzi to do **patologicznych złamań**, najczęściej w kręgosłupie i kości udowej. Radiologicznie **kości wyglądają jakby były „pokasane przez mole”** – występują w nich ubytki osteolityczne o średnicy 1-4 cm, chociaż mogą zdarzyć się rozlane ubytki.



Mikroskopowo

- **Nowotworowe plazmocyty:** mogą być podobne do prawidłowych plazmocytów lub przybierać postać **płomieniocytów**, czyli plazmocytów o charakterystycznym rozdętym wyglądzie spowodowanym gromadzeniem białka monoklonalnego wewnątrz komórki oraz widocznych jąderkach.
- **Szpik:** BAC ujawnia zwiększyony odsetek plazmocytów. Aby rozpoznać MM patologiczne plazmocyty powinny stanowić **>10% komórek** w rozmazie szpiku.
- Z postępem choroby nacieki nowotworowe mogą zajmować: śledzionę, nerki, płuca, węzły chłonne i inne tkanki. W końcowym okresie może wystąpić białaczkowe zajęcie krwi.
- **Nerki (nefropatia szpiczakowa):** w przebiegu MM bardzo często dochodzi do niewydolności nerek. Powstaje ona wskutek odkładania się białek w kanalikach i cewkach nerek, m.in.:
 - białka Bence'a-Jonesa (dimery złożone z łańcuchów lekkich immunoglobulin),
 - białka Tamma-Horsfalla,
 - albuminy.

Złogi te są otoczone przez komórki olbrzymie (makrofagi). **Bardzo często nabłonek przylegający do złogów ulega zanikowi lub martwicy wskutek toksycznego działania białka Bence'a Jonesa.**

Innymi częstymi patologiami w obrębie nerek są:

- gromadzenie się wapnia w nerkach (skutek hiperkalcemii – bo rozpad kości),
- amyloidozę AL (odekładanie łańcuchów lekkich w kłębuszkach i ścianach naczyń)
- bakterijne odmiedniczkowe zapalenia nerek (zwiększoną podatność na zakażenia).

Parametry laboratoryjne

U **60%** chorych białko M składa się z łańcuchów **IgG**, u **25%** – **IgA**, rzadko **IgM**, **IgD** lub **IgE**. W **20%** przypadków komórki szpiczaka produkują tylko łańcuchy lekkie κ lub λ, które ze względu na swoją niską masę cząsteczkową są wydzielane z moczem jako tzw. **białka Bence'a-Jonesa**. Często wydzielane są zarówno pełne łańcuchy Ig, jak i nadmiar łańcuchów lekkich. Wówczas komponent M znajduje się w surowicy, a białka Bence'a-Jonesa w moczu.

Immunofenotyp

Nowotworowe plazmocyty wykazują ekspresję **CD79a, CD138, CD38**, tak jak w przypadkach prawidłowych plazmocytów, a różnią się od nich ekspresją **CD56** i brakiem CD19.

Obraz kliniczny

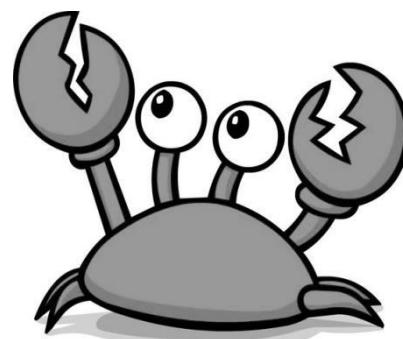
Objawy MM są rozmaite i zależą od uszkodzeń, powodowanych przez nacieki w narządach i tkankach oraz od komplikacji wynikających z wydzielania nieprawidłowych immunoglobulin przez plazmocyty.

1. **Objawy ogólne:** osłabienie i utrata masy ciała
2. **Objawy kostne** (najczęstszy objaw): bóle kostne zlokalizowane w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, zmiany osteolityczne (obraz pokąsanych przez mole kości w RTG) i patologiczne złamania
3. **Objawy neurologiczne:** wskutek ucisku rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych – niedowład, polineuropatia obwodowa, porażenia kończyn, śpiączka
4. **Objawy niedokrwistości ($\downarrow Hb$, $\downarrow RBC$):** wynika z zajęcia szpiku przez nacieki nowotworowe oraz hamowania odnowy komórek krwiotwórczych
5. **Hiperkalcemia i jej następstwa**
6. **Podatność na zakażenia bakteryjne, wirusowe:** upośledzenie odporności
7. **Niewydolność nerek (nefropatia szpiczakowa):** dotyczy 50% pacjentów z MM. Powstaje wskutek toksycznego wpływu białka Bence'a-Jonesa na nabłonek kanalików nerkowych. Do tego dołączają się infekcje, hiperkalcemia i amyloidzoza.
8. W szpiczaku wskaźnik OB często przyjmuje wartości 3-cyfrowe.

Na zapamiętanie!!!

Główne objawy szpiczaka, można przedstawić za pomocą akronimu **CRAB**:

C	<u>Calcium</u> Hiperkalcemia	Ca > 10mg/dl
R	<u>Renal disorders</u> Niewydolność nerek	Kreatynina > 2 mg/dl
A	<u>Anemia</u> Niedokrwistość	Hb < 10 g/dl
B	<u>Bones</u> Zaburzenia kostne	Osteoliza lub osteoporoza



Szpiczak plazmocytowy w około 10% przypadków jest przyczyną pierwotnej amyloidzozy (AL).

Rokowanie

Średni czas przeżycia w MM wynosi 4-6 lat.

Izolowany guz plazmatycznonokomórkowy

Pojedynczy guz występujący w dwóch postaciach:

- **postać kostna** (częstsza) – występuje w tych samych miejscach co szpiczak mnogi i zazwyczaj ulega progresji do pełnoobjawowego szpiczaka w ciągu 5-10 lat. Prawdopodobnie guz ten stanowi wczesną postać szpiczaka mnogiego.
- **postać pozakostna** (rzadsza 1-2% chorych) – najczęściej obejmuje układ oddechowy, rzadko szerzy się poza ognisko pierwotne i często daje się wyleczyć miejscowym wycięciem.

Chłoniak limfoplazmocytowy (makroglobulinemia Waldenströma)

Nowotwór osób starszych, najczęściej w 60-70 roku życia. Chłoniak ten składa się z mieszaniny komórek B – od małych limfocytów po komórki plazmatyczne i formy przejściowe między nimi. Jego komórki produkują monoklonalne białko M – **najczęściej IgM** (makroglobulinę).

Morfologia

Proces rozlegle zajmuje węzły, szpik, śledzionę i wątrobę. W przeciwieństwie do szpiczaka plazmocytowego nie zajmuje kości. Nacieki składają się z limfocytów, plazmocytów i limfocytów plazmacytoidalnych o przejściowym różnicowaniu.

Przebieg choroby

Przebieg chłoniaka limfoplazmocytowego jest mało agresywny. Ze względu na duże rozmiary (nadmiernie produkowanej) IgM, dochodzi do **nadlepkości krwi**. Stan ten nosi nazwę **makroglobulinemii Waldenströma**. Towarzyszą mu następujące zmiany:

- zaburzenia widzenia spowodowane zmianami w siatkówce oka (zniekształcenia, wylewy)
- objawy neurologiczne – bóle i zawroty głowy, głuchota, otępienie
- skłonność do krwawień
- krioglobulinemia – pojawienie się przeciwciał powodujących strącanie makroglobulin w niskich temperaturach, co wywołuje objawy choroby Raynauda i zmiany skórne (pokrywki)

Choroba łańcuchów ciężkich

Grupa różnych rozrostów komórek limfoidalnych, produkujących same łańcuchy ciężkie immunoglobulin, **najczęściej IgA**. W tych przypadkach proces zajmuje narządy, w których fizjologicznie IgA jest produkowane (jelito cienkie i drogi oddechowe). Rzadsza forma produkująca IgG, zwykle objawia się powiększeniem wątroby, węzłów i śledziony, a histologicznie jest podobna do chłoniaka limfoplazmatycznego.

Skrobiawica pierwotna

Powstaje w wyniku klonalnego rozrostu plazmocytów produkujących **łańcuchy lekkie Ig**, z których składają się złogi amyloidu typu AL w narządach i tkankach.

25.7 Morfologia krwi

Aby dobrze zrozumieć niedokrwistości, należy omówić parę zagadnień z morfologii krwi. Poniżej podano prawidłowe zakresy referencyjne morfologii krwi osoby dorosłej. Zwróć szczególną uwagę na parametry opisujące układ czerwonokrwinkowy.

Liczba czerwonych krwinek	RBC	T/I	3,5 – 5,3 (K) ; 4 – 6,5 (M)
Stężenie hemoglobiny	Hb	g/dl mmol/l	12,0 – 16,0 (K) ; 13,0-18,0 (M) 7,45 – 9,95 (K) ; 8,7 – 11,2 (M)
Hematokryt	Ht	%	37 – 47% (K) ; 40 – 54% (M)
Średnia objętość RBC	MCV	fL/ μ m ³	80 – 96
Średnia masa Hb w RBC	MCH	pq fmol	27 – 34 1,8 – 2,1
Średnie stężenie Hb w RBC	MCHC	g/dL mmol/dl	31,0 – 36,5 19,24 – 22,09
Wskaźnik anizocytozy	RDW	%	11 – 15%
Retikulocyty	RET	G/I %	20 – 100 1 – 2%
Średnia masa Hb w RET	CHR	Pq	26 – 36
Liczba białych krwinek	WBC	G/I	4,5 – 11,0
Liczba neutrofilów	NEU		1,5 – 7,5 45 – 70% (segmenty)
Liczba eozynofilów	EOS		0,1 – 0,5 1 – 5%
Liczba bazofilów	BASO		0,05 – 0,2 0 – 1%
Liczba limfocytów	LYMPH		1,0 – 4,5 20 – 45%
Liczba monocytów	MON		0,1 – 1,0 3 – 8%
Liczba płytek krwi	PLT	G/I	130 – 400

Hematokryt (Ht) – stosunek objętości samych krwinek czerwonych do objętości całej krwi.

Średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) – na jej podstawie można wyróżnić (przydatne w klasyfikacji niedokrwistości) **mikrocyty** (komórki o ↓ MCV), **normocyty** (komórki o MCV w zakresie normy) oraz **makrocyty** (RBC o ↑ MCV). Przyczyny zmian wartości MCV zostały opisane w niedokrwistościach.

Wskaźnik anizocytozy (RDW) – określa jak bardzo różni się objętość poszczególnych erytrocytów od wartości średniej (MCV).

Średnie stężenie Hb w RBC (MCHC) – określa barwliwość RBC, a zarazem typ niedokrwistości mikrocytowej. RBC mogą być **normobarwliwe** (prawidłowe MCHC) lub **niedobarwliwe** (↓ MCHC).

Retikulocyty (RET) – niedojrzałe RBC, stanowiące pośrednią formę między jądrzastym erytroblastem a RBC (zawierają pozostałości kwasów nukleinowych). Ich liczba odzwierciedla aktywność erytropoetyczną szpiku kostnego. Od ich ilości zależy podział na **niedokrwistości regeneracyjne** oraz **nieregeneracyjne** (opisane później).

Średnia masa Hb w RET (CHR) – bardzo dobry wskaźnik do monitorowania leczenia preparatami żelaza w niedokrwistości z niedoborom żelaza (wzrasta w 2 dni od rozpoczęcia leczenia).

25.8 Niedokrwistość (anemia)

Niedokrwistość to obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) oraz liczby krwinek czerwonych (RBC) poniżej wartości zakresów referencyjnych. Najbardziej wiarygodnym parametrem w diagnostyce niedokrwistości jest **stężenie hemoglobiny (Hb)**, następnie RBC i najsłabszym Ht.

Klasyfikacja niedokrwistości

Anemie można klasyfikować ze względu na:

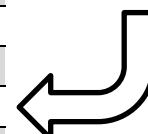
A. Przyczyny niedokrwistości

1. Nadmierna utrata krwi – **niedokrwistości pokrwotoczne** (urazy, krewawienia z dróg rodnych lub przewodu pokarmowego)
2. Zwiększone niszczenie RBC (\uparrow hemoliza) – **niedokrwistości hemolityczne**
 - a. Nieprawidłowości wewnętrzkrwinkowe
 - i. Dziedziczne (wrodzone)
 - ii. Defekty błony komórkowej (białek szkieletu: sferocytoza, eliptocytoza lub lipidów błony: abetalipoproteinemia)
 - iii. Niedobory enzymatyczne (np. syntezy glutationu, dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, kinazy pirogronianowej)
 - iv. Hemoglobinopatie (zaburzenie struktury lub syntezy Hb: anemia sierpowata, talasemie)
 - b. Nieprawidłowości zewnętrzkrwinkowe
 - i. Działania przeciwciał skierowanych p/RBC (choroba hemolityczna noworodków, SLE, odczyny po przetaczaniu krwi)
 - ii. Mechaniczne urazy RBC (mikroangiopatie: plamica zakrzepowa małopłytkowa, rozsiane wykrzepianie wewnętrznczyniowe ; wadliwe zastawki serca)
 - iii. Infekcje (zimnica/malaria)
3. Zmniejszona produkcja RBC (\downarrow produkcji krwinek)
 - a. **Niedokrwistości aplastyczne** – aplazja szpiku
 - b. **Niedokrwistości niedoborowe** (zaburzenie proliferacji i dojrzewania erytroblastów):
 - i. \downarrow Fe – potrzebny do syntezy hemu (nieodpowiednia podaż, krewawienia, upośledzenia wchłaniania, zwiększone zapotrzebowanie – ciąża, laktacja)
 - ii. \downarrow EPO – szczególnie w niewydolności nerek, gdyż EPO jest produkowane przez aparat przykłęboczowy nerek
 - iii. \downarrow B12 – **niedokrwistość megaloblastyczna**, spowodowane: niedostateczną podażą, resekcją jelita, zapaleniem błony śluzowej żołądka
 - iv. \downarrow kwasu foliowego, witaminy B1, B6, C
 - c. **Niedokrwistości towarzyszące chorobom**
 - i. Nacieczenie lub zanik szpiku: ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne, przerzuty nowotworowe, choroby ziarniniakowe
 - ii. Zakażenia
 - iii. Choroby nerek i wątroby

B. Stopień nasilenia niedokrwistości – ocena stężenia Hb

Typ niedokrwistości	Stężenie Hb
Łagodna	10 – 12 g/dL
Umiarkowana	8 – 9,9 g/dL
Ciężka	6,5 – 7,9 g/dL
Bardzo ciężka (zagrożająca życiu)	<6,5 g/dL

Hb <7,5 g/dL jest wskazaniem do przetoczenia KKCz.



C. Wartość MCV (i w przypadku niedokrwistości mikrocytowych MCHC)

Typ	N. mikrocytowa	N. normocytowa	N. makrocytowa
Wartość MCV	MCV <80 fL	MCV 80-100 fL	MCV >100 fL
Przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓Fe ▪ Choroby przewlekłe ▪ Zatrucia Pb ▪ Talasemie ▪ N. syderoblastyczna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N. pokrwotoczne ▪ N. hemolityczne ▪ Choroby przewlekłe ▪ N. aplastyczne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby wątroby ▪ ↓B12 lub kw. foliowego ▪ Alkoholizm ▪ Niedoczynność tarczycy ▪ Zespoły mielodysplastyczne

*N. – niedokrwistość

Ponadto wśród anemii mikrocytarnych wyróżniamy podział ze względu na średnie stężenie Hb w RBC (MCHC).

N. mikrocytarna...	Normochromiczna (normobarwliwa)	Hipochromiczna (niedobarwliwa)
Wartość MCV	72-80 fL	50-72 fL
Wartość MCHC	30-34 g/dL	<30 g/dL
Przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieinfekcyjne choroby przewlekłe ▪ Nadczynność tarczycy ▪ Niedoczynność kory nadnerczy ▪ Choroby wątroby i nerek ▪ Nowotwory 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓Fe ▪ Zatrucia Pb ▪ Talasemie ▪ Anemia syderoblastyczna ▪ ↓B6

D. Obecność RET i erytroblastów we krwi obwodowej – świadczy o zachowaniu przez szpik kostny zdolności regeneracyjnych

- Niedokrwistość hiperregeneracyjna** – ↑RET i erytroblastów we krwi
- Niedokrwistość hipo- / aregeneracyjna** – ↓RET i erytroblastów we krwi

Patogeneza

Patogeneza zmian jest różna w zależności od typu niedokrwistości.

Niedokrwistości pokrwotoczne – nagły duży krwotok lub przewlekłe krwawienia (krew utajona w kale)

Niedokrwistości hemolityczne – związane są z przedwczesnym niszczeniem RBC (prawidłowo żyją około 120 dni). Przeważnie jest to powodowane dziedzicznymi nieprawidłowościами budowy krvinek (czynniki wewnętrzkrwinkowe) lub nabitymi uszkodzeniami zewnętrzkrwinkowymi. Wzmożonej hemolizie często towarzyszy nadmierne odkładanie żelaza w tkankach.

- Dziedziczna sferocytoza** – najczęstsza wrodzona przyczyna niedokrwistości. Polega na defekcie błony komórkowej RBC (mutacje w obrębie ankyryny, prążka 3 lub spektryny), wskutek którego przybierają one kuliste kształty (sferocyty), tracą elastyczność, stają się mniej ruchliwe oraz podatne na zatrzymanie i niszczenie przez fagocyty śledziony.
- Niedokrwistość sierpowatokomórkowa** – spowodowana dziedziczną mutacją genu kodującego łańcuch β globiny, co powoduje powstanie patologicznej **HbS**. Mutacja ta polega na zastąpieniu kwasu glutaminowego przez walinę w szóstej aminokwasowej reszcie β globiny. RBC z patologiczną HbS są skłonne do sierpowacenia, co skutkuje poważnymi następstwami – skróceniem żywotności RBC ze 120 do 20 dni, czego efektem jest przewlekła niedokrwistość hemolityczna oraz niedokrwienia i związane z tym napady bólu. Chorzy na anemie sierpowatokrwinkową są odporni na malarię – zbyt krótki czas życia RBC uniemożliwia zamknięcie cyklu rozwojowego zarodzca malarii

25. Patologia szpiku

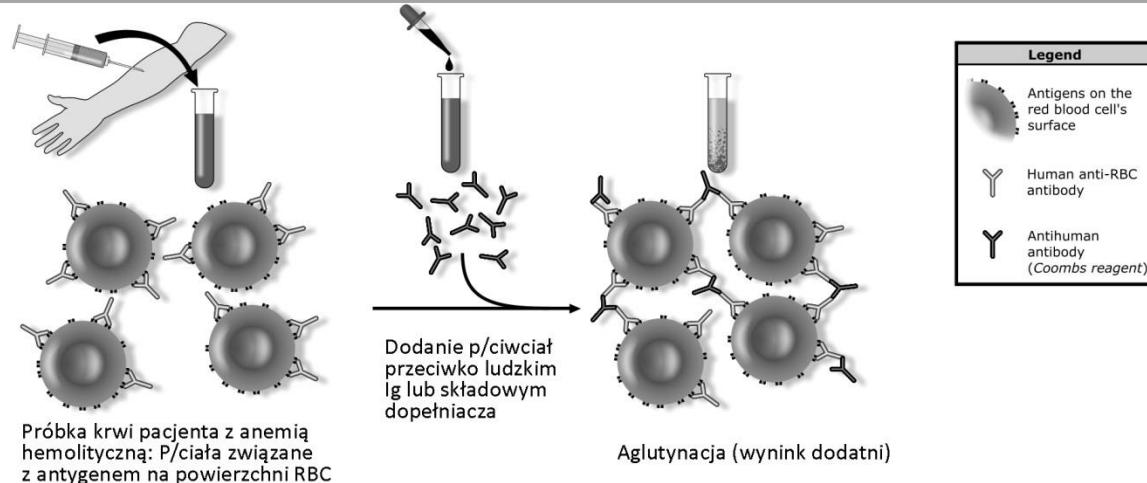
- Talasemie** – grupa dziedzicznych zaburzeń, w których mutacje powodują upośledzenie syntezy łańcuchów globin α lub β hemoglobiny. W powstaniu niedokrwistości towarzyszącej talasemiom biorą udział dwa mechanizmy: 1) zubożenie krwinek w Hb i 2) zakłócenie równowagi syntezy globin β i α (wskutek nadmiaru niepołączonych w pary łańcuchów β tworzą się nierozpuszczalne straty, uszkadzające błony komórkowe RBC).
- Niedobory enzymów, np. dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lub syntazy glutationu** – RBC są trwale narażone na działanie czynników utleniających, którym przeciwdziała glutation. Gdy wskutek niedoborów enzymów regeneracja glutationu jest upośledzona, nadtlenek wodoru atakuje składniki erytrocytów, głównie grupy sylfhydrylowe łańcuchów globin. Utleniona Hb ulega denaturacji i tworzy straty wewnętrzkomórkowe (tzw. **ciążka Heinza**), które uszkadzają błonę RBC i doprowadzają do wewnętrznicznej hemolizy.
- Niedokrwistości wywołane mechanicznym urazem RBC** – spowodowane uszkodzeniem RBC wewnętrz naczyń, np. w DIC (erytrocyty przeciskają się pomiędzy złogami włóknika, co prowadzi do ich uszkodzenia), SLE, nadciśnienie złośliwe, zakrzepowa skaza małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy i rozsiane nowotwory. Uszkodzone erytrocyty nazywamy **schistocytami**.
- Niedokrwistości immunohemolityczne** – są skutkiem działania przeciwciał skierowanych przeciwko prawidłowym składnikom erytrocytów, albo ich antygenom zmienionym przez hapteny (np. leki). Autoprzeciwciała powodują niszczenie RBC i niedokrwistość hemolityczną. Wyróżniamy dwa typy przeciwciał powodujących hemolizę:

Typ autoprzeciwciał	Przeciwciała ciepłe	Przeciwciała zimne
Klasa Ig	IgG lub IgA (GorącA)	IgM (Mróz, zIMno)
$^{\circ}\text{C}$ reakcji z antygenem	37°C	30°C
Mechanizm działania	Bezpośrednio opłaszczą (opsonizują) krwinki, stymulując ich eliminację (hemoliza zewnętrzniczna) w śledzionie. <u>Nie łączą się z dopełniaczem.</u>	Nie opłaszczą krwinek bezpośrednio. W 30°C dobrze łączą się z dopełniaczem (C3b). Gdy krwinki zawierają do lepiej ogrzanych części ciała, słabo związane IgM zluszczały się, a opłaszczone C3b zostają. Ze względu na opsonizujące działanie C3b RBC są fagocytowane w śledzionie i wątrobie (hemoliza zewnętrzniczna) lub niszczone są na drodze hemolizy wewnętrznicznej . Dodatkowo cząsteczka IgM, ze względu na swoją wysoką masę, predysponuje RBC do aglutynacji i zwalnia przepływ krwi we włośniczkach, wywołując chorobę Raynarda .
Klasyfikacja niedokrwistości immunohemolitycznych	1. Pierwotne (samoistne) 2. Wtórne: w przebiegu chłoniaków B-komórkowych (np. CLL), SLE, polekowe (metyldopa, penicylina)	1. Ostre: zakażenia mikoplazmą, mononukleoza 2. Przewlekłe: samoistne, w przebiegu chłoniaków B-komórkowych (np. chłoniak limfoplazmatyczny)
Przykłady antygenów	P/ciąła układu ABO, antygeny H, Le, K	Przeciwciała odpornościowe

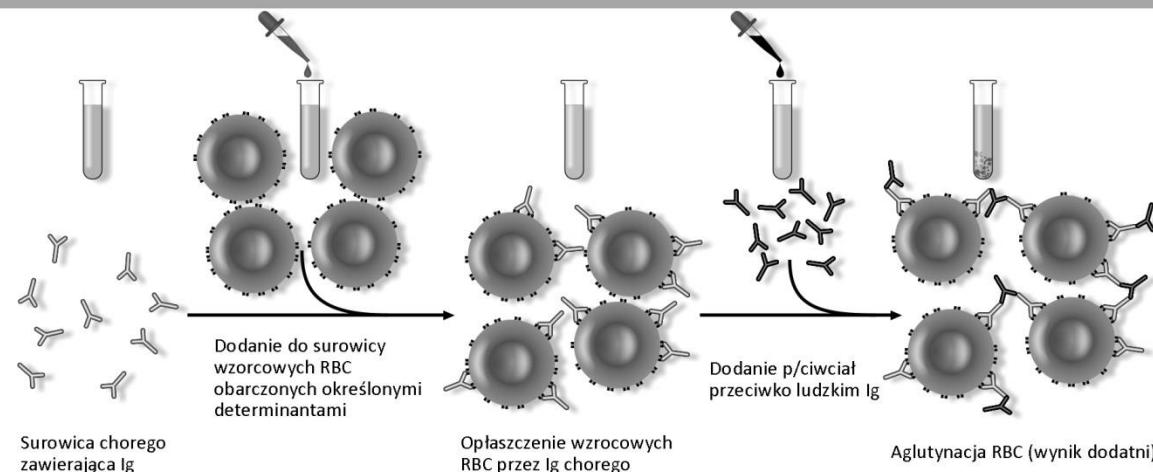
Rozpoznanie niedokrwistości immunohemolitycznej opiera się na **bezpośrednim teście Coombsa (BTA)**, w którym RBC chorego są inkubowane z p/ciałami przeciw ludzkim immunoglobulinom lub komponentowi. W przypadku reakcji pozytywnej RBC zbijają się (aglutynują). W **pośrednim teście Coombsa** sprawdza się, czy surowica chorego aglutynuje wzorcowe erytrocyty obarczone określonymi determinantami. Schemat przedstawiający odczyny Coombsa znajduje się na następnej stronie.

25. Patologia szpiku

Bezpośredni odczyn Coombsa (BTA) - wykrycie kompletnych Ig na powierzchni RBC



Pośredni odczyn Coombsa (PTA) - wykrycie przeciwciał obecnych w surowicy krwi



Niedokrwistości ze zmniejszonego wytwarzania RBC – spowodowane niedostatecznym dopływem do szpiku substancji potrzebnych do odpowiedniej erytropoezy (niedobory) lub z niewydolnością szpiku w rozmaitych przewlekłych procesach chorobowych lub nowotworach.

- **Niedokrwistość z niedoboru żelaza** – spowodowana przewlekłą utratą krwi, zbyt małym wchłanianiem żelaza (w tym stan po resekcji jelita i choroba trzewna) lub zwiększeniem zapotrzebowania na żelazo (ciążą, wzrost, laktacja).
- **Niedokrwistość chorób przewlekłych** – związana ze ↑ poziomu hepcydyny w osoczu, która ↓ aktywność ferroportyny w makrofagach, wskutek czego ↓ się przenoszenie żelaza do prekursorów RBC. Na poziom hepcydyny wpływają również cytokiny zapalne (IL-6, TNF, IL-1), pobudzając jej syntezę w wątrobie. Dodatkowo przewlekłe zapalenia ↓ syntezę EPO w nerkach, co zaburza proces erytropoezy.
- **Niedokrwistości megaloblastyczne** – ↓ B12 lub kwasu foliowego (wpływają na syntezę DNA).
 - **Niedobór B12**
 - **Czynniki immunologiczne:** autoagresja przeciwko komórkom okładzinowym żołądka lub czynnikowi IF (tzw. **niedokrwistość Addisona-Biermera**) – komórki okładzinowe żołądka wydzielają IF (czynnik Castle'a), który jest niezbędny do wchłaniania B12 ze światła jelita. W soku żołądkowym i surowicy można wykryć p/ciąła przeciwko: 1) komórkom okładzinowym żołądka lub 2) czynnikowi IF. Stan ten może występować w autoimmunologicznym zapaleniu błony śluzowej żołądka.

25. Patologia szpiku

- Zespoły złego wchłaniania (idiopatyczne zapalenie jelit, resekcja żołądka)
- Niedobory w pożywieniu (bezmięsna dieta)
- Pasożyty – bruzdogłowiec szeroki
- Nowotwory
- Gruźlica
- **Niedobór kwasu foliowego**
 - Niedobór w diecie (w tym alkoholizm i nadmierne gotowanie jarzyn)
 - Ciąża, laktacja
 - Zespoły złego wchłaniania
 - Przewlekła hemoliza lub hemodializa
 - Leki: metotreksat (antagonista kwasu foliowego), antykoncepcja doustna
- **Niedokrwistość aplastyczna** – spowodowana jest niedomogą szpiku (zmniejszenie liczby komórek krwiotwórczych) powstającą z różnych powodów, m.in. po ekspozycji na promieniowanie, toksyny, w reakcjach uczuleniowych na leki i wirusy, a także w związku z dziedzicznymi wadami telomerazy, zakłócającymi syntezę DNA.
- **Niedokrwistość z zaniku szpiku** – powstaje wskutek rozległego nacieczenia szpiku przez nowotwory albo inne procesy chorobowe.

Morfologia niedokrwistości

Krwinki w stanach patologii mogą różnić się od siebie:

- wielkością/objętością – **anizocytoza** (występowanie mikro-/normo-/makrocytów)
- kształtem – **poikilocytoza**
- zabarwieniem – **wielobarwliwość**

Zmiany morfologiczne RBC w rozmazach krwi		
Nazwa	Rodzaj zmiany	Występowanie
Nakrapianie zasadochłonne	Ziarnistości zasadochłonne w obrębie RBC	Zaburzenia syntezy Hb Zatrucia ołówkiem
Anulocyt	RBC o kształcie cienkiego pierścienia	N. hipochromiczne
Syderocyt	Ziarnistości żelazowe	N. hemolityczne N. syderoblastyczna
Ciąłka Heinza	Zdenaturowana Hb	N. hemolityczne (enzymopatie)
Komórki tarczowate	RBC z centralnym ciemnym zagęszczeniem plazmy, przypominające tarczę strzelniczą	Talasemie
Sferocyt	Krwinka kulista, brak przejaśnienia, ↓ oporność osmotyczna	Sferocytoza wrodzona, n. hemolityczne
Drepanocyt	Krwinka o kształcie sierpa	N. sierpowatokrwinkowa
Schizocyt (fragment krwinki)	Fragmenty RBC, zniszczone RBC	Hemoliza wewnętrzna Zespoły hemolityczne DIC

Zmiany w komórkowości szpiku kostnego:

- **szpic bogatokomórkowy** – niedokrwistości hemolityczne, nadmierna komórkowość szpiku w talasemiach może prowadzić do deformacji kostnych, niedokrwistość megaloblastyczna
- **szpic skąpopomórkowy** – niedokrwistości aplastyczne

Dodatkowo występują: splenomegalia, hepatomegalia, hemosyderozyza, kamica żółciowa, zakrzepy i zawały różnych narządów (kości, wątroba, nerki, siatkówka, mózg).

Objawy kliniczne

Objawy ogólne	Bladość, osłabienie, uczucie zmęczenia, duszność, tachykardia, wstrząs, niewydolność wielonarządowa
Niedokrwistość hemolityczna	Żółtaczka przedwątrobową, kamica żółciowa, ciemny kał Wykładniki laboratoryjne hemolizy: ↑ bilirubiny wolnej (pośredniej, niezwiązańej), ↑ LDH, ↑ retikulocytów, ↓ haptoglobiny, ↑ ferrityna, ↓ transferyny
Niedokrwistość megaloblastyczna	Zaburzenia pokarmowe (brak apetytu, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie języka) Zaburzenia neurologiczne (demielinizacja → parestezie, drętwienie kończyn, niestabilność chodu, depresja) – B12 wchodzi w skład otoczek mielinowych nerwów Zaburzenia skórne (cytrynowe zabarwienie skóry)
Niedokrwistość ↓Fe	Zajady, kruche i prążkowane paznokcie, matowe i wypadające włosy, trudność w potykaniu, spaczone łaknienie (zachcianki na dziwne rzeczy, np. piach), zaburzenia pamięci, niebieskie białkówki oka
Niedokrwistości wrodzone	Upośledzenie wzrostu, zniekształcenia kostne związane z wtórnym rozrostem szpiku
Anemia sierpowatokrwinkowa	Zakrzepy, zawały i zastój krwi w kościach, wątrobie, nerkach, siatkówce, OUN i płucach, trwała erekcja prącia

25.8 Pozostałe preparaty na praktyczny**Aplazja szpiku**

Zespół objawów klinicznych wynikający z niewydolności hematopoetycznej szpiku kostnego, przebiegający z pancytopenią. Powstaje wskutek zaniku utkania szpiku bez cech jego włóknienia. Choroba jest wynikiem uszkodzenia komórek macierzystych szpiku.

Epidemiologia

Aplazja szpiku występuje z jednakową częstością u kobiet i mężczyzn, z podwójnym szczytem zachorowań w latach 15-30 oraz >60.

Patogeneza

Najczęstsza przyczyną jest **reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotworzenia** lub rzadziej wada wrodzona lub nabycie uszkodzenie komórek macierzystych szpiku lub komórek podścieliska szpiku.

- Wada wrodzona (20% przypadków) – niedokrwistość Fanconiego, zespół Diamonda-Blackfana, rodzinna niedokrwistość aplastyczna
- Nabыта (80%) – postać idiopatyczna, przebyte ostre zapalenie wątroby, promienie jonizujące, substancje chemiczne (benzen, rozpuszczalniki), leki (cytostatyki, sulfonamidy, chloramfenikol, związki złota, fenytoina, tiazydy), zakażenia wirusowe (HAV, HBV, HCV, HIV, EBV, wirusy *Herpes*, parwowirus B19), układowe choroby tkanki łącznej, grasiczak, inne choroby krwi

Morfologia

- Szpik - zanik utkania bez cech jego włóknienia, około 90% stanowi tkanka tłuszczowa
- Brak ognisk krwiotworzenia pozaszpikowego
- Aplazja dotyczy wszystkich trzech układów hematopoetycznych (pancytopenia)
- Widoczne jedynie nieliczne skupienia limfocytów, plazmocytów i makrofagów

Objawy kliniczne

Aplazja szpiku może rozwijać się szybko (w ciągu kilku dni) lub wolno (kilka tygodni lub miesięcy). Objawy podmiotowe i przedmiotowe są następstwem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości.

Rokowanie

W ciągu 2 lat umiera 80% chorych niepoddanych leczeniu. Najczęszą przyczyną zgonów są ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze. Aplazja szpiku może przejść w MDS lub ostrą białaczkę.

Przerzuty raka piersi do szpiku kostnego

Nowotwory przerzutowe są najczęstszymi nowotworami złośliwymi kości. Są one wieloogniskowe i mogą pojawić się w każdej kości, ale najczęściej w kregosłupie, miednicy, żebrach i czaszce. Ogniska przerzutowe powstają zazwyczaj drogą krwionośną. Nowotworami pierwotnymi, „lubiącymi” przerzutować do szpiku kostnego są raki:

- sutka / piersi,
- płuca,
- prostaty,
- nerki,
- tarczycy,
- żołądka.

Objawy kliniczne

- bóle kości, patologiczne złamania kości – niekiedy są pierwszym objawem choroby nowotworowej
- hiperkalcemia i jej powikłania
- ucisk na nerwy i rdzeń kręgowy