

A növekedés zavarai

Dr. Kereskai László

Regresszív elváltozások

- Atrophia: egy szerv vagy szövet méretének csökkenése a sejtméret és sejtszám csökkenése miatt
- Agenesia
- Aplasia
- Hypoplasia

Atrophia-okok

- Csökkent működés (inaktivitási atrophia)
- Beidegzés elvesztése (denervációs atrophia)
- Csökkent vérellátás (ischaemia)
- Nem megfelelő táplálás (éhezés)
- Az endokrin stimuláció hiánya (csökkenése)
- Nyomási atrophia

Csökkent működés (inaktivitási atrophia)

- Immobilizáció (csonttörés)
- Reverzibilis elváltozás: sejtméret csökkenés, visszatérő aktivitással teljes regeneráció
- Elhúzódó inaktivitás: sejtszám csökkenés (apoptosis) a méretcsökkenés mellett
- Fokozott csont resorpció: osteoporosis

Beidegzés elvesztése (denerváció)

- Traumás
- Gyulladásos
- Hereditaer
- Metabolikus és toxikus (szerzett): diabetes, alkohol
- Ritkán az idegek tumorai

Csökkent vérellátás (ischaemia)

- Lassan kifejlődő arteriás elzáródás (atherosclerosis)
- Agy, vese
- Senilis atrophia

Nem megfelelő táplálás (éhezés)

- Súlyos protein-kalória malnutritio (marasmus): a zsírszövet után az izom használata energia forrásként
- A végeredmény cachexia
- A cachexia egyéb okai: krónikus gyulladásos (senyvesztő) betegségek, tumor
- A TNF (tumor necrosis factor) szerepe

Az endokrin stimuláció hiánya (csökkenése)

- Metabolizmus és funkció normál kontrollja: emlő, reproduktív szervek
- Menopausa: az endometrium, hüvelyi és emlő epithelium fiziológias atrofija
- Exogen szteroidok: mellékvesekéreg atrophia (ACTH szuppresszió)

Nyomási atrophia

- Növekvő benignus tumor
- Ischaemiás elváltozások a véráramlás befolyásolása kapcsán

Sejtszintű változások atrophiaában

- A sejt méret és az organellek méretének/számának csökkenése (mitochondriumok, myofilamentumok, GER)
- Új egyensúly (equilibrium) egy alacsonyabb szinten
- Csökken a funkció, de nincs sejtelhalás
- Ischaemiában a folyamat irreverzibilissé válhat, apoptosis következik be
- Apoptosis: hormon-dependens szervekben is

Az atrophia mechanizmusai 1

- Csökkent fehérje szintézis: redukált metabolikus aktivitás
- Növekedett fehérje degradáció: ubiquitin-proteosoma útvonal
- Ubiquitin ligázok a kisméretű ubiquitin fehérjéhez molekulákat kötnek, degradáció a proteosomákban (tápanyag deficienciák, inaktivitás, tumoros cachexia)

Az atrophia mechanizmusai 2

- Autophagia: önméztés vacuolumokban, majd fúzió lysosomákkal és emésztődés
- A sejtörmelék egy része rezisztens az emésztésre: membrán-kötött reziduális testek, pl. lipofuscin, felszaporodása barna színt eredményez (atrophia brunea cordis)
- Reguláció: autophagia gének (Atgs)

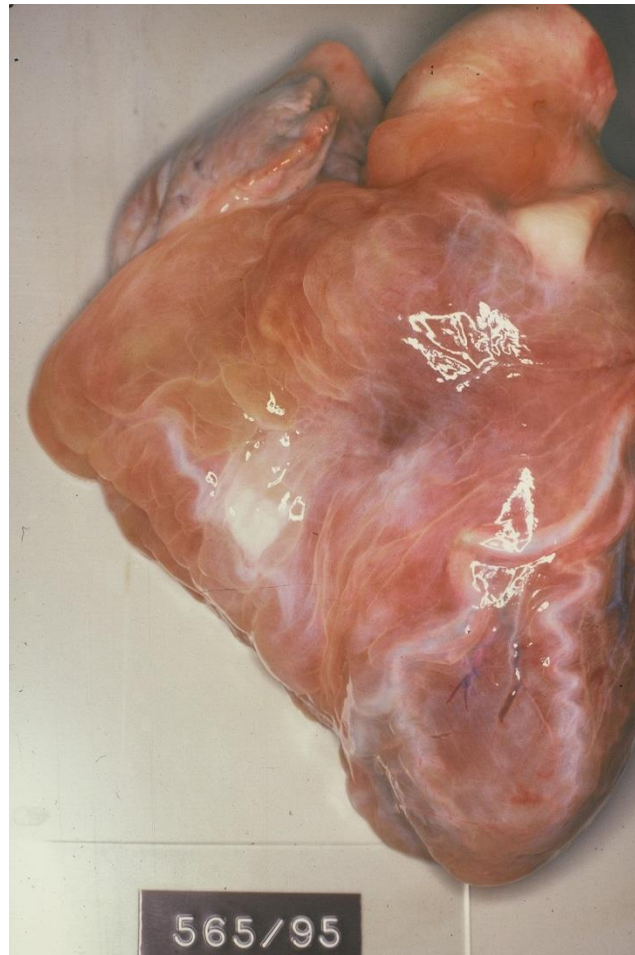
Agyi atrophia

- Sulcusok kiszélesedése, gyrusok keskenyebbé válása
- Kamratágulat
- Hydrocephalus ex vacuo
- Okok: atherosclerosis, degeneratív agyi kórképek (Alzheimer betegség)
- Diagnózis: klinikai tünetek (diffúz neurológiai tünetek, kognitív problémák, demencia), CT, MRI

Atrophia brunea cordis

- A cachexia része (táplálkozás, krónikus gyulladások, tumorok)
- Csökkent izomtömeg
- Kanyargós coronariák
- Csökkent subpericardiális zsírszövet
- Lipofuscin akkumuláció

Atrophia brunea cordis



Vese atrophia

- Az arteria renalis lassú, fokozatos szűkülete (atherosclerosis, ritkán thrombosis)
- Csökkent glomeruláris keringés: a renin-angiotensin-aldosteron rendszer aktivációja: renovasculáris hypertonia
- Ellenoldali vese: kompenzatórikus hypertrophia, nephrosclerosis

Osteoporosis

- Lokalizált (immobilizált végtag) és diffúz
- Csökkent csonttömeg
- Életkorral összefüggő csökkenés normálisan: 0,7% évente
- Leggyakoribb formák: szenilis és postmenopauzális
- Szenilis: csökkent osteoblast aktivitás és egyéb tényező: csökkent csontképződés; csökkent fizikai aktivitás
- Postmenopauzális: csökkent oestrogen szint, emelkedett osteoclast aktivitás, mely resorptióhoz vezet
- Fő komplikáció: csonttörés (combnyak, per- és subtrochanter törés)
- Fontos egyéb okok kizárása: metastasis, myeloma

Agenesia, aplasia, hypoplasia

- Agenesis: egy szerv vagy annak egy részének teljes hiánya a primordiális szövet hiánya és embrionális fejlődési zavara miatt (nincs szervtelep)
- Aplasia: egy szerv vagy szövet defektív fejlődése vagy kongenitális hiánya. Valamilyen embionális maradvány jelen lehet. Haematológiában: a sejt regeneráció és fejlődés normál folyamatának zavara a csontvelőben
- Hypoplasia: egy szerv vagy szövet inkomplett fejlődése

Progresszív elváltozások

- Hyperplasia: egy szerv vagy szövet sejtszámának emelkedése, mely tömeg és méretnövekedést eredményez. A sejtek osztódásra képesek.
- Hypertrophia: a sejt méret növekedés, nincs osztódás.
- A két folyamat gyakran egyszerre zajlik ugyanarra a stimulusra válaszolva
- A hyperplasia lehet fiziológias és patológias.

Fiziológiás hyperplasia

- Hormonális hyperplasia: egy szerv funkcionális kapacitásának emelése, amikor arra szükség van. Példa: a női emlő mirigyhám proliferációja a pubertás vagy terhesség során (hypertrophiával együtt)
- Kompenzatórikus hyperplasia károsodás, sérülés vagy parciális resectio után. Példa: máj regeneráció donációt követően (Prometheus mítosza- sas)

Patológiás hyperplasia

- Gyakori ok: hormonalis túlsúly
- Endometrium: oestrogen stimuláció abnormális proliferációhoz vezethet
- Benignus prostata hyperplasia: androgenek szerepe
- A hyperplasia ezekben az esetekben kontroll alatt van, nincs mutáció a sejtosztódást reguláló génekben. Az abnormális hormonhatás megszűnte után a hyperplasia regrediál

Hyperplasia-tumor

- Daganatokban a növekedés kontrollja dysregulálttá válik genetikai változások (mutációk...) miatt, ami kontrollálatlan, autonóm proliferációhoz vezet
- A hyperplasia különbözik a tumortól, de annak kiindulásához jó táptalajt biztosít (endometrialis hyperplasiában szenvedőknek nagyobb esélye van endometrialis carcinomára)

A hyperplasia egyéb okai

- Hypoxia: erythroid hyperplasia a csontvelőben
- Antigének: lymphoid hyperplasia

A hyperplasia egyéb okai

- Viralis infekciók: papillomavirusok bőrben szemölcsöket, a mucosában többféle laesiót (pl. papillomát) okoznak, melyeket hyperplastic epithelium alkot. A vírusok vagy a fertőzött sejtek által termelt növekedési faktorok (GF) felelősek a hyperplasiáért.

A hyperplasia mechanizmusa

- Érett sejtek növekedési faktor- dependens növekedése vagy új sejtek fokozott képződése az őssejtek proliferációja eredményeként
- Májban mindkettő megtörténhet: partialis hepatectomia után a májban képződött növekedési faktorok a túlélő sejtek felszíni receptoraihoz kötődnek és jelátviteli útvonalakat aktiválnak.
- Néha ez nem lehetséges (pl. hepatitisben): ekkor az érett sejtek proliferációs kapacitása kimerülhet, a regeneráció ez esteben az intrahepaticus őssejtekből lehetséges.

Sejtproliferáció-alapok

- Stimuláció: növekedési faktorok vagy az ECM-ből származó szignálok integrineken keresztül
- DNS replikáció és osztódás: sejtciklus
- Sejtciklus: G_1 (preszintetikus), S (DNS szintézis), G_2 (premitotikus), M (mitosis), G_0 (nyugvó sejtek)
- Multiplex kontroll és redundanciák a sejtciklus során, különösen a G_1 and S fázis közti tranzíció során
- Aktivátorok, inhibítorok és szenzorok: a kulcspontok (checkpoints) kontrolljáért felelősek

A sejtek típusai a proliferációs kapacitás függvényében

- Labilis sejtek: folyamatosan ciklusban vannak (epidermis, GI traktus hámsejtjei)
- Stabilis sejtek: nyugvó sejtek, melyek képesek újra belépni a sejtciklusba (hepatocyták)
- Permanens sejtek: elvesztették proliferációs kapacitásukat (neuronok, szívműködő sejtek)

Endometriális hyperplasia

- Az endometrialis mirigyek strómához képest fokozott proliferációja: növekedett mirigy/stroma arány összevetve a normál proliferatív endometriummal
- Elhúzódó oestrogen stimuláció, nincs normális átkapcsolás progesteronra (ovuláció)

Az endometriális hyperplasia okai

- Anovulatorikus ciklus (perzisztáló tüsző): menopausa, pubertás
- Egyéb, fokozott endogen oestrogen produkcióval járó okok: obesitás, polycystás ovarium betegség, funkcionáló granulosa sejtes ovárium tumor
- Exogen oestrogenek: elhúzódó adagolás (szubsztitúciós kezelés)

Az endometriális hyperplasia morfológiája-formák 1

- Simplex vagy complex, atypiával vagy atypia nélkül
- Simplex hyperplasia atypia nélkül: leggyakoribb forma, cystikus vagy enyhe hyperplasiának is hívjuk. Változatos méretű és alakú mirigyek, cystikus dilatációk: svájci sajt pattern. Enyhén emelkedett mirigy/stroma arány. Cytológiailag hasonlít a proliferációs endometriumhoz, de kevesebb a mitotikus alak. Malignus transzformációja igen ritka (kb. 1%). Az oestrogen stimuláció megszűnése után cystikus atrophiaába alakulhat át.

Az endometriális hyperplasia morfológiája-formák 2

- Simplex hyperplasia atypiával: igen ritka (8% átalakulás carcinomába)
- Complex hyperplasia atypia nélkül: a mirigyek száma és mérete növekedett, sűrűn elhelyezkedő, elágazó mirigyek. Kis esély malignus transzformációra (3%)
- Complex hyperplasia atypiával: morfológiai átfedés endometrialis carcinomával (23-48% esély adenocarcinomára hysterectomia után).
- Tumor suppressor gén inaktiváció (PTEN): közös sajátság hyperplasiában és carcinomában.

Az endometriális hyperplasia klinikopatológiája

- Tünet: abnormális vérzés (metrorrhagia)
- Diagnosis: curette-szövettan (egyidőben lehet terápiás effektusa)
- Ha nincs atypia vagy complex mirigyek: konzervatív megközelítés (hormon reguláció, figyelő várakozás)
- Ha atypia, complexitás: hysterectomia (lehetséges carcinoma)

Prostata hyperplasia

- Általában BPH-nak hívják (b: benignus) vagy noduláris hyperplasiának
- Igen gyakori 50 év felett
- Periurethralis régiót érinti: urethra szűkület, ami obstrukcióhoz vezethet
- Incidencia: korai hisztologiai jelek 40 éves kor körül 20%-ban, 70% 60 év körül és 90% 80 évesen.
- A hisztológiailag bizonyított eseteknek csak 50%-ában van klinikailag detektálható nagyobbodás, és ezen belül is csak 50%-ban tünetek
- 50 felett kb. 30%ban van szimptomatikus betegség

A prostata hyperplasia etiológiája és pathomechanismusa

- Nincs meggyőző bizonyíték a periurethralis mirigyek proliferációjára, de vannak adatok csökkent sejthalál vonatkozásában
- Androgenek szerepe: 90% DHT (dihidrotестosteron). A konvertáló enzim a stromalis sejtekben található. A DHT leköttődik az androgen receptorokhoz az epithelialis és stromalis sejtek magjában, növelve GF és receptor szintézist (fibroblast growth factor-FGF).

A prostata hyperplasia etiológiája és pathomechanismusa

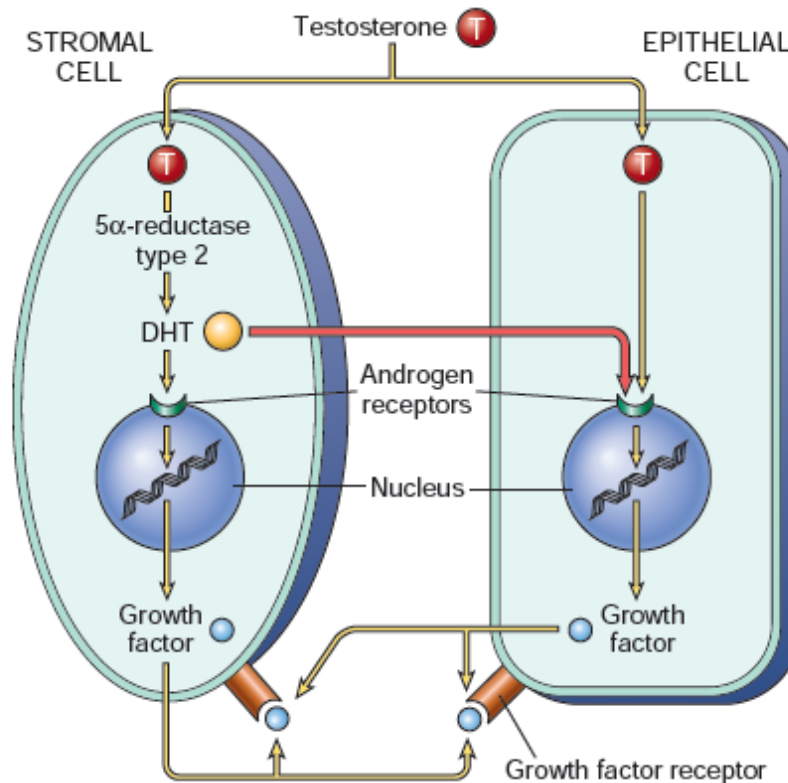


Figure 21-32 Simplified scheme of the pathogenesis of prostatic hyperplasia. The central role of the stromal cells in generating dihydrotestosterone (DHT) should be noted. DHT may also be produced in skin and liver by both type 1 and 2 5 α -reductase.

A prostata hyperplasia morfológiája 1

- A prostata belső részének nodularis nagyobbodása (transitionalis zóna)
- Tömeg: 60-100 g.
- Korai nodulusok: kizárólag stromalis sejtekből állnak, később epithelialis (glandularis) nodulusok. Fibromuscularis és glandularis hyperplasia.
- Home-lebeny: utriculus prostaticus maradványa
- Nodulusok: változó megjelenés, részben cystikus, prézelésre tejszerű folyadék ürül

A prostata hyperplasia morfológiája 2

- Microscoposan: nodularitás
- Változó fibromuscularis and glandularis proliferatio területek
- Mirigyek: általában nagyok 2 réteggel (basalis és szekretoros), befűződésekkkel, csillag alakú lumen. Intraluminalisan szekrétum: koncentrikus, eosinophil- corpora amylacea- keményítő-szerű testek.

A prostata hyperplasia klinikopatológiája

- Urethra obstructio: hólyag hypertrophia és dilatatio- vesica trabeculata, pseudodiverticulumok
- Vizelet retenció: infectio forrás- cystitis- ascendáló infectio- pyelonephritis
- Gyakori vizelet ürítés, nocturia, a vizeletsugár elindításának és megállításának nehézsége, dysuria (fájdalmas vizeletürítés)
- Hirtelen húgyúti elzáródás: sürgősségi catheterisatio
- Gyógyszeres kezelés: alfa-adrenerg blockolók (simaiizom relaxáció), DHT inhibitorok.
- Sebészi: TUR
- Alternatív therapiák: magas intenzitású UH, thermotherapia...

Progresszív elváltozások

- Hyperplasia: egy szerv vagy szövet sejtszámának emelkedése, mely tömeg és méretnövekedést eredményez. A sejtek osztódásra képesek.
- Hypertrophia: a sejt méret növekedés, nincs osztódás.
- Permanent sejtek: elvesztették proliferációs képességüket (neuronok, szívizomsejtek)
- A két folyamat gyakran egyszerre zajlik ugyanarra a stimulusra válaszolva
- A hypertrophia lehet fiziológias és patológias.

A hypertrophia okai 1

- Növekedett működés (izom): fokozott igénybevétel (bodybuilderek-”pumping iron”).
- Eredmény: az egyedi izomrostok mérete növekszik.
- Szívben: krónikus haemodinamikai terhelés- overload (hypertonia, billentyű hiba- vitium).
- Növekedett fehérje szintézis, több myofilamentum. Növekedett kontraktilitási erő a myocyták és a szerv szintjén is.

A hypertrophia okai 2

- Hormonok: az uterus masszív fiziológias növekedési terhesség során. Oestrogen-szteroid receptorok a simaizomsejtek magjaiban- növekedett fehérje szintézis-nagyobb sejt
- Növekedési faktorok
- Izomban: egyre több bizonyíték a sejtek proliferatív kapacitására és precursorokból történő repopulációra

A hypertrophia mechanizmusa 1

- Az adatok főként szívizom hypertrophia vizsgálataiból származnak
- Mechanikai szenzorok (trigger: növekedett ellenállás, növekedési faktorok (TGF- β , insulin-like GF, FGF), vasoactiv ágensek (α -adrenerg agonisták, endothelin, angiotensin II) összekapcsolt hatása.
- Mechanikai szenzorok indukálják a növekedési faktorok és az agonisták képződését.

A hypertrophia mechanizmusa 2.

- Két fő biokémiai útvonal
- 1. phosphoinositol 3-kinase/Akt (főként fiziológiás, terhelés-indukált hypertrophia)
- 2. G protein-kapcsolt receptoroktól kiinduló szignál-átvitel (növekedési faktorok és vasoactiv ágensek indukálják pathológiás hypertrophiában)

A hypertrophia mechanizmusa 3

- A kontraktilis fehérjék szintézisének átkapcsolása az adult formáról neonatalis variánsra, így lassabb, de ökonómikusabb kontrakció érhető el (myosin nehéz lánc α helyett β)
- Néhány korai fejlődési szakaszban működő gén reexpresszálódhat hypertrophiában (atrialis natriureticus factor-ANF- gén expresszálódik a pitvarban és a kamrában in utero, de születés után downregulálódik)
- ANF: só szekréció a vesén át- csökkent vér volumen és vérnyomás, csökkent haemodinamikai terhelés

Szívizom hypertrophia

- Egy adaptív mechanizmus, egy szinten túl nem képes kompenzálni a növekedett igényt
- Regresszív eltérések a szívizomban: myocardialis rost lízis és vesztés. Extrém szituációkban myocardialis sejt halál következhet be apoptosis vagy necrosis által
- Végeredmény: szívelégtelenség (a stresszhez történő adaptáció rossz kimenetele, amikor a stresszt okozó tényező nem küszöbölődött ki).

Hypertrophia subcellularis szinten

- Barbiturát kezelés: Sima felszínű ER hypertrophia, több enzim, cytochrome P-450 szintézise (gyógyszer detoxikálás). Későbbi hatás: csökkent gyógyszerhatás (hozzászokás).
- Egy gyógyszer/toxikus anyag befolyásolhatja ilyen módon egy másik szer metabolizmusát (alkohol-barbiturátok)

A szívizom hypertrophia formái

- Bal kamra: koncentrikus és dilatatív (excentrikus)
- Jobb kamra: csak dilatatív
- Mérése, objektívizálása: szív tömeg és kamrafal vastagság

A szívizom hypertrophia paraméterei

- Tömeg: főként a bal kamra méretét tükrözi vissza. Normál: 250-350 g. 500 g: kritikus tömeg, az izomzat túlnövi a vérellátását: necrosis, fibrosis, malignus arrhythmiák (kamrai fibrillatio...). Extrém nagyság: cor bovinum- ökörszív (650- 800-1000 g)
- Falvastagság: bal kamrában szabad fal papilláris izom nélkül: 15 mm. Jobb kamra: a conus pulmonalisban: 2-3 mm.

A szívizom hypertrophia pathofiziológiája és progressziója szívelégtelenségbe

- Növekedett fehérje szintézis, több sarcomer összeállítása
- Emelkedett számú mitochondrium, nagyobb, hyperchrom magok: polyploiditás
- Nyomásterhelés: koncentrikus hypertrophia, az új sarcomerek a sejt hossz tengelyével párhuzamosan helyezkednek el, növelve a myocyták keresztmetszetét (a vastagság jó paraméter).
- Volumen terhelés: kamra dilatáció, az új sarcomerek folytatólagosan helyezkednek el a meglévőkhöz képest. Kamra vastagság: lehet nagyobb, normál vagy kisebb is (a tömeg a megfelelő paraméter)

A szívizom hypertrophia pathofiziológiája és progressziója szívelégtelenségbe

- Az izom méret növekedés nem jár együtt fokozott capillaris számmal
- Rosszabb oxigén ellátás, de emelkedett fogyasztás a megnövekedett munka miatt.
- Fokozódó falfeszülés, szívritmus és kontraktilitás: hajlamosítanak decompensatióra
- Korai gének, foetalis gén program indukciója, abnormális fehérjék és hegesedés megjelenése
- Szívelégtelenség, arrhythmiák, neurohumoralis stimuláció

Frank-Starling elv

- Fokozott telítődés kamra dilatációhoz vezet, emellett a növekedő fal feszülés növeli a funkcionáló keresztkötések képződést a sarcomerekben, növelve a kontraktilitást.
- Egy bizonyos határig a mechanizmus effektív, de később progresszív dilatáció jön létre mely decompenzációhoz vezet.

Congestív szívelégtelenség

- Két komponens: előreható (forward) and visszaható (backward) elégtelenség
- Forward: csökkent pumpa funkció, a perifériás szervek elégtelen vérellátása, acut szituációban shock (cardiogen shock)
- Backward: pangás (congestio) a vénás oldalon
- Bal kamra: tüdőpangás (krónikus) és oedema (acut)
- Jobb kamra: szisztémás pangás

Koncentrikus bal kamra hypertrophia

- Ok: Nyomásterhelés, hypertonia (növekedett perifériás rezisztencia), aorta billentyű stenosis, ritkán congenitalis: coarctatio aortae
- Morphológia: vastagabb fal (néha több, mint 20 mm), kezdetben nincs dilatáció, postmortem: virtualis vagy igen kicsi lumen (rigor mortis). Később másodlagos dilatáció.
- Tömeg: általában nem extrémén nagy (500-600 g-ig)

Dilatatív bal kamra hypertrophia

- Ok: Volumen terhelés, aorta regurgitatio (insufficiencia), krónikus ischaemiás szívbetegség (ISZB), dilatatív cardiomyopathia- DCM (idiopathiás és ún. secunder: alkoholos, gyógyszer-indukálta)
- Falvastagság: variábilis.
- Tömeg: extrém nagy is lehet (cor bovinum)
- Secunder változások: fibrosis, muralis thrombus képződés (szisztémás embolisatio)

Cor pulmonale chronicum 1

- A jobb kamra dilatatív hypertrophiája az emelkedett pulmonalis nyomás miatt
- Okok: multiplex
- Mellkasfal és gerinc deformitások (pes excavatus, carinatus, scoliosis), pleuralis callus, obstruktív és restrictív tüdő betegségek, a tüdőerek betegségei (primer pulmonalis hypertonia, krónikus microembolisatio)
- A pulmonális hypertenzió jelei: sclerotikus plakkok

Cor pulmonale chronicum 2

- Következmények: visszaható (backward) elégtelenség, szisztémás vénás pangás (anasarca, stasis dermatitis, hepato- splenomegalia, testúri szabad folyadék gyülemek: ascites, pleuralis and pericardialis effusio)
- Szerecsendió máj liver (hepar moschatum pattern), induratio cyanotica lienis et renum.