

**KUMAR
ABBAS
ASTER**

Robbins PATOLOGIE

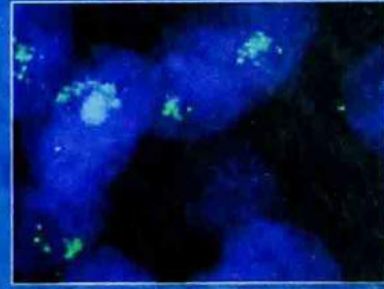
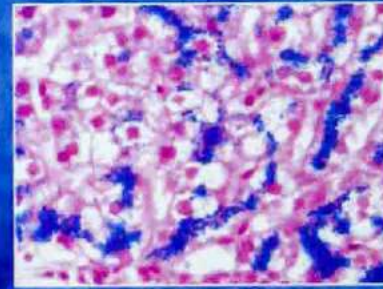
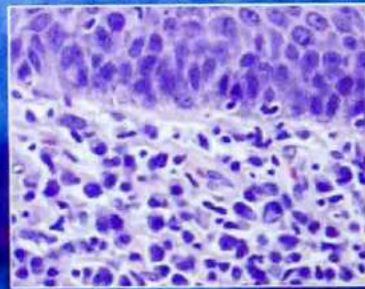
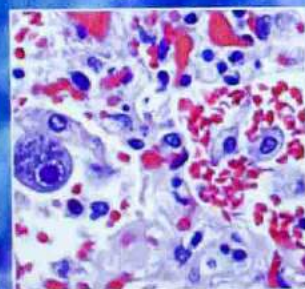
Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor

EDIȚIA A NOUA

Editori:

Dr. Gh. P. Cuculici

Dr. Anca W. Gheorghiu



CALLISTO

AlexKorshumba Fotograf

CĂRȚILE CARE STABILESC STANDARDUL VIITOAREI CARIERE MEDICALE SUNT ACUM LA ÎNDEMÂNĂ!



Netter **Atlas de Anatomie a Omului**

ISBN: 9789738726174
Pag: 640



Langman **Embriologie Medicală**

ISBN: 9789738726185
Pag: 400



Junqueira **Histologie, Tratat și Atlas**

ISBN: 9786068043173
Pag: 544



Fiziopatologie **Atlas Color**

ISBN: 9786068043043
Pag: 448



Guyton **Tratat de Fiziologie a Omului**

ISBN: 9789738726147
Pag: 1152



CONSULTUL **Medical în 5 Minute**

ISBN: 9738726123
Pag: 1616



Bates **Ghid de Examinare Clinică și Anamneză**

ISBN: 9786068043074
Pag: 992



Lippincott **Farmacologie Ilustrată**

ISBN: 9786068043111
Pag: 608



Lippincott **Biochimie Ilustrată**

ISBN: 9786068043067
Pag: 600



Anatomie Clinică, **Fundamente și Aplicații**

ISBN: 9786068043098
Pag: 1168



Atlas de Anatomie a Omului, **Sistemul Nervos și Organele de Simț**

ISBN: 9786068043050
Pag: 428



Psihofarmacologie **Ghidul Prescriptorului**

ISBN: 9786068043081
Pag: 645

CALLISTO

Tel: 021 2420791 Fax: 021 2433022 books@callisto.ro www.callisto.ro

ROBBINS

Patologie: Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor

EDIȚIA A NOUA

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Donald N. Pritzker Professor
Chair, Department of Pathology
Biologic Sciences Division and
Pritzker School of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

ARTIST

James A. Perkins, MS, MFA



Editura Medicală
CALLISTO
www.callisto.ro

Autori și consultanți

Charles E. Alpers, MD
Professor and Vice Chair
Department of Pathology
University of Washington
Seattle, Washington
Kelsey and Dr. Callahan Collection

Jonathan Epstein, MD
Professor of Pathology, Urology, and Geriatrics
The Reinhard Professor of Urological Pathology
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland
Male Cancer System and Lung Library Trust

Mark W. Unger, DDS, PhD
Associate Professor
Department of Pathology
The University of Chicago, Chicago, Illinois
Oral Cancer and Gastrointestinal Tract

Andrian Maira, MBBS
Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins University School of Medicine
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
Leukemia and Pediatric Diseases, Pulmonary
Infectious System

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology

NOTA EDITORILOR:

Apariția pentru prima dată în limba română a acestui volum a fost posibilă prin dedicația și profesionalismul tuturor celor implicați cu o contribuție majoră din partea **Dr. Cristiana Gabriela Popp**.

Agnes B. Pogo, MD

John L. Shapiro, MD, Pathology

Professor of Pathology

Medicine and

Director, Renal

Transplant Unit

Nephrology, Jefferson

Kidney and GI Center

Matthew P. Froese, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Associate Professor of

Pathology and Health Sciences & Technology

Harvard Medical School

Director, L. A. Kunkle Laboratory for Neuroimmunology

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

Central Nervous System

Aliya Noor Hussain, MBBS

Richard M. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and

Health Sciences & Technology

Department of Pathology

Harvard Medical School

Staff Pathologist

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Hemodynamic Disorders, Thromboembolism, and Vascular

and Genetic Issues

TRADUCERE:

Dr. Selda Ali

Dr. Cristina Amelia Botez

Dr. Anca W. Gheorghiu

Dr. Mădălina Cristina Goia

Dr. Ancuța Ianc

Dr. Radu-Emanuel Berceanu-Ion

Dr. Adriana-Mihaela Mosor

Dr. Endis Osman

Dr. Cristiana Gabriela Popp

Clinical Professor of Pathology

Director, Bone and Soft Tissue Pathology

Department of Pathology

Medical School of Medicine

University of Miami

Miami, Florida

Bone, Joint, and Soft Tissue Tumors

Autori și consultanți

Charles E. Alpers, MD

Professor and Vice Chair
Department of Pathology
University of Washington
Seattle, Washington
Kidney and Its Collecting System

Jonathan Epstein, MD

Professor of Pathology, Urology, and Oncology
The Reinhard Professor of Urological Pathology
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland
Male Genital System and Lower Urinary Tract

Agnes B. Fogo, MD

John L. Shapiro Chair of Pathology
Professor of Pathology, Microbiology, Immunology,
Medicine, and Pediatrics
Director, Renal/EM Division of Pathology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Kidney and Its Collecting System

Matthew P. Frosch, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Associate Professor of
Pathology and Health Sciences & Technology
Harvard Medical School
Director, C.S. Kubik Laboratory for Neuropathology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Central Nervous System

Aliya Noor Husain, MBBS

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Lung

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD

Associate Professor
Departments of Pathology and Dermatology
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center
Houston, Texas
Skin

Mark W. Lingen, DDS, PhD

Associate Professor
Department of Pathology
The University of Chicago, Chicago, Illinois
Oral Cavity and Gastrointestinal Tract

Anirban Maitra, MBBS

Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Pathologist
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
*Genetic and Pediatric Diseases; Pancreas;
Endocrine System*

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic
Laboratory
Children's Hospital
Boston, Massachusetts
General Pathology of Infectious Diseases

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and
Health Sciences & Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
*Hemodynamic Disorders, Thromboembolism, and Shock;
Blood Vessels; Heart*

Peter Pytel, MD

Assistant Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Peripheral Nerves and Muscles

Andrew E. Rosenberg, MD

Clinical Professor of Pathology
Director, Bone and Soft Tissue Pathology
Department of Pathology
Miller School of Medicine
University of Miami
Miami, Florida
Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors

PATRUZECI DE ANI DE PATOLOGIE

La împlinirea a 40 de ani de la publicarea *Robbins Patologie: Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor*, îl cităm pe Stanley Robbins în Prefața primei ediții (1971):

“În cazul cărților, ca și în cazul oamenilor, exemplarele supraponderale conțin adesea exemplare subțiri care se zbat să iasă la iveală. Într-un fel, această carte are o astfel de relație cu precursorul său, *Robbins Pathology*. Apariția sa a fost impusă de frământările cu care se confruntă la ora actuală studentul la medicină. Pe măsură ce planul de învățământ a fost restructurat pentru a pune accent mai mare pe experiența clinică, timpul alocat pentru studiu s-a redus corespunzător. În crearea acestei cărți, leziunile foarte rare și obscure au fost omise intenționat, iar cele rare și neînsemnate au fost descrise doar succint. Însă entitățile patologice majore au fost descrise pe larg.”

Scopul acestei ediții a “micului Robbins” respectă întru totul viziunea lui Stanley Robbins.

Pentru studenții la medicină acest volum dezvăluie mecanismele fundamentale ale bolilor. Patologia este elementul central în înțelegerea bazei moleculare a bolilor, iar noi am încercat să captăm esența acestei noi științe în ediția a noua a *Robbins Patologie: Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor*. Credem cu tărie că patologia constituie fundamentul științific al medicinei, iar descoperirile recente din sfera științelor fundamentale ne ajută să înțelegem afecțiunile cu care se confruntă pacienții. Astfel, în primele capitole despre patologia generală au fost introduse cele mai recente descoperiri privind genomul și medicina personalizată, dar în același timp ne-am străduit să includem impactul progreselor științifice asupra bolilor care afectează sistemele de organe. Pentru a sublinia importanța mecanismelor bolilor în practica medicală, am evidențiat color secțiunile privind patogeneza. În ultimii ani, înțelegerea bazelor moleculare ale bolilor a condus la

crearea unor “terapii țintite”. Acestea sunt evidențiate sub forma căsuțelor numite “Terapie țintită” din varianta on-line a cărții. În acest fel dorim să creăm o legătură între cunoștințele teoretice și practica clinică. Deși multe dintre “descoperirile” din laborator nu se reflectă deocamdată în abordarea clinică la patul pacientului, le-am inclus în “doze măsurate” pentru ca studenții să înceapă să simtă emoția care îi așteaptă în carieră.

La ora actuală, studentul la medicină se simte copleșit în încercarea de a sintetiza informațiile esențiale, și de aceea am păstrat căsuțele numite “Rezumat” care conțin mesajele cheie. Aceste căsuțe au fost menținute chiar cu riscul de a adăuga pagini adiționale, deoarece toți studenții ne-au confirmat că le sunt extrem de utile.

Multe dintre reprezentările grafice în policromie – scheme și diagrame – au fost adăugate pentru a facilita înțelegerea conceptelor dificile cum ar fi controlul ciclului celular, funcțiile oncogenelor, interacțiunile virusului HIV cu receptorii acestuia, și bazele biochimice ale morții celulare apoptotice. Au fost de asemenea adăugate ilustrații noi, al căror număr total depășește 1000. Formatul și reprezentarea color a tabelelor au fost modificate pentru a crește claritatea.

În pofida modificărilor și revizuirilor extensive, scopurile noastre au rămas practic nealterate. Deși am intrat în epoca genomului, instrumentele clasice precum analiza macroscopică și cea microscopică rămân în continuare utile. A fost menținut accentul pe corelațiile clinico-patologice, iar acolo unde a fost cazul s-a subliniat impactul patologiei moleculare asupra practicii medicale. Toate acestea au fost introduse fără a aglomera în mod excesiv textul.

Suntem în continuare convinși că utilizarea limbajului științific corect și claritatea exprimării amplifică înțelegerea și facilitează procesul de învățare. Generații întregi de studenți ne-au confirmat că le-a făcut plăcere să citească această carte. Sperăm că această ediție va fi demnă de cele precedente și va continua tradiția acestora.

DEDICAȚIE

Copiilor noștri și nepotului nostru
Kiera Chapman Kumar

Mulțumiri

Înainte de toate, dorim să aducem mulțumiri și recunoaștere prietenului și colegului Dr. Nelson Fausto pentru contribuția sa la ediția precedentă a acestei cărți.

Orice efort de acest tip nu poate fi îndeplinit până la capăt fără participarea a numeroase persoane. Le mulțumim autorilor și consultanților pentru contribuția lor la diverse capitole ale cărții. Mulți dintre aceștia sunt veterani ai "fratelui mai mare" al acestui volum, numit "Robbins mare", iar numele lor figurează în dreptul anumitor capitole din Cuprinsul cărții. Fiecăruia îi aducem mulțumiri. Am fost norocoși să putem continua colaborarea cu Jim Perkins, ale cărui ilustrații transformă idei abstracte în concepte ușor de înțeles și clarifică noțiunile dificile, și îi mulțumim lui Dr. Raminder Kumar, care a editat câteva capitole, pentru acuratețea conținutului clinic.

Asistenții noștri, Valerie Driscoll din Chicago, Ana Narvaez din San Francisco și Muriel Goutas din Boston merită mulțumiri pentru coordonarea lucrării.

Mulți dintre colegii noștri au contribuit la creșterea calității textului prin mențiunile și criticile utile din aria lor de expertiză. Includem aici pe Dr. Rick Aster, care ne-a furnizat cele mai noi informații în domeniul științei modificărilor climatice. Alții au revizuit diverse capitole, și aici menționăm pe Dr. Tony Chang și Dr. Neeraj Jolly de la University of Chicago; Dr. Ryan Gill, Dr. Andrew Horvai, Dr. Marta Margeta, Dr. Arie Perry și Dr. Mike Rosenblum de la University of California din San Francisco; Dr. John Stone de la Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; Dr. Diego H. Castrillon de la UT Southwestern Medical School; și Dr. Victor J. Thannickal de la University of Alabama din Birmingham. Alți colegi ne-au furnizat adevărate perle fotografice din colecția lor personală. Toți sunt menționați și contribuția lor este recunoscută. Dacă au existat omisiuni, acestea au fost neintenționate și ne cerem scuze.

Există numeroase persoane în cadrul Editurii Elsevier care merită recunoaștere pentru rolul lor în apariția acestui volum. Din fericire, textul s-a aflat în mâinile lui Rebecca Gruliow (manager, extindere a conținutului cărții), care ne-a fost parteneră timp de mai multe ediții. Le aducem mulțumiri și lui Sarah Wunderly (senior manager de proiect) și lui Lou Forgione (senior designer al cărții). Bill Schmitt, strateg executiv al conținutului cărții, a continuat să ne susțină. Îi suntem în special recunoscători întregii echipe de producție deoarece ne-au acomodat cererile care uneori vizau "imposibilul", și ne-au tolerat idiosincraziile în perioadele de oboseală extremă prin care trec toți autorii atunci când întreprind o sarcină care pare fără de sfârșit. Mulțumim întregii echipe Elsevier deoarece ne-au împărtășit pasiunea pentru excelență.

Crearea unui astel de volum se asociază adesea cu împovărarea familiilor autorilor. Familiilor noastre le mulțumim pentru că ne-au tolerat absențele, atât în plan fizic cât și emoțional. Suntem binecuvântați să avem dragostea lor și în același timp ne extragem forța din susținerea lor necondiționată, știind că ei împărtășesc cu noi credința că eforturile noastre sunt utile și merită sacrificiile făcute. Le suntem recunoscători soțiilor noastre Raminder Kumar, Ann Abbas și Erin Malone, care ne-au susținut permanent.

Și nu în cele din urmă, Vinay Kumar și Abul Abbas îi urează bun venit lui Jon Aster, care a lucrat la ediția a opta a *Pathologic Basis of Disease* în calitate de co-autor și editor. Parteneriatul nostru prosperă deoarece se bazează pe aceeași viziune despre excelență în procesul de predare, în pofida diferențelor de opinie și de stil individual.

VK
AKA
JCA

1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

This edition of **Robbins Basic Pathology, 9th Edition** by **Vinay Kumar, Abul Abbas, and Jon Aster** is published by arrangement with Elsevier Inc. ISBN 978-1-4377-1781-5
Copyright © 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976, 1971 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Această a 9-a ediție a **Robbins Basic Pathology** cu autorii **Vinay Kumar, Abul Abbas și Jon Aster** este publicată în limba română cu acordul Elsevier Inc. cu titlul:
Robbins Patologie: Bazele morfologice și fiziopatologice ale bolilor
ISBN-13: 978-606-8043-16-6
Copyright © 2015 EDITURA MEDICALĂ CALLISTO

Distribuție:

CALLISTO

Tel: 0040 21 242 07 91

Fax: 0040 21 243 30 22

office@callisto.ro

www.callisto.ro

Toate drepturile asupra prezentului volum aparțin Editurii Callisto. Această publicație este protejată de legislația internă și internațională și se află sub incidența **Legii Drepturilor de Autor și Drepturilor Conexe, Legea nr. 8/1996** cu modificările și completările ulterioare. Legislația română pedepsește penal și civil încălcarea acestor drepturi. Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere și înregistrare, sau orice altă modalitate de stocare și diseminare a informației fără permisiunea prealabilă exprimată în scris a deținătorilor drepturilor de autor.

NOTĂ

Cunoștințele și practica medicală cunosc o evoluție continuă. Pe măsură ce rezultatele noilor cercetări devin disponibile, practica medicală, strategia terapeutică precum și terapia medicamentoasă se modifică în concordanță. Cititorul este îndrumat să verifice cele mai recente informații despre (i) procedurile descrise sau (ii) produsele medicamentoase fabricate de fiecare producător în parte, doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare precum și contraindicațiile. Responsabilitatea practicianului, bazându-se pe experiența personală și cunoașterea pacientului, este de a stabili diagnosticul și de a determina dozajul precum și cel mai potrivit tratament pentru fiecare pacient în parte și, de asemenea, de a aplica toate măsurile de siguranță necesare. Prin nicio formă de interpretare a legii, Casa de Editură sau autorii nu sunt responsabili pentru orice daune consecutive utilizării informației cuprinse în această carte.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

KUMAR, VINAY

Robbins Patologie : Bazele morfologice și fiziopatologice

ale bolilor / Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster; ed.:

dr. Gh. P. Cuculici, dr. Anca W. Gheorghiu. - Ed. a 9-a. -

București: Editura Medicală Callisto, 2015

ISBN 978-606-8043-16-6

I. Abbas, Abul K

II. Aster, Jon C

III. Cuculici, Gheorghe P (ed.)

IV. Gheorghiu, Anca W (ed.)

CAPITOLUL 1	Leziuni celulare, moartea celulară și adaptarea celulară	I
CAPITOLUL 2	Inflamația și repararea tisulară	29
CAPITOLUL 3	Tulburări hemodinamice, tromboembolia și șocul <i>Richard N. Mitchell</i>	75
CAPITOLUL 4	Patologia sistemului imunitar	99
CAPITOLUL 5	Neoplazia	161
CAPITOLUL 6	Afecțiuni genetice și pediatrice <i>Anirban Maitra</i>	215
CAPITOLUL 7	Afecțiuni cauzate de factori de mediu și alimentari	269
CAPITOLUL 8	Patologia generală a bolilor infecțioase <i>Alexander J. McAdam, Arlene H. Sharpe</i>	309
CAPITOLUL 9	Patologia sistemului vascular <i>Richard N. Mitchell</i>	327
CAPITOLUL 10	Inima <i>Richard N. Mitchell</i>	365
CAPITOLUL 11	Sistemul hematopoietic și sistemul limfoid	407
CAPITOLUL 12	Plămânul <i>Aliya Noor Husain</i>	459
CAPITOLUL 13	Rinichiul și sistemul colector renal <i>Charles E. Alpers, Agnes B. Fogo</i>	517
CAPITOLUL 14	Cavitatea orală și tractul gastrointestinal <i>Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen</i>	551
CAPITOLUL 15	Ficatul, vezica biliară și căile biliare <i>Neil D. Theise</i>	603

CAPITOLUL 16	Pancreasul <i>Anirban Maitra</i>	645
CAPITOLUL 17	Sistemul genital masculin și căile urinare inferioare <i>Jonathan Epstein</i>	657
CAPITOLUL 18	Sistemul genital feminin și glanda mamară <i>Husain A. Sattar</i>	681
CAPITOLUL 19	Sistemul endocrin <i>Anirban Maitra</i>	715
CAPITOLUL 20	Sistemul osteo-articular și tumorile de părți moi <i>Andrew E. Rosenberg</i>	765
CAPITOLUL 21	Nervii periferici și mușchii <i>Peter Pytel</i>	797
CAPITOLUL 22	Sistemul nervos central <i>Matthew P. Frosch</i>	811
CAPITOLUL 23	Tegumentul <i>Alexander J.F. Lazar, Wei-Lien Wang</i>	851
INDEX		871

Leziuni celulare, moartea celulară și adaptarea celulară

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Introducere în patologie 1

Răspunsul celular la stres și la stimuli nocivi - generalități 1

Adaptarea celulară la stres 3

Hipertrofia 3

Hiperplazia 4

Atrofia 4

Metaplazia 5

Leziunile celulare și moartea celulară - generalități 6

Cauzele leziunilor celulare 6

Morfologia leziunilor celulare și tisulare 8

Leziunile reversibile 8

Necroza 9

Tipuri de necroză tisulară 9

Mecanismele de apariție a leziunilor celulare 11

Deficitul de ATP 12

Leziunea și disfuncția mitocondrială 13

Influxul de calciu 13

Acumularea de radicali liberi ai oxigenului (stresul oxidativ) 14

Tulburări ale permeabilității membranare 16

Lezarea ADN-ului și a proteinelor 16

Corelații clinico-patologice: exemple de leziuni celulare și necroză 16

Leziunea ischemică și hipoxică 17

Leziunea de ischemie-reperfuzie 17

Leziunea chimică (toxică) 17

Apoptoza 18

Cauzele apoptozei 18

Mecanismele apoptozei 19

Exemple de apoptoză 20

Autofagia 22

Acumulările intracelulare 23

Calcificarea patologică 25

Îmbătrânirea celulară 26

INTRODUCERE ÎN PATOLOGIE

Din punct de vedere etimologic, *patologia* reprezintă știința (*logos*) care studiază boala (*pathos*, suferință). Aceasta cuprinde investigarea cauzelor bolii și a modificărilor asociate ale celulelor, țesuturilor și organelor, care la rândul lor dau naștere la semnele și simptomele ce alcătuiesc tabloul clinic al bolii. Există doi termeni importanți pe care studenții îi vor întâlni pe parcursul studiului patologiei și al medicinei:

- *Etiologia* reprezintă originea bolii, și include cauzele primare și factorii asociați. În prezent, se cunoaște cu certitudine faptul că cele mai frecvente boli, precum hipertensiunea arterială, diabetul și cancerul, sunt cauzate de combinația dintre predispoziția genetică ereditară și factorii de mediu declanșatori. Înțelegerea factorilor genetici și de mediu care stau la baza apariției bolilor este un obiectiv major în medicina modernă.
- *Patogeneza* se referă la etapele dezvoltării bolii. Aceasta descrie modalitatea prin care factorii etiologici declanșează modificările celulare și moleculare ce produc tulburările specifice funcționale și structurale caracteristice bolii. În timp ce etiologia se referă la *cauza* apariției bolii, patogeneza descrie *modul* ei de dezvoltare.

Definirea etiologiei și a patogenezei bolii nu este esențială doar pentru înțelegerea bolii, ci reprezintă și baza conceperii planurilor terapeutice adecvate. Astfel, prin explicarea cauzelor și modului de apariție a unei boli, *patologia asigură baza științifică pentru practica medicală*.

Pentru stabilirea diagnosticelor și ghidarea terapiei în practică, medicii patologi identifică modificările aspectului

macroscopic sau microscopic (*morfologia*) al celulelor și țesuturilor, precum și anomaliile biochimice din fluidele corpului (precum sângele și urina). De asemenea, medicii patologi utilizează o gamă variată de tehnici morfologice, moleculare, microbiologice și imunologice pentru a defini modificările biochimice, structurale și funcționale care apar la nivel celular, tisular și al organelor, ca răspuns la leziune. Tradițional, disciplina este împărțită în patologia generală și patologia sistemică. Prima ramură se axează pe anomaliile celulare și tisulare cauzate de stimuli patologici în majoritatea țesuturilor, pe când a doua examinează răspunsurile și modificările organelor specializate. În acest volum se va discuta inițial despre principiile de bază ale patologiei generale, după care se va continua cu descrierea proceselor specifice bolii din anumite organe.

RĂSPUNSUL CELULAR LA STRES ȘI LA STIMULI NOCIVI - GENERALITĂȚI

Celulele reprezintă participanți activi la mediul lor înconjurător - își ajustează constant structura și funcția, astfel încât să se adapteze la necesitățile în continuă schimbare și la stresul extracelular. În mod normal, celulele mențin o stare de echilibru numită *homeostazie*, în care parametrii fiziologici ai mediului intracelular sunt păstrați într-un interval relativ îngust. Pe măsură ce interacționează cu factorii fiziologici de stres sau cu stimulii patologici, celulele se pot adapta atingând o nouă stare de echilibru, în care își păstrează funcția și viabilitatea. Principalele

răspunsuri adaptative sunt *hipertrofia*, *hiperplazia*, *atrofia* și *metaplazia*. Când capacitatea de adaptare este depășită sau dacă stresul extern are efect nociv intrinsec, apare *leziunea celulară* (Fig. 1-1). Între anumite limite, leziunea este *reversibilă*, iar celulele revin la starea inițială stabilă; însă, dacă stresul este sever, persistent și cu debut rapid, rezultă o *leziune ireversibilă*, asociată cu moartea celulelor afectate. *Moartea celulară* este unul dintre cele mai importante evenimente în evoluția unei boli în orice tip de țesut sau organ. Poate avea diverse cauze, precum ischemia (lipsa aportului sanguin), infecțiile, toxinele și reacțiile imune. De asemenea, moartea celulară este un proces normal și esențial în embriogeneză, în dezvoltarea organelor și în menținerea homeostaziei.

Relațiile dintre celulele normale, celulele adaptate și cele cu leziuni reversibile și ireversibile sunt bine ilustrate prin răspunsurile cordului la diferite tipuri de factori de stres (Fig. 1-2). Miocardul supus unei suprasarcini persistente, ca în cazul hipertensiunii arteriale sau al unei stenoze valvulare, se adaptează prin *hipertrofie* – o creștere în dimensiuni a celulelor și în ultimă instanță a cordului în întregime – pentru a genera forța contractilă necesară. Dacă această suprasolicitare nu este îndepărtată, sau dacă miocardul primește un flux sanguin redus (*ischemie*) din cauza ocluziei unei artere coronare, se produce lezarea celulelor miocardice. Leziunile miocardice produse pot fi reversibile, dacă factorul de stres este ușor sau ocluzia arterială este incompletă sau de scurtă durată, sau pot fi ireversibile și duc la moarte celulară (*infarct*), în urma unei ocluzii complete sau prelungite. Trebuie reținut că factorul de stres și leziunea afectează nu numai morfologia, ci și

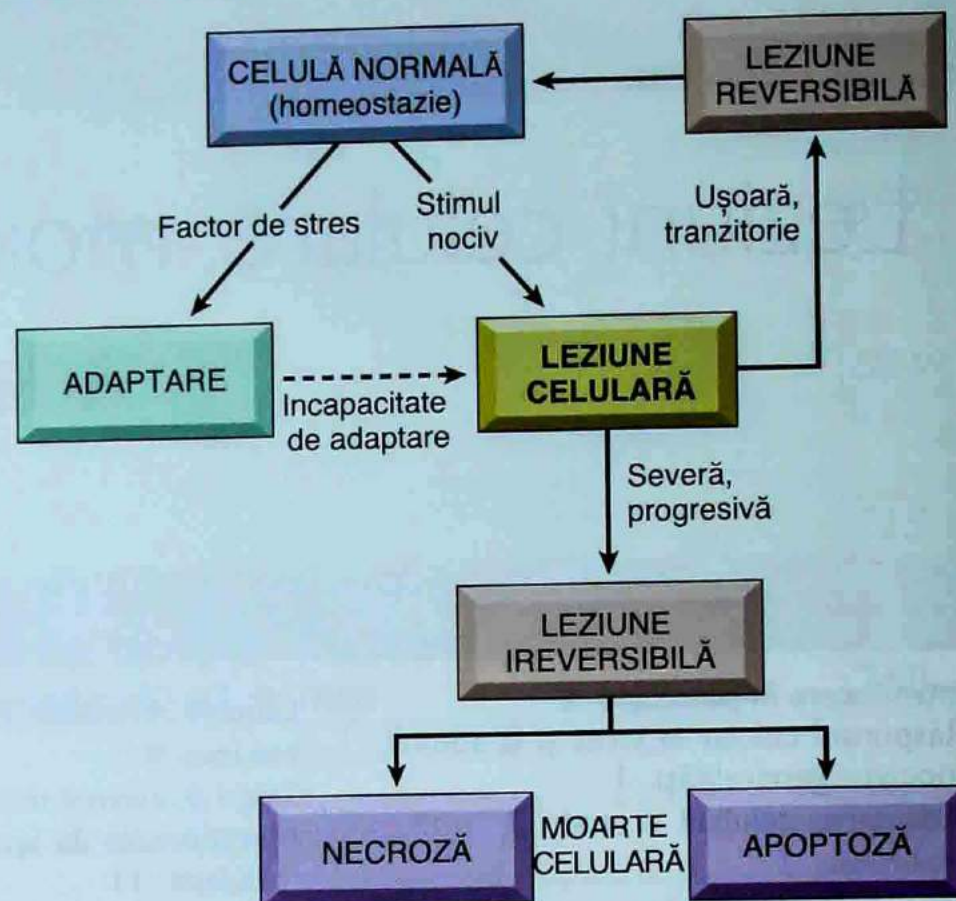


Figura 1-1 Etapele răspunsului celular la stres și la stimuli nocivi.

starea funcțională a celulelor și țesuturilor. Astfel, miocitele cu leziuni reversibile nu sunt moarte și din punct de vedere morfologic sunt asemănătoare cu miocitele normale. Însă sunt necontractile o perioadă tranzitorie, de aceea chiar și o leziune ușoară poate avea un impact clinic semnificativ.

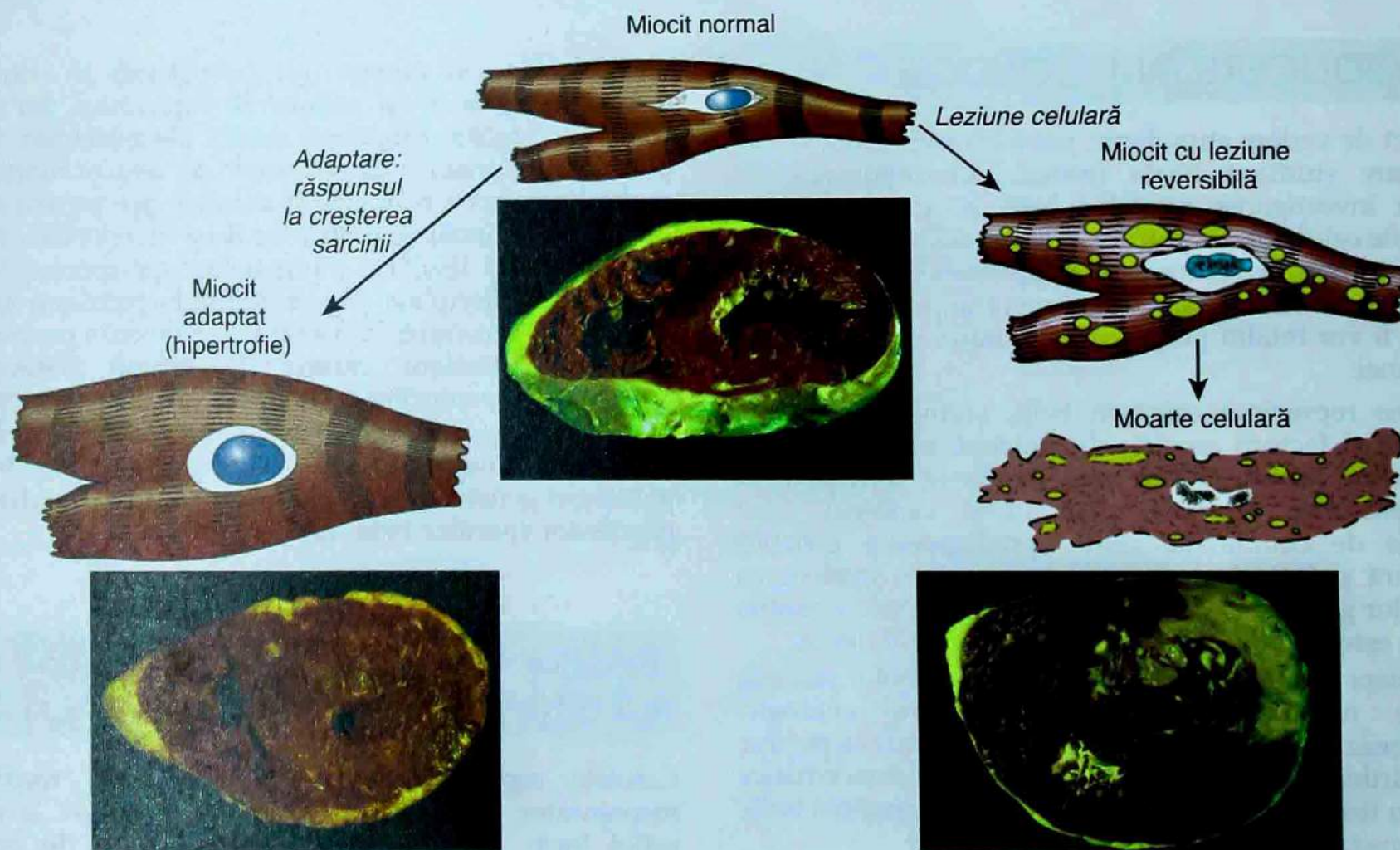


Figura 1-2 Relația dintre celulele miocardice normale, adaptate, cu leziuni reversibile, și moarte. Aici este descrisă adaptarea celulară prin hipertrofie, tipul de leziune reversibilă este ischemia, iar leziunea ireversibilă este necroza ischemică de coagulare. În exemplul hipertrofiei miocardului (stânga jos), peretele ventriculului stâng are o grosime de peste 2 cm (normal, 1-1,5 cm). Miocardul cu leziune reversibilă prezintă tulburări funcționale, în absența oricăror modificări macroscopice sau microscopice, sau modificări reversibile, precum balonizarea celulară și steatoza (prezentate aici). În specimenul care prezintă necroză (dreapta jos), zona transmurală palidă de la nivelul regiunii posterolaterale a ventriculului stâng reprezintă un infarct miocardic acut. Toate cele trei secțiuni transversale ale miocardului au fost colorate cu clorură de trifeniltetrazolium, un substrat enzimatic care colorează în roșu-purpuriu miocardul viabil. Lipsa de colorare este determinată de depleția enzimatică apărută după moartea celulară.

Dacă un anumit factor de stres induce adaptare sau produce leziune reversibilă sau ireversibilă, depinde nu numai de natura și severitatea acestuia, ci și de alți factori variabili, printre care se numără metabolismul bazal celular și aportul de sânge și substanțe nutritive.

În acest capitol va fi discutat în primul rând modul în care celulele se adaptează la stres, iar ulterior cauzele, mecanismele și consecințele diferitelor forme de afectare acută celulară, care includ leziunea celulară reversibilă, leziunile subcelulare și moartea celulară. În încheiere vor fi prezentate alte trei procese care afectează celulele și țesuturile: acumulările intracelulare, calcificarea patologică și îmbătrânirea celulară.

ADAPTAREA CELULARĂ LA STRES

Adaptarea celulară constă în modificări reversibile ale numărului, dimensiunii, fenotipului, activității metabolice sau funcțiilor celulelor, ca răspuns la schimbările survenite în mediul lor ambiant. *Adaptările fiziologice* reprezintă răspunsuri ale celulelor la stimularea normală produsă de hormoni sau de mediatori chimici endogeni (e.g. mărirea de volum a sânilor și a uterului indusă hormonal în timpul sarcinii). *Adaptările patologice* sunt răspunsuri la stres prin care celulele își modulează structura și funcția cu scopul de a evita producerea leziunii. Aceste adaptări pot avea mai multe forme distincte.

Hipertrofia

Hipertrofia reprezintă o creștere în dimensiuni a celulelor, care determină creșterea în dimensiuni a organului. În contrast cu hipertrofia, hiperplazia (discutată ulterior) constă într-o creștere a numărului de celule prin proliferarea celulelor diferențiate și înlocuirea lor cu celule stem tisulare. Cu alte cuvinte, în hipertrofia pură nu există celule noi, ci numai celule mai mari, care conțin cantități crescute de proteine structurale și organite. Hiperplazia este un răspuns adaptativ al celulelor capabile de replicare, în timp ce hipertrofia apare atunci când celulele au o capacitate limitată

de diviziune. Hipertrofia și hiperplazia pot apărea și împreună, și ambele determină mărirea de volum a organului (*hipertrofie*).

Hipertrofia poate fi fiziologică sau patologică și apare prin suprasolicitare funcțională sau sub acțiunea de stimulare a factorilor de creștere sau a hormonilor.

- Dilatarea fiziologică masivă a uterului în timpul sarcinii este o consecință a hipertrofiei și hiperplaziei musculaturii netede stimulate de estrogen (Fig. 1-3). În schimb, în cazul celulelor musculare striate ale mușchiului scheletic și ale miocardului este posibilă doar hipertrofia, ca răspuns la suprasolicitare, deoarece celulele musculare adulte au capacitate limitată de diviziune. Astfel, aspectul fizic sculptat al halterofilului reprezintă doar consecința hipertrofiei mușchilor scheletici.
- Un exemplu de hipertrofie celulară patologică este mărirea dimensiunilor cordului care apare în hipertensiune sau în valvulopatia aortică (Fig. 1-2).

Mecanismele de producere a hipertrofiei cardiace implică cel puțin două tipuri de semnale: *factori mecanici*, precum efortul, și *factori trofici*, care de obicei sunt mediatori solubili ce stimulează creșterea celulară, precum factorii de creștere și hormonii adrenergici. Acești stimuli activează căile de transmitere a semnalului ce determină inducerea unui număr de gene, care la rândul lor stimulează sinteza multor proteine celulare, inclusiv factori de creștere și proteine structurale. Rezultatul este sinteza crescută de proteine și miofilamente a fiecărei celule, ceea ce amplifică forța generată de fiecare contracție și permite celulei să reziste suprasolicitărilor funcționale. Poate exista și o modificare a proteinelor contractile de la forma adultă la cea fetală sau neonatală. De exemplu, în hipertrofia musculară, lanțul greu de α -miozină este înlocuit cu forma β a lanțului greu de miozină, care produce o contracție mai lentă și mai economică din punct de vedere energetic.

Indiferent de mecanismele exacte ale hipertrofiei, există o limită peste care mărirea masei musculare nu mai poate compensa creșterea sarcinii. Atunci când se întâmplă acest lucru la nivelul inimii, survin mai multe modificări "degenerative" în fibrele miocardice, cele mai importante fiind fragmentarea și pierderea elementelor contractile miofibrilare. Factorii care limitează hipertrofia continuă și

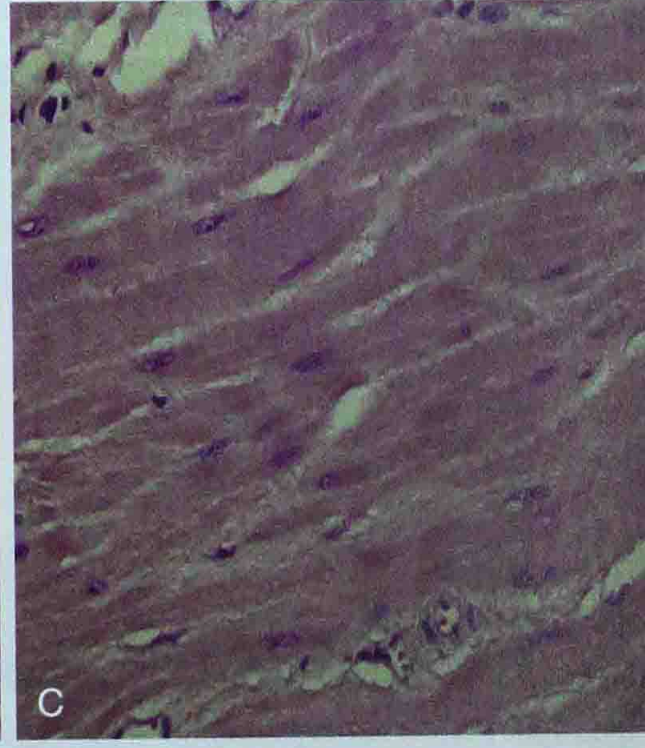
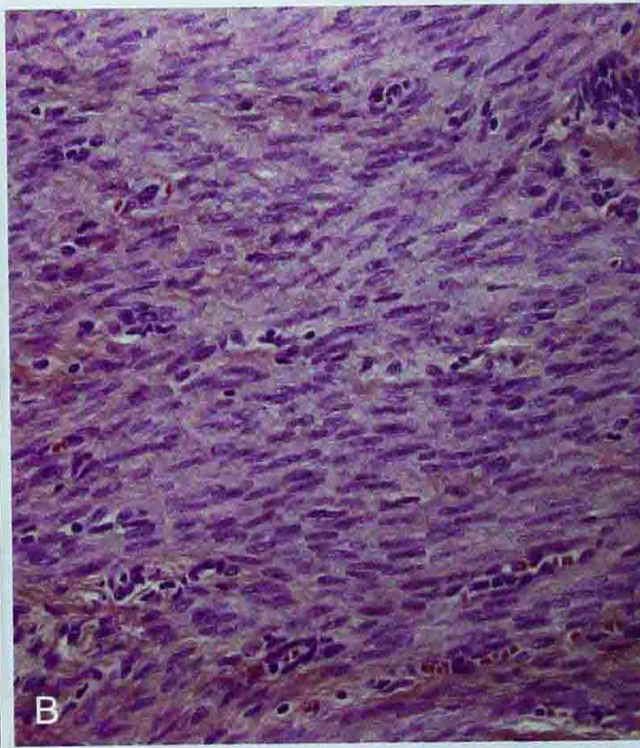
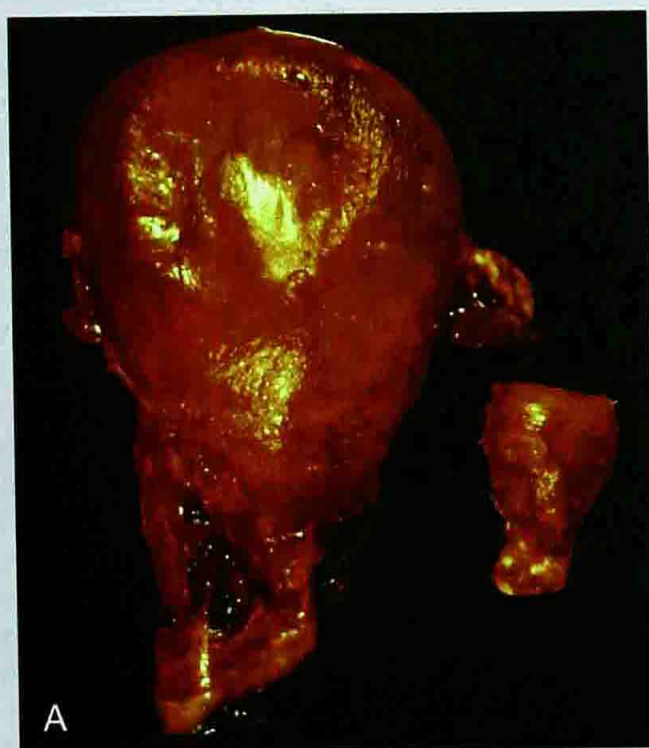


Figura 1-3 Hipertrofie fiziologică a uterului în timpul sarcinii. **A**, Aspect macroscopic al unui uter normal (dreapta) și al unui uter gravid (stânga), care a fost excizat din cauza hemoragiei postpartum. **B**, Fibre musculare netede mici, fusiforme, ale unui uter normal. **C**, Fibre musculare netede mari, rotunjite, hipertrofiat, de uter gravid; a se compara cu **B**. (**B** și **C**, Același obiectiv).

produc regresie nu sunt compelt elucidați. Unii dintre factorii incriminați au fost: capacitatea limitată a vascularizației de a iriga în mod adecvat fibrele hipertrofiat, a mitocondriilor ca sursă de adenosin-trifosfat (ATP), sau a mecanismului de biosinteză care asigură proteinele contractile sau alte elemente ale citoscheletului. Rezultatul net al acestor modificări este dilatarea ventriculară și în final insuficiența cardiacă, o succesiune de evenimente care ilustrează modalitatea prin care *adaptarea la stres poate progresa până la leziune celulară cu imapct funcțional, dacă stresul nu este înlăturat.*

Hiperplazia

După cum s-a menționat mai sus, hiperplazia survine în situația în care țesutul este alcătuit din celule cu capacitate de replicare. Poate apărea concomitent cu hipertrofia și adesea ca răspuns la aceiași stimuli.

Hiperplazia poate fi fiziologică sau patologică. În ambele cazuri, proliferarea celulară este stimulată de factorii de creștere produși de diverse tipuri de celule.

- Cele două tipuri de hiperplazie fiziologică sunt (1) *hiperplazia hormonală*, exemplificată prin proliferarea epiteliului glandular mamar feminin la vârsta pubertății și în timpul sarcinii și (2) *hiperplazia compensatorie*, în care are loc creșterea unui țesut rezidual după excizia sau pierderea unei părți dintr-un organ. De exemplu, după rezecția unei porțiuni din ficat, activitatea mitotică a celulelor restante se declanșează după primele 12 ore, iar rezultatul final este restabilirea greutateii normale a ficatului. În această situație hiperplazia este stimulată de factori de creștere polipeptidici, produși de hepatocitele care nu au suferit leziuni, precum și de celulele neparenchimatoase hepatice (Capitolul 2). După refacerea masei hepatice, proliferarea celulară este "întreruptă" de diferiți inhibitori ai creșterii.
- Majoritatea formelor de hiperplazie patologică sunt cauzate de stimularea excesivă a hormonilor sau a factorilor de creștere. De exemplu, după un ciclu menstrual normal, există o proliferare epitelială uterină intensă care este stimulată de hormonii hipofizari și estrogenul ovarian, și inhibată de progesteron. Apariția unui dezechilibru între secreția de estrogen și cea de progesteron determină

hiperplazie endometrială, care este o cauză frecventă a sângerării menstruale anormale. Hiperplazia constituie și un răspuns important al celulelor țesutului conjunctiv în procesul de vindecare a plăgilor, în care proliferarea fibroblaștilor și a vaselor sanguine contribuie la repararea tisulară (Capitolul 2). În acest proces, factorii de creștere sunt produși de celulele albe sanguine (leucocite), ca răspuns la leziune, și de către celulele din matricea extracelulară. Stimularea produsă de factorii de creștere este implicată și în hiperplazia asociată cu anumite infecții virale; de exemplu, papilomavirusurile produc veruci cutanate și leziuni mucoase alcătuite din mase de epiteliu hiperplazic. În această situație, factorii de creștere pot fi codificați de genele virale sau de genele celulelor gazdă infectate.

Este important de reținut că în toate aceste situații *procesul hiperplazic este menținut sub control; dacă semnalele care îl inițiază se remit, hiperplazia dispare.* Acest răspuns la mecanismele normale de control și reglare diferențiază hiperplazia patologică de cancer, în care mecanismele de control al creșterii nu sunt reglate sau sunt ineficiente (Capitolul 5). Cu toate acestea, în multe cazuri, hiperplazia patologică reprezintă un mediu propice pentru dezvoltarea ulterioară a cancerelor. De exemplu, paciențele cu hiperplazie endometrială prezintă un risc crescut de cancer endometrial (Capitolul 18).

Atrofia

Reducerea dimensiunilor celulei prin pierderea substanței celulare este cunoscută drept atrofie. Atunci când este implicat un număr suficient de celule, întregul țesut sau organ scade în dimensiuni și devine atrofic (Fig. 1-4). Deși celulele atrofiat pot avea o funcție redusă, ele nu sunt moarte.

Cauzele atrofiei cuprind reducerea activității motorii (e.g., imobilizarea unui membru pentru a facilita vindecarea unei fracturi), pierderea inervației, reducerea aportului sanguin, nutriția inadecvată, pierderea stimulării endocrine și îmbătrânirea (atrofia senilă). Deși unii dintre acești stimuli sunt fiziologici (e.g. pierderea stimulării hormonale la menopauză) iar alții sunt patologici (e.g. denervarea), modificările celulare fundamentale sunt identice. Ele constau dintr-o reorganizare celulară la o dimensiune

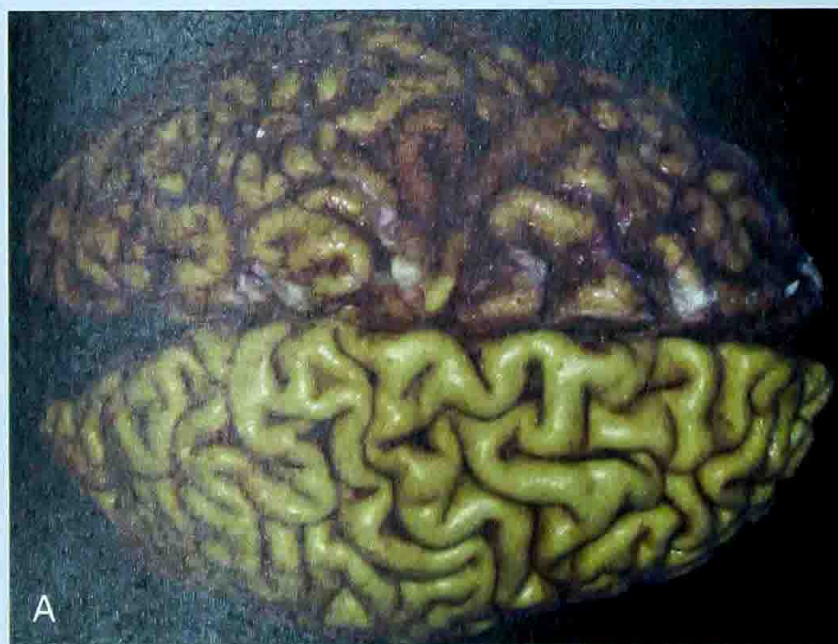


Figura 1-4 Atrofie cerebrală. **A**, Creier normal al unui adult tânăr. **B**, Atrofie cerebrală la un bărbat de 82 de ani cu boală aterosclerotică. Atrofia cerebrală este cauzată de îmbătrânire și a reducerea aportului sanguin. Se observă că pierderea substanței cerebrale a determinat îngustarea girurilor și lărgirea șanțurilor. Meningele a fost îndepărtat de pe jumătatea inferioară a fiecărui specimen pentru a evidenția suprafața creierului.

redușă, în care supraviețuirea este încă posibilă, cu restabilirea unui nou echilibru între dimensiunea celulară și scăderea aportului sanguin, a nutriției și a stimulării trofice.

Mecanismele atrofiei reprezintă o combinație între scăderea sintezei proteice și creșterea degradării proteice la nivel celular.

- Sinteza proteică se reduce din cauza scăderii activității metabolice.
- Degradarea proteinelor celulare are loc în principal pe calea ubiquitină-proteazomi. Deficitul de substanțe nutritive și utilizarea inadecvată a acestora pot activa ubiquitin-ligazele, care atașează la proteinele celulare mai multe copii ale peptidului ubiquitină (de mici dimensiuni) și le marchează pentru degradare ulterioară în proteazomi. Se consideră că această cale este responsabilă și de proteoliza accelerată observată în diferite boli catabolice, printre care se numără și cașexia asociată cancerului.
- În multe situații, atrofia se asociază și cu o amplificare a autofagiei, determinând creșterea numărului de vacuole autofage. Autofagia ("auto-consumarea") este procesul prin care celulele care suferă din lipsa aportului nutritiv își consumă propriile componente în încercarea de a supraviețui. Acest proces va fi descris mai târziu în cadrul capitoului.

Metaplazia

Metaplazia este o modificare reversibilă prin care un tip de celulă adultă (epitelială sau mezenchimală) este înlocuit de un alt tip de celulă adultă. În acest mod de adaptare celulară, un tip de celulă sensibil la un anumit factor de stres este înlocuit de un alt tip celular care are capacitate mai mare de a rezista mediului înconjurător nefavorabil. Se consideră că metaplazia survine mai degrabă prin reprogramarea celulelor stem pentru a se diferenția pe o nouă cale, decât prin transformarea fenotipică (transdiferențierea) unei celule deja diferențiate.

Metaplazia epitelială este exemplificată prin modificările scuamoase care apar la nivelul epitelului respirator în cazul fumătorilor de țigarete (Fig. 1-5). Celulele epiteliale cilindrice ciliate normale ale traheei și ale bronhiilor sunt înlocuite focal sau pe zone extinse de către celule epiteliale scuamoase stratificate. Epiteliul scuamos stratificat rezistent poate supraviețui noxelor chimice din fumul de țigară, pe care epiteliul specializat fragil nu ar putea să le tolereze. Deși epiteliul scuamos metaplazic prezintă avantaje pentru supraviețuire, se pierde importante mecanisme protectoare, precum secreția de mucus și capacitatea cililor de a îndepărta particulele de materie. De aceea, metaplazia epitelială este asemeni unei săbii cu două tăișuri. În plus, dacă factorii care induc modificările metaplazice persistă, aceștia pot predispuce epiteliul la o transformare malignă. De fapt, metaplazia scuamoasă a epitelului respirator coexistă adesea cu neoplasme pulmonare compuse din celule scuamoase maligne. Se consideră că fumatul de țigarete produce inițial metaplazie scuamoasă, iar cancerul se dezvoltă ulterior la nivelul unora din aceste focare alterate. Deoarece vitamina A este esențială în diferențierea epitelială normală, carența ei poate induce metaplazie scuamoasă a epitelului respirator. Metaplazia nu survine întotdeauna pe direcția epiteliu cilindric-epiteliu scuamos. În refluxul gastro-esofagian cronic, epiteliul normal scuamos stratificat al treimii inferioare a esofagului poate suferi transformare metaplazică în epiteliu cilindric de tip gastric sau intestinal. Metaplazia poate apărea și la nivelul celulelor mezenchimale, dar în aceste situații reprezintă o reacție la o modificare

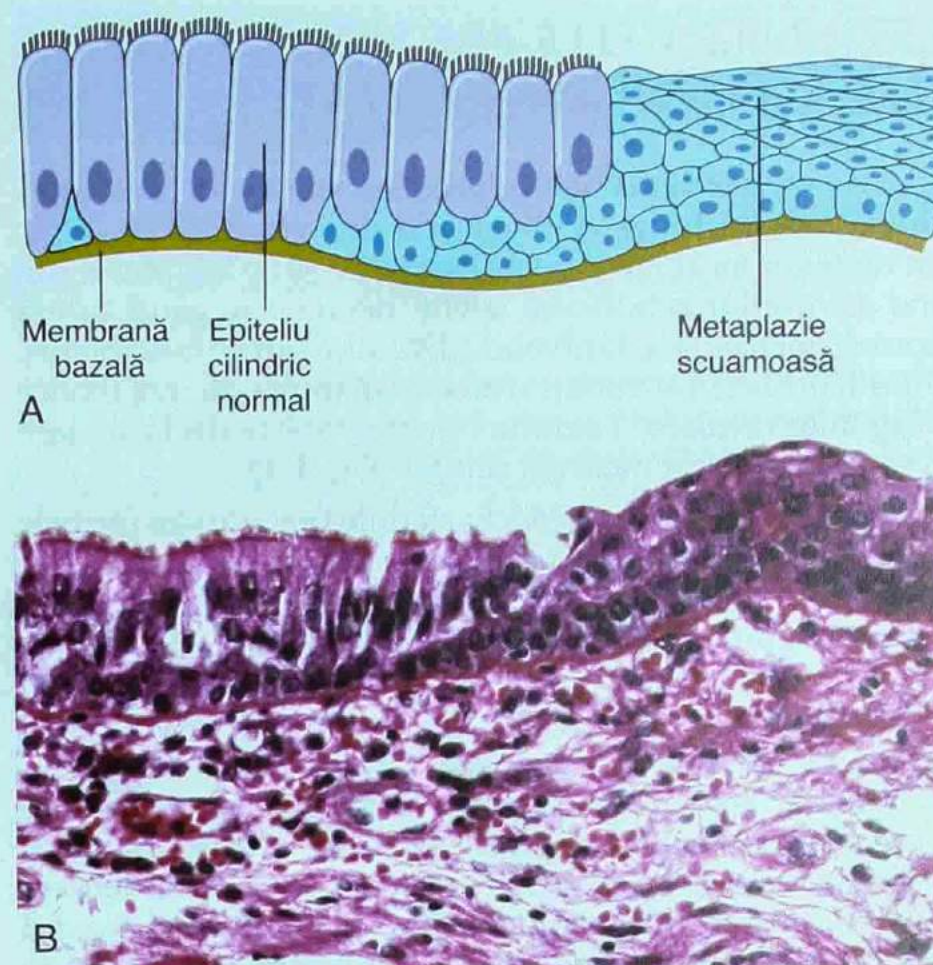


Figura 1-5 Metaplazia epitelului cilindric normal (stânga) în epiteliu scuamos (dreapta) într-o bronhie, prezentată schematic (A) și histologic (B).

patologică și nu un răspuns adaptativ la stres. Un exemplu este formarea ocazională de țesut osos în țesuturi moi, în special în zone de traumatism.

REZUMAT

Adaptarea celulară la stres

- **Hipertrofia:** creșterea dimensiunii celulelor și a organului, adesea ca răspuns la o intensificare a activității; indusă de factori de creștere produși ca răspuns la factori mecanici de stres sau la alți stimuli; survine în țesuturi incapabile de diviziune celulară
- **Hiperplazia:** creșterea numărului de celule ca răspuns la acțiunea hormonilor și a altor factori de creștere; survine în țesuturile alcătuite din celule cu capacitate de diviziune sau care conțin suficiente celule stem tisulare
- **Atrofia:** reducerea dimensiunii celulelor și a organului, ca rezultat al scăderii aportului de elemente nutritive sau al disfuncției; este asociată cu reducerea sintezei de componente celulare structurale și amplificarea distrugerii organelor celulare
- **Metaplazia:** modificarea fenotipului celulelor diferențiate, adesea ca răspuns la iritația cronică, pentru a permite celulelor să fie mai rezistente la stres; de obicei este indusă pe căi de diferențiere alterate ale celulelor stem tisulare; poate avea ca rezultat scăderea funcțiilor sau predispoziție crescută la transformare malignă

LEZIUNILE CELULARE ȘI MOARTEA CELULARĂ - GENERALITĂȚI

Așa cum s-a menționat la începutul acestui capitol, leziunea celulară apare atunci când celulele sunt supuse unui stres atât de sever încât nu mai sunt capabile să se adapteze, sau când asupra lor acționează agenți nocivi, sau când suferă anomalii interne (e.g. la nivelul ADN-ului sau al proteinelor). Stimulii nocivi sunt variați și afectează multe căi metabolice și organele celulare. Leziunea poate evolua de la o stare reversibilă până la moartea celulei (Fig. 1-1).

- **Leziunea celulară reversibilă.** În stadiile precoce sau formele ușoare de leziune, modificările funcționale și morfologice sunt reversibile dacă se îndepărtează stimulul nociv. În acest stadiu, deși pot exista tulburări structurale și funcționale semnificative, leziunea nu a provocat distrugere membranală severă sau dezintegrare nucleară.
- **Moartea celulară.** Pe măsură ce acțiunea distructivă continuă, leziunea devine ireversibilă, moment în care celula nu se mai poate reface și moare. Există două tipuri de moarte celulară – necroza și apoptoza – ale căror mecanisme, morfologie și roluri în cadrul bolii și al fiziologiei diferă (Fig. 1-6 și Tabelul 1-1). Atunci când leziunea membranei este severă, enzimele sunt eliberate în afara lizozomilor, pătrund în citoplasmă și degradează celula, cu apariția necrozei. Componentele celulare traversează membrana

celulară distrusă și ajung în spațiul extracelular, unde declanșează o reacție locală de apărare (inflamație). Necroza este cea mai importantă formă de moarte celulară în multe din leziunile întâlnite frecvent, precum cele determinate de ischemie, expunerea la toxine, diferite infecții și traumatisme. Atunci când o celulă este lipsită de factori de creștere, sau când leziunile ADN-ului sau proteinelor celulei nu mai pot fi reparate, celula se autodistrugă prin *apoptoză*, o altă formă de moarte celulară caracterizată prin dezintegrare nucleară fără pierderea completă a integrității membranei celulare. În timp ce necroza este întotdeauna un proces patologic, apoptoza deserveste multe funcții normale și nu este în mod obligatoriu asociată cu leziunea celulară patologică. În plus, deoarece îndeplinește un rol în anumite procese fiziologice, apoptoza nu declanșează un răspuns inflamator. Caracteristicile morfologice, mecanismele și importanța acestor două forme de moarte celulară sunt descrise detaliat mai târziu în acest capitol.

CAUZELE LEZIUNILOR CELULARE

Cauzele leziunilor celulare sunt foarte variate, de la un traumatism fizic major cauzat de un accident de automobil, până la un defect genetic unic, concretizat în formarea unei enzime nefuncționale care stă la baza apariției unei boli

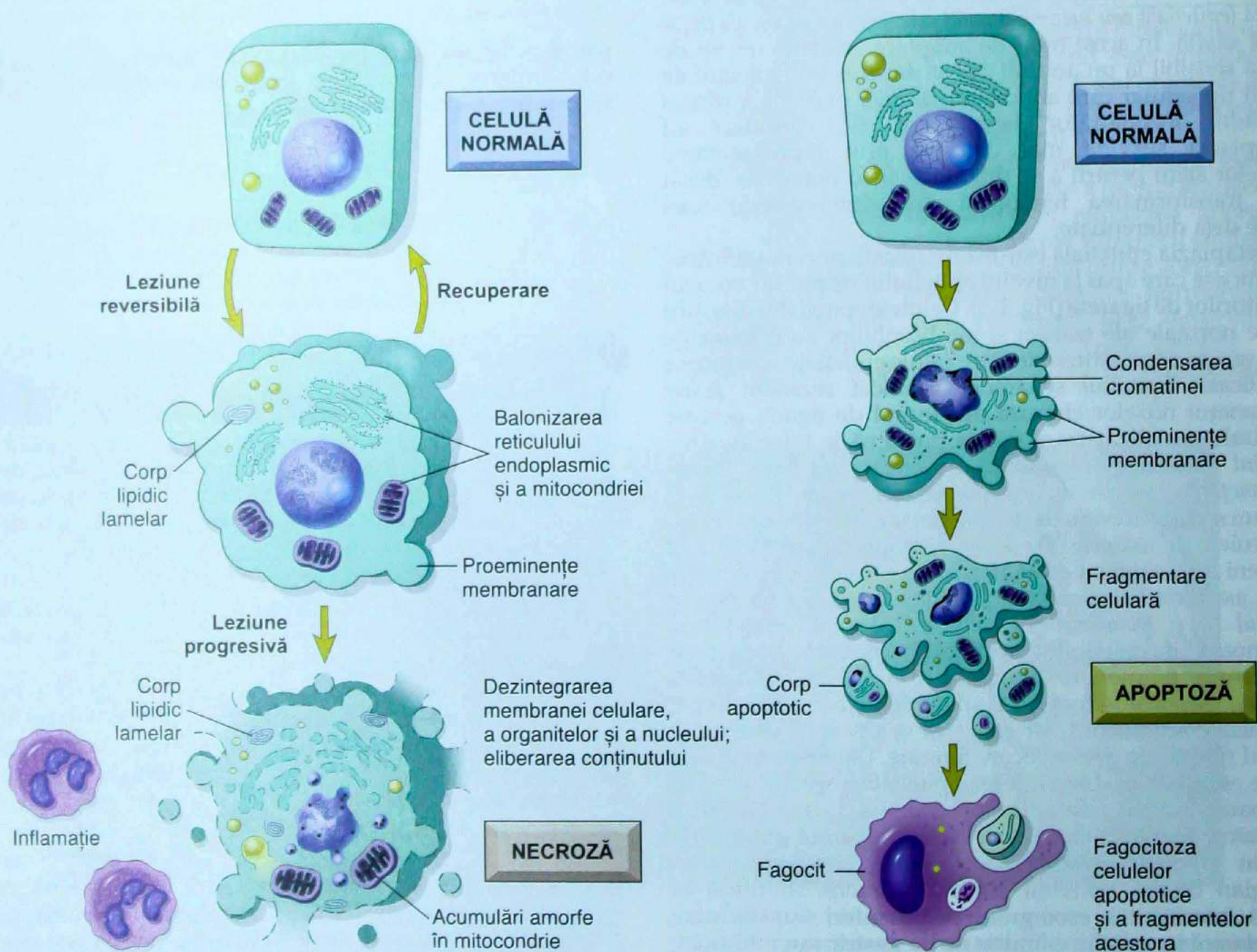


Figura 1-6 Caracteristicile celulare ale necrozei (stânga) și ale apoptozei (dreapta).

Tabelul 1-1 Caracteristicile necrozei și ale apoptozei

Caracteristici	Necroză	Apoptoză
Dimensiunea celulei	Mărită (balonizare)	Redusă (ratatinare)
Nucleul	Picnoză → cariorexă → karioliză	Fragmentare în particule de dimensiunea nucleozomilor
Membrana celulară	Fragmentare	Intactă; alterarea structurii, în special a orientării lipidelor
Organitele celulare	Degradare enzimatică; pot fi eliberate în afara celulei	Intacte; pot fi eliberate în interiorul corpurilor apoptotici
Inflamația adiacentă	Frecventă	Nu
Rolul fiziologic sau patologic	Invariabil patologică (reprezintă momentul culminant al leziunii celulare ireversibile)	Adesea fiziologică; metodă de eliminare a celulelor nedorite; poate fi patologică după unele forme de leziune celulară, în special alterarea ADN-ului sau a proteinelor

ADN, acid dezoxiribonucleic.

metabolice. Majoritatea stimulilor nocivi pot fi grupați în următoarele categorii.

Lipsa oxigenului

Hipoxia, sau deficitul de oxigen, afectează respirația oxidativă aerobă și reprezintă o cauză extrem de importantă și de frecventă a leziunilor și morții celulare. Hipoxia trebuie diferențiată de *ischemie*, care reprezintă o pierdere a aportului de sânge la nivel tisular din cauza obstrucției fluxului arterial sau a reducerii drenajului venos. În timp ce ischemia este cea mai comună cauză de hipoxie, deficitul de oxigen poate fi cauzat și de oxigenarea inadecvată a sângelui, ca în pneumonice, sau de reducerea capacității sângelui de a transporta oxigenul, ca în anemie sau în intoxicația cu monoxid de carbon (CO). (CO formează un complex stabil cu hemoglobina, care împiedică legarea oxigenului.)

Agenții chimici

Este cunoscut faptul că numeroase substanțe chimice pot avea efecte nocive asupra celulelor. Chiar și substanțe inofensive precum glucoza, sarea sau apa, dacă sunt absorbite sau administrate în exces, pot produce tulburări osmotice cu apariția leziunilor sau morții celulare. Agenții chimici de tipul otrăvurilor produc distrugerii celulare severe prin alterarea permeabilității membranare, a homeostaziei osmotice sau a integrității unei enzime sau a unui cofactor, iar expunerea la astfel de otrăvuri poate culmina cu moartea întregului organism. Alți agenți cu potențial toxic se întâlnesc zilnic în mediul înconjurător, iar printre aceștia se numără poluanții din aer, insecticidele, CO, azbestul și "stimulii sociali" precum etanolul. Multe medicamente pot produce leziuni celulare sau tisulare la un pacient predispus, sau dacă sunt administrate în exces sau necorespunzător (Capitolul 7). Chiar și oxigenul este toxic la o presiune parțială suficient de înaltă.

Agenții infecțioși

Agenții infecțioși variază de la virusuri cu dimensiuni submicroscopice până la tenii cu lungime de câțiva metri. Între aceste extreme se află rickettsiile, bacteriile, fungii și protozoarele. Modurile în care agenții patogeni infecțioși determină apariția leziunilor sunt discutate în Capitolul 8.

Reacțiile imune

Deși sistemul imunitar apără organismul împotriva agenților microbieni patogeni, reacțiile imune pot produce și leziuni celulare sau tisulare. Un astfel de exemplu sunt

reacțiile autoimune declanșate împotriva țesuturilor proprii (self) și reacțiile alergice împotriva substanțelor din mediul înconjurător care apar la indivizii cu predispoziție genetică (Capitolul 4).

Factorii genetici

Aberațiile genetice pot determina modificări patologice evidente cum sunt malformațiile congenitale asociate cu sindromul Down, sau subtile precum substituția unui singur aminoacid în hemoglobina S, cu apariția anemiei falciforme (Capitolul 6). Defectele genetice pot produce leziuni celulare ca urmare a ineficienței proteinelor funcționale, precum enzimele din bolile metabolice congenitale, sau a acumulării de ADN lezat sau proteine cu erori de pliere, care declanșează moartea celulară atunci când sunt imposibil de reparat. Variațiile genetice (polimorfismul) contribuie la apariția multor boli complexe și pot influența susceptibilitatea celulelor la leziuni determinate de agenți chimici sau din mediul ambiant.

Dezechilibrele nutriționale

Chiar și în era actuală a extinderii îmbogățirii globale, deficitul nutrițional rămân o cauză majoră de afectare celulară. Insuficiența protein-calorică întâlnită în populațiile neprivilegiate este cel mai evident exemplu; carențele anumitor vitamine nu sunt rare nici în țările dezvoltate, cu standarde înalte de viață (Capitolul 7). În mod ironic, mai degrabă bolile de nutriție decât lipsa substanțelor nutritive reprezintă cauze importante de morbiditate și mortalitate. De exemplu, obezitatea crește semnificativ riscul de diabet zaharat de tip 2. În plus, dietele bogate în grăsimi animale sunt implicate în apariția aterosclerozei, dar și în creșterea predispoziției pentru multe afecțiuni, precum cancerul.

Agenții fizici

Traumatismele, temperaturile extreme, radiațiile, electrocutarea și modificările bruște ale presiunii atmosferice au efecte cu implicații importante asupra celulelor (Capitolul 7).

Îmbătrânirea

Senescența celulară produce alterări în capacitatea de replicare și vindecare a celulelor individuale, precum și ale țesuturilor. Toate aceste modificări conduc la scăderea capacității de răspuns la leziune, iar în final produc moartea celulelor și a organismului. Mecanismele care stau la baza îmbătrânirii celulare sunt discutate separat la sfârșitul capitolului.

MORFOLOGIA LEZIUNILOR CELULARE ȘI TISULARE

Înainte de a discuta mecanismele biochimice care produc modificări structurale ale celulelor lezate, trebuie descrise aceste modificări. Toți factorii de stres și influențele nocive își exercită efectele inițial la nivel molecular sau biochimic. *Funcția celulară poate fi abolită cu mult înainte de a surveni moartea celulei, iar modificările morfologice ale leziunilor celulare (sau ale morții) apar cu mult mai târziu* (Fig. 1-7). De exemplu, celulele miocardice își pierd contractilitatea după 1-2 minute de ischemie, dar nu mor decât după 20-30 de minute de la instalarea ischemiei. Aceste miocite pot să nu pară moarte la microscopie electronică timp de 2-3 ore sau la microscopia optică timp de 6-12 ore.

Anomaliile celulare ale leziunii reversibile pot fi corectate, iar dacă stimulul nociv încetează, celula poate reveni la normal. În schimb, când leziunea este persistentă sau excesivă, celula parcurge o "cale fără întoarcere" care duce la *leziune ireversibilă și moarte celulară*. Evenimentele care determină momentul transformării leziunii reversibile în una ireversibilă și evoluția spre moartea celulară rămân incomplet elucidate. Relevanța clinică a acestei probleme este evidentă. Dacă s-ar identifica cu precizie modificările biochimice și moleculare care prezic moartea celulară, ar putea fi stabilite strategii pentru prevenirea tranziției de la o leziune celulară reversibilă la una ireversibilă. Deși nu există caracteristici morfologice și biochimice clare ale ireversibilității, *două fenomene definesc caracterul ireversibil: incapacitatea de a corecta disfuncția mitocondrială* (absența fosforilării oxidative și a generării de ATP) chiar și după remisiunea leziunii inițiale și *tulburările profunde ale funcției membranare*. Conform celor menționate anterior, lezarea membranelor lizozomale produce descompunerea enzimatică a celulei afectate, ceea ce reprezintă apogeul leziunii care progresează spre necroză.

După cum s-a discutat, diferiți stimuli nocivi pot induce moarte fie prin necroză, fie prin apoptoză (Fig. 1-6 și Tabelul 1-1). În continuare va fi descrisă morfologia leziunii celulare reversibile și a necrozei; succesiunea modificărilor

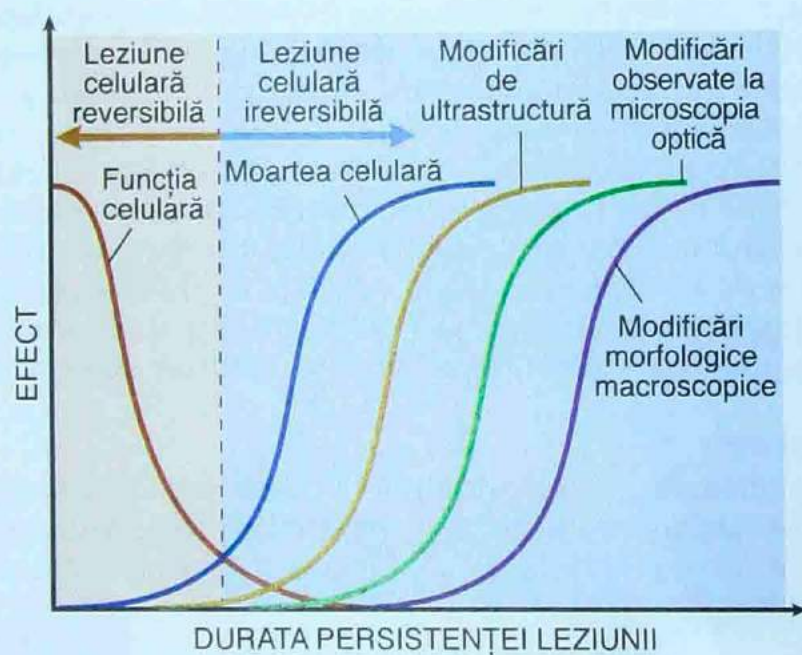


Figura 1-7 Relația dintre funcția celulară, moartea celulară și modificările morfologice din leziunile celulare. Se observă faptul că celulele își pot pierde rapid funcția după instalarea leziunii, deși ele sunt în continuare viabile, iar leziunile sunt potențial reversibile; pe măsură ce crește durata persistenței leziunii, poate apărea afectarea celulară ireversibilă sau moartea celulară. Trebuie notat și faptul că moartea celulară precede de obicei modificările ultrastructurale, cele observate prin microscopie optică și cele vizibile macroscopic.

morfologice din cadrul acestor procese este ilustrată în Figura 1-6, *stânga*. Apoptoza prezintă multe caracteristici unice și va fi descrisă separat, mai târziu în acest capitol.

Leziunile reversibile

Cele două caracteristici morfologice principale ale leziunilor celulare reversibile sunt *balonizarea celulară* și *steatoza* (*degenerescența adipoasă*). Balonizarea celulară este rezultatul insuficienței pompelor ionice dependente de energie din membrana celulară, ce duce la imposibilitatea menținerii homeostaziei ionice și lichidiene. Steatoza apare în cazul leziunilor hipoxice și în diferite forme de leziuni toxice sau metabolice, și se manifestă prin apariția unor vacuole lipidice mici sau mari în citoplasmă. Mecanismele steatozei sunt discutate în Capitolul 15.

În unele situații, factorii cu potențial nociv induc alterări specifice ale organitelor celulare, precum reticulul endoplasmic (RE). RE neted este implicat în metabolismul mai multor substanțe chimice, iar celulele expuse la aceste substanțe chimice au un RE hipertrofiat, ca reacție de adaptare cu consecințe funcționale importante. De exemplu, barbituricele sunt metabolizate în ficat prin intermediul sistemului de oxidaze cu funcție mixtă al citocromului P-450, aflat în RE neted. Utilizarea prelungită de barbiturice duce la instalarea unei stări de toleranță, cu reducerea efectelor medicamentului și necesitatea creșterii dozelor. Această adaptare este determinată de volumul crescut (hipertrofia) al RE neted din hepatocite și de creșterea consecutivă a activității enzimatică a citocromului P-450. Deși modificările mediate de citocromul P-450 sunt adesea considerate o "detoxifiere", multe componente sunt afectate mai grav de acest proces. Un exemplu îl reprezintă tetraclorura de carbon (CCl_4), discutată ulterior. În plus, produșii rezultați în urma acestui metabolism oxidativ includ specii reactive de oxigen (SRO), care pot afecta celula. Celulele adaptate la un medicament au o capacitate crescută de a metaboliza alți compuși metabolizați de același sistem. Astfel, dacă pacienții care utilizează fenobarbital pentru tratamentul epilepsiei își măresc consumul de alcool, are loc o scădere a concentrației sanguine a medicamentului antiepileptic inferioară nivelului terapeutic, din cauza inducției RE neted ca răspuns la alcool.

MORFOLOGIE

Balonizarea celulară (Fig. 1-8, B), prima manifestare a celor mai multe forme de leziune celulară, este o alterare reversibilă care poate fi dificil de apreciat cu ajutorul unui microscop optic, dar poate fi mai evidentă la nivelul întregului organ. Atunci când afectează multe celule dintr-un organ, produce un grad de paloare (ca rezultat al compresiei capilarelor), creșterea turgescenței și mărirea în greutate a organului. Examinarea microscopică poate evidenția mici vacuole clare în citoplasmă. Acestea reprezintă segmente destinse și desprinse ale reticulului endoplasmic (RE). Acest tip de leziune neletală este numită uneori **distrofie hidropică** sau **degenerescență vacuolară**. **Steatoza** se manifestă prin apariția de vacuole lipidice în citoplasmă. Se întâlnește predominant în celulele care participă la metabolismul lipidic (e.g. hepatocite, celule miocardice) și este de asemenea reversibilă. Celulele afectate de aceste leziuni pot prezenta și

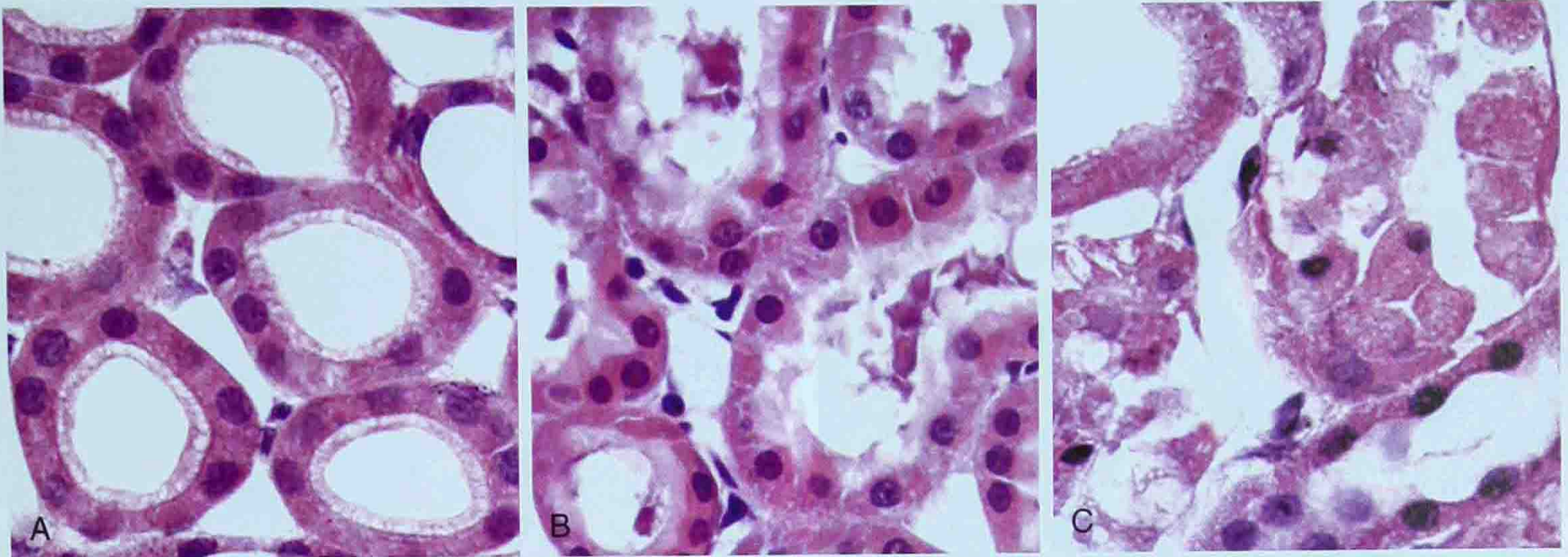


Figura 1-8 Modificări morfologice în leziunile celulare reversibile și ireversibile (necroză). **A**, Tubi renali normali cu celule epiteliale viabile. **B**, Leziune ischemică precoce (reversibilă) cu proeminențe membranare în suprafață, hipereozinofilie citoplasmatică și balonizare celulară ocazională. **C**, Necroză (ireversibilă) a celulelor epiteliale, cu pierderea nucleilor și fragmentarea celulelor, urmată de difuziunea componentelor în spațiul extracelular.

(Prin amabilitatea Dr. Neal Pinckard și M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

hipereozinofilie, care devine mai pronunțată odată cu progresia către necroză (descrișă ulterior).

Modificările intracelulare asociate cu leziunea reversibilă (Fig. 1-6) includ (1) alterări ale membranei celulare precum proeminențe membranare, estomparea și distorsionarea microvililor, dar și slăbirea joncțiunilor intercelulare; (2) modificări mitocondriale precum dilatări și apariția de mase amorfe bogate în fosfolipide; (3) dilatări ale RE, cu detașarea ribozomilor și disocierea polizomilor și (4) alterări nucleare prin condensarea cromatinei. Citoplasma poate conține acumulări de fosfolipide, denumite corpi lipidici lamelari, care rezultă în urma distrugerii membranelor celulare.

Necroza

Necroza este o formă de moarte celulară caracterizată prin pierderea integrității membranei celulare și difuziunea componentelor în spațiul extracelular, proces care culminează cu dezintegrarea celulei, în mare parte din cauza acțiunii distructive a enzimelor asupra celulelor care au leziuni ireversibile. Componentele celulare eliberate provoacă frecvent o reacție locală de apărare, numită *inflamație*, care încearcă să elimine celulele moarte și să declanșeze procesul de vindecare (Capitolul 2). Enzimele care realizează digestia celulară pot fi derivate chiar din lizozomii celulelor moarte, sau din lizozomii leucocitelor care sunt recrutate ca parte a reacției inflamatorii declanșate de celulele moarte.

MORFOLOGIE

Necroza se caracterizează prin modificări ale citoplasmei și ale nucleilor celulelor afectate (Fig. 1-6, *stânga*, și 1-8, *C*).

- **Modificări ale citoplasmei.** Celulele necrozate au **hipereozinofilie** (culoare roz datorată colorantului eozină – litera E din colorația cu hematoxină-eozină [H&E]), atribuită creșterii fixării eozinei de proteinele citoplasmice denaturate și pierderii bazofiliei normale dată de acidul ribonucleic (ARN) din citoplasmă (bazofilia reprezintă colorarea în albastru dată de colorantul

hematoxină – litera H din “H&E”). Spre deosebire de celulele viabile, celula necrozată poate avea un aspect sticlos, omogen, mai ales din cauza pierderii particulelor de glicogen. Corpii lipidici lamelari sunt mai proeminenți la nivelul celulelor necrozate decât în leziunea reversibilă. Atunci când enzimele au digerat organele citoplasmice, citoplasma capătă un aspect vacuolar, ca “mâncată de molii”. La microscopie electronică celulele necrozate au discontinuități ale membranei celulare și ale organelor, dilatații marcate ale mitocondriilor, cu apariția de mase amorfe mari, rupturi ale lizozomilor și corpi lipidici intracitoplasmatici.

- **Modificări ale nucleului.** Modificările nucleului îmbracă unul din următoarele trei aspecte, toate determinate de dezorganizarea ADN-ului și cromatinei. Bazofilia cromatinei se poate estompa (**carioliză**), probabil secundar activității dezoxiribonucleazei (DN-aza). Un al doilea aspect este **picnoza**, caracterizată prin reducerea în dimensiuni a nucleului și accentuarea bazofiliei, situație în care ADN-ul se condensează într-o masă solidă contractată. În al treilea model, **cariorexa**, nucleul picnotic suferă fragmentări. După 1-2 zile, nucleul din celula moartă poate dispărea complet. Microscopia electronică relevă modificări nucleare profunde, care culminează cu descompunerea nucleului.
- **Destinația celulelor necrozate.** Celulele necrozate pot persista o perioadă de timp, sau pot fi digerate de enzime, pentru a dispărea ulterior. Celulele moarte pot fi înlocuite de corpi lipidici, care fie sunt fagocitați de alte celule, fie sunt degradați până la stadiul de acizi grași. Acești acizi grași se leagă de sărurile de calciu, ducând la **calcificarea** celulelor moarte.

Tipuri de necroză tisulară

Există mai multe aspecte morfologice distincte ale necrozei tisulare, care pot oferi indicii asupra etiologiei. Deși termenii care descriu aceste aspecte nu reflectă mecanismele de bază, astfel de denumiri sunt folosite de rutină, iar implicațiile lor sunt înțelese atât de medicii patologi, cât și de clinicieni. Majoritatea acestor tipuri de necroză au aspecte macroscopice diferite; necroza fibrinoidă se detectează numai prin examen histologic.

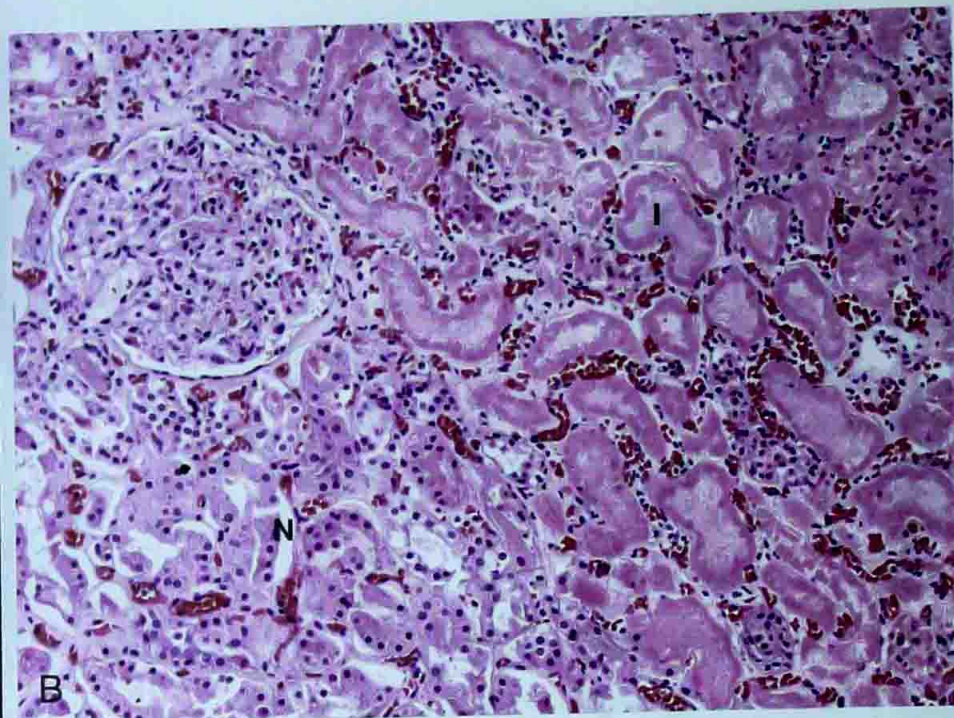


Figura 1-9 Necroză de coagulare. **A**, Infarct renal de formă piramidală (galben), cu păstrarea conturilor. **B**, Aspect microscopic la periferia zonei de infarct (I) și necrozate (N). Celulele necrozate au contururi păstrate, cu pierderea nucleilor; se observă și prezența unui infiltrat inflamator (difil de distins cu acest obiectiv).

MORFOLOGIE

- **Necroza de coagulare** este o formă de necroză în care se păstrează arhitectura tisulară timp de cel puțin câteva zile (Fig. 1-9). Țesuturile afectate au o textură fermă. Probabil, leziunea produce nu numai denaturarea proteinelor structurale, ci și a enzimelor, blocând astfel proteoliza în celulele moarte. Ca urmare, aceste celule anucleate, eozinofile, pot persista câteva zile sau săptămâni. În focarul de necroză sunt recrutate leucocite, iar celulele moarte vor fi digerate prin acțiunea enzimelor lizozomale ale leucocitelor. Detritusurile celulare sunt apoi înlăturate prin fagocitoză. Necroza de coagulare este caracteristică **infarctelor** (zone de necroză ischemică) tuturor organelor solide, cu excepția creierului.
- **Necroza de lichefiere** se observă în infecțiile bacteriene localizate, sau uneori în cele fungice, deoarece microbiile stimulează acumularea celulelor inflamatorii, iar enzimele leucocitare degradează ("lichefiază") țesutul. Din motive necunoscute, moartea prin hipoxie a celulelor sistemului nervos central determină necroză de lichefiere (Fig. 1-10). Indiferent de patogeneză, celulele moarte sunt complet degradate, cu transformarea țesutului într-o masă de lichid vâscos. În final, țesutul descompus este îndepărtat prin fagocitoză. Dacă procesul a fost inițiat de o inflamație acută, ca în cazul infecției bacteriene, materialul este de culoare galben cremos și poartă denumirea de puroi (Capitolul 2).
- Deși **necroza gangrenoasă** nu reprezintă o formă distinctivă de moarte celulară, termenul este în continuare utilizat frecvent în practica medicală. De obicei se referă la afectarea unui membru, în general membrul inferior, care și-a pierdut aportul sanguin și a suferit o necroză de coagulare cu implicarea mai multor straturi tisulare. Atunci când se suprapune o infecție bacteriană, necroza de coagulare se modifică prin acțiunea de lichefiere a bacteriilor și a leucocitelor recrutate (cu apariția **gangrenei umede**).
- **Necroza de cazeificare** se întâlnește cel mai frecvent în focarele de infecție tuberculoasă. **Cazeos** înseamnă

"asemănător brânzei" și se referă la aspectul friabil alb-gălbui al zonei de necroză (Fig. 1-11). La examinarea microscopică, focarul necrotic se prezintă sub forma unei colecții de celule fragmentate sau lizate, cu un aspect granular amorf, eozinofil (roz) la colorația uzuală cu H&E. Spre deosebire de necroza de coagulare, structura tisulară este complet afectată, iar contururile celulare nu se pot distinge. Zona de necroză de cazeificare este adesea mărginită de o reacție inflamatorie specifică. Acest aspect este caracteristic unui focar inflamator denumit **granulom** (Capitolul 2).

- **Steatonecroza** se referă la arii focale de distrugere adiposă și este cauzată de eliberarea lipazelor pancreatice activate în parenchimul pancreasului și în cavitatea peritoneală. Fenomenul este întâlnit în pancreatita acută (Capitolul 16), care constituie o urgență abdominală cu potențial fatal. În pancreatita acută, enzimele pancreatice eliberate din celulele acinare și ductele pancreatice lichefiază membranale adipocitelor din peritoneu, iar

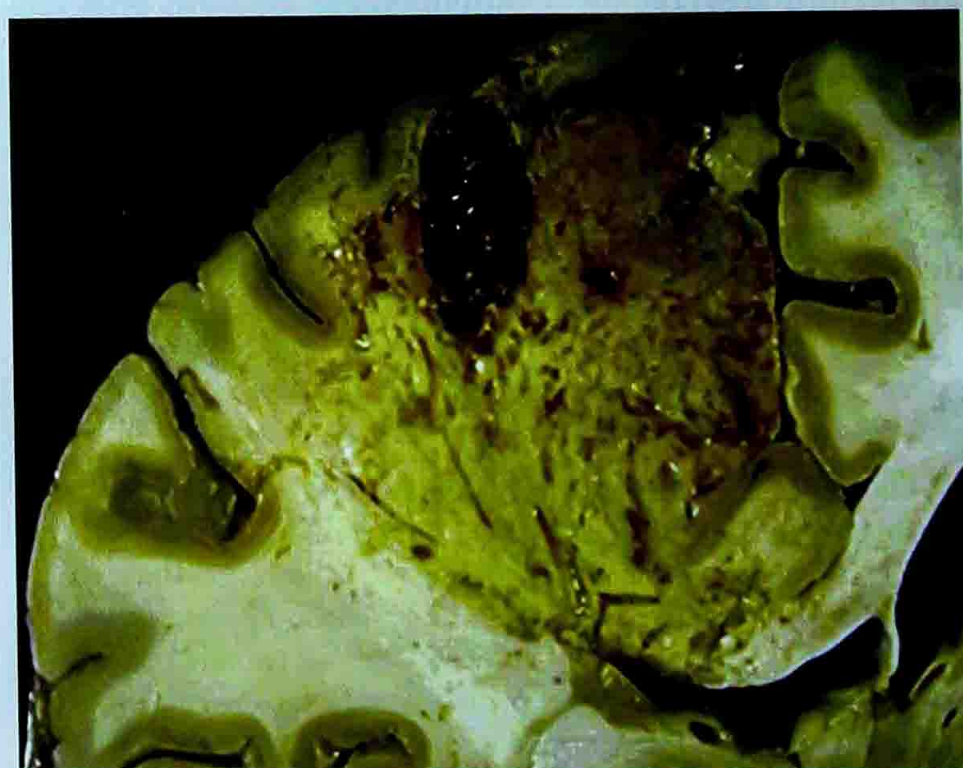


Figura 1-10 Necroză de lichefiere. Un infarct cerebral, care prezintă dezintegrare tisulară.



Figura 1-11 Necroză de cazeificare. Tuberculoză pulmonară, cu o zonă largă de necroză de cazeificare, care conține detritus alb-gălbui (brânzos).

lipazele descompun esterii de trigliceride conținuți de adipocite. Acizii grași rezultați se combină cu calciul și produc zone albe asemănătoare cretei, care sunt vizibile macroscopic (saponificarea grăsimilor) și permit chirurgului și medicului patolog să identifice leziunile (Fig. 1-12). La examinarea histologică, focarele de necroză conțin umbre de adipocite necrozate, cu depozite bazofilice de calciu, înconjurate de o reacție inflamatorie.

- **Necroza fibrinoidă** este o formă specială de necroză, vizibilă prin microscopie optică, de obicei în reacțiile imune în care se depozitează complexe antigen-anticorp în pereții arteriali. Depozitele de complexe imune, împreună cu fibrina extravazată din vase, produc pe preparatele colorate cu H&E un aspect amorf, de culoare roz strălucitor, numit de către medicii patologii **fibrinoid** (asemănător fibrinei) (Fig. 1-13). Bolile mediate imun (e.g. poliarterita nodoasă) în care se observă acest tip de necroză sunt discutate în cadrul Capitolului 4.

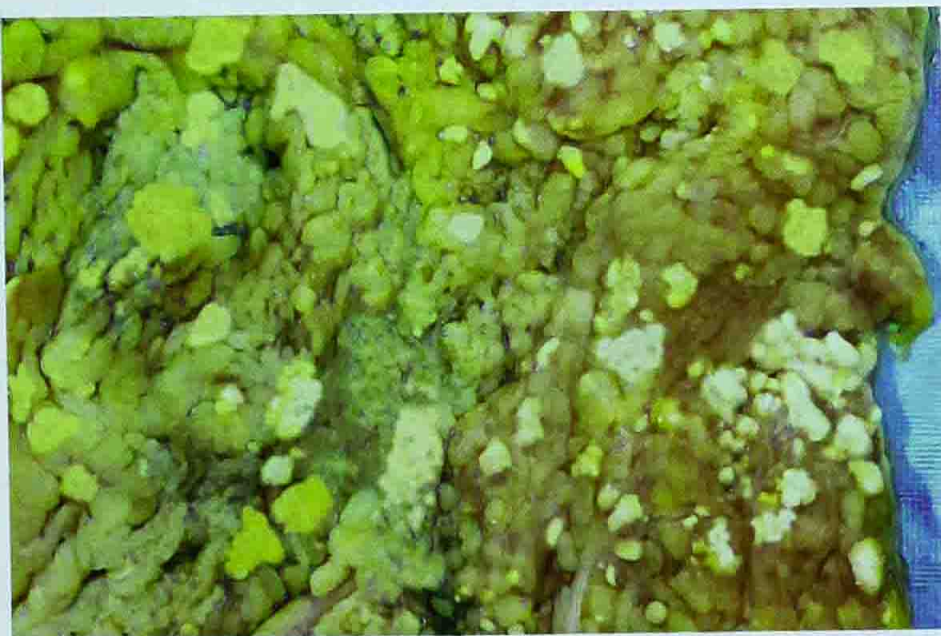


Figura 1-12 Steatonecroză în pancreatita acută. Zonele cu depozite albicioase de culoarea cretei reprezintă focare de steatonecroză, cu saponificare (formarea săpunului de calciu) în zonele de dezintegrare a grăsimii din mezenter.

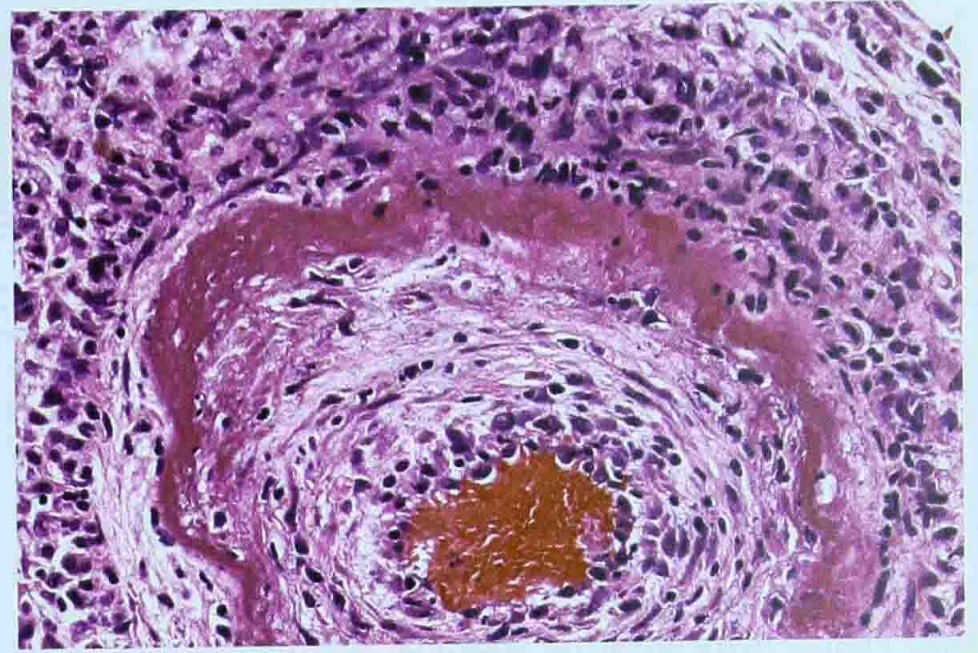


Figura 1-13 Necroză fibrinoidă în peretele unei artere la un pacient cu poliarterită nodoasă. Peretele arterial prezintă o arie circumferențială de necroză, roz strălucitoare, cu depuneri de proteine și inflamație.

Extravazarea proteinelor intracelulare prin membrana celulară distrusă și pătrunderea în circulație asigură o metodă de detectare a necrozei tisulare în sânge sau ser. De exemplu, miocardul conține o izoformă unică a enzimei creatin-kinaza și a proteinei contractile troponina, în timp ce epiteliul ductului biliar hepatic conține o izoformă a enzimei fosfataza alcalină termorezistentă, iar hepatocitele conțin transaminaze. Leziunea ireversibilă și moartea celulară a acestor țesuturi produce creșterea nivelului seric al acestor proteine, iar măsurarea concentrației lor serice este utilizată în clinică pentru evaluarea gradului de afectare a țesuturilor respective.

REZUMAT

Alterări morfologice ale celulelor și ale țesuturilor lezate

- **Leziunea celulară reversibilă:** balonizare celulară, steatoză, proeminențe citoplasmice, pierderea microvililor, intumescența mitocondriilor, dilatarea RE, eozinofilie (din cauza reducerii ARN-ului citoplasmatic)
- **Necroza:** hipereozinofilie; reducere în dimensiuni a nucleului, fragmentarea și dispariția acestuia; dezorganizarea membranei celulare și a membranelor organelor; corpi lipidici abundenți; eliberarea și digestia enzimatică a componentelor celulare
- **Tipuri de necroză tisulară:** în funcție de anumite condiții, necroza tisulară are forme specifice: necroză de coagulare, necroză de lichefiere, necroză gangrenoasă, necroză de cazeificare, steatonecroză și necroză fibrinoidă.

MECANISMELE DE APARIȚIE A LEZIUNILOR CELULARE

După discutarea cauzelor leziunilor celulare și a modificărilor morfologice din necroză, este necesară descrierea în detaliu a bazei moleculare a leziunii celulare, care va fi urmată de ilustrarea celor mai importante principii, prin câteva exemple ale celor mai comune tipuri de leziuni.

Mecanismele biochimice care leagă orice leziune de efectele celulare și tisulare rezultate sunt complexe, interconectate și strâns împletite cu căile metabolice intracelulare. Totuși, pentru majoritatea formelor de leziuni celulare sunt relevante mai multe principii generale:

- *Răspunsul celular la stimulii nocivi depinde de tipul leziunii, durata și severitatea acesteia.* Astfel, doze mici de toxine sau o ischemie de scurtă durată pot produce o leziune celulară reversibilă, în timp ce doze mari de toxine sau ischemia prelungită pot induce o leziune ireversibilă sau moarte celulară.
- *Consecințele unui stimul nociv depind de tipul, starea, adaptabilitatea și genotipul celulei afectate.* Aceeași leziune poate evolua extrem de diferit, în funcție de tipul celulei. Astfel, mușchiul striat scheletic de la nivelul gambei suportă o ischemie completă timp de 2-3 ore, fără instalarea unei leziuni ireversibile, în timp ce miocardul moare după numai 20-30 de minute de ischemie. Statusul nutrițional (sau hormonal) al celulei este de asemenea important. Mai exact, un hepatocit cu depozite abundente de glicogen va tolera mult mai bine ischemia decât un hepatocit care a metabolizat ultima sa moleculă de glucoză. Diversitatea determinată genetic a căilor metabolice poate contribui la apariția unor răspunsuri diferite împotriva stimulilor nocivi. De exemplu, atunci când sunt expuși la aceeași doză de toxină, indivizii care posedă variante ale genelor care codifică citocromul P-450 pot cataboliza toxina în grade diferite, cu evoluții diferite. În prezent, se studiază rolul polimorfismului genetic în răspunsurile la medicamente și toxine. Studiul acestor interacțiuni poartă numele de farmacogenomică. De fapt, variațiile genetice influențează predispoziția la diverse boli, precum și capacitatea de răspuns la diferiți agenți terapeutici. Folosirea genotipului individual al pacienților în ghidarea terapiei reprezintă un exemplu de "medicină personalizată".
- *Leziunea celulară este rezultatul tulburărilor funcționale și biochimice de la nivelul uneia sau mai multor componente celulare esențiale (Fig. 1-14).* Principalele localizări și mecanisme biochimice ale leziunii celulare sunt: (1) mitocondriile și capacitatea lor de a genera ATP și SRO în condiții patologice; (2) tulburările homeostaziei calciului; (3) distrugerea membranelor celulare (celulare și lizozomale); (4) lezarea ADN-ului și erorile de pliere a proteinelor.
- *Orice stimul nociv poate declanșa multiple tulburări biochimice.* De aceea, este dificil de asociat un mecanism

cu un anumit stimul sau o anumită situație clinică în care predomină leziunea celulară. Din acest motiv, terapiile îndreptate împotriva mecanismelor individuale ale leziunii celulare pot să nu fie eficiente.

Pe baza acestor informații, se poate trece la discutarea celor mai importante mecanisme biochimice ale leziunilor celulare.

Deficitul de ATP

ATP-ul, depozitul de energie al celulelor, este produs în principal prin fosforilarea oxidativă a adenosin-difosfatului (ADP) în timpul reducerii oxigenului în sistemul de transport al electronilor din mitocondrii. În plus, calea glicolică poate genera ATP în absența oxigenului prin utilizarea glucozei provenite fie din circulație, fie în urma hidrolizei glicogenului intracelular. Cauzele majore ale deficitului de ATP sunt reducerea aportului de oxigen și substanțe nutritive, distrugerea mitocondriilor, și efectele anumitor substanțe toxice (e.g. cianuri). Țesuturile cu capacitate glicolică ridicată (e.g. ficatul) sunt mai capabile să supraviețuiască în condițiile absenței oxigenului și reducerii fosforilării oxidative, comparativ cu alte țesuturi cu capacitate limitată de glicoză (e.g. creierul). Fosfatul macroergic din ATP este practic necesar în toate procesele de sinteză și degradare din interiorul celulei, printre care se numără transportul membranal, sinteza proteică, lipogeneza și reacțiile de deacilare-reacilare necesare în turnoverul fosfolipidic. Se estimează că per total celulele unui organism uman sănătos ard 50 până la 75 kg de ATP în fiecare zi!

Deficitul major de ATP are efecte la nivelul mai multor sisteme celulare critice (Fig. 1-15):

- *Activitatea pompelor de sodiu ATP-dependente din membrana celulară este redusă, ceea ce duce la acumularea intracelulară de sodiu și efluxul potasiului.* Creșterea netă a solvaților este însoțită de acumularea izo-osmotică a apei, ceea ce produce balonizare celulară și dilatarea RE.
- *Compensator, are loc creșterea glicolizei anaerobe, în încercarea de a se menține sursele celulare de energie.* În consecință, depozitele intracelulare de glicogen sunt rapid consumate și se acumulează acid lactic, cu reducerea pH-ului intracelular și scăderea activității multor enzime celulare.
- *Insuficiența pompelor de Ca^{2+} ATP-dependente produce un influx de Ca^{2+} , cu efecte devastatoare asupra componentelor celulare, descrise ulterior.*

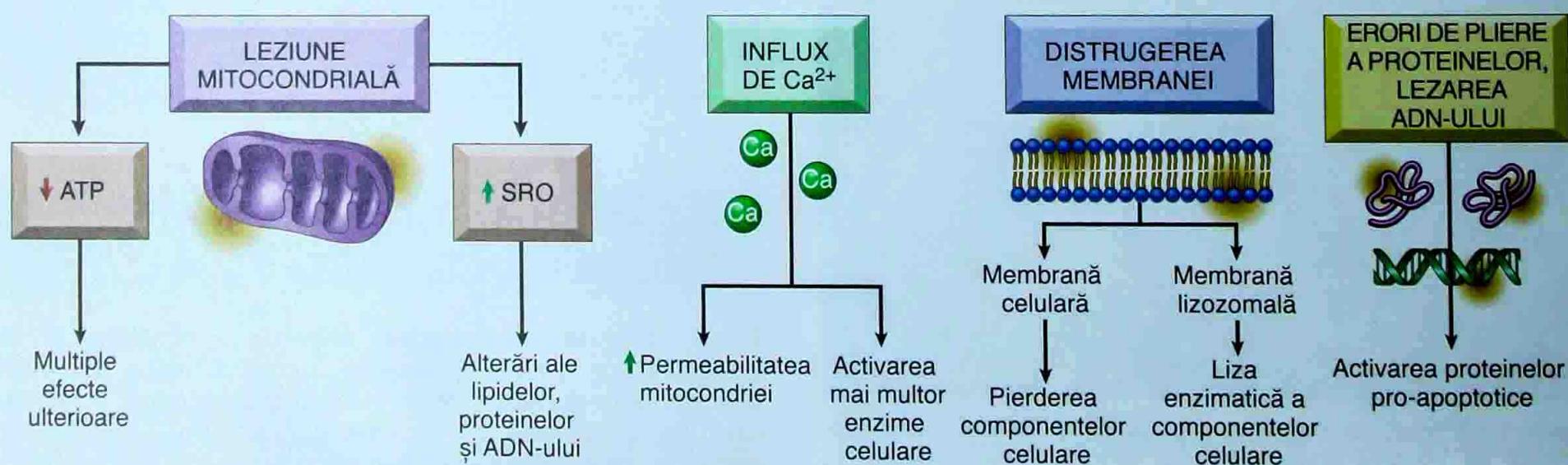


Figura 1-14 Principalele mecanisme biochimice și localizări ale leziunilor celulare. ATP, adenosin trifosfat; SOR, specii reactive de oxigen.

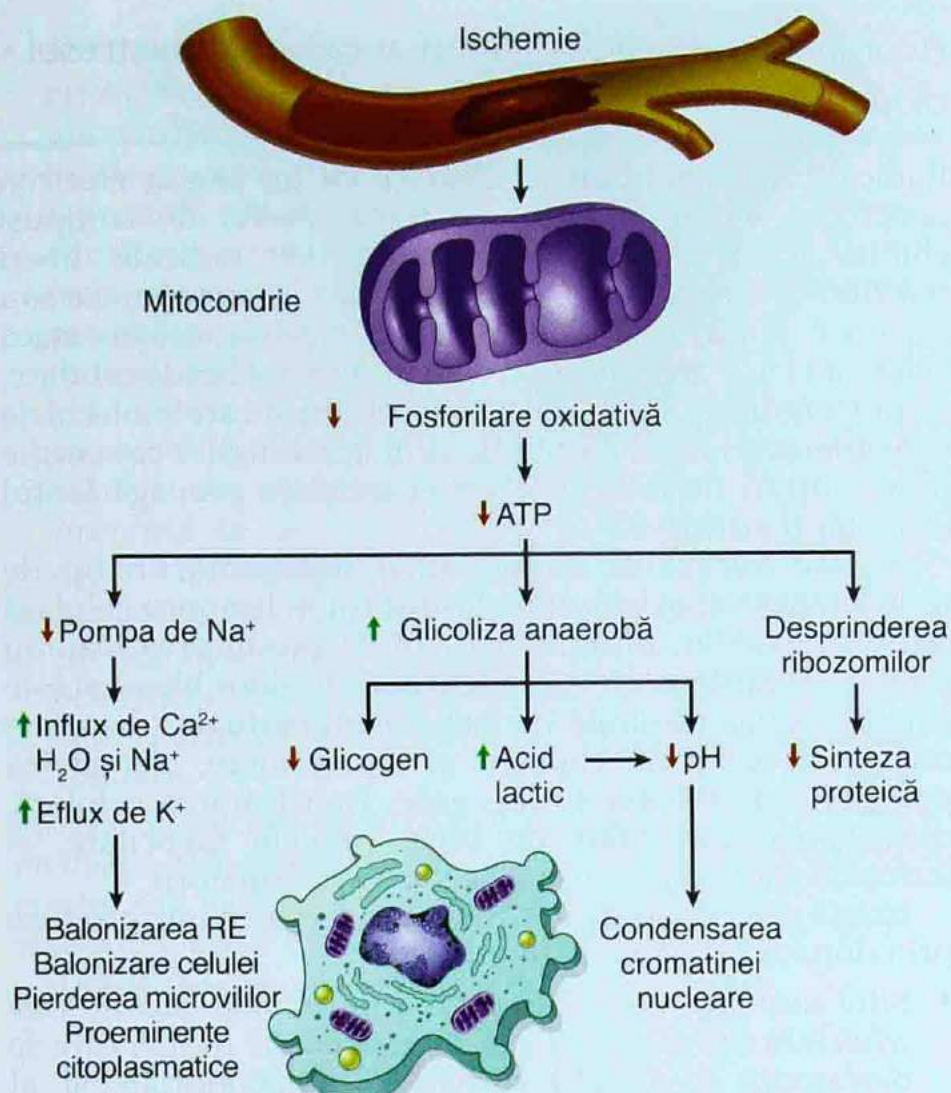


Figura 1-15 Consecințele funcționale și morfologice ale deficitului de adenozin trifosfat (ATP) intracelular. RE, reticul endoplasmic.

- Prelungirea sau agravarea deficitului de ATP determină *întreruperea structurală a aparatului de sinteză proteică*, manifestată prin desprinderea ribozomilor de RE rugos (RER) și disocierea polizomilor în monozomi, cu scăderea consecutivă a sintezei proteice. În final, are loc afectarea ireversibilă a membranelor mitocondriale și lizozomale, urmată de necroza celulei.

Leziunea și disfuncția mitocondrială

Mitocondriile pot fi considerate "uzine în miniatură" care produc energia necesară susținerii vieții sub formă de ATP. De aceea nu este surprinzător faptul că mitocondriile exercită roluri esențiale în apariția leziunilor și morții celulare (Fig. 1-16). Mitocondriile sunt sensibile la multe tipuri de stimuli nocivi, printre care hipoxia, toxinele chimice și radiațiile. Lezarea mitocondriilor poate determina apariția următoarelor anomalii biochimice:

- Fosforilarea oxidativă insuficientă duce la un deficit progresiv de ATP, care culminează cu instalarea necrozei celulare, conform celor discutate anterior.
- Fosforilarea oxidativă anormală determină și formarea speciilor reactive de oxigen (SRO), care au multe efecte nocive, descrise mai jos.
- Lezarea mitocondriilor este adesea asociată cu formarea unui canal cu conductanță înaltă în membrana mitocondrială, numit por de permeabilitate mitocondrială tranzitorie. Deschiderea acestui canal determină dispariția potențialului de membrană al mitocondriei și modificări ale pH-ului, care contribuie la compromiterea fosforilării oxidative.

- Mitocondriile conțin și diverse proteine care, atunci când sunt eliberate în citoplasmă, constituie un semnal pentru celulă privitor la existența unei leziuni interne și activează calea apoptozei, discutată ulterior.

Influxul de calciu

Importanța ionilor de Ca^{2+} în leziunea celulară a fost stabilită experimental, când s-a descoperit că prin scăderea Ca^{2+} extracelular se întârzie moartea celulară indusă de hipoxie și expunere la unele toxine. În mod normal, concentrația calciului liber citoplasmatic este menținută prin transportori de calciu ATP-dependenți la valori de până la 10.000 de ori mai mici decât concentrația calciului extracelular sau a calciului sechestrat intracelular în mitocondrii și în RE. Ischemia și unele toxine produc o creștere a concentrației calciului citoplasmatic, inițial prin eliberarea Ca^{2+} din depozitele intracelulare, iar ulterior prin creșterea influxului prin membrana celulară. *Creșterea concentrației citoplasmatică a ionilor de Ca^{2+} activează numeroase enzime*, cu posibile efecte distructive pentru celulă (Fig. 1-17). Aceste enzime sunt fosfolipaze (care produc leziuni membranare), proteaze (care degradează atât proteinele membranare, cât și pe cele ale citoscheletului), endonucleaze (care produc fragmentarea ADN-ului și a cromatinei) și adenozin-trifosfataze (ATP-aze) (care accelerează deficitul de ATP). Creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+} poate induce și apoptoza, prin activarea directă a caspazelor și prin creșterea permeabilității mitocondriilor.

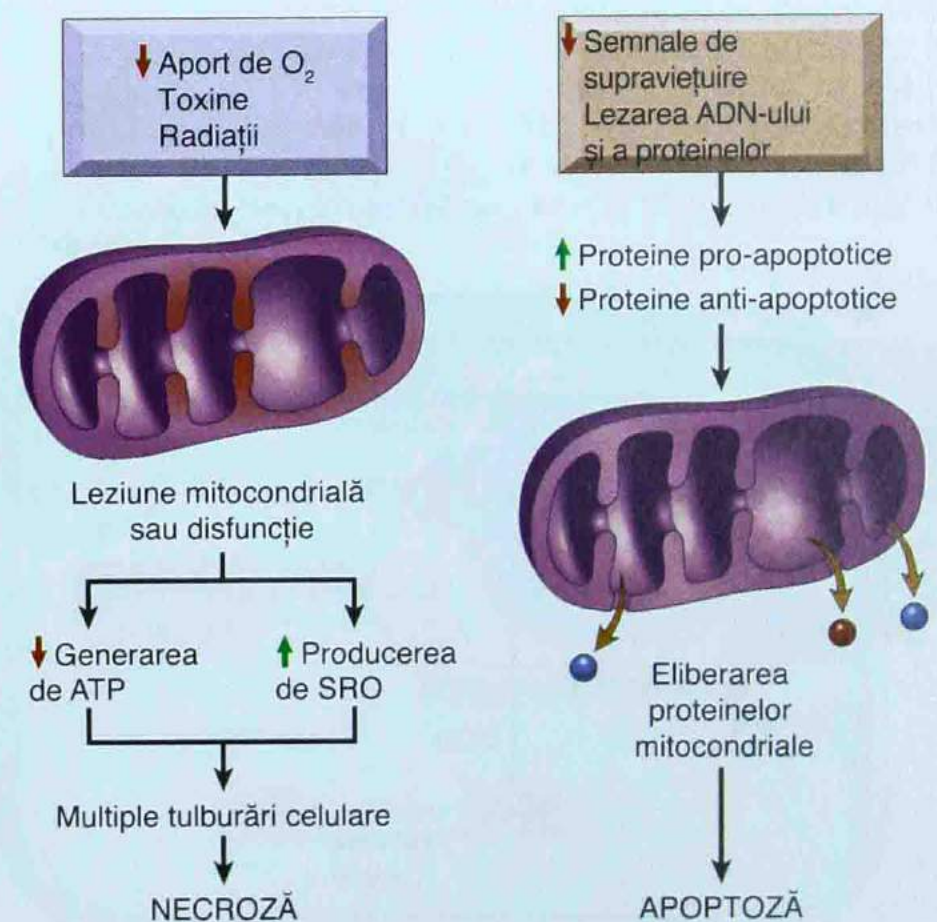


Figura 1-16 Rolul mitocondriilor în leziunea și moartea celulară. Mitocondriile pot fi afectate de diverși stimuli nocivi, iar lezarea lor duce la necroză sau apoptoză. Această cale a apoptozei este descrisă ulterior în detaliu. ATP, adenozin trifosfat; SRO, specii reactive de oxigen.

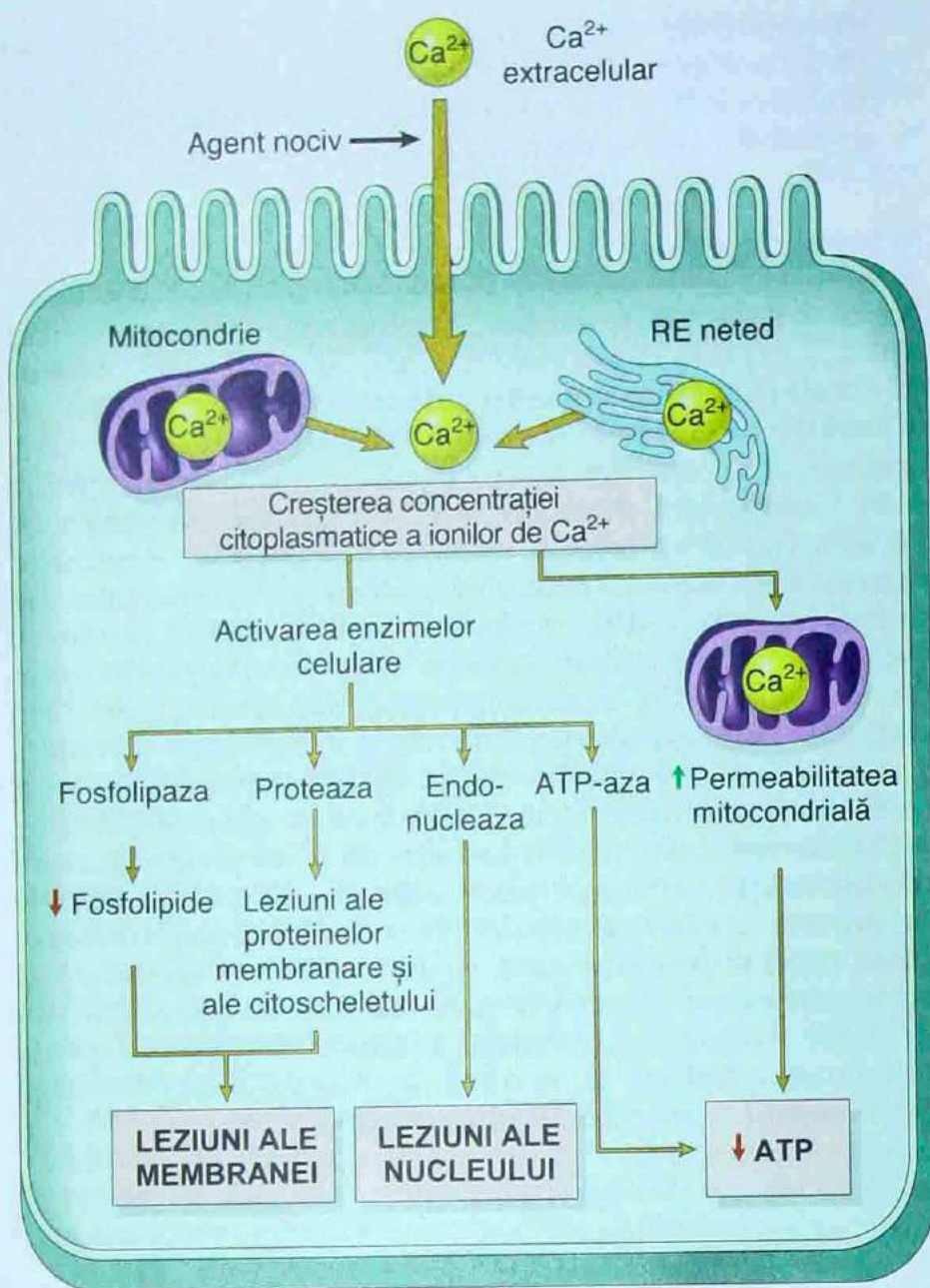


Figura 1-17 Sursele și consecințele creșterii concentrației calciului citoplasmatic în leziunile celulare. ATP, adenzin-trifosfat; ATP-aza, adenzin-trifosfatază.

Acumularea de radicali liberi ai oxigenului (stresul oxidativ)

Radicalii liberi sunt specii chimice cu un singur electron nepereche situat pe orbita externă. Astfel de compuși chimici sunt extrem de instabili, iar radicalii liberi reacționează rapid cu substanțele chimice anorganice sau organice; atunci când sunt generați în celule, aceștia atacă acizii nucleici, precum și diverse proteine și lipide celulare. În plus, radicalii liberi inițiază reacții prin care moleculele care interacționează cu aceștia sunt la rândul lor convertite în alte tipuri de radicali liberi și astfel se propagă lanțul efectelor distructive.

Speciile reactive de oxigen (SRO) reprezintă un tip de radicali liberi ai oxigenului al căror rol în leziunea celulară este bine stabilit. În multe situații, la producerea leziunii celulare contribuie efectul nociv al radicalilor liberi; aceste situații includ leziunile de ischemie-reperfuzie (discutate mai jos), leziunile chimice și de iradiere, toxicitatea provocată de oxigen și alte gaze, îmbătrânirea celulară, distrugerea microbilor de către celulele fagocitare, și leziunile tisulare produse de celulele inflamatorii.

Există diferite tipuri de SRO, iar acestea sunt produse prin două căi principale (Fig. 1-18).

- SRO sunt produse în mod normal în cantități mici în toate celulele în cadrul reacțiilor de oxido-reducere (redox) care se desfășoară în timpul respirației mitocondriale și al generării de energie. În acest proces, oxigenul molecular este redus secvențial în mitocondrii prin adăugarea a patru electroni pentru a se genera apă. Totuși, această reacție este imperfectă, iar atunci când oxigenul este doar parțial redus, se generează mici cantități de produși intermediari toxici, cu reactivitate înaltă, dar cu viață scurtă. Acești produși intermediari includ radicalul superoxid $\text{O}_2^{\cdot-}$, care este convertit la peroxid de hidrogen (H_2O_2), spontan și sub acțiunea enzimei superoxid dismutază. H_2O_2 este mai stabil decât $\text{O}_2^{\cdot-}$ și poate traversa membranele biologice. În prezența metalelor, precum Fe^{2+} , H_2O_2 este convertit prin reacția Fenton la radicalul hidroxil $\cdot\text{OH}$ cu reactivitate ridicată.

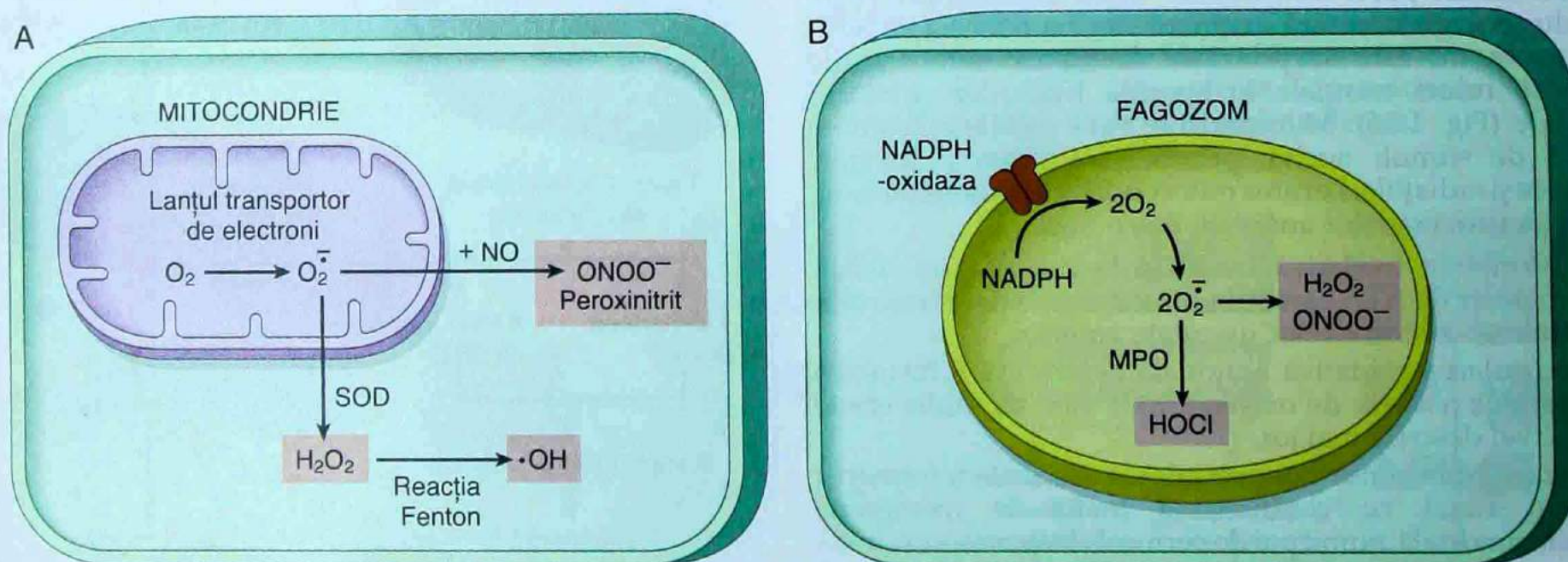


Figura 1-18 Căi de producere a speciilor reactive de oxigen. **A**, În toate celulele, radicalul superoxid ($\text{O}_2^{\cdot-}$) este generat în timpul respirației mitocondriale prin lanțul transportor de electroni și poate fi convertit la H_2O_2 și radicalul liber hidroxil ($\cdot\text{OH}$) sau la peroxinitrit (ONOO^-). **B**, În leucocite (în special neutrofile și macrofage), enzima NADPH-oxidază din membrana fagozomului generează radical superoxid, care poate fi convertit în alți radicali liberi. Mieloperoxidaza (MPO) din fagozomi generează și hipoclorit din speciile reactive de oxigen (SRO). NO, oxid nitric; SOD, superoxid dismutaza.

- SRO sunt produse în leucocitele fagocitare, în special în neutrofile și macrofage, ca o armă pentru distrugerea microbilor înglobați în contextul inflamației și al reacției locale de apărare (Capitolul 2). SRO sunt generate în fagozomii și fagolizozomii leucocitelor printr-un proces similar cu respirația mitocondrială, numit *stres respirator* (sau stres oxidativ). În acest proces, o enzimă a membranei fagozomului catalizează generarea de radical superoxid, care este convertit la H_2O_2 . Radicalul H_2O_2 este la rândul lui convertit la hipoclorit, un compus cu reactivitate înaltă (componenta majoră a înălbitorului casnic), de către enzima mieloperoxidază, care este prezentă în leucocite. Rolul SRO în inflamație este descris în Capitolul 2.
- Monoxidul de azot (NO) este un alt radical liber reactiv, produs în leucocite și alte celule. Poate reacționa cu O_2 și formează un compus cu reactivitate înaltă, peroxinitrit, care participă de asemenea la producerea leziunii celulare.

Efectele distructive ale radicalilor liberi depind de ratele lor de producție și de eliminare (Fig. 1-19). Când producția de SRO crește, sau sistemele de înlăturare sunt ineficiente, acești radicali liberi se formează în exces, ducând la stres oxidativ.

Generarea radicalilor liberi crește în anumite condiții:

- Absorbția energiei radiante (e.g. razele ultraviolete, razele X). Radiația ionizantă poate hidroliza apa până la radicalii liberi hidroxil ($\cdot OH$) și hidrogen ($H\cdot$).
- Metabolismul enzimatic al substanțelor chimice exogene (e.g. tetraclorură de carbon – vezi mai jos)
- Inflamația, în care radicalii liberi sunt produși de leucocite (Capitolul 2).

Celulele au dezvoltat multe mecanisme de înlăturare a radicalilor liberi și implicit de minimalizare a leziunii. Radicalii liberi sunt instabili și se descompun spontan. Există și sisteme enzimatic și nonenzimatic care contribuie la inactivarea radicalilor liberi (Fig. 1-19).

- Rata descompunerii superoxidului este crescută semnificativ de acțiunea superoxid dismutazelor (SOD), întâlnite în multe tipuri de celule.
- Glutation (GSH) peroxidazele reprezintă o familie de enzime a căror funcție principală este protejarea celulei împotriva leziunilor oxidative. Cel mai important

membru al acestei familii, glutathion peroxidaza 1, se găsește în citoplasma tuturor celulelor. Aceasta catalizează dezintegrarea H_2O_2 prin intermediul reacției $2 GSH (glutathion) + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2 H_2O$. Raportul intracelular dintre glutathionul oxidat (GSSG) și glutathionul redus (GSH) reflectă activitatea acestei enzime și implicit capacitatea celulei de a cataboliza radicalii liberi.

- Catalaza, prezentă în peroxizomi, catalizează descompunerea peroxidului de hidrogen ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). Este una dintre cele mai active enzime cunoscute, capabilă să degradeze milioane de molecule de H_2O_2 pe secundă.
- Antioxidanții endogeni sau exogeni (e.g. vitaminele E, A și C și β -carotenul) fie blochează formarea de radicali liberi, fie îi elimină pe măsură ce aceștia se formează.

Speciile reactive de oxigen produc leziuni celulare prin trei reacții principale (Fig. 1-19):

- **Peroxidarea lipidelor membranare.** Legăturile duble ale lipidelor membranare polinesaturate sunt vulnerabile la acțiunea radicalilor liberi ai oxigenului. Interacțiunile lipid-radical produc peroxizi, care la rândul lor sunt instabili și reactivi, și astfel se produce o reacție autocatalitică în lanț.
- **Reacții covalente (engl. cross-linking) și alte modificări ale proteinelor.** Radicalii liberi stimulează formarea legăturilor covalente proteice mediată de sulfhidril, având ca rezultat creșterea degradării proteinelor sau pierderea activității enzimatice. De asemenea, radicalii liberi pot cauza în mod direct fragmentarea polipeptidelor.
- **Lezarea ADN-ului.** Interacțiunile radicalilor liberi cu timina din ADN-ul nuclear și mitocondrial produc rupturi ale unei singure catene. Acest tip de alterare a moleculei de ADN este un mecanism implicat în moartea și îmbătrânirea celulelor, precum și în transformarea malignă a acestora.

Pe lângă rolul SRO în leziunile celulare și în distrugerea microbilor, concentrații scăzute de SRO sunt implicate în numeroase căi de semnalizare celulară și astfel în multe reacții fiziologice. De aceea, SRO sunt produse în mod normal, dar pentru a fi evitate efectele lor nocive, concentrațiile lor intracelulare sunt reglate cu strictețe în celulele sănătoase.

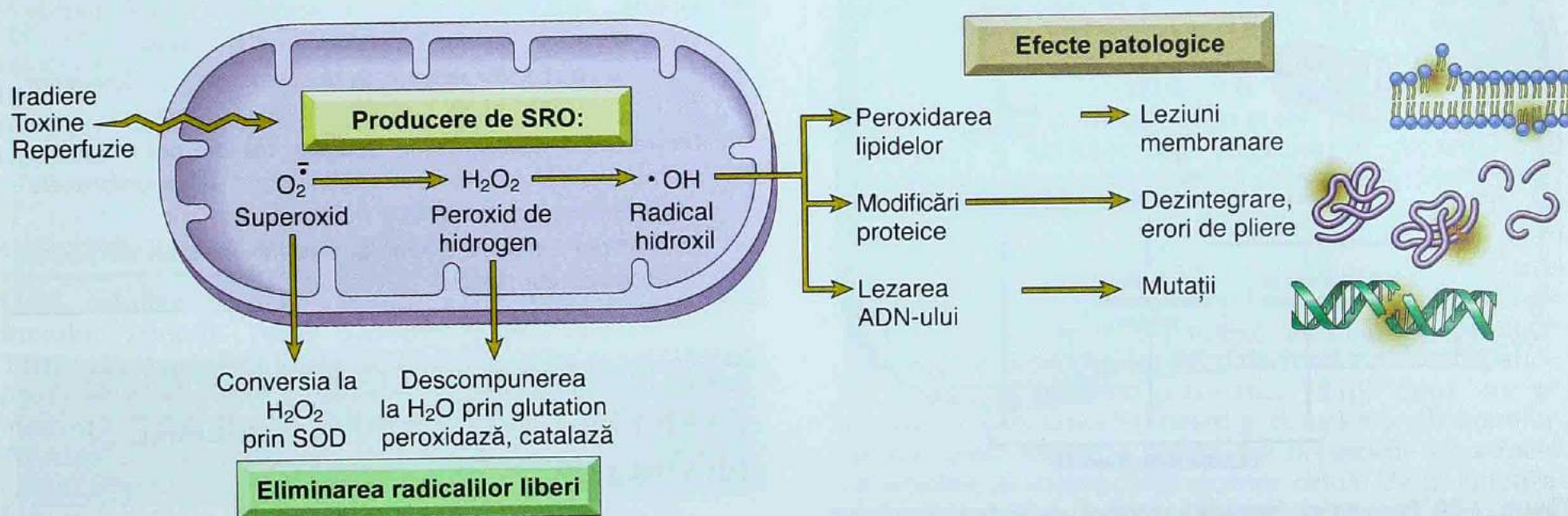


Figura 1-19 Generarea, îndepărtarea și rolul speciilor reactive de oxigen (SRO) în leziunile celulare. Producerea de SRO crește sub acțiunea stimulilor nocivi. Acești radicali liberi sunt eliminați prin degradare spontană și de sistemele enzimatic specializate. Producerea excesivă sau eliminarea ineficientă conduce la acumularea intracelulară de radicali liberi, care pot produce degradarea lipidelor (prin peroxidare), proteinelor și acidului dezoxiribonucleic (ADN), cu apariția leziunilor celulare.

Tulburări ale permeabilității membranare

Creșterea permeabilității membranare care are efecte distructive ireversibile asupra membranei este o caracteristică importantă a majorității leziunilor celulare care culminează cu necroză. Există mai mulți factori care pot produce leziuni ale membranei celulare (plasmatică, sau plasmalema): ischemia, diverse toxine microbiene, componentele litice ale complementului, precum și diferiți agenți fizici și chimici. Există mai multe mecanisme biochimice care contribuie la apariția leziunilor membranare (Fig. 1-20):

- **Scăderea sintezei fosfolipidelor.** Producția intracelulară de fosfolipide se reduce atunci când nivelul de ATP scade, deoarece scade și activitatea enzimelor dependente de energie. Reducerea sintezei fosfolipidelor poate afecta toate membranele celulare, inclusiv membranele mitocondriale, ceea ce exacerbează deficitul de ATP.
- **Creșterea degradării fosfolipidelor.** Leziunea celulară severă se asociază cu accentuarea degradării fosfolipidelor membranare, probabil din cauza activării fosfolipazelor endogene prin creșterea nivelurilor de Ca^{2+} citoplasmatic.
- **SRO.** Radicalii liberi ai oxigenului produc leziuni ale membranei celulare prin peroxidarea lipidelor, discutată anterior.
- **Anomalii ale citoscheletului.** Filamentele citoscheletului se comportă asemeni unor ancore care conectează membrana celulară de interiorul celulei și îndeplinesc multiple funcții în menținerea structurii celulare normale, a motilității și a transmiterii semnalelor. Activarea proteazelor prin creșterea Ca^{2+} citoplasmatic poate afecta elementele citoscheletului, determinând leziuni ale membranei.
- **Prođuși de degradare lipidică.** Printre aceștia se numără acizii grași liberi neesterificați, acil-carnitina și lizofosfolipidele, care se acumulează în celulele afectate, ca rezultat al degradării fosfolipidelor. Acești produși de catabolism exercită un efect de saponificare asupra membranei. De asemenea, ei se pot insera în bistratul lipidic membranar, sau se pot interschimba cu fosfolipidele membranare, determinând modificări ale permeabilității și tulburări electrofiziologice.

Leziunile celulare membranare cele mai frecvente sunt leziunile membranelor mitocondriale, ale membranei plasmatică și ale membranelor lizozomale.

- **Leziunile membranei mitocondriale.** Conform celor discutate anterior, lezarea membranelor mitocondriale determină scăderea producției de ATP, însoțită de numeroase efecte nocive care culminează cu necroza.
- **Leziunile membranei celulare.** Alterarea membranei celulare duce la dezechilibru osmotic și influx de lichide și ioni, precum și la pierderea componentelor celulare. Poate avea loc și difuziunea extracelulară a metaboliților vitali pentru refacerea rezervelor de ATP, ceea ce agravează scăderea depozitelor energetice.
- **Leziunile membranelor lizozomale** duc la exteriorizarea enzimelor lizozomale în citoplasmă și activarea hidrolazelor acide în mediul intracelular acid al celulei afectate (e.g. celula ischemică). Lizozomii conțin ribonucleaze (RN-aze), DN-aze, proteaze, glucozidaze și alte enzime. Prin activarea acestor enzime se produce degradarea enzimatică a componentelor celulare, iar celulele mor prin necroză.

Lezarea ADN-ului și a proteinelor

Celulele posedă mecanisme de reparare a ADN-ului, dar dacă alterarea este prea severă pentru a fi corectată (e.g. după leziuni prin iradiere sau stres oxidativ), în celulă se inițiază procesul de moarte programată, iar celula moare prin apoptoză. O reacție asemănătoare este declanșată prin acumularea proteinelor cu erori de pliere, care pot fi rezultatul unor mutații ereditare sau a unor factori externi precum radicalii liberi. Deoarece aceste mecanisme ale leziunilor celulare produc apoptoză, ele sunt discutate ulterior în cadrul acestui capitol.

REZUMAT

Mecanismele leziunilor celulare

- **Deficitul de ATP:** incapacitatea exercitării funcțiilor dependente de energie → leziune reversibilă → necroză
- **Leziuni mitocondriale:** deficit de ATP → incapacitatea exercitării funcțiilor dependente de energie → necroză; în unele condiții, eliberarea proteinelor mitocondriale care produc apoptoză
- **Influxul de calciu:** activarea enzimelor care distrug componentele celulare și pot declanșa apoptoză
- **Acumularea speciilor reactive de oxigen:** modificări covalente ale proteinelor, lipidelor, acizilor nucleici celulari
- **Creșterea permeabilității membranelor celulare:** pot fi afectate membrana celulară, membranele lizozomale, membranele mitocondriale; culminează de obicei cu necroză
- **Acumularea de ADN alterat și proteine cu erori de pliere:** declanșează apoptoză

CORELAȚII CLINICO-PATOLOGICE: EXEMPLE DE LEZIUNI CELULARE ȘI NECROZĂ

Pentru a ilustra evoluția și mecanismele biochimice ale leziunilor celulare, această secțiune va fi încheiată prin discutarea unor exemple frecvent întâlnite de leziuni celulare reversibile și necroză.

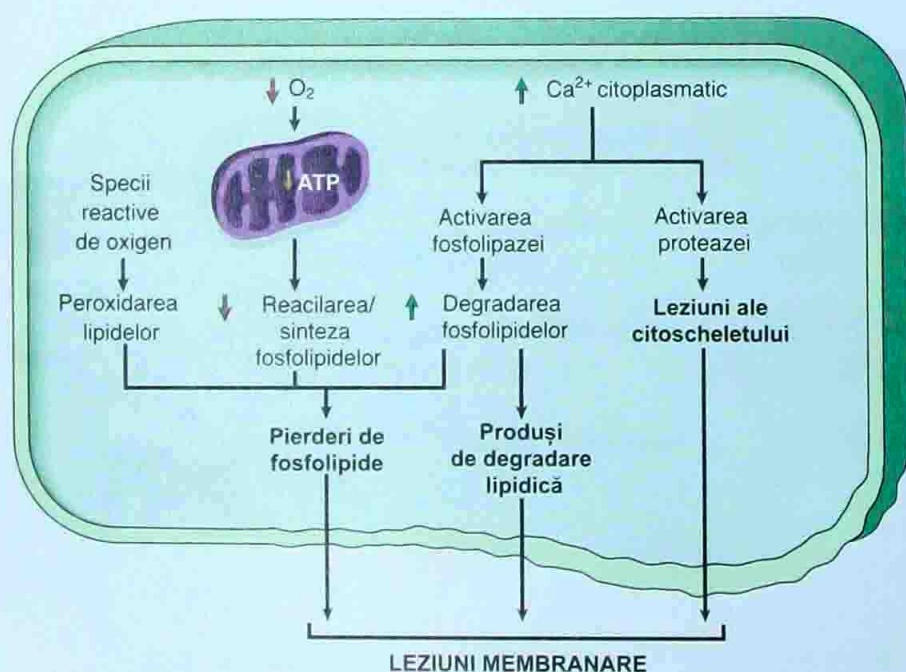


Figura 1-20 Mecanismele degradării membranare în leziunea celulară. Scăderea O_2 și creșterea Ca^{2+} citoplasmatic apar în special în ischemie, dar pot însoți și alte forme de leziune celulară. Speciile reactive de oxigen, care sunt adesea produse în momentul reperfuziei țesuturilor ischemice, exercită de asemenea efecte distructive asupra membranei (nu este ilustrat).

Leziunea ischemică și hipoxică

Ischemia sau reducerea fluxului de sânge într-un țesut este o cauză comună de leziune celulară acută. Spre deosebire de hipoxie, în care generarea de energie poate continua prin glicoliză anaerobă (cu toate că este mai puțin eficientă decât cea oxidativă), în ischemie este compromis și aportul substraturilor necesare glicolizei (din cauza fluxului sanguin redus). În consecință, în țesutul ischemic încetează și producția de energie pe cale anaerobă, după epuizarea substraturilor sau când glicoliza este inhibată prin acumularea de metaboliți care în mod normal ar fi fost îndepărtați de fluxul sanguin. Astfel, *ischemia produce leziuni tisulare mai rapid și de obicei mai severe decât hipoxia*. Principalele tulburări în celulele private de oxigen sunt scăderea sintezei de ATP, lezarea mitocondriilor și acumularea de SRO, urmate de consecințe ulterioare.

În celulele hipoxice, cea mai importantă tulburare biochimică care produce leziune celulară este scăderea producției intracelulare de ATP, ca urmare a reducerii aportului de oxigen. Așa cum s-a discutat deja, epuizarea depozitelor de ATP determină instalarea insuficienței multor sisteme celulare dependente de energie, printre care (1) pompele ionice (care produc balonizare celulară și influx de Ca^{2+} , cu efecte devastatoare); (2) epuizarea depozitelor de glicogen și acumularea de acid lactic, care produce scăderea pH-ului intracelular și (3) reducerea sintezei proteice.

În acest stadiu lezional, consecințele funcționale pot fi severe. De exemplu, contracțiile miocardului încetează după 60 de secunde de la ocluzia coronariană. Dacă hipoxia continuă, deficitul de ATP agravează leziunile celulelor miocardice, cu pierderea microvililor și formarea de "proeminențe membranare" (Fig. 1-6). În acest moment, întreaga celulă și organitele sale (mitocondriile, RE) sunt balonizate, și au concentrații crescute de apă, sodiu și clor și concentrație scăzută de potasiu. Dacă aportul de oxigen se restabilește, toate aceste tulburări sunt reversibile, iar în cazul miocardului, acesta își reia contractilitatea.

Dacă ischemia persistă, se instalează leziunea ireversibilă și necroza. Leziunea ireversibilă este asociată cu balonizarea marcată a mitocondriilor, alterarea extinsă a membranelor celulare și balonizarea lizozomilor. În celulă se acumulează SRO, urmat de un influx masiv de calciu. Moartea celulară survine în principal prin necroză, dar poate contribui și apoptoza; calea apoptozei este activată prin eliberarea moleculelor pro-apoptotice din mitocondrii. Componentele celulare sunt degradate progresiv, cu eliberarea enzimelor celulare în spațiul extracelular. În final, celulele moarte sunt înlocuite de agregate fosfolipidice mari, sub forma corpiilor lipidici lamelari. Ulterior, corpiii lipidici sunt fagocitați de leucocite sau degradați până la acizi grași care se pot calcifica.

Leziunea de ischemie-reperfuzie

Dacă celulele prezintă leziuni reversibile, restabilirea fluxului sanguin poate produce regenerarea celulară. Totuși, în anumite situații, *restabilirea fluxului sanguin în țesuturile ischemice, dar viabile, produce în mod paradoxal moartea celulelor care nu au fost afectate de leziuni ireversibile*. Această leziune de ischemie-reperfuzie reprezintă un proces clinic important, care poate contribui semnificativ la leziunile tisulare din ischemia miocardică și cerebrală.

Există mai multe mecanisme care stau la baza exacerbarii leziunilor celulare apărute în urma reperfuziei țesuturilor ischemice:

- În timpul reperfuziei tisulare (reoxigenării) are loc creșterea producției de SRO în celulele parenchimotoase și endoteliale și în leucocitele din infiltratul inflamator, iar excesul de SRO are efect nociv. Când aportul de oxigen crește, poate avea loc o creștere corespunzătoare a producției de SRO, în special deoarece lezarea mitocondriilor determină o reducere incompletă a oxigenului, dar și din cauza acțiunii oxidazelor din leucocite, celulele endoteliale sau parenchimotoase. Mecanismele antioxidante de apărare celulară pot fi compromise și de ischemie, ceea ce favorizează acumularea radicalilor liberi.
- Inflamația indusă prin leziunea ischemică se poate agrava în urma reperfuziei, din cauza creșterii influxului de leucocite și proteine plasmatice. Produșii leucocitelor activate pot cauza leziuni tisulare adiționale (Capitolul 2). Activarea sistemului complementului poate contribui la apariția leziunii de ischemie-reperfuzie. Proteinele complementului se leagă de țesuturile afectate sau de anticorpii depozitați în aceste țesuturi, iar activarea ulterioară a complementului generează produși care exacerbează leziunea celulară și inflamația.

Leziunea chimică (toxică)

Există două mecanisme generale prin care substanțele chimice produc leziuni celulare:

- Unele substanțe chimice acționează în mod direct prin combinarea cu o componentă moleculară importantă sau cu un organit celular. De exemplu, în cazul intoxicației cu clorură de mercur (după ingestia de fructe de mare contaminate) (Capitolul 7), mercurul se leagă de grupările sulfhidril ale proteinelor membranei celulare și produce inhibarea transportului dependent de ATP și creșterea permeabilității membranare. Un alt exemplu este reprezentat de unii agenți chimioterapici antineoplazici care produc leziuni celulare prin efecte citotoxice directe. În aceste situații, leziunile cele mai severe se produc în celulele care utilizează, absorb, excretă sau acumulează acești compuși chimici.
- Multe alte substanțe chimice nu au activitate biologică intrinsecă, ci inițial trebuie să fie convertite în metaboliți toxici reactivi, care apoi acționează asupra celulelor țintă. Această modificare este de obicei mediată de citocromul P-450 din RE neted al ficatului și al altor organe. Deși metaboliții pot produce leziuni membranare și celulare prin legarea covalentă directă de proteine și lipide, cel mai important mecanism al leziunii celulare implică formarea de radicali liberi. În această categorie intră tetraclorura de carbon (CCl_4) – în trecut utilizată pe scară largă în industria curățătoriilor chimice, dar interzisă în prezent – și analgezicul acetaminofen. Efectul CCl_4 este însă instructiv ca exemplu de leziune chimică. CCl_4 este convertită la radicalul liber toxic $\text{CCl}_3\cdot$, predominant în ficat, iar acest radical liber reprezintă cauza leziunilor celulare, prin peroxidarea fosfolipidelor membranare. În mai puțin de 30 de minute de la expunerea la CCl_4 , se produce degradarea membranelor RE și declinul sintezei hepatice de enzime și proteine plasmatice; după două ore se produce balonizarea RE neted și disocierea ribozomilor de RE neted. Exportul lipidic din hepatocite se reduce, ca rezultat al incapacității acestor celule de a sintetiza apoproteine pentru a forma complexe cu trigliceridele și implicit pentru a facilita secreția lipoproteinelor; rezultatul este un "ficat gras" specific intoxicației cu CCl_4 . În continuare se produc leziuni mitocondriale și scăderea

consecutivă a depozitelor de ATP, urmată de tulburări ale transportului ionic și balonizarea celulară progresivă; la lezarea membranelor celulare contribuie și aldehydele produse prin peroxidarea lipidelor din RE. În final se produce influx de calciu și moartea celulei.

APOPTOZA

Apoptoza este o formă de moarte celulară al cărei mecanism constă în activarea unor enzime intracelulare care degradează propriul ADN nuclear, proteinele citoplasmice și proteinele nucleare. Fragmentele celulelor apoptotice se dezintegrează, ceea ce conferă aspectul de la care provine denumirea (*apoptosis*, "cădere"). Membrana celulei apoptotice rămâne intactă, dar este alterată astfel încât celula și fragmentele sale devin ținte pentru fagocite. Celula moartă și fragmentele sale sunt rapid îndepărtate înaintea exteriorizării conținutului celular, astfel încât moartea celulei apoptotice nu declanșează o reacție inflamatorie în organismul gazdei. Din acest punct de vedere, apoptoza se diferențiază de necroză, care se caracterizează prin pierderea integrității membranare, digestia enzimatică a celulelor, extravazarea extracelulară a componentelor celulei și apariția unei reacții locale de apărare (Fig. 1-6 și Tabelul 1-1). Însă uneori apoptoza și necroza coexistă, iar apoptoza indusă de stimuli patologici poate progresa spre necroză.

Cauzele apoptozei

Apoptoza se produce în multe situații normale și ajută la eliminarea celulelor cu potențial nociv și a celulelor care nu mai sunt utile pentru organism. Apoptoza apare și ca eveniment patologic atunci când leziunile celulelor nu mai pot fi reparate, în special când există alterarea ADN-ului și proteinelor celulare; în aceste situații, celulele distruse într-un mod ireparabil sunt eliminate.

Apoptoza în situații fiziologice

Moartea prin apoptoză este un fenomen normal, util în eliminarea celulelor care nu mai sunt necesare și în menținerea unui număr constant de celule de diferite tipuri în țesuturi. Este importantă în următoarele situații fiziologice:

- *Distrugerea programată a celulelor în perioada de embriogeneză.* Dezvoltarea normală este asociată cu moartea unor celule și apariția de celule și țesuturi noi. Inițial, termenul de *moarte celulară programată* era utilizat doar pentru a denumi această formă de moarte a unor tipuri celulare specifice în anumite momente din timpul dezvoltării unui organism. Apoptoza reprezintă un termen generic pentru acest tip de moarte celulară, indiferent de context, dar este adesea utilizat ca termen alternativ pentru moartea celulară programată.
- *Involuția țesuturilor hormon-dependente în absența stimulării hormonale,* cum este dezintegrarea celulelor endometriale în timpul ciclului menstrual și regresia glandei mamare de lactație după înțarcare.
- *Pierderi celulare în populațiile celulare proliferante,* cum este cazul epitelului criptelor intestinale, pentru menținerea unui număr constant de celule.
- *Eliminarea unor celule care și-au îndeplinit rolul,* cum sunt neutrofilele dintr-un focar inflamator acut și limfocitele la finalul unui răspuns imun. În aceste situații, celulele suferă apoptoză deoarece nu mai primesc semnale necesare supraviețuirii, cum sunt factorii de creștere.

- *Eliminarea limfocitelor cu potențial auto-imun nociv, înainte sau după încheierea procesului lor de maturare,* cu scopul de a preveni reacțiile împotriva țesuturilor proprii ale organismului (Capitolul 4).
- *Moartea celulară indusă de limfocitele T citotoxice,* un mecanism de apărare împotriva virusurilor și a tumorilor, util în distrugerea celulelor infectate viral și a celor neoplazice (Capitolul 4).

Apoptoza în condiții patologice

Apoptoza elimină celulele cu defecte genetice sau celulele cu anomalii care depășesc capacitatea de reparare, și nu declanșează o reacție locală severă de apărare, astfel încât leziunile tisulare sunt minime. Moartea celulelor prin apoptoză se produce în diverse procese patologice:

- *Lezarea ADN-ului.* Iradierea, medicamentele citotoxice antineoplazice, temperaturile extreme și chiar hipoxia pot avea efecte nocive asupra integrității moleculei de ADN, fie în mod direct, fie prin producerea de radicali liberi. Dacă mecanismele de reparare sunt depășite de mărimea leziunii, celula declanșează mecanisme intrinseci de inducere a apoptozei. În aceste situații, eliminarea celulei poate fi o alternativă mai bună comparativ cu riscul apariției de mutații în molecula de ADN lezată, mutații care pot duce la transformări maligne. Acești stimuli nocivi produc apoptoză dacă leziunea este ușoară, dar doze crescute ale aceluiași stimul produc moartea celulară prin necroză. Inducerea apoptozei celulelor canceroase constituie un efect al medicamentelor chimioterapice, dintre care multe acționează prin alterarea ADN-ului celular.
- *Acumularea de proteine cu erori de pliere.* Plierea aberantă a proteinelor poate fi cauzată de mutațiile genelor care codifică aceste proteine sau de factori extrinseci, cum sunt efectele distructive produse de radicalii liberi. Acumularea excesivă a acestor proteine în RE produce o tulburare numită *stresul RE*, care culminează cu moartea prin apoptoză a celulelor.
- *Leziunile celulare din anumite infecții,* în special infecțiile virale, în care apoptoza celulelor infectate este indusă de virus (de ex. infecțiile cu adenovirus și cu virusul imunodeficienței umane) sau de răspunsul imun al gazdei (ca în hepatita virală).
- *Atrofia patologică a organelor parenchimatoase după obstrucție ductală,* de exemplu în pancreas, glanda parotidă și rinichi.

MORFOLOGIE

Pe preparatele histopatologice colorate cu H&E, nucleii celulelor apoptotice prezintă diferite stadii de condensare și agregare a cromatinei, și în final cariorexă (Fig. 1-21); la nivel molecular se produce fracționarea ADN-ului în fragmente de mărimea nucleozomilor. Celula se contractă rapid, formează proeminente citoplasmice și se fragmentează în **corpi apoptotici** compuși din vezicule delimitate de membrană care conțin citoplasma și organite (Fig. 1-6). Deoarece aceste fragmente sunt rapid înlăturate și fagocitate fără declanșarea unui răspuns inflamator, chiar și apoptoza extinsă poate rămâne nedetectată histologic.

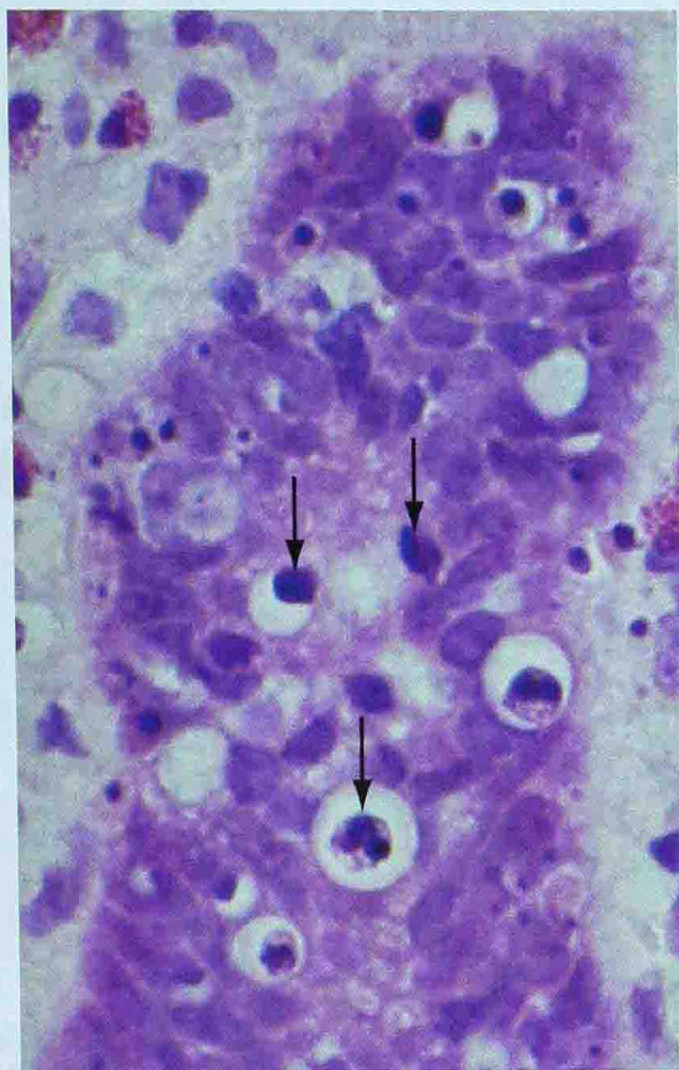


Figura 1-21 Aspect morfologic al unor celule apoptotice. Sunt evidențiate celulele apoptotice (unele indicate prin săgeți) dintr-o criptă normală a epiteliului colonic. (Protocolul de pregătire pentru colonoscopie induce în mod frecvent apoptoza celulelor epiteliale, ceea ce explică abundența celulelor moarte în țesutul normal.) Se observă nucleii fragmentați care prezintă cromatină condensată și celulele contractate, unele în curs de dezintegrare.

(Prin amabilitatea Dr. Sanjay Kakar, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Calif.)

Mecanismele apoptozei

Apoptoza survine în urma activării enzimelor denumite *caspaze* (numite astfel pentru că ele sunt cistein proteaze care clivează proteinele după resturile de *aspartat*). Activarea caspazelor depinde de echilibrul fin dintre producția de proteine pro- și anti-apoptotice. Există două căi distincte care conduc la activarea caspazelor: *calea mitocondrială (intrinsecă)* și *calea receptorului morții celulare (extrinsecă)* (Fig. 1-22). Deși aceste căi se pot intersecta, de obicei sunt induse în condiții diferite, implică molecule diferite și deservesc roluri diferite în procesele fiziologice și patologice.

Calea mitocondrială (intrinsecă) a apoptozei

Mitocondria conține mai multe proteine capabile de inducerea apoptozei. Printre acestea se numără citocromul c și alte proteine care neutralizează inhibitorii endogeni ai apoptozei. Selectarea mecanismelor care vor induce fie supraviețuirea, fie moartea celulei este determinată de permeabilitatea mitocondriei, la rândul ei controlată de o familie de peste 20 de proteine care au ca prototip Bcl-2 (Fig. 1-23). Diversi senzori se activează atunci când celulele sunt private de factori de creștere și alte semnale de supraviețuire, când sunt expuse la agenți care alterează ADN-ul, sau când acumulează cantități apreciabile de proteine cu erori de pliere. Acești senzori sunt membri ai

familiei Bcl-2 denumiți "proteinele BH3" (pentru că au în componența lor doar al treilea din domeniile familiei Bcl-2). La rândul lor activează doi membri pro-apoptotici ai familiei, denumiți Bax și Bak, care dimerizează, se inseră în membrana mitocondrială și formează canale prin care citocromul c și alte proteine mitocondriale sunt eliberate în citoplasmă. De asemenea, acești senzori inhibă moleculele anti-apoptotice Bcl-2 și Bcl-x_L (vezi mai jos), ceea ce exacerbează eliberarea proteinelor mitocondriale. Citocromul c, împreună cu alți cofactori, activează caspaza 9. Alte proteine care se exteriorizează din mitocondrie blochează activitățile antagoniștilor caspazei, care sunt inhibitori fiziologici ai apoptozei. Rezultatul final constă în activarea cascadei caspazelor, care duce la fragmentarea nucleului. În schimb, dacă celulele sunt expuse factorilor de creștere și altor semnale de supraviețuire, ele sintetizează membrii anti-apoptotici ai familiei Bcl-2, dintre care cei mai importanți sunt Bcl-2 și Bcl-x_L. Aceste proteine antagonizează Bax și Bak și astfel este limitată eliberarea proteinelor mitocondriale pro-apoptotice. Celulele lipsite de acțiunea factorilor de creștere nu doar activează moleculele Bax și Bak pro-apoptotice, ci prezintă și niveluri reduse de Bcl-2 și Bcl-x_L, care înclină suplimentar balanța spre moartea celulară. Calea mitocondrială pare a fi responsabilă de apoptoză în cele mai multe situații, după cum se va discuta și în continuare.

Calea receptorului morții celulare (extrinsecă) a apoptozei

Multe celule exprimă molecule de suprafață, denumite receptori ai morții celulare, care declanșează apoptoza. Majoritatea acestora sunt membri ai familiei de receptori TNF (factorul de necroză tumorală), care conțin în regiunile lor citoplasmice un "domeniu al morții", denumit astfel deoarece mediază interacțiunea cu alte proteine implicate în moartea celulară. Prototipurile receptorilor morții sunt receptorul TNF de tip I și receptorul Fas (CD95). Ligandul Fas (FasL) este o proteină membranară exprimată în special pe limfocitele T activate. În momentul în care aceste celule T recunosc țintele care exprimă receptorul Fas, moleculele Fas interacționează cu FasL și leagă proteinele adaptoare prin intermediul domeniului morții. La rândul lor acestea captează și activează caspaza 8. În multe tipuri de celule caspaza 8 poate cliva și activa o proteină pro-apoptotică a familiei Bcl-2, numită Bid, ceea ce declanșează calea mitocondrială. Activarea combinată a ambelor căi reprezintă o lovitură mortală pentru celulă. Proteinele celulare, în special un antagonist al caspazei denumit FLIP, blochează activarea caspazelor în aval de receptorii morții. În mod interesant, unele virusuri produc omologi ai FLIP și s-a sugerat că acesta ar fi unul dintre mecanismele prin care virusurile mențin viabilitatea celulelor infectate. Calea receptorului morții este implicată în eliminarea limfocitelor reactive față de componentele proprii și în anihilarea celulelor țintă prin intermediul unor limfocite T citotoxice.

Activarea și funcția caspazelor

Calea mitocondrială și cea a receptorului morții celulare induc activarea *caspazelor inițiatoare*, caspaza 9 și, respectiv, caspaza 8. Se produc formele active ale acestor enzime, care clivează și activează o altă serie de caspaze numite *caspaze efectoare*. Aceste caspaze activate clivează numeroase ținte, culminând cu activarea nucleazelor care degradează ADN-ul și nucleoproteinele. Caspazele degradează și componentele matricei nucleare și ale citoscheletului, cu inducerea fragmentării celulare.

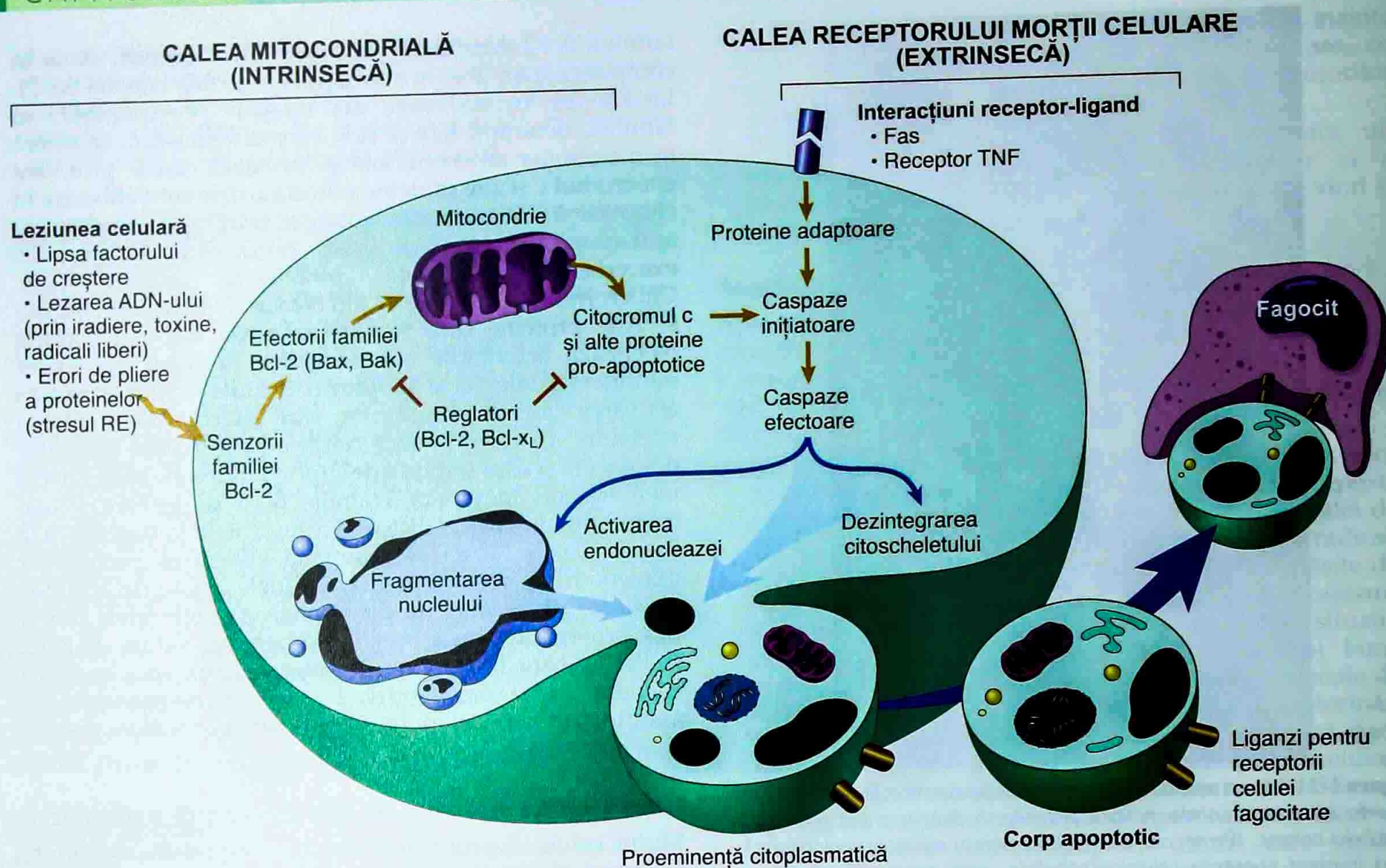


Figura 1-22 Mecanismele apoptozei. Cele două căi ale apoptozei diferă prin modul de inducție și reglare, și ambele culminează cu activarea caspazelor. Prin calea mitocondrială, proteinele familiei Bcl-2, care reglează permeabilitatea mitocondriei, devin instabile, iar eliberarea în afara mitocondriei a diferitelor substanțe produce activarea caspazelor. Prin calea receptorului morții celulare, semnalele de la receptori membranei celulare determină asamblarea proteinelor adaptoare într-un "complex de semnale care induce moartea", ce activează caspazele și în final se produce același efect.

Eliminarea celulelor apoptotice

Celulele apoptotice atrag fagocitele prin producerea unor semnale specifice (de tip "măncă-mă"). În celulele normale, fosfatidilserina este prezentă în stratul intern al membranei celulare, dar în celulele apoptotice acest fosfolipid "trece" în stratul extern, unde este recunoscut de macrofagele tisulare și induce fagocitoza celulelor apoptotice. Celulele care mor prin apoptoză secretă și factori solubili care recrutează fagocitele. Acestea facilitează eliminarea rapidă a celulelor moarte înainte ca ele să sufere alte leziuni membranare și să elibereze componentele celulare (care pot induce inflamație). Unii corpi apoptotici exprimă glicoproteine de adeziune care sunt recunoscute de fagocite, iar macrofagele pot produce proteine care se leagă de celulele apoptotice (dar nu de cele vii) și marchează celulele moarte în vederea eliminării. S-au descoperit numeroși receptori ai macrofagelor care sunt implicați în legarea și eliminarea celulelor apoptotice. Acest proces de fagocitoză a celulelor apoptotice este atât de eficient încât celulele moarte dispar fără urmă, iar inflamația este practic absentă.

Deși există diferențe între necroză și apoptoză, aceste două forme de moarte celulară pot coexista și pot fi corelate din punct de vedere al mecanismului. De exemplu, alterarea ADN-ului (observată în apoptoză) activează o enzimă numită polimeraza poli-ADP(riboza), care epuizează depozitele de nicotinamid adenin dinucleotid (NAD), ceea ce produce o scădere a nivelurilor de ATP și în final necroză. De fapt, chiar în situațiile comune precum ischemia, s-a

sugerat că moartea celulară precoce poate fi atribuită parțial apoptozei, iar necroza survine ulterior, pe măsură ce ischemia se agravează.

Exemple de apoptoză

Moartea celulară este în multe situații cauzată de apoptoză. Exemplele enumerate în cele ce urmează ilustrează rolul celor două căi ale apoptozei în fiziologia normală și în procesele patologice.

Lipsa factorului de creștere

Celulele hormon-dependente care sunt lipsite de influența hormonului specific, limfocitele care nu sunt stimulate de antigene și citokine, și neuronii cărora le lipsește factorul de creștere nervoasă mor prin apoptoză. În toate aceste situații, apoptoza este declanșată pe calea mitocondrială și este atribuită activării membrilor pro-apoptotici ai familiei Bcl-2 și reducerii sintezei de Bcl-2 și Bcl-x_L.

Lezarea ADN-ului

Expunerea celulelor la radiații sau agenți chimioterapici induce alterarea ADN-ului, care dacă este gravă poate declanșa moartea prin apoptoză. Atunci când ADN-ul este lezat, în celule se acumulează proteina p53. Aceasta întrerupe inițial ciclul celular (în faza G₁) pentru a permite repararea ADN-ului înainte de a fi replicat (Capitolul 5). Totuși, dacă leziunea este prea mare pentru a fi reparată cu succes, proteina p53 declanșează apoptoza, în principal prin stimularea senzorilor care în final activează Bax și Bak

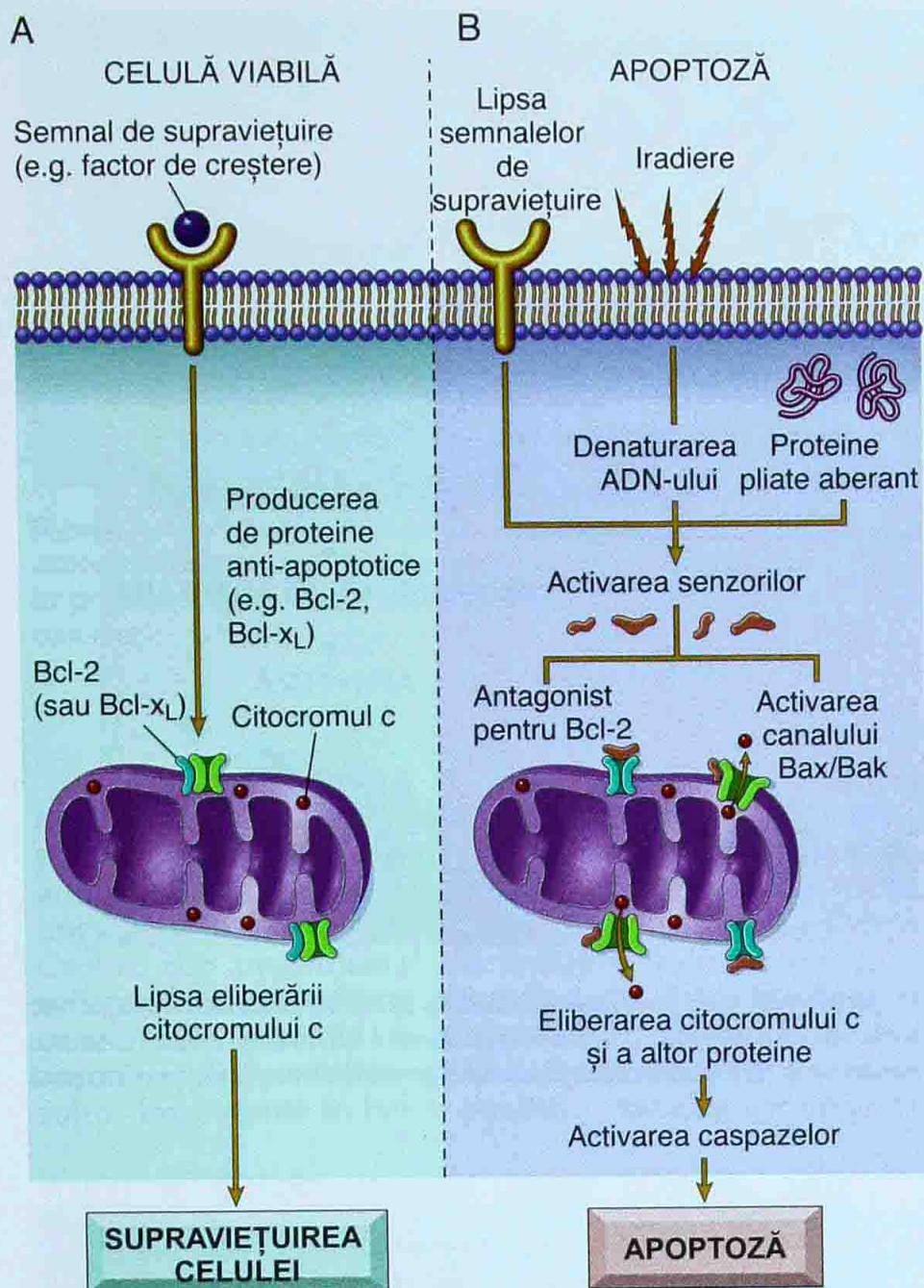


Figura 1-23 Calea mitocondrială a apoptozei. Inducerea apoptozei prin calea mitocondrială este dependentă de existența echilibrului dintre proteinele pro- și anti-apoptotice ale familiei Bcl. Dintre proteinele pro-apoptotice fac parte proteine (senzori) care percep denaturarea ADN-ului și a proteinelor și declanșează apoptoza, și proteine (efectoare) care se inseră în membrana mitocondrială și declanșează eliberarea la exterior a proteinelor mitocondriale. **A**, În cazul unei celule viabile, membrii anti-apoptotici ai familiei Bcl-2 previn eliberarea proteinelor mitocondriale. **B**, Diferiți stimuli nocivi activează senzorii citoplasmatici și determină reducerea producției acestor proteine anti-apoptotice și creșterea cantităților de proteine pro-apoptotice, ceea ce are ca rezultat eliberarea proteinelor sechestrate în mod normal în interiorul mitocondrii. Proteinele mitocondriale care sunt eliberate la exterior activează o serie de caspaze, întâi pe cele inițiatore și apoi pe cele efectoare, iar aceste enzime produc fragmentarea nucleului și în final a celulei.

și prin intensificarea sintezei membrilor pro-apoptotici ai familiei Bcl-2. Atunci când proteina p53 a suferit o mutație sau este absentă (în anumite cancere), celulele cu ADN alterat care în mod normal ar suferi apoptoză, supraviețuiesc. În aceste celule, alterarea ADN-ului se poate solda cu mutații sau rearanjări ale ADN-ului (e.g. translocării) care induc transformarea neoplazică (Capitolul 5).

Acumularea de proteine cu erori de pliere: stresul RE
În timpul sintezei proteice normale, moleculele chaperone (însoțitoare) din RE controlează plierea corectă a proteinelor nou sintetizate, iar polipeptidele cu erori de pliere sunt ubiquitinate și astfel devin ținte pentru proteoliză. Însă dacă din cauza mutațiilor ereditare sau a anomaliilor de mediu proteinele nepliate sau incorect pliate se acumulează în RE, acestea induc un răspuns celular protector denumit *răspunsul la proteinele nepliate* (Fig. 1-24). Acest răspuns activează căile de semnalizare care induc creșterea producției de molecule chaperone și întârzie translația proteică, ceea ce determină scăderea concentrațiilor intracelulare de proteine incorect pliate. În situațiile în care acumularea de proteine cu erori de pliere depășește această capacitate de adaptare, apare *stresul RE*, care induce activarea caspazelor și în final declanșează apoptoza. Acumularea intracelulară de proteine pliate anormal, produsă prin mutații, îmbătrânire sau factori de mediu necunoscuți, poate determina diverse boli prin reducerea disponibilității proteinelor normale sau prin inducerea leziunilor celulare (Tabelul 1-2). În prezent, moartea celulară ca rezultat al erorilor de pliere proteică este recunoscută ca o caracteristică a unui număr important de afecțiuni neurodegenerative, precum boala Alzheimer, boala Huntington și boala Parkinson, și probabil și a diabetului zaharat de tip 2. Lipsa glucozei și a oxigenului și diferiți factori de stres precum infecțiile produc la rândul lor erori de pliere a proteinelor, care culminează cu apariția leziunilor celulare și a apoptozei.

Apoptoza limfocitelor care reacționează cu structuri proprii
În mod normal, toți indivizii produc limfocite capabile de recunoașterea antigenelor proprii (self). Dacă aceste limfocite întâlnesc antigene proprii, celula moare prin apoptoză. În acest proces sunt implicate atât calea mitocondrială, cât și cea a receptorului morții Fas (Capitolul 4). Incapacitatea inițierii apoptozei în cazul limfocitelor care reacționează cu structuri proprii reprezintă una din cauzele bolilor autoimune.

Tabelul 1-2 Boli cauzate de plierea proteică aberantă

Boala	Proteina afectată	Patogeneză
Fibroza chistică	Reglatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR)	Deficitul de CFTR produce tulburări în transportul clorului
Hipercolesterolemia familială	Receptorul pentru LDL	Deficitul receptorului pentru LDL produce hipercolesterolemie
Boala Tay-Sachs	Subunitatea β a hexozaminidazei	Absența enzimei lizozomale duce la acumularea gangliosidului GM ₂ în neuroni
Deficitul de alfa-1-antitripsină	α -1 antitripsina	Stocarea în hepatocite a proteinelor nefuncționale produce apoptoză; absența activității enzimatiche pulmonare produce distrugerea țesutului elastic și apariția emfizemului
Boala Creutzfeld-Jacob	Prioni	Plierea anormală a PrP ^{sc} produce moartea celulei neuronale
Boala Alzheimer	Peptidul A β	Plierea anormală a peptidelor A β produce agregarea acestora în interiorul neuronilor și apoptoză

Sunt prezentate câteva exemple ilustrative de boli în care se consideră că plierea proteică aberantă reprezintă mecanismul principal al tulburării funcționale sau al leziunilor celulare sau tisulare.

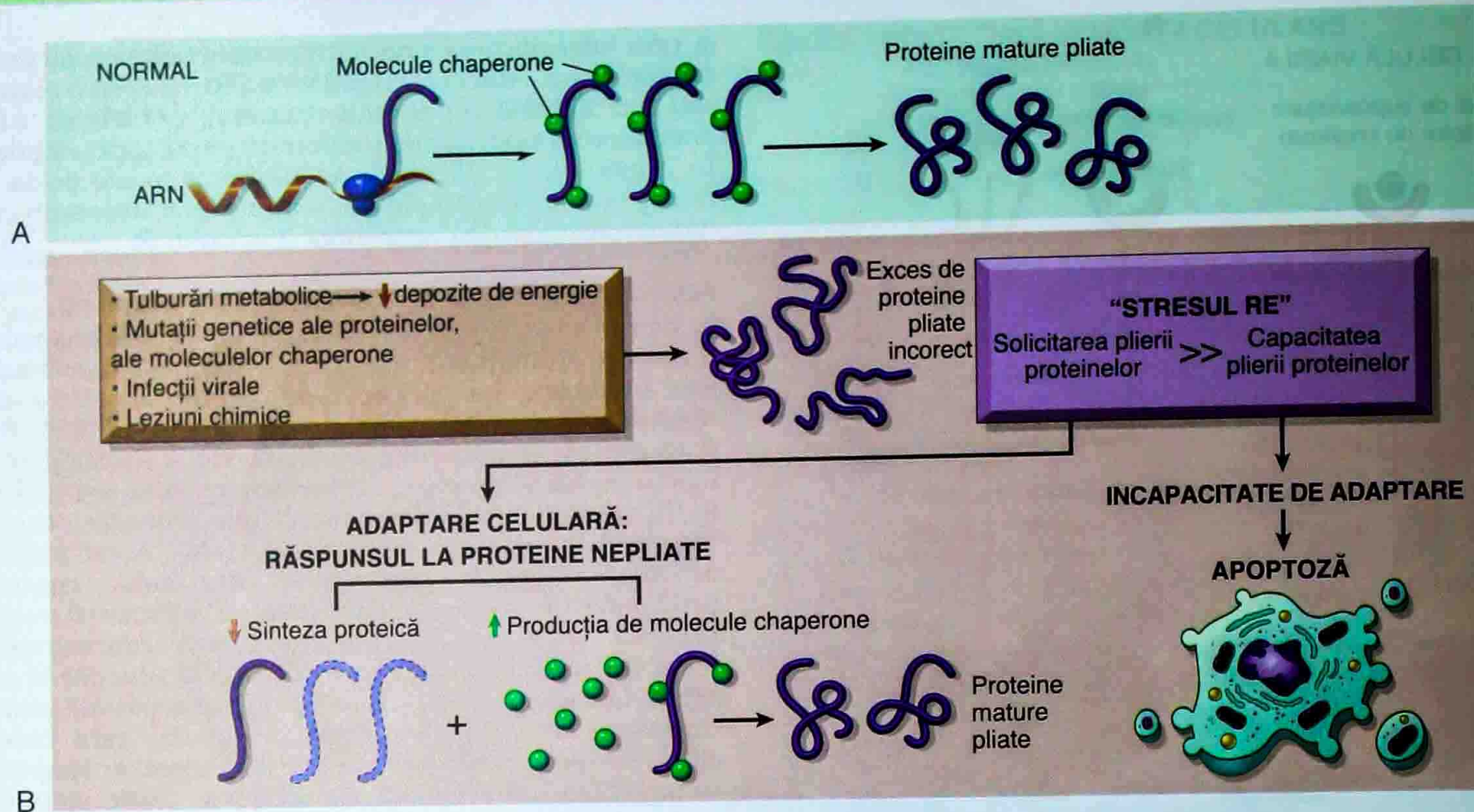


Figura I-24 Răspunsul la proteinele nepliate și stresul RE. **A**, În celulele sănătoase, proteinele nou sintetizate se pliază cu ajutorul moleculelor chaperone (însoțitoare) și sunt apoi încorporate în celulă sau secretate. **B**, Diferiți stimuli externi sau mutații induc o stare numită stresul RE, în care celula nu se mai poate adapta la încărcătura mare de proteine incorect pliate. Acumularea acestor proteine în RE declanșează răspunsul la proteinele nepliate, care încearcă să restabilească homeostazia proteinelor; dacă acest răspuns este inadecvat, celula moare prin apoptoză.

Apoptoza mediată de limfocitul T citotoxic

Limfocitele T citotoxice (LTC) recunosc antigenele străine de pe suprafața celulelor infectate ale gazdei și a celulelor tumorale (Capitolul 4). La activare, proteazele din granulele LTC, denumite *granzime*, pătrund în celulele țintă. Granzimele clivează proteinele până la nivel de resturi de aspartat și sunt capabile să activeze caspazele celulare. În acest mod, LTC distrug celulele țintă prin inducerea directă a fazei efectoare a apoptozei, fără a implica mitocondriile sau receptorul morții. LTC exprimă și FasL pe suprafața lor și pot anihila celulele țintă prin legarea de receptorii Fas.

- *Calea receptorului morții (extrinsecă)* este responsabilă de eliminarea limfocitelor care reacționează cu structuri proprii și de efectul distructiv al limfocitelor T citotoxice; este inițiată prin angajarea receptorilor morții (membrii ai familiei de receptori TNF) prin intermediul liganzilor de pe celulele adiacente.

AUTOFAGIA

Autofagia ("auto-consumul") se referă la digestia lizozomală a componentelor celulare proprii. Reprezintă un mecanism de supraviețuire în situațiile în care există un deficit de factori nutritivi, astfel încât în condiții de inaniție celula rezistă prin consumarea propriilor componente și reciclarea lor, asigurându-și astfel elemente nutritive și energie. În acest proces, organele celulare și porțiuni ale citosolului sunt inițial sechestrate în interiorul unor *vacuole autofage*, care se consideră că se formează din regiunile fără ribozomi ale RE (Fig. 1-25). Vacuolele fuzionează cu lizozomii pentru a forma un *autofagolizozom*, în care enzimele lizozomale digeră componentele celulare. Autofagia este inițiată de complexe multiproteice care percep deficitul de substanțe nutritive și stimulează formarea de vacuole autofage. Cu timpul, celula aflată în inaniție nu mai poate să supraviețuiască prin autodevorare; în acest stadiu, autofagia poate semnală moartea celulară prin apoptoză.

Autofagia este implicată și în îndepărtarea proteinelor incorect pliate, de exemplu din neuroni și hepatocite. De aceea, autofagia anormală poate fi o cauză a morții neuronale indusă prin acumularea acestor proteine și consecutiv a bolilor neurodegenerative. În schimb, activarea

REZUMAT

Apoptoza

- Mecanism de reglare a morții celulare care este util pentru eliminarea celulelor nedorite și a celor cu leziuni ireparabile, însoțit de o reacție locală de apărare minimă
- Se caracterizează prin degradarea enzimatică a proteinelor și a ADN-ului, inițiată de caspaze; și prin recunoașterea și îndepărtarea celulelor moarte de către fagocite
- Inițiată prin două căi:
 - *Calea mitocondrială (intrinsecă)* este declanșată de dispariția semnalelor de supraviețuire, lezarea ADN-ului și acumularea de proteine cu erori de pliere (stresul RE); asociată cu eliberarea proteinelor pro-apoptotice din membrana mitocondrială în citoplasmă, unde declanșează activarea caspazelor; inhibată de membrii anti-apoptotici ai familiei Bcl, care sunt induși de semnalele de supraviețuire, inclusiv factorii de creștere.

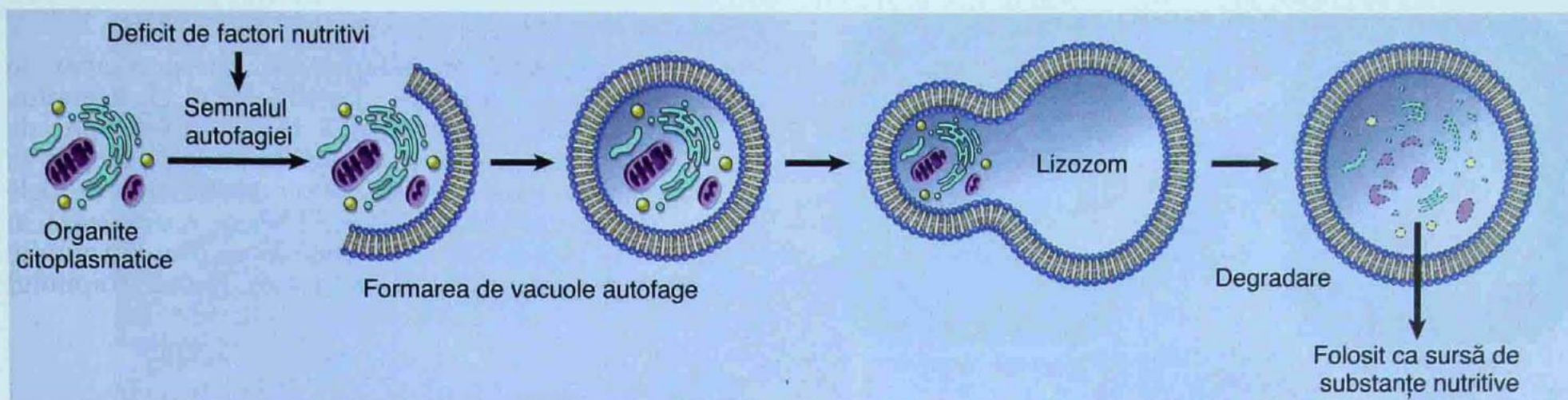


Figura 1-25 Autofagie. Factorii de stres celular, precum deficitul de factori nutritivi, activează genele autofage (genele Atg), care inițiază formarea de vezicule înconjurate de o membrană în care sunt sechestrate organele celulare. Aceste vezicule fuzionează cu lizozomii, în care sunt digerate organele, iar produșii sunt folosiți pentru asigurarea factorilor nutritivi pentru celulă. Același proces poate declanșa apoptoza, prin mecanisme care nu sunt bine cunoscute.

farmacologică a autofagiei limitează acumularea de proteine incorect pliate în celulele hepatice ale modelelor animale, reducând astfel fibroza hepatică. Polimorfismul unei gene implicate în autofagie a fost asociat cu boala Crohn, dar mecanismul de legătură dintre autofagie și inflamația intestinală nu este cunoscut. Rolul autofagiei în cancer este discutat în Capitolul 5. Astfel, o cale de supraviețuire a celulelor în trecut puțin studiată poate avea roluri importante în bolile omului.

Astfel se încheie discuția despre leziunea celulară și moartea celulară. După cum s-a putut observa, aceste procese reprezintă principala cauză a multor boli obișnuite. Acest capitol se încheie cu o scurtă dezbatere despre alte trei procese: acumulările intracelulare de diferite substanțe, formarea depozitelor extracelulare de calciu (ambele sunt adesea asociate cu leziunile celulare) și îmbătrânirea.

ACUMULĂRILE INTRACELULARE

În anumite situații, celulele pot acumula cantități anormale din diferite substanțe, care pot fi inofensive sau pot produce leziuni variate. Substanța se poate acumula în citoplasmă, în organite (în special în lizozomi) sau în nucleu, și poate fi sintetizată de celula respectivă sau poate fi produsă în altă parte.

Există patru modalități principale prin care se produc acumulări intracelulare anormale (Fig. 1-26):

- Eliminarea necorespunzătoare a unei substanțe normale din cauza defectelor în mecanismele de asamblare și transport, cum se întâmplă în steatoza hepatică
- Acumularea unei substanțe endogene anormale ca rezultat al defectelor genetice sau dobândite de pliere, asamblare, transport sau secreție, ca în cazul anumitor forme mutante ale α_1 -antitripsinei
- Incapacitatea de a degrada un metabolit din cauza unui defect enzimatic ereditar. Anomaliile rezultate poartă numele de *boli de stocare* (Capitolul 6).
- Depozitarea și acumularea unei substanțe exogene anormale în situația în care celula nu deține mecanismul enzimatic pentru degradarea substanței și nici capacitatea de a o transporta în alte locuri. Acumularea carbonului sau a particulelor de siliciu reprezintă un exemplu pentru acest tip de tulburare.

Degenerescenta adiposă (steatoza)

Degenerescenta adiposă se referă la orice acumulare anormală de trigliceride în celulele parenchimatoase. Se întâlnește adesea la nivelul ficatului, deoarece este principalul organ în care are loc metabolismul lipidelor, dar poate afecta și cordul, mușchiul scheletic, rinichii și alte organe. Steatoza poate fi cauzată de toxine, malnutriție proteică, diabet zaharat, obezitate sau anoxie. *Abuzul de alcool și diabetul asociat cu obezitatea reprezintă cele mai importante cauze ale degenerescentei adipose hepatice* (ficatul gras) în țările industrializate. Acest proces este discutat pe larg în Capitolul 15.

Colesterolul și esterii de colesterol

Metabolismul celular al colesterolului este strict reglat pentru a asigura sinteza normală a membranei celulare, fără o acumulare intracelulară semnificativă. Totuși, în anumite afecțiuni se produce supraîncărcarea cu lipide (trigliceride, colesterol și esterii de colesterol) a celulelor fagocitare. Cel mai important exemplu în acest sens este ateroscleroza. Rolul depozitelor de lipide și colesterol în patogeneza aterosclerozei este discutat în Capitolul 9.

Proteinele

Acumulările de proteine evidente morfologic sunt mult mai puțin frecvente decât acumulările de lipide; ele apar atunci când există un exces de proteine sau când celula sintetizează cantități excesive de proteine. De exemplu, în rinichi, cantități infime de albumină filtrată prin glomerul sunt reabsorbite în mod normal prin pinocitoză în tubii contorți proximali. Însă, în bolile cu pierderi proteice masive prin filtrare glomerulară (e.g. sindromul nefrotic), există o reabsorbție mult mai mare de proteine, iar veziculele care conțin această proteină se acumulează, ceea ce conferă aspectul histologic de picături citoplasmice hialine, de culoare roz. Acest proces este reversibil. Dacă proteinuria încetează, picăturile proteice sunt metabolizate și dispar. Un alt exemplu este acumularea masivă de imunoglobuline nou sintetizate în RER al unor plasmocite, cu formarea de *corpi Russell* rotunzi, eozinofili. Alte exemple de agregări proteice sunt discutate în alte capitole ale acestui volum (e.g. "hialinul alcoolic" hepatic în Capitolul 15; ghemurile neurofibrilare neuronale în Capitolul 22).

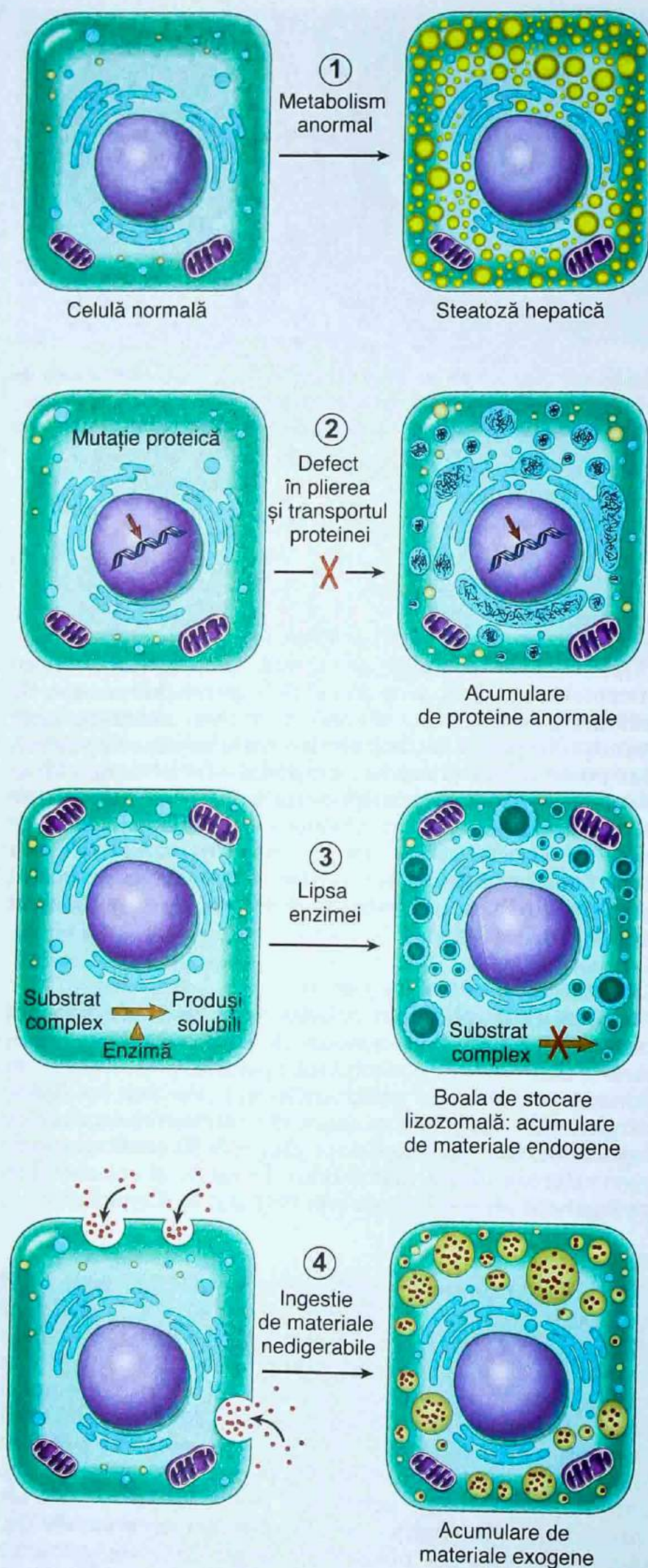


Figura 1-26 Mecanismele acumulărilor intracelulare: (1) Metabolism anormal, în degenerescența adipoasă hepatică. (2) Mutații care produc alterări în pliarea și transportul proteic, astfel încât intracelular se acumulează molecule defecte. (3) Deficit al enzimelor responsabile pentru degradarea anumitor compuși, care determină acumularea substratului în lizozomi, cum este cazul bolii de stocare lizosomală. (4) Incapacitatea de degradare a particulelor fagocitate, ca în situația acumulării pigmentului de antracoză.

Glicogenul

Depozitele intracelulare excesive de glicogen apar în tulburări ale metabolismului glucozei sau al glicogenului. În diabetul zaharat netratat, cel mai bun exemplu de metabolism glucidic anormal, se acumulează glicogen în epiteliul tubular renal, în celulele miocardice și în celulele β ale insulelor Langerhans. Glicogenul se acumulează în celule și într-un grup de boli genetice strâns înrudite numite generic *boli de stocare a glicogenului*, sau *glicogenoze* (Capitolul 6).

Pigmenții

Pigmenții sunt substanțe colorate care pot fi de natură exogenă, adică provin din exteriorul organismului, cum este carbonul, sau de natură endogenă, sintetizate în organism, cum este lipofuscina, melanina și unii derivați ai hemoglobinei.

- Cel mai comun pigment exogen este *carbonul* (un exemplu fiind praful de cărbune), un poluant atmosferic ubicuitar al vieții urbane. Când este inhalat, carbonul este fagocitat de macrofagele alveolare și transportat prin canalele limfatice la ganglionii limfatici traheobronșici. Acest pigment formează agregate care conferă culoare neagră ganglionilor limfatici și parenchimului pulmonar (*antracoză*) (Capitolul 12).
- *Lipofuscina*, sau "pigmentul de uzură", este un material intracelular granular, insolubil, de culoare galben-maronie, care se acumulează în diverse țesuturi (în special inimă, ficat și creier) ca urmare a vârstei sau atrofiei. Lipofuscina este alcătuită din complexe lipidice și proteice derivate prin peroxidarea catalizată de radicalii liberi a lipidelor polinesaturate din membranele subcelulare. Nu este nocivă pentru celulă, dar reprezintă un marker al unei leziuni cauzate de radicalii liberi în antecedente. Atunci când este prezent în cantități mari, acest pigmentul brun (Fig. 1-27) conferă țesutului un aspect numit *atrofie brună*. La microscopie electronică, pigmentul se observă sub forma unor granule electronodense perinucleare (Fig. 1-27, B).
- *Melanina* este un pigment endogen, de culoare brun-negricios, sintetizat de melanocitele din epiderm, și se comportă ca un ecran protector împotriva radiațiilor ultraviolete nocive. Deși melanocitele reprezintă unica sursă de melanină, cheratinocitele bazale adiacente de la nivelul tegumentului pot acumula la rândul lor pigment (e.g. efelidele), ca și macrofagele dermice.
- *Hemosiderina* este un pigment granular derivat din hemoglobină, de culoare galben-auriu, care se acumulează în țesuturi în situațiile în care există un exces local sau sistemic de fier. În mod normal, fierul este stocat în celule în asociere cu proteina *apoferritina*, cu care formează micelii de feritină. Pigmentul de hemosiderină reprezintă de fapt agregate mari ale acestor micelii de feritină, care se vizualizează cu ușurință în microscopie optică și electronică; fierul poate fi identificat cu certitudine prin reacția histochimică cu albastru de Prusia (Fig. 1-28). Deși acumularea de hemosiderină reflectă un proces patologic, este normală prezența unor cantități mici din acest pigment în fagocitele mononucleare din măduva osoasă, splină și ficat, unde eritrocitele îmbătrânite sunt în mod fiziologic degradate. Formarea excesivă a depozitelor de hemosiderină, numită *hemosideroză*, și acumulările masive de fier din *hemocromatoza ereditară*, sunt descrise în Capitolul 15.

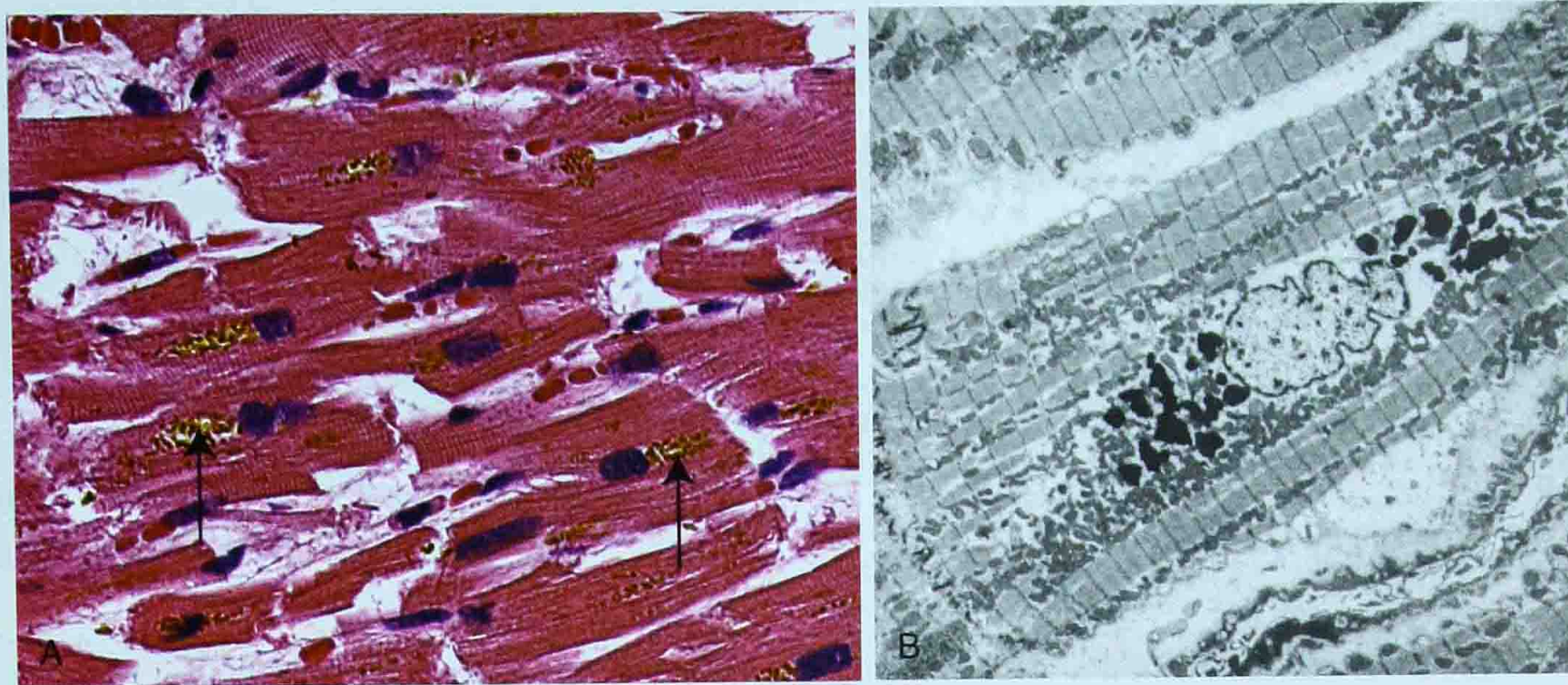


Figura 1-27 Granule de lipofuscină într-o celulă miocardică. **A**, Microscopie optică (depozite indicate prin săgeți). **B**, Microscopie electronică. Se observă localizarea intralizozomală, perinucleară.

CALCIFICAREA PATOLOGICĂ

Calcificarea patologică este un proces comun întâlnit în numeroase stări patologice; constă în formarea unor depozite anormale de săruri de calciu, la care se asociază mici cantități de fier, magneziu și alte minerale. Atunci când depunerile au loc în țesuturi moarte sau care își pierd viabilitatea, procesul este numit *calcificare distrofică*; se produce în absența unor tulburări în metabolismul calciului (adică, nivelurile serice ale calciului sunt normale). În schimb, formarea depozitelor de săruri de calciu în țesuturile normale este cunoscută sub denumirea de *calcificare metastatică* și aproape întotdeauna este secundară unui dezechilibru în metabolismul calciului (hipercalcemie). De reținut faptul că deși hipercalcemia nu reprezintă o condiție necesară calcificării distrofice, o poate totuși exacerba.

Calcificarea distrofică

Calcificarea distrofică se întâlnește în zonele de necroză indiferent de tipul acesteia. Este practic inevitabilă în *ateroamele* din ateroscleroza avansată, în care există leziuni ale intimei aortei și arterelor mari și acumulări de lipide

(Capitolul 9). Deși calcificarea distrofică poate fi o descoperire accidentală care indică o leziune celulară nesemnificativă în antecedente, poate fi și o cauză a disfuncției unui organ. De exemplu, calcificarea poate apărea pe valve cardiace îmbătrânite sau lezate, fiind urmată de compromiterea severă a cineticii valvulare. Calcificarea distrofică a valvelor aortice este o cauză importantă de stenoză aortică la persoanele vârstnice (Fig. 10-17, Capitolul 10).

Patogeneza calcificării distrofice implică două procese, *inițierea* (sau nucleația) și *propagarea*; ambele pot fi atât intracelulare, cât și extracelulare, iar produsul final îl reprezintă formarea cristalelor de *fosfat de calciu*. În cazul localizărilor extracelulare inițierea are loc în vezicule legate de membrane, cu diametrul de aproximativ 200 nm; în cartilajul și osul normal ele sunt cunoscute drept *vezicule matriceale*, iar în cazul calcificării patologice ele derivă din celulele degenerate. Se consideră că inițial calciul se concentrează în aceste vezicule datorită afinității lui pentru fosfolipidele membranare, pe când fosfații se acumulează ca rezultat al acțiunii fosfatazelor membranare. Inițierea calcificării intracelulare are loc în mitocondriile celulelor moarte sau aflate în curs de apoptoză, care și-au pierdut capacitatea de reglare a concentrației calciului intracelular.

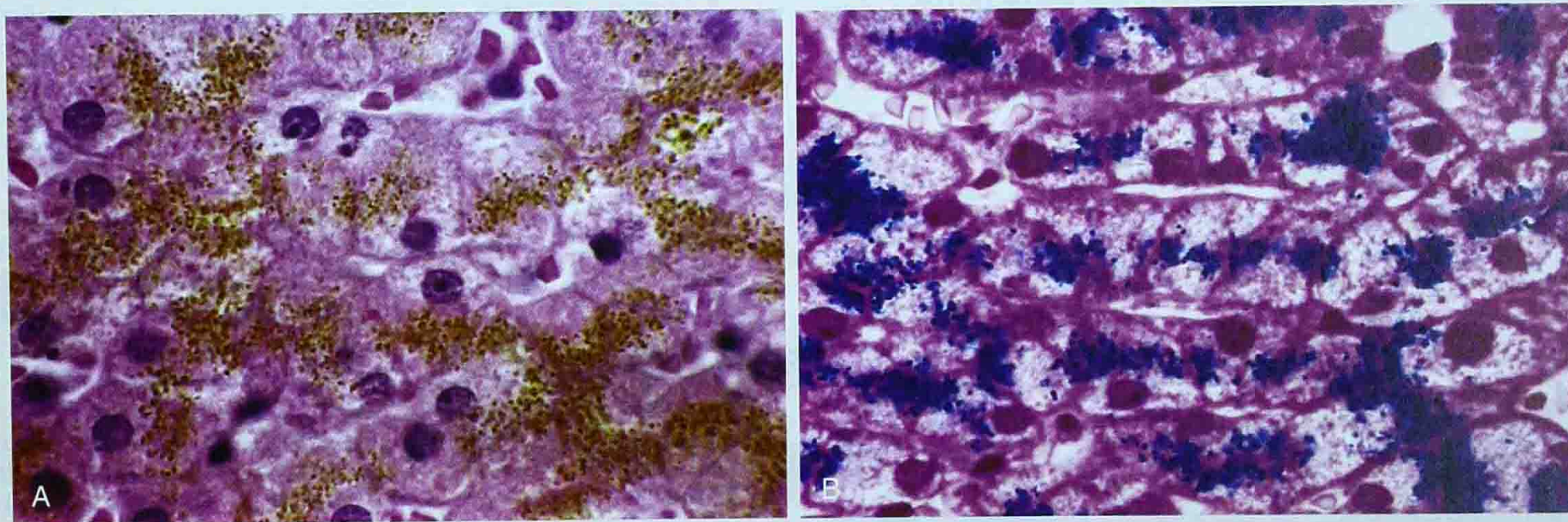


Figura 1-28 Granule de hemosiderină în hepatocite. **A**, Secțiune colorată cu hematoxină-eozină care relevă pigment granular fin, brun-auriu **B**, Depozite de fier vizibile prin colorație specială cu albastru de Prusia.

Indiferent de locul în care s-a produs inițierea, urmează propagarea formării de cristale. Acest proces este dependent de câțiva factori: concentrația ionilor de Ca^{2+} și de PO_4^- , prezența inhibitorilor minerali și gradul de colagenizare, care amplifică rata formării cristalelor.

Calcificarea metastatică

Calcificarea metastatică poate apărea în țesuturile normale în condiții de hipercalemie. Cauzele principale ale hipercalemiei sunt: (1) *secreția crescută de parathormon*, fie din cauza unor tumori paratiroidiene primare, fie prin producerea de către tumorile maligne a unor proteine asemănătoare parathormonului; (2) *distrugerii osoase* produse de turnover accelerat (e.g. *boala Paget*), imobilizare prelungită, sau tumori (creșterea catabolismului osos din mielomul multiplu, leucemie, sau metastazele osoase difuze); (3) *afecțiuni asociate vitaminei D* care includ intoxicația cu vitamina D și *sarcoidoza* (în care macrofagele activează un precursor al vitaminei D); și (4) *insuficiența renală*, în care retenția de fosfat produce *hiperparatiroidism secundar*.

MORFOLOGIE

Indiferent de localizare, sărurile de calciu sunt vizibile prin examinare macroscopică sub forma unor granule sau agregate albe, adesea cu aspect de depozite nisipoase. Calcificarea distrofică este comună în zonele cu necroză de cazeificare din tuberculoză. Uneori un ganglion limfatic cu leziuni tuberculoase este practic transformat într-un nodul radioopac. La examinarea histologică, calcificarea se prezintă sub forma unor depozite bazofile intracelulare și/sau extracelulare. În timp, în focarul de calcificare se poate forma un os heterotopic.

Calcificarea metastatică poate apărea oriunde în organism, dar afectează în principal țesuturile interstițiale ale vaselor, rinichilor, plămânilor și ale mucoasei gastrice. Din punct de vedere morfologic, depozitele de calciu sunt similare celor descrise în cazul calcificării distrofice. Deși în general nu determină tulburări clinice, calcificările extinse de la nivelul plămânilor pot fi evidente pe radiografii și pot produce tulburări respiratorii, iar depozitele masive din rinichi (**nefrocalcinoza**) pot determina disfuncție renală.

REZUMAT

Acumulările intracelulare anormale și calcificarea patologică

Depunerile anormale de materiale în celule și țesuturi sunt rezultatul unui aport excesiv sau al defectelor de transport sau de catabolism.

- Depozitele de **lipide**
 - **Steatoza (degenerescența adipoasă)**: acumularea de trigliceride libere în celule, determinată de aportul excesiv sau transportul deficitar (adesea din cauza defectelor de sinteză a proteinelor transportoare); manifestare a unei leziuni celulare reversibile
 - **Depozite de colesterol**: rezultat al defectelor de catabolism și al aportului excesiv; are loc în macrofage și în celulele musculare netede ale vaselor în arteroscleroză
- Depozitele de **proteine**: proteinele reabsorbite în tubii renali; imunoglobulinele din plasmocite

- Depozitele de **glicogen**: în macrofagele pacienților cu defecte ale enzimelor lizozomale responsabile de degradarea glicogenului (bolile de stocare a glicogenului)
- Depozitele de **pigmenți**: pigmenți nedigerabili, precum carbonul, lipofusina (produs de degradare al peroxidării lipidice) sau fierul (de obicei din cauza supraîncălzirii, ca în cazul hemosiderozei)
- Calcificările patologice
 - **Calcificarea distrofică**: depozite de calciu în zonele cu leziuni celulare și necroză
 - **Calcificarea metastatică**: depozite de calciu în țesuturile normale, determinate de hipercalemie (de obicei o consecință a excesului de parathormon)

ÎMBĂTRÂNIREA CELULARĂ

Este cunoscut faptul că îmbătrânirea indivizilor este cauzată de îmbătrânirea celulelor. Deși atenția publică în legătură cu procesul îmbătrânirii s-a concentrat pe manifestările ei cosmetice, îmbătrânirea are consecințe importante asupra sănătății, deoarece vârsta este unul dintre cei mai importanți factori de risc independenți pentru multe boli cronice, precum cancerul, boala Alzheimer și cardiopatia ischemică. Probabil una dintre cele mai surprinzătoare descoperiri legate de îmbătrânirea celulară este faptul că aceasta nu reprezintă doar o simplă consecință a "epuizării energiei" celulare, ci de fapt este reglată de un anumit număr de gene și căi de semnalizare care s-au păstrat de-a lungul evoluției de la formele fungice la mamifere.

Îmbătrânirea celulară este rezultatul declinului progresiv al duratei de viață și al capacității funcționale a celulelor. Se consideră că există mai multe mecanisme responsabile de îmbătrânirea celulară (Fig. 1-29):

- **Lezarea ADN-ului.** Diverse anomalii metabolice care se acumulează în timp pot determina alterări ale ADN-ului nuclear sau mitocondrial. Deși cea mai mare parte a leziunilor ADN-ului sunt corectate de enzimele de reparare a ADN-ului, unele persistă și se acumulează odată cu îmbătrânirea celulei. Unele sindroame ale senescenței se asociază cu defecte ale mecanismelor de reparare a ADN-ului, iar durata de viață a animalelor de laborator poate fi crescută dacă sunt stimulate răspunsurile la alterarea ADN-ului sau dacă sunt introduse proteine care stabilizează molecula ADN. S-a postulat că radicalii liberi au un rol în lezarea ADN-ului care induce îmbătrânirea, dar acesta rămâne controversat.
- **Reducerea replicării celulare.** Toate celulele normale au o capacitate limitată de replicare, iar după un număr fix de diviziuni celulele se blochează într-un stadiu terminal de nediviziune, cunoscut ca *senescență replicativă*. Îmbătrânirea se asociază cu senescența replicativă progresivă a celulelor. La copii, celulele au capacitate replicativă mai mare decât la persoanele în vârstă. În schimb, celulele pacienților cu *sindrom Werner*, o boală rară caracterizată prin îmbătrânirea prematură, au o durată de viață in vitro mult scăzută. În celulele organismului uman, mecanismul senescenței replicative implică scurtarea progresivă a telomerilor, urmată în final de oprirea ciclului celular. *Telomerii* sunt secvențe repetitive scurte de ADN prezente la capetele cromozomilor liniari, care asigură replicarea completă a

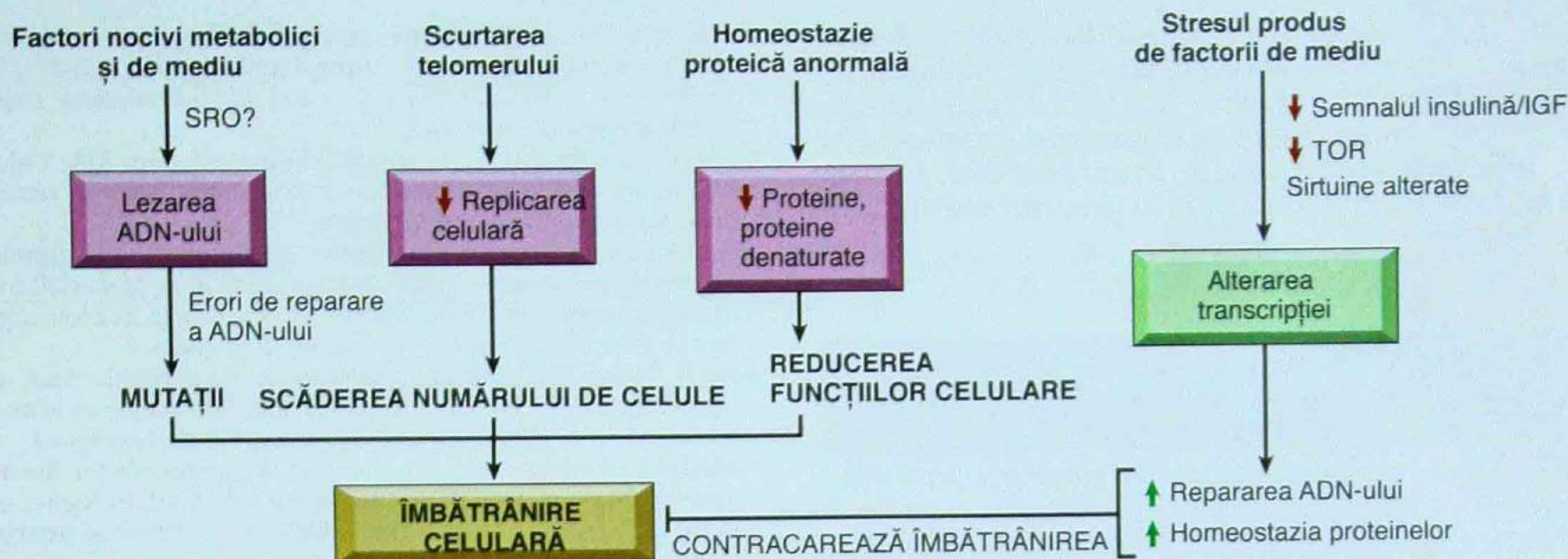


Figura 1-29 Mecanismele care determină și combat îmbătrânirea celulară. Lezarea ADN-ului, senescenta replicativă, scăderea sintezei proteice și erorile de pliere a proteinelor sunt cele mai bine descrise mecanisme ale îmbătrânirii celulare. Unii factori de mediu, precum restricția calorică, contracarează îmbătrânirea prin activarea anumitor căi de semnalizare și factori de transcripție. IGF, factorul de creștere insulin-like; TOR, ținta rapamicinei.

capetelor cromozomilor și protejează capetelor împotriva fuzionării și a degradării. În momentul replicării celulelor somatice, o mică secțiune a telomerului nu este replicată, iar telomerul se scurtează progresiv. Pe măsură ce telomerii se scurtează, capetele cromozomilor nu mai sunt protejate și sunt considerate ca fiind ADN defect, ceea ce transmite semnalul de oprire a ciclului celular. Lungimea telomerului este menținută prin adăugarea de nucleotide mediată de o enzimă numită *telomereză*. Telomeraza este un complex specializat ARN-proteină, care utilizează ARN-ul propriu ca matriță pentru adăugarea de nucleotide la capetele cromozomilor. Activitatea telomerazei este exprimată în celulele germinale, iar niveluri reduse ale acestei enzime există și în celulele stem, dar este absentă în majoritatea

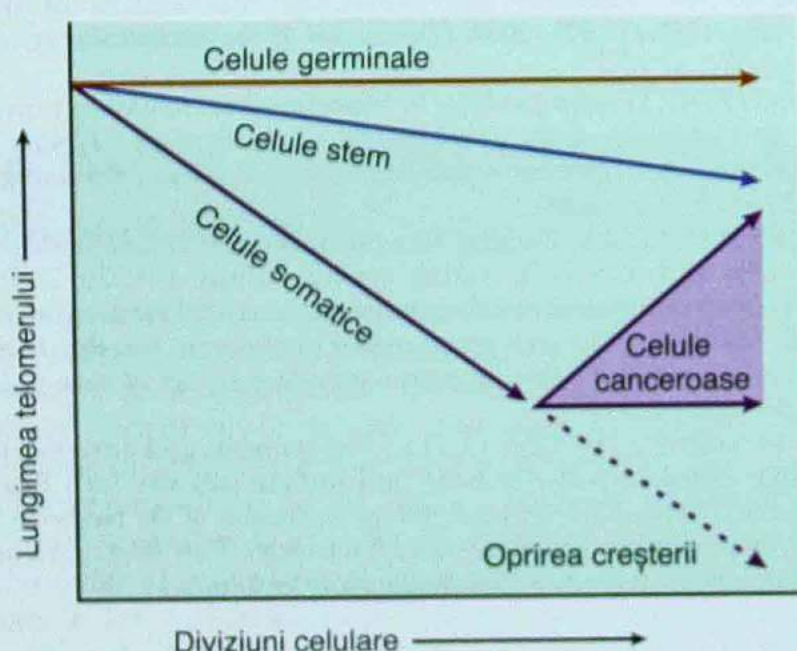


Figura 1-30 Rolul telomerilor și al telomerazei în senescenta replicativă a celulelor. Este reprezentată grafic lungimea telomerilor, în comparație cu numărul diviziunilor celulare. În cazul celor mai multe celule somatice normale, activitatea telomerazei este absentă, iar telomerii se scurtează progresiv, pe măsură ce crește numărul diviziunilor celulare, până în momentul în care creșterea încetează sau survine senescenta. Celulele germinale și celulele stem conțin telomereză activă, însă doar celulele germinale prezintă niveluri suficiente ale concentrației enzimei pentru a stabili complet lungimea telomerului. În celulele canceroase, telomeraza este adesea reactivată.

(Informații preluate din Macmillan Publishers Ltd, Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nat Biotechnol* 14:836, 1996.)

țesuturilor somatice (Fig. 1-30). De aceea, pe măsură ce majoritatea celulelor somatice îmbătrânesc, telomerii acestora se scurtează și sunt excluse din ciclul celular, ceea ce determină incapacitatea generării de noi celule pentru a le înlocui pe cele distruse. În schimb, în celulele canceroase, telomeraza este de obicei reactivată și lungimea telomerului se stabilizează, ceea ce permite celulelor să prolifereze pe o perioadă nedefinită. Acest aspect va fi discutat în detaliu în Capitolul 5. Scurtarea telomerului poate să producă și reducerea capacității de regenerare a celulelor stem, ceea ce contribuie suplimentar la îmbătrânirea celulară. În ciuda acestor observații, relația dintre activitatea telomerazei și lungimea telomerului și procesul de îmbătrânire rămâne să fie demonstrată.

- **Defecte ale homeostaziei proteinelor.** În timp, celulele nu mai sunt capabile să mențină homeostazia proteică normală, din cauza creșterii turnoverului și a reducerii sintezei cauzate de scăderea translației proteinelor și de activitatea deficitară a moleculelor chaperone (care inițiază plierea proteică normală), a proteazomilor (care distrug proteinele incorect pliate) și a enzimelor de reparare. Homeostazia proteică anormală poate avea multe efecte asupra supraviețuirii, replicării și funcțiilor celulare. În plus, poate determina acumularea de proteine incorect pliate, ceea ce poate declanșa căile apoptozei.

A existat un mare interes în definirea căilor de semnalizare care contracarează procesul îmbătrânirii, nu doar datorită potențialului lor terapeutic evident (căutarea "elixirului tinereții"), ci și deoarece prin elucidarea acestor căi se pot descoperi mecanismele care determină îmbătrânirea. În momentul de față se consideră că *stresul produs de anumiți factori de mediu, precum restricția calorică, alterează căile de semnalizare care influențează îmbătrânirea* (Fig. 1-29). Printre tulburările biochimice despre care s-a sugerat că au un rol în contracararea procesului de îmbătrânire se numără reducerea semnalizării de către receptorii factorului de creștere insulin-like, reducerea activării kinazelor (în special "ținta rapamicinei" [TOR] și kinaza AKT) și alterarea activității transcripționale. Toate aceste modificări determină optimizarea reparării ADN-ului și a homeostaziei proteice și creșterea imunității, care la rândul lor inhibă îmbătrânirea. De asemenea, stresul produs de factorii de mediu poate activa și proteinele din familia Sirtuin, precum

Sir2, care funcționează ca protein-deacetilaze. Aceste proteine pot deacetila și implicit pot activa enzimele de reparare a ADN-ului, cu stabilizarea ADN-ului; în absența acestor proteine, molecula de ADN este mai predispusă la leziuni. Atenția acordată rolului sirtuinelor este de dată recentă și de aceea importanța lor în procesul îmbătrânirii rămâne de stabilit.

REZUMAT

Îmbătrânirea celulară

- Este rezultatul combinării mai multor procese: acumularea leziunilor celulare (cauzate de radicalii liberi), reducerea capacității de diviziune celulară (senescență replicativă) și reducerea capacității de reparare a ADN-ului
- **Acumularea alterărilor ADN-ului:** mecanisme inefficiente de reparare a ADN-ului; în sens invers, repararea ADN-ului poate fi activată prin restricție calorică, proces care încetinește îmbătrânirea la animalele de laborator
- **Senescența replicativă:** reducerea capacității celulelor de a se divide, din cauza scurtării progresive a capetelor cromozomilor (telomerilor)
- **Alți factori:** acumularea progresivă de leziuni metabolice; un posibil rol al factorilor de creștere care induc îmbătrânirea la modelele de organisme simple

În concluzie, diferitele forme de disfuncții și adaptări celulare descrise în acest capitol acoperă un spectru larg, care include adaptări ale dimensiunii, creșterii și funcției celulare, forme reversibile și ireversibile de leziuni celulare acute, și tipuri de moarte celulară reglată, reprezentate prin apoptoză. Întregul volum conține referiri la aceste tipuri de tulburări, deoarece toate leziunile organice și toate afecțiunile clinice iau naștere ca urmare a alterărilor structurii și funcției celulare.

BIBLIOGRAFIE

- Auten RL, Davis JM: Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res* 66:121, 2009. [A review of the production and degradation of reactive oxygen species, and their roles in cell injury.]
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120:483, 2005. [A good review of the role of free radicals in aging.]
- Calado RT, Young NS: Telomere diseases. *N Engl J Med* 361:2353, 2009. [An excellent review of the basic biology of telomeres, and how their abnormalities may contribute to cancer, aging, and other diseases.]
- Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion. *Mol Cell* 37:299, 2010. [A review of the biochemistry and biology of the BCL-2 family of apoptosis-regulating proteins.]

- de Groot H, Rauen U: Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 39:481, 2007. [A review of the roles of intrinsic cell injury and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury.]
- Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA: Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol* 1:405, 2006. [A review of the links between calcium and cell injury.]
- Elliott MR, Ravichandran KS: Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol* 189:1059, 2010. [An excellent review of the mechanisms by which apoptotic cells are cleared, and how abnormalities in these clearance pathways may result in disease.]
- Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003. [Excellent discussion of the mechanisms of muscle hypertrophy, using the heart as the paradigm.]
- Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, et al: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ* 16:1093, 2009. [A practical summary of the morphologic and other techniques for detecting and quantifying dead cells.]
- Haigis MC, Yankner BA: The aging stress response. *Mol Cell* 40:333, 2010. [A review of the role of cellular stresses in controlling the aging process.]
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. *N Engl J Med* 361:1570, 2009. [Excellent review of the major pathways of cell death (necrosis, apoptosis, and autophagy-associated death), and their clinical implications and therapeutic targeting.]
- Kenyon CJ: The genetics of ageing. *Nature* 464:504, 2010. [An excellent review of the genes that influence aging, based on human genetic syndromes and studies with mutant model organisms.]
- Kroemer G, Marino G, Levine B: Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 40:280, 2010. [An excellent discussion of the biology, biochemical pathways, and physiologic roles of autophagy.]
- Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 3:427, 2008. [A discussion of the biology of autophagy and its potential contribution to a variety of disease states.]
- Lin JH, Walter P, Yen TSB: Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 3:399, 2008. [A review of the biology and disease relevance of the unfolded protein response and ER stress induced by unfolded proteins.]
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al: DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120:497, 2005. [The role of DNA damage in cellular aging.]
- McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell* 119:907, 2004. [Discussion of the mechanisms of cellular atrophy.]
- Newmeyer DD, Ferguson-Miller S: Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112:481, 2003. [Excellent review of the many functions of mitochondria, with an emphasis on their role in cell death.]
- Sahin E, DePinho RA: Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 464:520, 2010. [An excellent review of stem cell abnormalities that contribute to aging.]
- Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002. [Review of metaplasia and the roles of stem cells and genetic reprogramming.]
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44, 2007. [An interesting discussion of the biochemistry of reactive oxygen and nitrogen-derived free radicals, their roles in cell injury, and their physiologic functions as signaling molecules.]

Inflamația și repararea tisulară

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Inflamația și repararea tisulară - generalități 29	Mediatorii chimici și substanțele reglatoare ale inflamației 44	Rolul matricei extracelulare în repararea tisulară 63
Inflamația acută 31	Mediatori derivați din celule 46	Rolul regenerării în repararea tisulară 65
Stimuli care declanșează inflamația acută 31	Mediatori derivați din proteinele plasmatică 50	Cicatrizarea 65
Recunoașterea microbilor, a celulelor necrotice și a substanțelor străine 32	Mecanisme antiinflamatoare 52	Etapele cicatrizării 65
Modificări vasculare 33	Inflamația cronică 53	Angiogeneza 66
Evenimente celulare: recrutarea și activarea leucocitelor 34	Celulele și mediatorii inflamației cronice 53	Activarea fibroblaștilor și depunerea de țesut conjunctiv 68
Leziuni tisulare induse de leucocite 39	Inflamația granulomatoasă 56	Remodelarea țesutului conjunctiv 68
Defecte ale funcției leucocitelor 40	Efectele sistemice ale inflamației 57	Factorii care influențează repararea tisulară 69
Evoluția inflamației acute 41	Repararea tisulară - generalități 58	Exemple clinice de reparare tisulară și fibroză 70
Clasificarea morfologică a inflamației acute 43	Regenerarea celulară și tisulară 59	Vindecarea plăgilor cutanate 70
	Controlul proliferării celulare 59	Fibroza în organele parenchimatoase 72
	Capacitatea de proliferare a țesuturilor 59	
	Celulele stem 60	
	Factorii de creștere 61	

INFLAMAȚIA ȘI REPARAREA TISULARĂ - GENERALITĂȚI

Supraviețuirea tuturor organismelor necesită eliminarea de către acestea a patogenilor exogeni, cum sunt agenții infecțioși, și a țesuturilor distruse. Aceste funcții sunt mediate printr-un răspuns complex al gazdei, numit *inflamație*. Inflamația este un răspuns de apărare în care intervin celulele organismului gazdă, vasele sanguine, proteinele și alți mediatorii, și care are ca scop eliminarea cauzei inițiale a leziunilor celulare, dar și a celulelor și țesuturilor necrozate care apar ca urmare a leziunii inițiale, și inițierea procesului de reparare. Inițial, inflamația intervine în procesul de apărare prin diluarea, distrugerea sau neutralizarea agenților patogeni (e.g. microbi, toxine). Apoi inițiază o serie de evenimente care conduc în final la vindecarea și repararea leziunilor. În lipsa inflamației, infecțiile ar putea progresa iar plăgile nu s-ar vindeca niciodată. În contextul infecțiilor, inflamația este o componentă a reacției de apărare numită de imunologi imunitate înăscută (Capitolul 4).

Deși inflamația ajută la eliminarea infecțiilor și a altor stimuli nocivi și inițiază procesele de reparare, reacția inflamatorie și procesul de reparare consecutiv pot produce prin ele însele afectări considerabile. Componentele răspunsului inflamator care distrug și elimină microbii și țesuturile moarte sunt de

asemenea capabile să lezeze țesuturile indemne. Din acest motiv reacțiile inflamatorii absolut normale, benefice, pot fi acompaniate de leziuni, iar afectarea poate chiar deveni aspectul dominant, dacă reacția este foarte puternică (când infecția este gravă), prelungită (când agentul cauzator nu poate fi eradicat), sau inadecvată (când este direcționată împotriva antigenelor proprii în cazul bolilor autoimune sau împotriva unor antigene din mediul înconjurător care în mod normal nu sunt nocive [e.g. în afecțiuni alergice]). La om, unele dintre cele mai supărătoare afecțiuni sunt cele determinate de inflamația inadecvată, adesea cronică. Astfel, procesul inflamator este fundamental pentru întreaga medicină clinică.

Celulele și moleculele implicate în apărarea gazdei, inclusiv leucocitele și proteinele plasmatică, circulă în mod normal în sânge, iar reacția inflamatorie le aduce la sediul infecției sau al leziunii tisulare. În plus, celulele din pereții vaselor de sânge și celulele și proteinele matricei extracelulare (MEC) sunt de asemenea implicate în inflamație și reparare (Fig. 2-1). Înainte de a descrie detaliat procesul inflamator, trebuie reamintite câteva aspecte de bază.

Inflamația poate fi acută sau cronică (Tabelul 2-1). Inflamația acută are un debut rapid și o durată scurtă, de la câteva minute până la câteva zile, și este caracterizată prin exsudare de lichid și proteine plasmatică și acumulare de leucocite predominant neutrofile. Inflamația cronică poate

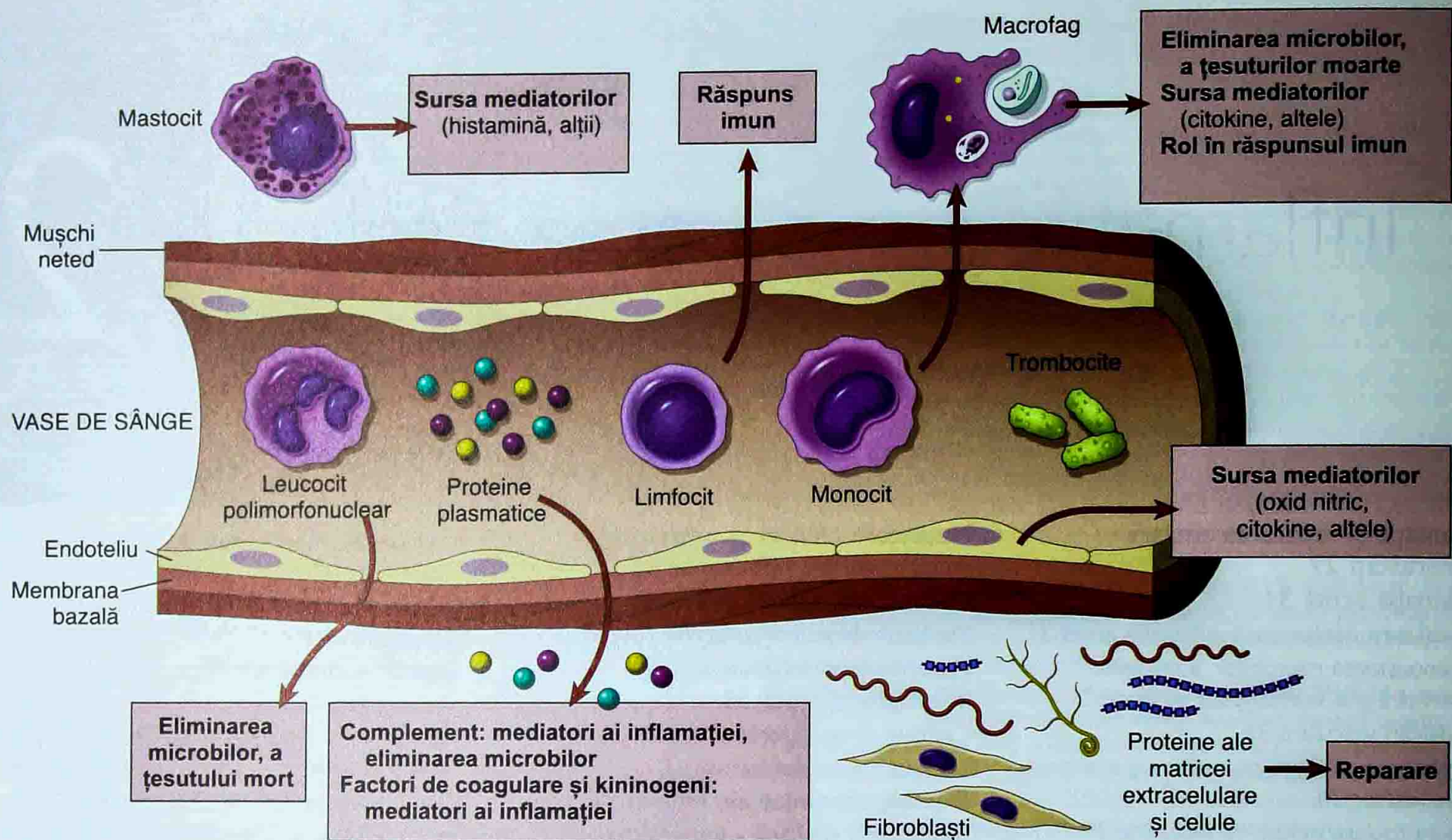


Figura 2-1 Componentele răspunsului inflamator acut și cronic și funcțiile lor principale. Rolurile acestor celule și molecule în inflamație sunt descrise în acest capitol.

fi mai insidioasă, are o durată mai lungă (zile sau chiar ani) și se caracterizează printr-un influx de leucocite și macrofage asociat cu proliferare vasculară și fibroză (cicatrizare). Totuși, după cum se va vedea mai târziu, aceste două forme principale ale inflamației pot coexista; în plus există mulți factori care le pot modifica evoluția și aspectul histologic.

Inflamația este indusă de mediatori chimici sintetizați de celulele gazdă ca răspuns la stimulii nocivi. În momentul în care un microb pătrunde într-un țesut sau se produce o leziune tisulară, prezența infecției sau a leziunii este sesizată de celulele rezidente în zona respectivă, în special de macrofage, dar și de celulele dendritice, mastocite și alte tipuri de celule. Aceste celule secretă molecule (citokine și alți mediatori) care induc și reglează răspunsul inflamator consecutiv. Mediatorii inflamației sunt sintetizați și din

proteinele plasmatică care reacționează cu microbii sau cu țesuturile lezate. Unii dintre acești mediatori stimulează efluxul plasmă și recrutarea leucocitelor circulante la locul unde se află agentul patogen. Leucocitele recrutate sunt activate și încearcă să îndepărteze agentul patogen prin fagocitoză. Un efect secundar nedorit al activării leucocitelor poate fi lezarea țesuturilor indemne ale organismului gazdă.

Manifestările externe ale inflamației, numite simptome cardinale, sunt creșterea locală a temperaturii (calor), eritemul (rubor), tumefierea (tumor), durerea (dolor) și pierderea funcției (functio laesa). Primele patru simptome au fost descrise cu peste 2000 de ani în urmă de Celsus, un enciclopedist roman care a scris faimosul text *De Medicina*, iar cel de-al cincilea simptom a fost adăugat la sfârșitul secolului al XIX-lea de Rudolf Virchow, cunoscut ca "întemeietorul patologiei moderne". Aceste manifestări sunt consecințe ale modificărilor vasculare și ale recrutării și activării leucocitelor, așa cum se va vedea în cele ce urmează.

În mod normal inflamația este un proces controlat și auto-limitat. Mediatorii și celulele sunt activate doar ca răspuns la stimulul nociv și au o durată de viață scurtă, fiind degradate sau devenind inactive de îndată ce agentul patogen este eliminat. Pe lângă acestea sunt activate diverse mecanisme antiinflamatoare. Dacă agentul patogen nu este eliminat rapid, se poate instala inflamația cronică. Aceasta poate avea consecințe patologice grave.

Tabelul 2-1 Caracteristici ale inflamației acute și cronice

Caracteristică	Inflamație acută	Inflamație cronică
Debut	Rapid: minute sau ore	Lent: zile
Infiltrat inflamator	În principal neutrofile	Monocite/macrofage și limfocite
Leziune tisulară, fibroză	De obicei ușoară și auto-limitată	Adesea severă și progresivă
Simptome locale și sistemice	Evidente	Mai puțin evidente; pot fi subtile

REZUMAT

Caracteristici generale ale inflamației

- Inflamația reprezintă un răspuns de apărare al gazdei față de agenți patogeni străini și față de țesutul necrotic, dar la rândul ei este capabilă de a cauza leziuni tisulare.
- Componentele principale ale inflamației sunt reacția vasculară și răspunsul celular; ambele sunt activate de mediatori derivați din proteinele plasmatice și diverse celule.
- Etapele răspunsului inflamator pot fi reținute prin formula mnemotehnică "cei cinci R": (1) recunoașterea agentului patogen, (2) recrutarea leucocitelor, (3) îndepărtarea ("removal") agentului, (4) reglarea (controlul) răspunsului și (5) repararea (rezolvarea).
- Rezultatul inflamației acute este fie eliminarea stimulului nociv, urmată de scăderea intensității reacției și repararea țesutului lezat, fie persistența leziunii care duce la inflamație cronică.

INFLAMAȚIA ACUTĂ

Răspunsul inflamator acut asigură migrarea rapidă a leucocitelor și proteinelor plasmatice la sediul leziunii. Odată ajunse acolo, leucocitele elimină agenții patogeni și încep procesul de digerare și eliminare a țesuturilor necrotice.

Inflamația acută are două componente principale (Fig. 2-2):

- *Modificările vasculare*: alterări ale calibrului vascular, care au ca rezultat creșterea fluxului sanguin (vasodilatație) și modificări parietale vasculare, care permit proteinelor plasmatice să părăsească vasele (creșterea permeabilității vasculare). În plus, sunt activate celulele endoteliale, ceea ce duce la creșterea adeziunii leucocitelor și migrarea acestora prin peretele vascular.
- *Evenimente celulare*: migrarea leucocitelor din circulație și acumularea lor la sediul leziunii (recrutare celulară), urmată de activarea leucocitelor, ceea ce le permite să îndepărteze agentul patogen. Principalele leucocite implicate în inflamația acută sunt neutrofilele (leucocite polimorfonucleare).

Stimulii care declanșează inflamația acută

Reacțiile inflamatorii acute pot fi declanșate de diverși stimuli:

- *Infecțiile* (bacteriene, virale, fungice, parazitare) sunt cauzele cele mai frecvente și importante ale inflamației
- *Traumatismele* (penetrante sau non-penetrante) și diverși agenți fizici și chimici (e.g. leziuni termice, precum arsuri sau degerături; iradiere; toxicitatea anumitor substanțe chimice din mediul înconjurător) lezează celulele gazdă și declanșează reacții inflamatorii.
- *Necroza tisulară* (indiferent de cauză), inclusiv cea ischemică (din infarctul miocardic) și cea produsă de factori fizici și chimici
- *Corpii străini* (așchii, pământ, fire de sutură, depuneri de cristale)

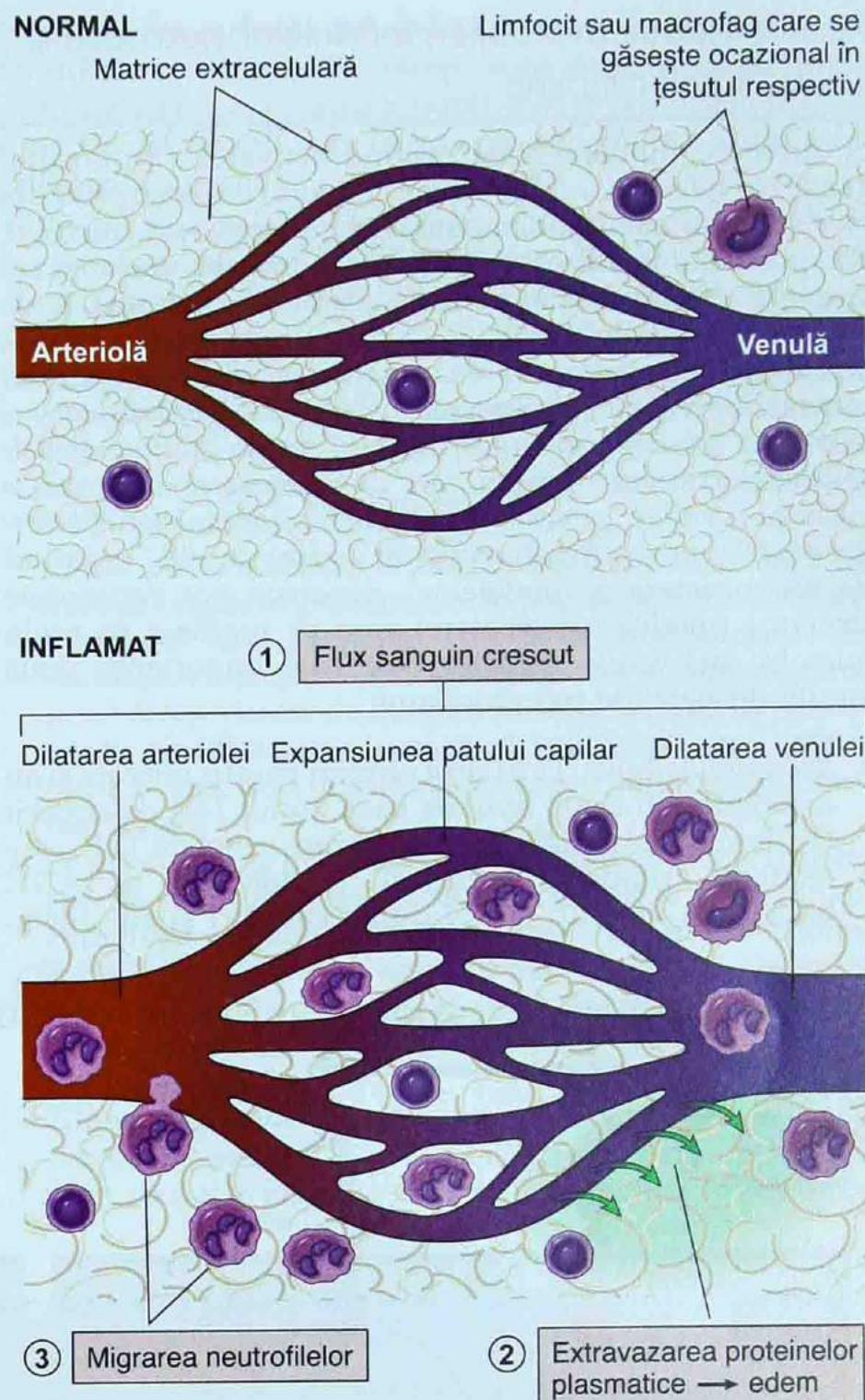


Figura 2-2 Reacțiile vasculare și celulare din inflamația acută. Cele mai importante manifestări locale ale inflamației acute, în comparație cu situația normală, sunt (1) dilatarea vasculară și creșterea fluxului sanguin (cu apariția eritemului și creșterea temperaturii locale), (2) extravazarea lichidului și proteinelor plasmatice (edem) și (3) migrarea și acumularea leucocitelor (predominant neutrofile).

- *Reacțiile imune* (numite și *reacții de hipersensibilitate*) față de substanțe din mediul înconjurător sau față de țesuturi proprii ("self"). Deoarece adeseori stimulii acestor răspunsuri inflamatorii nu pot fi îndepărtați sau evitați, astfel de reacții tind să persiste, cu elemente caracteristice de inflamație cronică. Termenul "afecțiune inflamatorie mediată imun" este uneori utilizat pentru a denumi acest grup de tulburări.

Deși fiecare dintre acești stimuli poate induce reacții cu trăsături distincte, în general toate reacțiile inflamatorii au aceleași elemente caracteristice de bază.

În acest capitol va fi descris inițial modul în care stimulii inflamației sunt recunoscuți de către gazdă, apoi reacțiile tipice inflamației acute și particularitățile morfologice, iar la final vor fi abordați mediatorii chimici responsabili pentru aceste reacții.

Recunoașterea microbilor, a celulelor necrotice și a substanțelor străine

O întrebare fundamentală privind activarea răspunsului gazdei se referă la modul în care celulele recunosc prezența în țesuturi a agenților potențial nocivi, precum microbi. S-a postulat că microbi și celulele moarte declanșează anumite "semnale de pericol", care le diferențiază de țesuturile normale și inițiază răspunsul gazdei. S-a stabilit faptul că fagocitele, celulele dendritice (celule din țesutul conjunctiv și organe care captează microbi și inițiază răspunsuri împotriva acestora) și numeroase alte celule, precum celulele epiteliale, exprimă receptori care au capacitatea de a sesiza prezența agenților patogeni infecțioși și a substanțelor eliberate din celulele moarte. Acești receptori au fost numiți "receptori de recunoaștere a modelelor" deoarece pot recunoaște structuri (modele moleculare) care se regăsesc în mulți microbi sau celule moarte. Cele mai importante două familii de astfel de receptori sunt:

- *Receptorii toll-like (TLR)* sunt senzori pentru microbi și au fost denumiți după tipul de bază numit *Toll*, descoperit la *Drosophila*. La mamifere există zece astfel de TLR, care recunosc produși bacterieni (endotoxine și ADN bacterian), virusuri (ARN dublu catenar) și alți agenți

patogeni (Fig. 2-3, A). TLR sunt localizați în membranele celulare și în endozomi, astfel că au capacitatea de a detecta microbi extracelulari dar și pe cei ingerați. Ei sunt completați de molecule citoplasmice și membranare, din câteva alte familii, care de asemenea au capacitatea de a recunoaște produși microbieni. TLR și ceilalți receptori recunosc și produși ai diferitelor tipuri de microbi și astfel intervin în apărarea față de practic toate clasele de agenți patogeni infecțioși. Recunoașterea de către acești receptori a microbilor activează factori de transcripție, care stimulează producerea unor proteine secretate și membranare. Aceste proteine includ mediatori ai inflamației, citokine antivirale (interferoni) și proteine care favorizează activarea limfocitară și chiar răspunsuri imune mai intense. Se va reveni la TLR în Capitolul 4, unde va fi discutată imunitatea înăscută, mecanismul de apărare timpurie împotriva infecțiilor.

- *Inflamazomul* este un complex citoplasmatic multiproteic, care recunoaște produși celulelor moarte, ca acidul uric și ATP-ul extracelular, precum și cristalele și unii produși microbieni. Stimularea inflamazomului duce la activarea unei enzime numită caspază-1, care clivează formele precursorare ale citokinei inflamatorii interleukina-1 β (IL-1 β) în forma sa biologic activă (Fig. 2-3, B). Așa cum

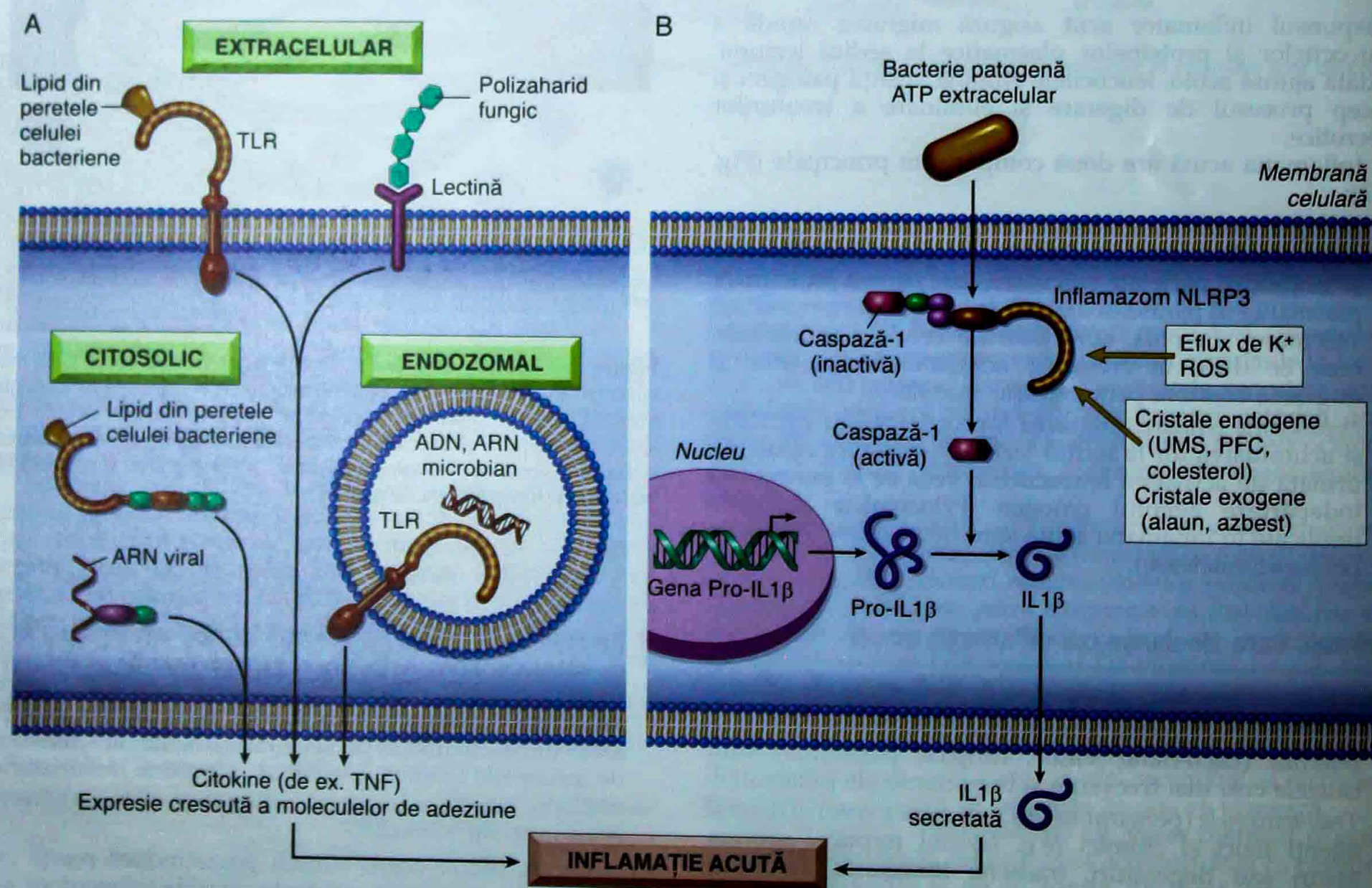


Figura 2-3 Senzori pentru microbi și celule moarte: fagocitele, celulele dendritice și numeroase tipuri de celule epiteliale exprimă diverse clase de receptori, care sesizează prezența microbilor și a celulelor moarte. **A, receptori Toll-like (TLR)** localizați în membrana celulară și endozomi și alți receptori citoplasmatici și ai membranei celulare (membrii ai altor familii decât TLR) recunosc produși diverselor clase de microbi. Proteinele produse recunoaște produși celulelor moarte și unii microbi și induce secreția de interleukină 1 (IL-1) activă biologic. **B, Inflamazomul** este un complex proteic, care (o proteină bogată în leucină numită NLRP3), un adaptor și enzima caspază-1, care este convertită de la o formă inactivă la una activă. (De reținut că inflamazomul este diferit de fagolizozomi, care de asemenea sunt prezenți în citoplasmă; aceștia însă sunt vezicule care au diferite funcții în inflamație, așa cum se va vedea mai târziu în acest capitol). PFC, pirofosfat de calciu; UMS, urat monosodic.

se va menționa mai târziu, IL-1 este un mediator important al recrutării leucocitelor în cadrul răspunsului inflamator acut, iar leucocitele fagocitează și distrug celulele moarte. Guta, o boală articulară, este cauzată de depunerea cristalelor de urat, care sunt ingerate de fagocite și activează inflamazomul, ceea ce conduce la sinteza de IL-1 și la inflamație acută. Antagoniștii IL-1 reprezintă alternative eficiente de tratament în cazurile de gută rezistentă la tratamentul antiinflamator clasic. Studii recente au demonstrat că acizii grași liberi și cristalele de colesterol activează de asemenea inflamazomul, sugerând faptul că IL-1 are un rol în boli comune precum ateroscleroza (asociată cu depunerea de cristale de colesterol în pereții vasculari) și diabetul zaharat de tip 2 asociat obezității. Aceste rezultate indică posibilitatea tratării acestor afecțiuni prin blocarea IL-1.

Pe parcursul acestui capitol vor fi menționate funcțiile acestor senzori. În continuare vor fi discutate reacțiile principale din inflamația acută.

Modificări vasculare

Reacțiile vasculare principale care apar în inflamația acută sunt creșterea fluxului sanguin secundară vasodilatației și creșterea permeabilității vasculare, iar ambele au rolul de a aduce celule sanguine și proteine la locul infecției sau al leziunii. După întâlnirea inițială dintre un stimul nociv, cum ar fi un microb, cu macrofagele și cu alte celule din țesutul conjunctiv, la scurt timp se produc și reacțiile vasculare declanșate de aceste interacțiuni, și vor domina faza incipientă a răspunsului.

Modificări ale calibrului și fluxului vascular

Modificările vaselor de sânge sunt inițiate rapid după producerea infecției sau a leziunii, însă evoluează în ritmuri diferite, în funcție de natura și severitatea stimulului inflamator original.

- După vasoconstricția tranzitorie (care durează doar câteva secunde) se produce vasodilatația arteriolară, care are ca rezultat creșterea locală a fluxului sanguin și distensia cu lichid a paturilor capilare din aval (Fig. 2-2). Această expansiune vasculară este cauza înroșirii (eritemului) și a creșterii temperaturii locale caracteristice inflamației acute; aceste două modificări au fost menționate anterior ca fiind două dintre simptomele cardinale ale inflamației.
- Crește permeabilitatea la nivelul microvascularizației, iar fluidele bogate în proteine trec în țesuturile extravasculare. Rezultatul este creșterea concentrației eritrocitelor în circulație, cu creșterea consecutivă a vâscozității sanguine și scăderea vitezei de curgere a sângelui. La microscop, aceste modificări se vizualizează sub forma unui număr mare de vase mici dilatate, încărcate cu eritrocite, fenomen numit *stază*.
- Pe măsură ce se instalează staza sanguină, leucocitele (în special neutrofile) încep să se acumuleze de-a lungul suprafeței endoteliale vasculare – proces numit *marginație*. Aceasta este prima etapă a traseului leucocitelor prin peretele vascular către țesutul interstițial (fenomen descris ulterior).

Creșterea permeabilității vasculare

Creșterea permeabilității vasculare favorizează deplasarea fluidului bogat în proteine și a celulelor sanguine în țesuturile

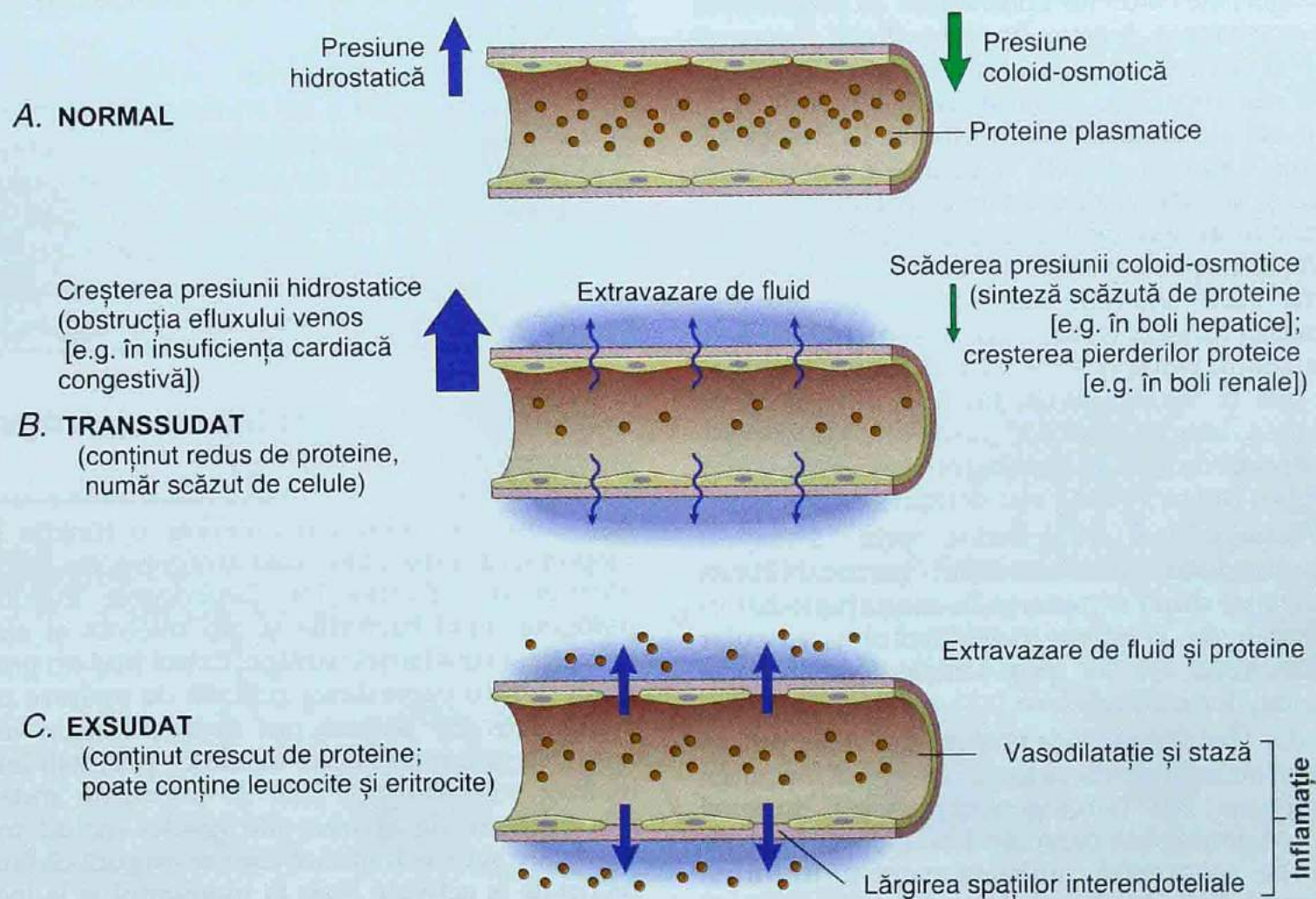


Figura 2-4 Formarea transsudatului și a exsudatului. A, Presiunea hidrostatică normală (săgețile albastre) este de aproximativ 32 mmHg la capătul arterial al patului capilar și de 12 mmHg la capătul venos; presiunea coloid-osmotică tisulară medie este de aproximativ 25 mmHg (săgețile verzi), aceasta fiind aproape egală cu presiunea capilară medie. Astfel, fluxul net al lichidelor prin peretele vascular este aproape nul. B, Transsudatul se formează atunci când lichidul extravazează ca urmare a creșterii presiunii hidrostatice sau a scăderii presiunii osmotice. C, Exsudatul se produce în inflamație deoarece crește permeabilitatea vasculară ca rezultat al lărgirii spațiilor interendoteliale.

extravasculare (Fig. 2-4). Ca urmare, are loc creșterea presiunii osmotice a lichidului interstițial, ceea ce amplifică efluxul apei din sânge în țesuturi. Rezultatul este acumularea unui lichid bogat în proteine numit *exsudat*. Trebuie făcută diferența între *exsudat* și *transsudat*, acesta din urmă fiind o acumulare de lichid interstițial cauzată de creșterea presiunii hidrostatice, în general în urma scăderii întoarcerii venoase. În mod tipic, transsudatele au concentrații reduse de proteine și un conținut redus sau absent de celule sanguine. Acumularea de lichid în spațiile extravasculare, fie că este vorba de *exsudat* sau *transsudat*, determină instalarea *edemului* tisular. În timp ce *exsudatele* sunt tipice pentru inflamații, *transsudatele* se acumulează în diverse afecțiuni neinflamatorii, care sunt menționate în Figura 2-4 și sunt descrise detaliat în Capitolul 3.

Există mai multe mecanisme care pot contribui la creșterea permeabilității vasculare în reacțiile inflamatorii acute:

- *Constricția celulelor endoteliale, care conduce la apariția de spații intercelulare în venulele postcapilare* este cauza cea mai frecventă a creșterii permeabilității vasculare. Constricția celulelor endoteliale se produce rapid după legarea histaminei, bradikininei și a altor mediatori de receptori specifici, și de obicei are durată scurtă (15-30 de minute). O retracție mai lentă și mai prelungită a celulelor endoteliale, indusă de modificările citoscheletului, poate fi determinată de citokine precum factorul de necroză tumorală (TNF) și interleukina-1 (IL-1). Această reacție se manifestă după 4-6 ore de la acțiunea inițială a factorului declanșator, și poate persista timp de 24 de ore sau mai mult.
- *Leziunea endotelială* duce la extravazare vasculară, deoarece determină necroza și detașarea celulelor endoteliale. Leziunile severe cum sunt arsurile sau unele infecții produc distrugerii ale celulelor endoteliale. În majoritatea cazurilor, extravazarea începe imediat după lezare și persistă timp de mai multe ore (sau zile), până când are loc tromboza sau repararea vasului lezat. Pot fi afectate atât venulele, cât și capilarele și arteriolele, în funcție de sediul leziunii. Lezarea directă a celulelor endoteliale poate induce și o extravazare tardivă, prelungită, care debutează cu o întârziere de 2-12 ore, durează câteva ore sau chiar zile, și implică venulele și capilarele. Exemple în acest sens sunt leziunile termice ușoare până la moderate, unele toxine bacteriene, razele X sau ultraviolete (e.g. arsurile solare după o zi de stat la soare). Celulele endoteliale pot fi lezate și ca urmare a acumulării leucocitelor de-a lungul pereților vasculari. Leucocitele activate eliberează numeroși mediatori toxici, discutați mai jos, care pot cauza leziune sau detașare endotelială.
- *Intensificarea transcitozei* proteinelor prin transport vezicular intracelular poate crește permeabilitatea venulelor, mai ales după expunerea la anumiți mediatori precum factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF). Transcitoza are loc prin canale formate prin fuziunea veziculelor intracelulare.
- *Extravazarea din vase sanguine de neoformație*. Așa cum va fi prezentat mai târziu, repararea tisulară implică formarea de vase sanguine noi (angiogeneza). Acești muguri vasculari rămân permeabili până când celulele endoteliale proliferative se maturează suficient pentru a forma joncțiuni intercelulare. Noile celule endoteliale exprimă într-o măsură mai mare receptori pentru mediatori vasoactivi, iar unii dintre factorii care stimulează angiogeneza (e.g. VEGF) induc în mod direct creșterea permeabilității vasculare.

Deși aceste mecanisme ale permeabilității vasculare pot fi separate, toate participă la răspunsul la un anumit stimul. De exemplu, în cazul unei arsuri termice, extravazarea apare ca rezultat al contracției endoteliale mediate chimic, dar și ca urmare a leziunii directe și a leziunii endoteliale mediate de leucocite.

Modificări vasculare limfatice

Alături de vasele sanguine, vasele limfatice participă de asemenea la răspunsul inflamator. În inflamație crește fluxul limfatic, ceea ce contribuie la drenarea lichidului de edem, a leucocitelor și a resturilor celulare din spațiul extravascular. În reacțiile inflamatorii grave, mai ales cele antimicrobiene, vasele limfatice pot transporta agentul patogen, contribuind la diseminarea acestuia. Se poate produce inflamația secundară a vaselor limfatice (*limfangită*), ca și a ganglionilor limfatici de drenaj (*limfadenită*). Ganglionii limfatici inflamați au adesea dimensiuni crescute (*limfadenopatie*), din cauza hiperplaziei foliculilor limfoizi și a numărului crescut de limfocite și celule fagocitare care tapetează sinusurile ganglionilor limfatici. Acest cumul de modificări patologice poartă denumirea de *limfadenită reactivă* sau *inflamatorie* (Capitolul 11). Pentru clinicieni, prezența striatiilor eritematoase în jurul unei leziuni cutanate reprezintă un semn de infecție. Aceste striatii urmează traiectul ductelor limfatice și sunt patognomonice pentru *limfangită*; ele pot fi însoțite de tumefacția dureroasă a ganglionilor limfatici de drenaj, ceea ce indică *limfadenită*.

REZUMAT

Reacții vasculare în inflamația acută

- Vasodilatația este indusă de mediatori chimici precum histamina (descrisă mai jos) și este cauza eritemului și stazei sanguine.
- Creșterea permeabilității vasculare este indusă de: histamină, kinine și alți mediatori care determină apariția unor spații între celulele endoteliale; prin leziune endotelială directă sau indusă de leucocite; și prin creșterea pasajului transendotelial al lichidelor. Datorită creșterii permeabilității vasculare, proteinele plasmatice și leucocitele pot ajunge la locul infecției sau al leziunii tisulare; extravazarea lichidului din vasele sanguine duce la formarea edemului.

Evenimente celulare: recrutarea și activarea leucocitelor

Așa cum s-a menționat anterior, o funcție importantă a răspunsului inflamator este atragerea de leucocite la locul leziunii și activarea lor. Leucocitele înglobează agenți patogeni, ucid bacteriile și alți microbi și elimină țesutul necrotic și substanțele străine. Există însă un preț care trebuie plătit pentru capacitatea ridicată de apărare a leucocitelor: odată activate, acestea pot induce leziuni tisulare și pot crește durata inflamației, deoarece produșii leucocitari care distrug microbi pot leza și țesuturile indemne. Astfel, mecanismele de apărare ale gazdei includ mecanisme de verificare și de echilibrare care se asigură că leucocitele sunt recrutate și activate doar la momentul și la locul unde este necesar (ca răspuns la agenți patogeni străini care pătrund în organism sau la țesuturi moarte). De fapt, activarea sistemică a leucocitelor poate avea consecințe nefavorabile, așa cum este cazul în șocul septic (Capitolul 3).

Recrutarea leucocitelor

În mod normal leucocitele circulă rapid în torentul sanguin, însă în inflamație ele trebuie oprite și atrase la locul agentului patogen sau la locul leziunii tisulare, care de obicei se află în afara vaselor sanguine. Secvența evenimentelor în procesul de recrutare a leucocitelor din lumenul vascular în spațiul extravascular este: (1) marginația și rulara (rostogolirea) de-a lungul peretelui vascular, (2) adeziunea puternică la endoteliu; (3) transmigrarea printre celulele endoteliale; și (4) migrarea în țesuturile interstițiale către stimulul chemotactic (Fig. 2-5). Rulara, adeziunea și transmigrarea sunt mediate de interacțiunile dintre moleculele de adeziune de pe suprafața leucocitelor și suprafețele endoteliale (se va vedea mai jos). Mediatorii chimici – chemotactici și anumite citokine – influențează aceste procese prin modularea expresiei de suprafață și a afinității de legare a moleculelor de adeziune și prin stimularea mișcării direcționate a leucocitelor.

Marginația și rulara. Pe măsură ce sângele curge din capilare în venulele postcapilare, celulele circulante sunt împinse de fluxul laminar spre peretele vascular. Deoarece eritrocitele, care au dimensiuni mai mici, au tendința de a se deplasa mai rapid decât leucocitele, care au dimensiuni mai mari, leucocitele sunt împinse în afara coloanei centrale și astfel pot interacționa mai ușor cu celulele endoteliale, în special în condiții de stază circulatorie. Acest proces al acumulării de leucocite la periferia vaselor se numește *marginație*. Dacă celulele endoteliale sunt activate de citokine și de alți mediatorii sintetizați local, ele exprimă molecule de adeziune de care leucocitele se atașează lax. Aceste celule se leagă și se desprind, și astfel încep să se rostogolească de-a lungul suprafeței endoteliale, proces numit *rulare* (rostogolire).

Interacțiunile slabe și tranzitorii implicate în rulare sunt mediate de familia de molecule de adeziune numite *selectine* (Tabelul 2-2). Selectinele sunt receptori exprimați pe suprafața leucocitelor și a celulelor endoteliale, care conțin un domeniu extracelular care leagă zaharurile (de unde provine "lectin" din denumire). Cei trei membri ai acestei familii sunt E-selectina (numită și CD62E), exprimată pe suprafața celulelor endoteliale; P-selectina (CD62P), prezentă pe suprafața trombocitelor și a endoteliului; și L-selectina (CD62L), pe suprafața majorității leucocitelor. Selectinele leagă oligozaharidele sialilate (e.g. sialil-Lewis X pe suprafața leucocitelor) care se atașează de glicoproteine asemănătoare mucinei de pe suprafața diverselor celule. În mod tipic, selectinele endoteliale sunt exprimate într-o măsură mică sau nu sunt deloc prezente la suprafața endoteliului inactivat și sunt stimulate de citokine și alți mediatorii. Astfel legarea leucocitelor este în mare măsură restricționată la nivelul endoteliului, la sediul infecțiilor sau al leziunilor tisulare (unde sunt sintetizați mediatorii). De exemplu, în celulele endoteliale neactivate, P-selectina se găsește mai ales în corpusculii Weibel-Palade intracelulari; însă la câteva minute după expunerea la mediatorii precum histamina sau trombina, P-selectina este distribuită către suprafețele celulare, unde facilitează legarea leucocitelor. În mod similar, E-selectina și ligandul pentru L-selectină, care nu sunt exprimate la suprafața endoteliului indemn, sunt induse după stimularea de către citokinele IL-1 și TNF.

Adeziunea. Leucocitele care rulează au capacitatea de a percepe modificările endoteliului, care inițiază următoarea etapă a reacției leucocitelor, și anume *adeziunea* strânsă de suprafețele celulelor endoteliale. Această adeziune este mediată de *integrinele* exprimate pe suprafețele leucocitelor,

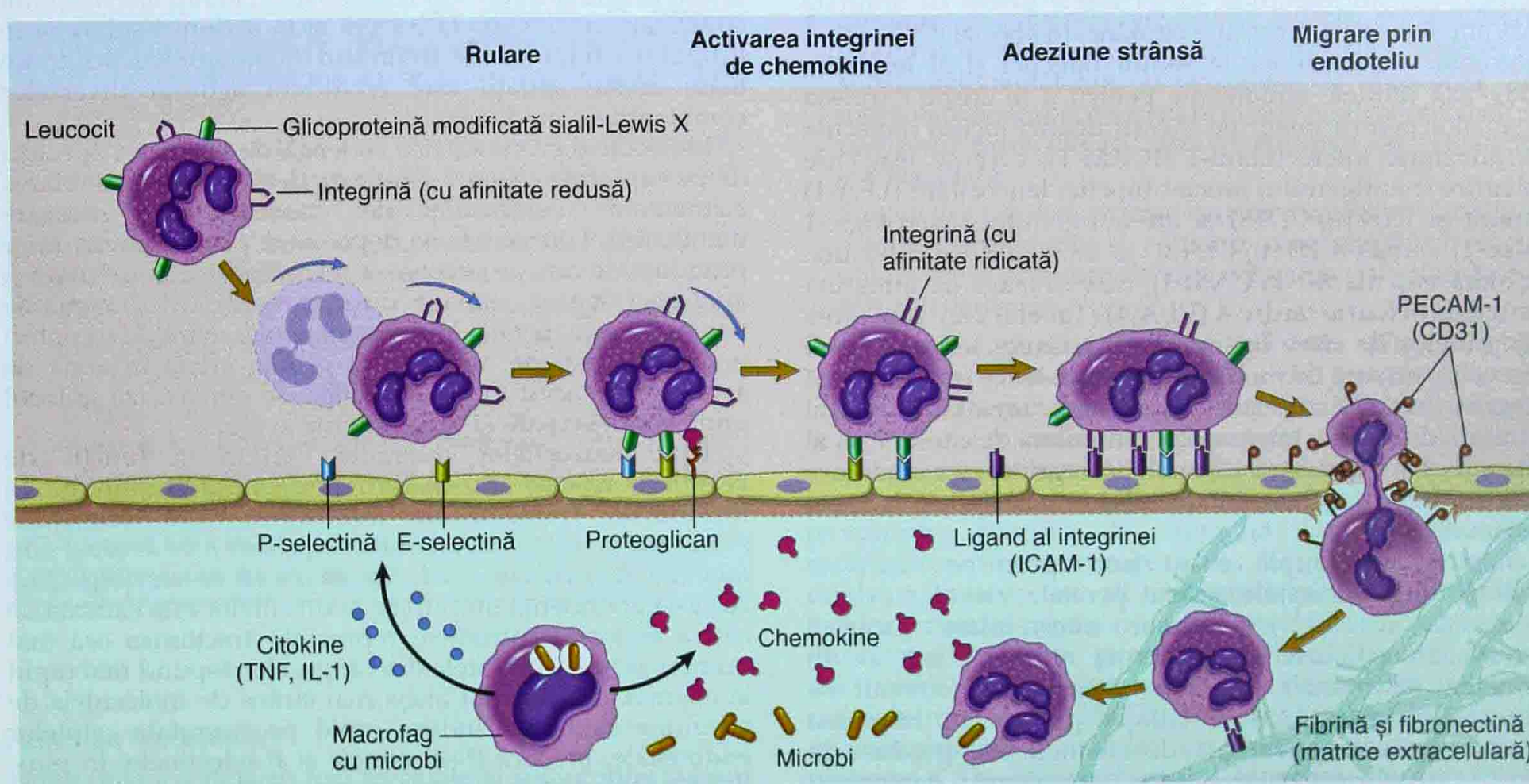


Figura 2-5 Mecanismele migrării leucocitelor prin vasele sanguine. Leucocitele (aici sunt prezentate neutrofile) întâi rulează, apoi sunt activate și aderă la endoteliu, apoi urmează transmigrarea prin endoteliu, străbat membrana bazală și migrează către factorii chemoattractanți care sunt eliberați la sediul leziunii. Diverse molecule joacă roluri majore în etapele acestui proces: selectinele în rulare; chemokinele (de obicei sunt ilustrate legate de proteoglicani) în activarea neutrofilelor pentru a crește aviditatea integrinelor; integrinele în adeziunea strânsă; și CD31 (PECAM-1) în transmigrare. ICAM-1, moleculă intercelulară de adeziune-I, IL-1, interleukina-1; PECAM-1, moleculă de adeziune celulară endotelială a trombocitelor-I; TNF – factor de necroză tumorală.

Tabelul 2-2 Moleculele de adeziune endoteliale și leucocitare

Moleculă endotelială	Moleculă leucocitară	Rol(uri) major(e)
Selectine și liganzi ai selectinelor		
P-selectină	Proteine modificate sialil-Lewis X	Rulare
E-selectină	Proteine modificate sialil-Lewis X	Rulare și adeziune
GlyCam-I, CD34	L-selectină *	Rulare (neutrofile, monocite)
Integrine și liganzi ai integrinelor		
ICAM-I (familia imunoglobulinelor)	Integrine CD11/CD18 (LFA-I, Mac-I)	Adeziune strânsă, oprire, transmigrare
VCAM-I (familia imunoglobulinelor)	Integrină VLA-4	Adeziune
Altele		
CD31	CD31 (interacțiune homotipică)	Transmigrarea leucocitelor prin endoteliu

*L-selectina este de asemenea implicată în legarea limfocitelor circulante de venulele cu endoteliu înalt din ganglionii limfatici și țesuturile limfoide asociate mucoaselor și în fixarea consecutivă a limfocitelor în aceste țesuturi.
 ICAM-I, molecula de adeziune intercelulară-I; LFA-I, antigenul asociat funcției leucocitare-I; Mac-I, antigenul macrofagic-I; VCAM-I, molecula de adeziune celulară vasculară-I; VLA-4, antigenul foarte tardiv-4.

care interacționează cu liganzii lor la suprafața celulelor endoteliale (Fig. 2-5 și Tabelul 2-2). Integrinele sunt glicoproteine heterodimerice transmembranare care mediază adeziunea leucocitelor la endoteliu și a diverselor celule la matricea extracelulară. În mod normal acestea sunt exprimate pe membrana celulară leucocitară într-o formă cu afinitate redusă și nu aderă la liganzii specifici decât în momentul în care leucocitele sunt activate de chemokine.

Chemokinele sunt citokine chemotactice secretate de numeroase celule la locul inflamației și sunt prezentate pe suprafața endotelială. (Citokinele vor fi descrise mai târziu în acest capitol). Când leucocitele care au aderat întâlnesc chemokinele prezentate, celulele sunt activate, iar integrinele lor suferă modificări conformaționale și se agregă, transformându-se astfel într-o formă cu afinitate ridicată. În același timp, alte citokine, în special TNF și IL-1 (secretate de asemenea la sediul infecției și al leziunii), activează celulele endoteliale pentru a le crește expresia liganzilor pentru integrine. Acești liganzi includ molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), care se leagă de integrinele antigenului asociat funcției leucocitare (LFA-1) (numit și CD11a/CD18) și ale antigenului macrofagic-1 (Mac-1) (adică CD11b/CD18) și molecula de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1), care se leagă de integrina antigenului foarte tardiv-4 (VLA-4) (Tabelul 2-2). Activarea integrinelor de către liganzii lor transmite semnale către leucocite, urmate de modificări citoscheletice care mediază atașarea strânsă de substrat. Astfel, rezultatul net al afinității crescute a integrinelor, stimulată de citokine, și al intensificării exprimării liganzilor integrinei este o aderare mai strânsă a leucocitelor de celulele endoteliale la locul inflamației.

Transmigrarea. După ce au fost oprite pe suprafața endoteliului, leucocitele străbat peretele vascular printre celule la nivelul joncțiunilor intercelulare. Această extravazare a leucocitelor, numită *diapedeză*, are loc în principal în venulele circulației sistemice; fenomenul s-a observat și în capilarele circulației pulmonare. Migrarea leucocitelor este guvernată de chemokinele produse în țesuturile extravasculare, care stimulează deplasarea leucocitelor în direcția gradientului chimic. În plus, molecula de adeziune celulară endotelială a trombocitelor (PECAM-1) (numită și CD31), o moleculă de adeziune celulară exprimată pe suprafața leucocitelor și a celulelor endoteliale, mediază evenimentele necesare traversării endoteliului de către leucocite. După ce străbat endoteliul,

leucocitele secretă collagenaze care le permit pasajul prin membrana bazală vasculară.

Chemotactismul. După extravazarea din vase, leucocitele sunt mobilizate la sediul infecției sau al leziunii conform unui gradient chimic, printr-un proces numit *chemotactism*. Atât substanțele exogene, cât și cele endogene pot exercita efecte chemotactice pentru leucocite. Printre acestea se numără următoarele:

- Producții bacterieni, în special peptidele cu grupări terminale *N*-formil-metionină
- Citokine, în special cele din familia *chemokinelor*
- Componentele sistemului complementului, mai ales C5
- Producții căii lipooxygenazei aparținând metabolismului acidului arahidonic (AA), în special leucotriena B₄ (LTB₄)

Acești mediatorii, care vor fi descriși în detaliu ulterior, sunt sintetizați ca răspuns la infecții și la leziuni tisulare și în timpul reacțiilor imune. Infiltratul inflamator leucocitar din toate aceste situații este rezultatul acțiunii diverselor combinații de mediatorii.

Moleculele chemotactice se leagă de receptori specifici de pe suprafața celulară, fapt care declanșează asamblarea elementelor contractile ale citoscheletului necesare mobilizării. Leucocitele se deplasează prin emiterea unor pseudopode care se ancorează de matricea extracelulară și apoi tracionează celula în direcția respectivă. Direcția de deplasare este dictată de o densitate mai mare de receptori pentru chemokine în regiunea celulei aflată în zona de avansare. În acest mod, leucocitele se deplasează la locul unde sunt necesare și sunt reținute acolo.

Tipul leucocitelor migrante variază în funcție de vechimea reacției inflamatorii și de tipul stimulului. În majoritatea formelor de inflamație acută *neutrofilele predomină în infiltratul inflamator în primele 6-24 de ore și sunt înlocuite de monocite în decurs de 24-48 de ore* (Fig. 2-6). Această abundență timpurie a neutrofilelor este cauzată de câțiva factori: neutrofilele reprezintă fracțiunea cea mai numeroasă de leucocite din sânge, ele răspund mai rapid la chemokine și se pot atașa mai strâns de moleculele de adeziune care sunt induse rapid pe suprafața celulelor endoteliale, precum P-selectinele și E-selectinele. În plus, după ce au pătruns în țesuturi, neutrofilele au o durată de viață scurtă – ele mor prin apoptoză și dispar în 24-48 de ore – în timp ce monocitele supraviețuiesc mai mult timp. Există însă și excepții de la acest model de infiltrat inflamator. În anumite infecții (e.g. cele cauzate de microorganismele *Pseudomonas*) infiltratul inflamator este dominat de neutrofile recrutate în mod continuu timp de

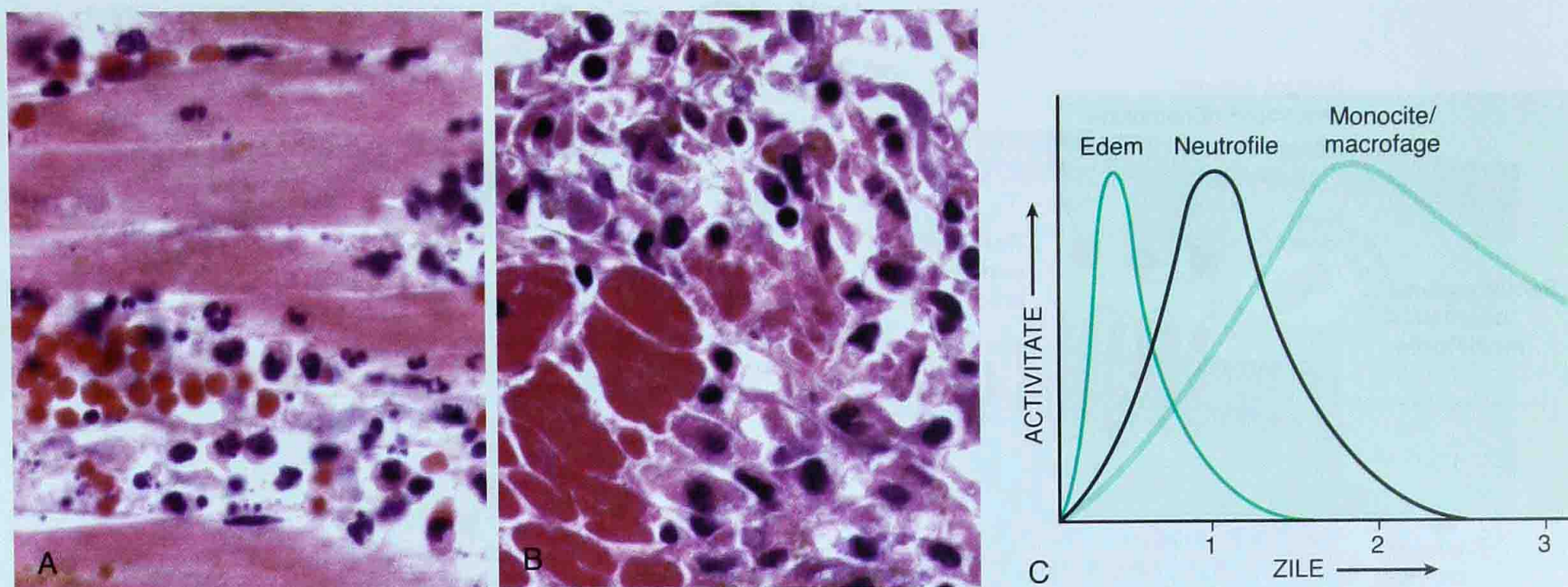


Figura 2-6 Natura infiltratelor leucocitare în reacțiile inflamatorii. Imaginile de microscopie optică arată o reacție inflamatorie miocardică după necroză ischemică (infarct). **A**, Infiltrate precoce (cu neutrofile) și vase sanguine congestionate. **B**, Infiltrate celulare tardive (cu mononucleare). **C**, Cinetica aproximativă a edemului și infiltratului inflamator. Pentru simplificare, edemul este reprezentat ca un răspuns acut tranzitor, deși pot surveni și episoade tardive de edem și infiltrat cu neutrofile.

mai multe zile; în infecțiile virale limfocitele pot fi primele celule care sosesc; iar în unele reacții de hipersensibilitate eozinofilele sunt celulele principale.

REZUMAT

Recrutarea leucocitelor la sediul inflamației

- Leucocitele sunt recrutate din circulație în țesutul extravascular, unde sunt cantonați agenții patogeni infecțioși sau unde se află țesuturile lezate, și sunt activate pentru a-și exercita funcțiile.
- Recrutarea leucocitelor este un proces care se desfășoară în mai multe etape: atașarea laxă de endoteliu și rularea pe suprafața endoteliului (proces mediat de selectine); atașarea strânsă de endoteliu (mediată de integrine); și migrarea prin spațiile interendoteliale.
- Diverse citokine favorizează exprimarea liganzilor selectinelor și a integrinelor pe suprafața endoteliului (TNF, IL-1), cresc aviditatea integrinelor pentru liganzii lor (chemokine) și favorizează migrarea direcționată a leucocitelor (tot chemokine); numeroase citokine sunt produse de macrofage tisulare și alte celule care răspund la patogeni sau la țesuturi lezate.
- Neutrofilele predomină în infiltratul inflamator precoce și ulterior sunt înlocuite de macrofage.

Stimularea acestor receptori celulari induce o serie de răspunsuri leucocitare (componente ale funcțiilor lor fiziologice de apărare) grupate sub termenul generic de *activarea leucocitelor* (Fig. 2-7). Activarea leucocitelor are ca rezultat amplificarea următoarelor funcții:

- *Fagocitoza* particulelor
- *Distrugerea intracelulară a microbilor fagocitați și a celulelor moarte* de substanțe produse în fagozomi, inclusiv speciile reactive de oxigen și azot și enzimele lizozomale
- *Eliberarea de substanțe care distrug microbii extracelulari și țesuturile moarte*, care în mare măsură sunt aceleași cu substanțele sintetizate în veziculele de fagocitoză. Un mecanism descoperit recent prin care neutrofilele distrug patogenii extracelulari este constituirea de "capcane" extracelulare.
- *Sinteza de mediatori*, printre care se numără metaboliți ai acidului arahidonic și citokine, care amplifică reacția inflamatorie prin recrutarea și activarea unui număr mai mare de leucocite

Fagocitoza. Fagocitoza cuprinde trei etape (Fig. 2-8): (1) *recunoașterea și atașarea particulelor la leucocitul care le îngerează*; (2) *înglobare, cu formarea consecutivă a unei vacuole de fagocitoză și* (3) *anihilarea și degradarea materialului ingerat*.

Atașarea leucocitelor la microorganisme și celulele moarte și ingestia acestora are loc prin intermediul receptorilor specifici de suprafață. Unii dintre acești receptori recunosc componente ale microbilor și ale celulelor moarte, iar alți receptori recunosc proteinele gazdei, numite *opsonine*, care învelesc microbii și îi transformă în ținte pentru fagocitoză (proces numit *opsonizare*). Opsoninele cele mai importante sunt anticorpul clasei de imunoglobuline G (IgG) care se leagă de antigenele de suprafață ale microbilor, de produșii de degradare ai proteinei C3 a complementului (descrisă ulterior), și de lectinele plasmatică care leagă carbohidrați denumiți *colectine*, care se leagă de grupările zaharidice ale peretelui celular microbial. Aceste opsonine fie sunt prezente în sânge pregătite pentru a înveli microbii, fie se formează ca răspuns la prezența patogenilor. Leucocitele exprimă receptori pentru opsonine care facilitează fagocitoza rapidă

Activarea leucocitelor

După ce leucocitele au fost recrutate la sediul infecției sau al necrozei tisulare, ele trebuie activate pentru a-și îndeplini funcțiile. Stimulii activatori includ microbii, produșii celulelor necrozate și câțiva mediatori care vor fi descriși ulterior. Așa cum a fost descris mai sus, leucocitele utilizează diverși receptori pentru a sesiza prezența microbilor, a celulelor moarte și a substanțelor străine.

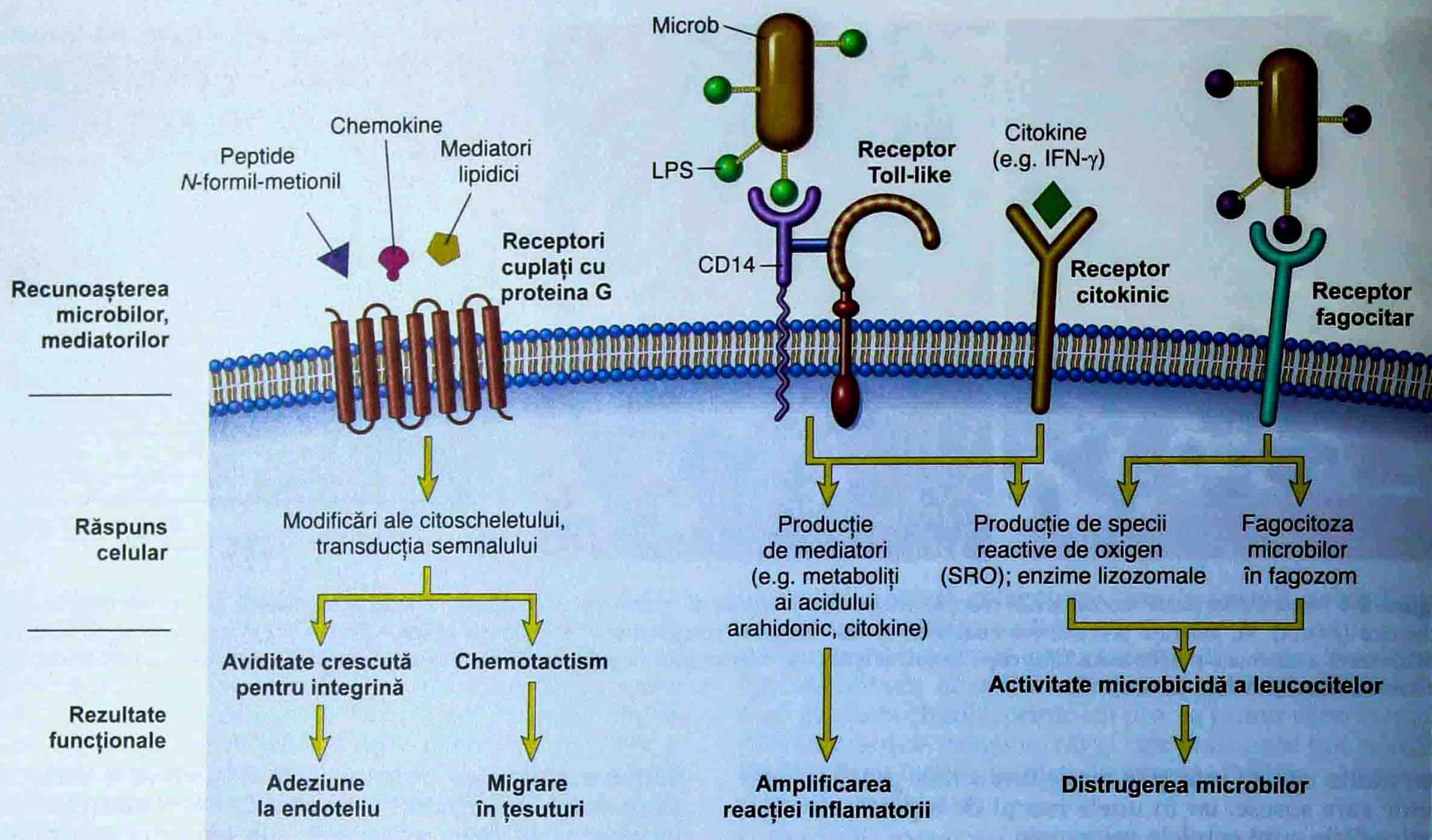


Figura 2-7 Activarea leucocitelor. Clase diferite de receptori de pe suprafața celulelor recunosc stimuli diferiți. Receptorii inițiază răspunsuri care mediază funcțiile leucocitelor. Doar unii receptori sunt prezentați (a se vedea textul pentru detalii). Lipopolizaharidul (LPS) se leagă inițial de o proteină circulantă specifică pentru LPS (nu este ilustrată). IFN- γ , interferon- γ .

a microbilor opsonizați. Acești receptori includ receptorul Fc pentru IgG (numit Fc γ RI), receptorii complementului 1 și 3 (CR1 și CR3) pentru fragmentele complementului, și receptorul C1q pentru colectine.

După legarea particulelor opsonizate de acești receptori are loc înglobarea și activarea celulară pentru degradarea microbilor ingerați. Înglobarea particulelor se realizează prin extinderea unor pseudopode care formează o vacuolă de fagocitoză. Membrana vacuolei fuzionează apoi cu membrana unei granule lizozomale, având ca rezultat deversarea conținutului granulei în fagolizozom.

Distrugerea și degradarea microbilor fagocitați. Momentul culminant al fagocitării microbilor este distrugerea și degradarea particulelor ingerate. Etapele cheie ale acestei reacții sunt producerea de substanțe microbicide în interiorul lizozomilor și fuziunea lizozomilor cu fagozomii, iar în acest fel particulele ingerate sunt expuse la mecanismele distructive ale leucocitelor (Fig. 2-8). Cele mai importante substanțe microbicide sunt speciile reactive de oxigen (SRO) și enzimele lizozomale. Sinteza SRO are loc în următoarele etape:

- Fagocitoza și implicarea receptorilor celulari stimulează *arderea oxidativă*, numită și *ardere respiratorie*, caracterizată prin creșterea rapidă a consumului de oxigen, catabolismul glicogenului (glicogenoliză), creșterea oxidării glucozei și producerea de SRO. Generarea de metaboliți ai oxigenului se datorează activării rapide a unei oxidaze leucocitare a NADPH, numită *oxidaza*

fagocitară, care oxidează NADPH (nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat redus) și în cadrul acestei reacții convertește oxigenul la ionul superoxid ($O_2^{\cdot -}$) (a se vedea Fig. 1-18, B, Capitolul 1).

- Ionul superoxid este apoi transformat prin dismutare spontană în peroxid de hidrogen ($O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$). Acești SRO acționează ca radicali liberi și distrug microbii prin mecanismele descrise în Capitolul 1.
- Cantitățile de H_2O_2 produse sunt în general insuficiente pentru a omorî majoritatea bacteriilor (deși sinteza de superoxid și radical hidroxil ar putea fi suficientă). Totuși, lizozomii neutrofilelor (numiți *granule azurofile*) conțin enzima mieloperoxidază (MPO) iar în prezența unui anion precum Cl^- , MPO convertește H_2O_2 la $HOCl^{\cdot}$ (radical hipocloros). $HOCl^{\cdot}$ este un agent oxidant și antimicrobian puternic ($NaOCl$ este ingredientul activ din înălbitorul cu clor) care distruge bacteriile prin halogenare sau prin peroxidarea proteinelor și a lipidelor.

Din fericire, oxidaza fagocitară este activă numai după ce subunitatea sa transcitosolică este translocată pe membrana fagolizozomului; astfel produșii finali reactivi sunt generați în principal în vezicule, iar fagocitul nu este distrus. În final H_2O_2 este degradat la apă și O_2 sub acțiunea catalazei, iar celelalte SRO sunt de asemenea degradate (Capitolul 1). Speciile reactive de azot, în special oxidul nitric (NO) acționează în același mod descris în cazul SRO.

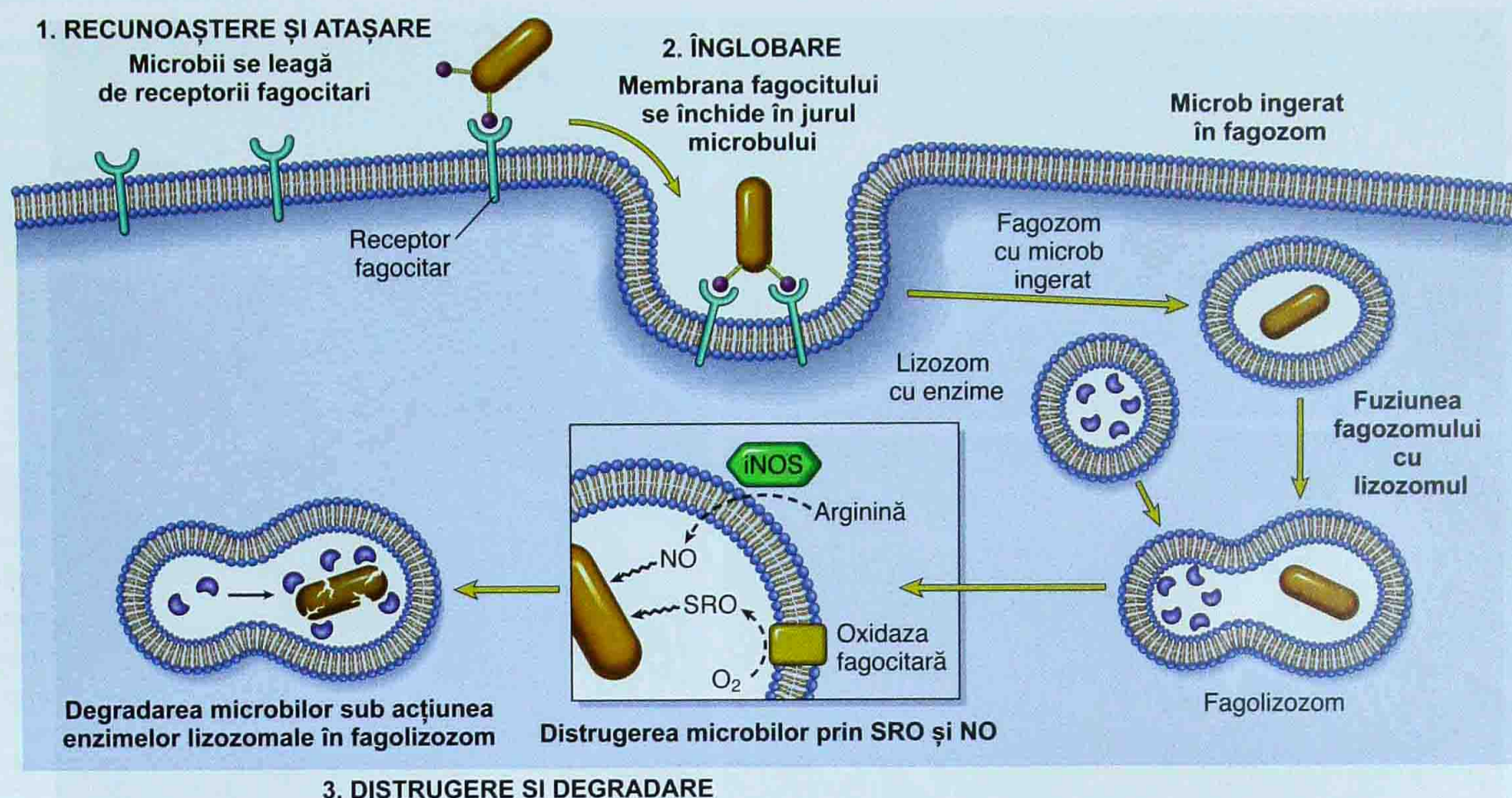


Figura 2-8 Fagocitoza. Fagocitoza unei particule (e.g. a unei bacterii) are loc prin (1) atașarea și legarea particulei de receptorii de pe suprafața leucocitelor; (2) înglobarea și fuziunea vacuolei de fagocitoză cu granule (lizozomi) și (3) distrugerea particulei ingerate. iNOS, sintaza inducibilă a oxidului nitric; NO, oxid nitric; SRO, specii reactive de oxigen.

Microorganismele moarte sunt apoi degradate sub acțiunea hidrolazelor acide lizozomale. Probabil cea mai importantă enzimă lizozomală implicată în distrugerea bacteriilor este elastaza.

În afară de SRO și enzime, există și alți constituenți ai granulelor leucocitare care au capacitatea de a distruge agenții patogeni infecțioși. Aceștia includ proteina bactericidă care crește permeabilitatea (care produce activarea fosfolipazei și degradarea fosfolipidelor membranare), lizozimul (care cauzează degradarea oligozaharidelor din învelișul bacteriilor), proteina bazică majoră (o componentă importantă a granulelor eozinofile, care este citotoxică pentru paraziți) și defensinele (peptide care distrug microbii prin crearea unor rupturi în membranele acestora).

Secreția de substanțe microbicide. Elementele microbicide ale fagocitelor sunt localizate în fagolizozomi pentru a proteja leucocitele de autodistrugere. Leucocitele secretă în mod activ componente ale granulelor, care includ enzime ca elastaza, care distrug și digeră microbi extracelulari și țesuturi moarte, precum și peptide antimicrobiene. Conținutul granulelor lizozomale este secretat de leucocite în mediul extracelular prin mai multe mecanisme:

- Vacuola de fagocitoză poate rămâne deschisă tranzitor către exterior înainte de închiderea completă a fagolizozomului (regurgitare în timpul hrănirii).
- Când celulele vin în contact cu materiale care nu pot fi ingerate cu ușurință, cum ar fi complexe imune depuse pe suprafețe imobile (e.g. membrana bazală glomerulară), încercarea de a fagocita aceste substanțe (fagocitoză "frustrată") declanșează activarea intensă a leucocitelor, iar enzimele lizozomale sunt eliberate în țesutul înconjurător sau în lumen.

- Membrana fagolizozomului poate fi lezată dacă sunt fagocitate substanțe cu potențial distructiv, de exemplu particule de siliciu.

Capcanele extracelulare ale neutrofilelor (NET). Aceste "capcane" sunt rețele fibrilare extracelulare produse de neutrofile ca răspuns la prezența agenților patogeni infecțioși (în principal bacterii și fungi) și a mediatorilor inflamației (precum chemokine, citokine, proteinele complementului și SRO). NET sunt rețele alcătuite din cromatină nucleară în care sunt ancorate proteine granulare, precum peptide antimicrobiene și enzime (Fig. 2-9). Aceste capcane asigură o concentrație ridicată de substanțe antimicrobiene la locul infecției și împiedică diseminarea microbilor prin sechestrarea lor în rețeaua de fibrile. În acest proces se pierd nucleii neutrofilelor, ceea ce duce la moartea celulelor. Prezența NET a fost detectată și în neutrofilele din sânge în episoadele de septicemie. S-a postulat că acea cromatină nucleară din NET, care include histone și ADN asociat, ar fi o sursă de antigene nucleare în bolile autoimune sistemice, mai ales în lupus, în care pacienții sintetizează anticorpi împotriva propriului ADN și propriilor nucleoproteine (Capitolul 4).

Leziuni tisulare induse de leucocite

Deoarece leucocitele au capacitatea de a secreta substanțe cu potențial nociv, precum enzime și SRO, ele pot fi o cauză importantă a lezării celulelor și țesuturilor indemne în anumite situații:

- Ca parte a unei reacții normale de apărare împotriva agenților infecțioși, când țesuturile "martor" sunt lezate. În anumite infecții dificil de eradicat, precum tuberculoza și unele afecțiuni virale, la procesul patologic contribuie mai mult răspunsul gazdei decât microbul.

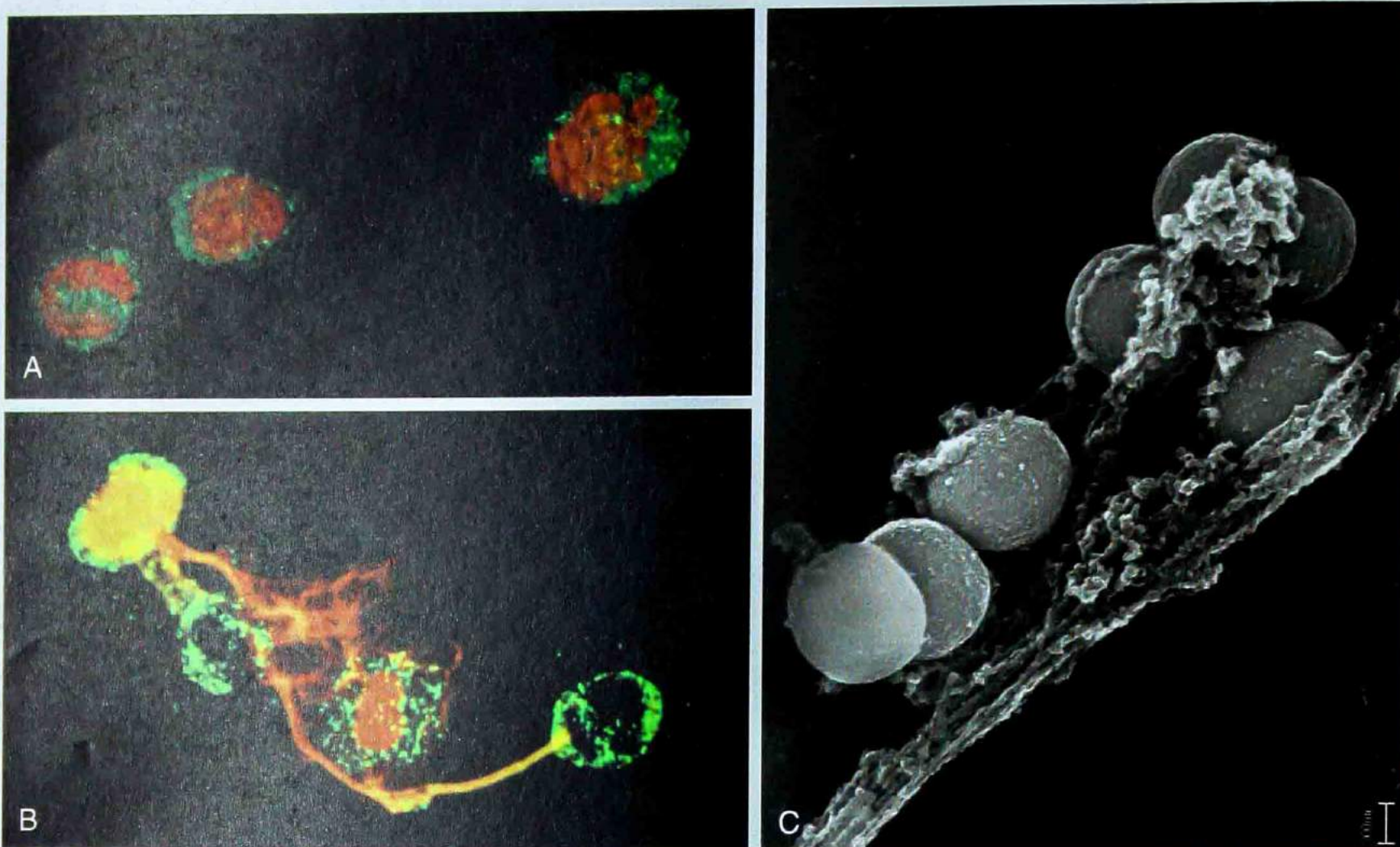


Figura 2-9 Capcane extracelulare ale neutrofilelor (NET). **A**, Neutrofile sănătoase cu nucleii colorați în roșu și citoplasma în verde. **B**, Eliberarea materialului nuclear din neutrofile (se observă că două și-au pierdut nucleii) și formarea de capcane extracelulare. **C**, Imagine de microscopie electronică care evidențiază bacterii (stafilococi) sechestrate în NET.

(Din Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 5:557, 2007, cu permisiunea autorului și editorului.)

- În încercarea de a elimina țesuturile lezate și moarte (e.g. după un infarct miocardic). În prezența unui infarct, inflamația poate prelungi și exacerba consecințele nocive ale ischemiei, mai ales în momentul reperfuziei (Capitolul 1).
- Atunci când răspunsul inflamator este îndreptat împotriva țesuturilor gazdei, cum este cazul în unele boli autoimune, sau când gazda manifestă reacții exagerate la substanțe netoxice din mediul înconjurător, ca în afecțiunile alergice, inclusiv astmul (discutate în Capitolul 4),

În toate aceste situații mecanismele prin care leucocitele produc leziuni ale țesuturilor indemne sunt aceleași ca mecanismele implicate în eliminarea microbilor și a țesuturilor moarte, deoarece odată ce leucocitele sunt activate, mecanismele lor nu fac diferența între agent patogen și gazdă. De fapt, dacă leucocitele acționează inadecvat împotriva țesuturilor gazdei, ele însele devin agenți nocivi principali. Leziunea tisulară cauzată de leucocite stă la baza multor boli acute și cronice întâlnite în patologia umană (Tabelul 2-3).

Leucocitele activate, în special macrofagele, secretă de asemenea numeroase citokine, care continuă să stimuleze procesul inflamator și au efecte sistemice importante, discutate mai jos.

REZUMAT

Mecanismele efectoare ale leucocitelor

- Leucocitele pot elimina microbi și celule moarte prin fagocitoză, urmată de distrugerea acestora în fagolizozomi.
- Distrugerea este cauzată de radicali liberi (SRO, NO), generați în leucocitele activate și în enzimele lizozomale.
- Enzimele și SRO pot fi eliberate în mediul extracelular.
- Mecanismele care au ca scop eliminarea microbilor și a celulelor moarte (rolul fiziologic al inflamației) au și capacitatea de a leza țesuturi indemne (consecințele patologice ale inflamației).

Defecte ale funcției leucocitelor

Deoarece leucocitele joacă un rol central în apărarea gazdei, nu este surprinzător faptul că defecte leucocitare, atât dobândite cât și congenitale, se asociază cu creșterea susceptibilității la infecții, care pot fi recurente și amenințătoare de viață (Tabelul 2-4). Cele mai frecvente cauze ale anomaliilor leucocitare sunt supresia măduvei osoase produsă de tumori, chimioterapie sau radioterapie (care determină leucopenie) și afecțiuni metabolice precum diabetul (care determină disfuncții leucocitare). Aceste boli sunt descrise în alte capitole ale volumului.

Tabelul 2-3 Exemple clinice de leziuni induse de leucocite

Tulburare*	Celule și molecule care produc leziuni tisulare
Acută	
Sindrom de detresă respiratorie acută	Neutrofile
Rejet acut al transplantului	Limfocite; anticorpi și complement
Astm	Eozinofile; anticorpi IgE
Glomerulonefrită	Anticorpi și complement; neutrofile, monocite
Șoc septic	Citokine
Cronică	
Poliartrită reumatoidă	Limfocite, macrofage; anticorpi?
Astm	Eozinofile; anticorpi IgE
Ateroscleroză	Macrofage; limfocite?
Rejet cronic al transplantului	Limfocite, macrofage; citokine
Fibroză pulmonară	Macrofage; fibroblaști

*În tabel sunt prezentate exemple în care răspunsul gazdei joacă un rol important în leziunea tisulară. Unele afecțiuni, precum astmul, se pot manifesta sub forma unei inflamații acute sau a unei afecțiuni cronice cu episoade repetate de exacerbari acute. Aceste afecțiuni și patogeniza lor vor fi discutate detaliat în capitolele corespunzătoare.

IgE, imunoglobulină E

Bolile genetice, deși sunt rare, ilustrează importanța anumitor căi moleculare în cadrul răspunsului inflamator complex. Unele dintre afecțiunile congenitale studiate în detaliu sunt următoarele:

- **Defecte ale adeziunii leucocitelor.** În deficitul de adeziune leucocitară tip 1 (LAD-1), defectul de sinteză a subunității CD18 β a integrinelor leucocitare LFA-1 și Mac-1 determină anomalii ale adeziunii leucocitare la endoteliu și ale migrării transendoteliale, precum și defecte ale fagocitozei și proceselor oxidative. Deficitul de adeziune leucocitară tip 2 (LAD-2) este cauzat de un defect al metabolismului fucozei, care are ca rezultat absența sialil-Lewis X, oligozaharidul de pe suprafața leucocitelor, care se leagă de selectinele de la suprafața endoteliului activat. Manifestările clinice ale LAD-2 sunt similare dar mai puțin severe decât cele ale LAD-1.
- **Defecte ale activității microbicide.** Un exemplu este boala granulomatoasă cronică, o deficiență genetică a uneia dintre componentele enzimei oxidază fagocitară, responsabilă pentru generarea de SRO. La acești pacienți înglobarea bacteriilor nu declanșează activarea mecanismelor de distrugere dependente de oxigen. În încercarea organismului de a controla infecțiile, microbii sunt înconjurați de macrofage activate, care formează "granuloame" (a se vedea ulterior), de unde provine și denumirea bolii, care are tendința de a induce în eroare.
- **Defecte în formarea fagolizozomilor.** Sindromul Chédiak-Higashi este o boală cu transmitere autozomal recesivă, cauzată de anomalii ale transferului intracelular al organitelor, care în final afectează fuziunea lizozomilor cu fagozomii. Este alterată și secreția granulelor secretorii litice de către limfocitele T citotoxice, ceea ce explică imunodeficiența severă tipică pentru această afecțiune.

Tabelul 2-4 Defecte ale funcției leucocitelor

Afecțiune	Defect
Dobândită	
Supresia măduvei osoase: tumori (inclusiv leucemii), radioterapie și chimioterapie	Producere de leucocite
Diabet, boli maligne, sepsis, dializă cronică	Adeziune și chemotactism
Anemie, sepsis, diabet, malnutriție	Fagocitoză și activitate microbicidă
Genetică	
Deficit de adeziune leucocitară tip 1	Adeziune leucocitară defectuoasă cauzată de mutații ale lanțului β al integrinelor CD11/CD18.
Deficit de adeziune leucocitară tip 2	Adeziune leucocitară defectuoasă cauzată de mutații ale fucozil transferazei, necesară sintezei oligozaharidului sialilat (receptor pentru selectine)
Boala granulomatoasă cronică	Scăderea proceselor oxidative
X-linkată	Oxidaza fagocitară (componentă membranară)
Autozomal recesivă	Oxidaza fagocitară (componente citoplasmatică)
Deficit de mieloperoxidază	Activitate microbicidă redusă din cauza defectelor sistemului MPO-H ₂ O ₂
Sindrom Chédiak-Higashi	Hipofuncție leucocitară cauzată de mutații ale proteinei implicate în pasajul prin membrana lizozomală

H₂O₂, peroxid de hidrogen; MPO, mieloperoxidază.

Modificat după Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed., New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

- Cazurile cu mutații ale căilor de semnalizare TLR sunt rare. Defectele congenitale ale componentelor răspunsurilor imune adaptative conduc de asemenea la creșterea susceptibilității la infecții. Acestea sunt descrise în Capitolul 4.
- Mutațiile (cu amplificarea funcției) genelor care codifică unele componente ale inflamazomului, una dintre ele fiind numită *criopirină*, determină apariția unor boli rare, dar grave, numite sindroame febrile periodice asociate criopirinei (CAPS), care se manifestă prin episoade febrile severe și alte semne de inflamație și răspund favorabil la tratamentul cu antagoniști IL-1.

Evoluția inflamației acute

Deși consecințele inflamației acute depind de tipul și severitatea leziunii, de localizare și de țesutul afectat, precum și de capacitatea gazdei de a răspunde la agresiune, inflamația acută evoluează în unul dintre următoarele trei moduri (Fig. 2-10):

- **Remisiune: regenerare și reparare.** Dacă leziunea este limitată sau de scurtă durată, dacă nu a existat distrugere tisulară sau aceasta a fost minimă, și dacă țesutul lezat are capacitate de regenerare, evoluția uzuală este către restabilirea integrității structurale și funcționale normale. Procesul de remisiune începe numai după terminarea răspunsului inflamator acut. Adică după neutralizarea,

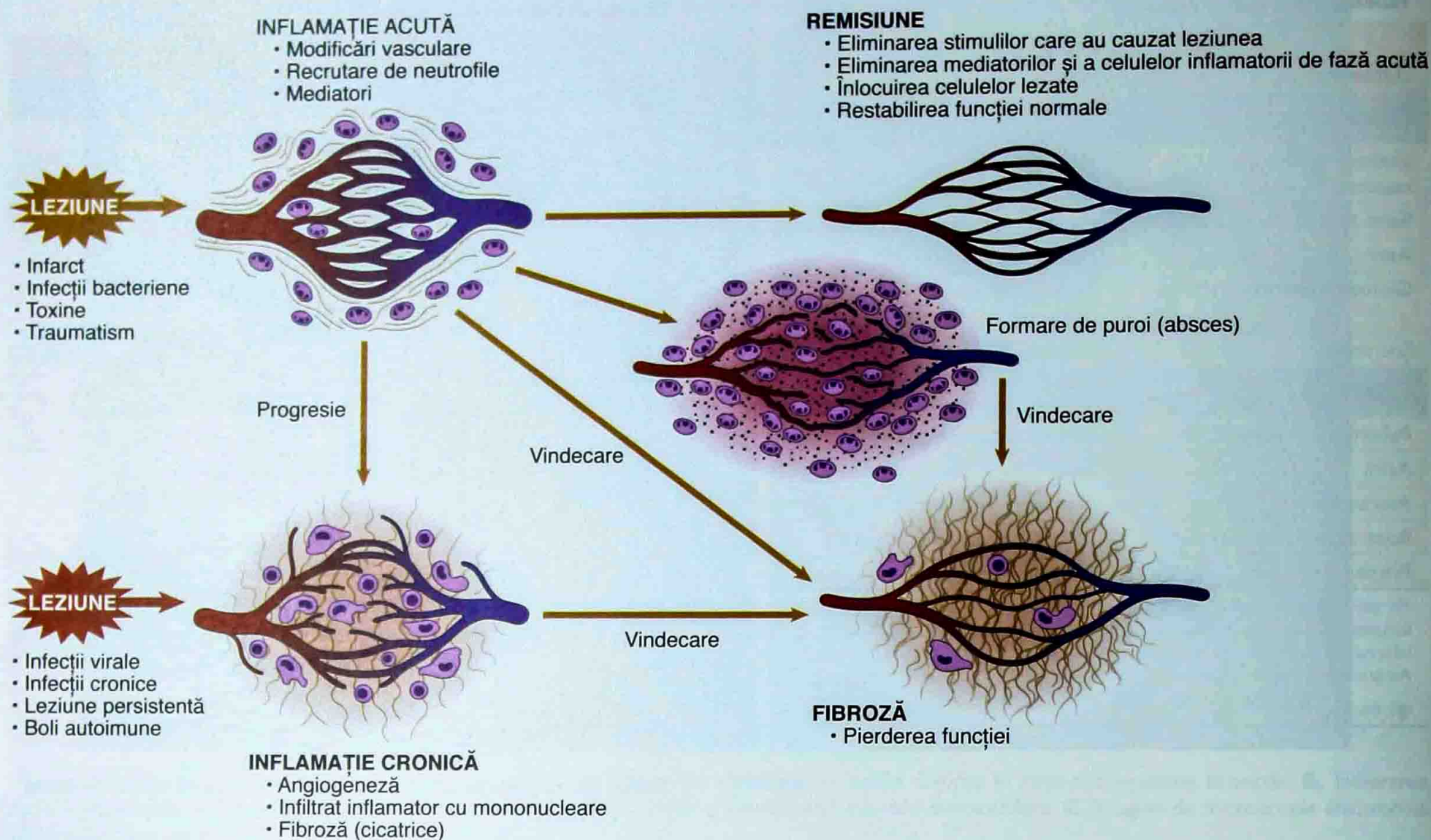


Figura 2-10 Moduri de evoluție a inflamației acute: remisiune, vindecare prin cicatrizare (fibroză) sau inflamație cronică (detalii în text).

descompunerea sau degradarea enzimatică a mediatorilor chimici; normalizarea permeabilității vasculare; și încetarea migrării leucocitelor, asociată cu moartea (prin apoptoză) a neutrofilelor extravazate. Mai mult, leucocitele încep să producă mediatorii care inhibă inflamația și limitează reacția. Detritusurile necrotice, lichidul de edem și celulele inflamatorii sunt îndepărtate de fagocite și prin drenaj limfatic. Leucocitele secretă citokine care inițiază procesul de reparare, în cadrul căruia în țesuturile lezate se formează noi vase de sânge care asigură aportul de substanțe nutritive, factorii de creștere stimulează proliferarea fibroblaștilor și depunere de collagen pentru corectarea defectelor, iar celulele tisulare rămase proliferază pentru a restabili integritatea structurală. Acest proces va fi descris ulterior în acest capitol.

- *Inflamația cronică* poate urma după inflamația acută, dacă agentul patogen nu este îndepărtat, sau poate fi prezentă de la debutul leziunii (e.g. în infecții virale sau răspunsuri imune la autoantigene). În funcție de extinderea leziunii tisulare inițiale și ulterioare, precum și de capacitatea de regenerare a țesutului lezat, inflamația cronică poate fi urmată de restabilirea structurii și funcției normale sau poate fi urmată de fibroză.
- *Cicatrizarea* este un tip de reparare care survine după o distrugere tisulară importantă (cum se întâmplă în abcese, aspect discutat mai târziu), sau când inflamația afectează țesuturi care nu se regenerează și în care țesutul lezat este înlocuit cu țesut conjunctiv. Depunerile masive de țesut conjunctiv în organe în încercarea de vindecare a leziunilor sau ca o consecință a inflamației

cronice determină *fibroză*, proces care poate compromite sever funcția organelor respective.

REZUMAT

Evoluția inflamației acute

- Modificările vasculare din inflamația acută sunt caracterizate prin creșterea fluxului sanguin datorită dilatării patului arteriolar și capilar (eritem și creșterea temperaturii locale).
- Creșterea permeabilității vasculare, ca urmare fie a lărgirii joncțiunilor celulelor interendoteliale ale venulelor, fie a leziunii directe a celulelor endoteliale, cu apariția unui exsudat alcătuit din lichid extravascular bogat în proteine (edem tisular).
- Leucocitele, inițial cu predominanța neutrofilelor, aderă la endoteliu prin intermediul moleculelor de adeziune și apoi părăsesc microvascularizația și migrează la locul leziunii sub acțiunea factorilor chemotactici.
- Urmează fagocitoza, distrugerea și degradarea agenților patogeni.
- Defectele genetice sau dobândite ale funcțiilor leucocitare se asociază cu infecții recurente.
- Inflamația acută poate avea moduri diferite de evoluție: îndepărtarea exsudatului cu restabilirea arhitecturii normale a țesutului (remisiune); tranziția către inflamație cronică; sau distrugerea extinsă a țesuturilor cu apariția fibrozei.

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A INFLAMAȚIEI ACUTE

Reacțiile vasculare și celulare care caracterizează inflamația acută se reflectă în aspectul morfologic al acesteia. Intensitatea răspunsului inflamator, cauza sa specifică și tipul de țesut implicat sunt factori care pot influența morfologia de bază a inflamației acute, care poate prezenta aspecte diferite. Este importantă recunoașterea acestor tipuri morfologice, deoarece ele sunt adesea asociate cu etiologii diferite și cu situații clinice diferite.

MORFOLOGIE

- **Inflamația seroasă** este caracterizată prin acumularea unui lichid apos, relativ sărac în proteine, care în funcție de sediul leziunii derivă fie din plasmă fie din secreția celulelor mezoteliale care tapetează cavitățile peritoneală, pleurală și pericardică. Vezicula cutanată care apare în urma unei arsuri sau a unei infecții virale este un exemplu adecvat pentru acumularea unui lichid seros în epiderm sau imediat sub acesta (Fig. 2-11). Acumularea de lichid într-o cavitate seroasă poartă denumirea de **revărsat**.
- **Inflamația fibrinoasă** este o consecință a unor leziuni mai grave, care produc creșterea permeabilității vasculare astfel încât molecule mari (cum este fibrinogenul) traversează bariera endotelială. Histologic, fibrina acumulată extravascular apare ca o rețea eozinofilă sau uneori ca o masă amorfă (Fig. 2-12). Exsudatul fibrinos este caracteristic pentru inflamațiile țesuturilor care tapetează cavitățile corpului, precum meningele, pericardul sau pleura. Astfel de exsudate pot fi degradate prin fibrinoliză, iar detritusurile acumulate sunt îndepărtate de macrofage, ceea ce conduce la restabilirea structurii normale a țesuturilor (**remisiune**). Totuși, exsudatele masive bogate în fibrină pot să nu fie complet îndepărtate, fiind înlocuite de o masă de fibroblaști și vase de sânge (**organizare**), ceea ce la final duce la cicatrizare, cu consecințe clinice importante. De exemplu, organizarea



Figura 2-11 Inflamație seroasă. Imagine cu obiectiv mic a unei secțiuni transversale printr-o veziculă cutanată, ce arată separarea epidermului de derm printr-o acumulare focală de revărsat seros.

unui exsudat fibrinos pericardic formează țesut cicatricial fibros dens, care creează punți în spațiul pericardic sau îl ocupă și limitează funcția miocardică.

- **Inflamația septică (purulentă) și formarea de abcese.** Acestea se manifestă prin acumularea unei cantități mari de exsudat purulent (puroi) alcătuit din neutrofile, celule necrozate și lichid de edem. Unele microorganisme (precum stafilococii) induc mai frecvent astfel de supurații localizate și din acest motiv sunt denumite și piogene (adică formează puroi). **Abcesele** sunt colecții circumscrie de puroi, care pot fi cauzate de înșămânțarea unui țesut cu microorganisme piogene sau de infecții secundare ale focarelor necrotice. În mod caracteristic, abcesele au o regiune centrală mare, de necroză, în jurul căreia se află un strat de neutrofile integre (Fig. 2-13), cu o zonă înconjurătoare de vase dilatate și de proliferare fibroblastică, ceea ce indică tentativa de reparare. Odată cu trecerea timpului, abcesele pot deveni complet izolate (închistate), iar în final vor fi înlocuite de țesut conjunctiv. Din cauza distrugerii țesutului, formarea unui abces este în mod obișnuit urmată de fibroză.

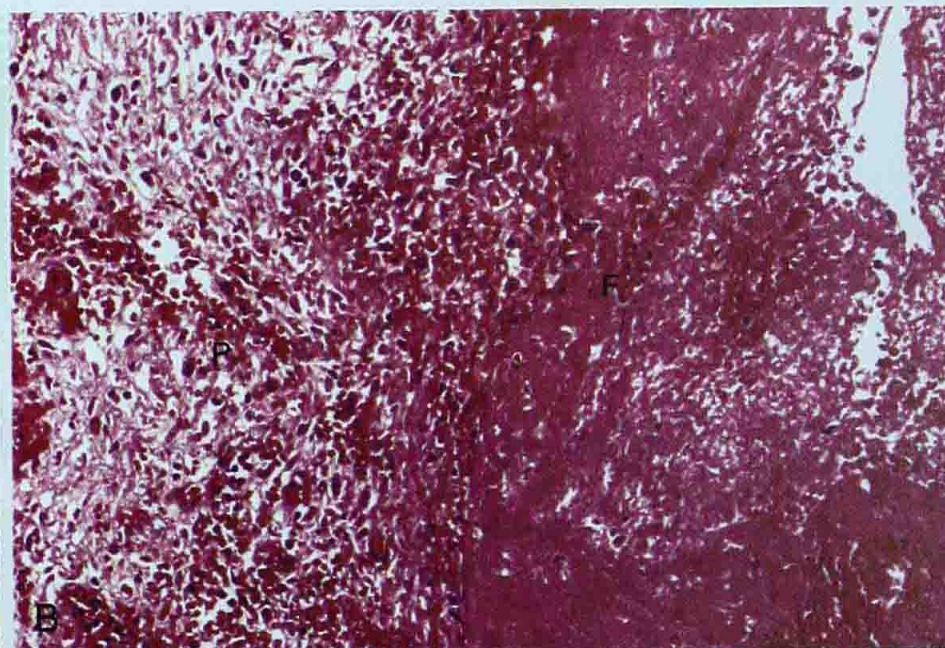


Figura 2-12 Pericardită fibrinoasă. **A**, Depozite de fibrină pe suprafața pericardului. **B**, Exsudat fibrinos reticular, eozinofil (F) care tapetează suprafața pericardului (P).

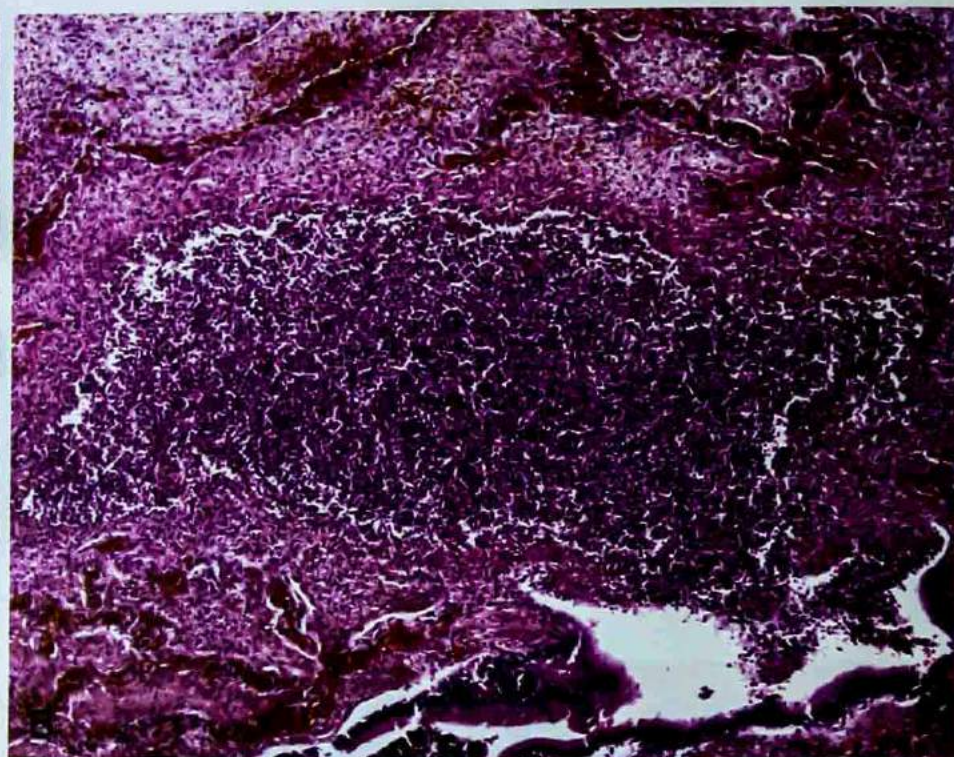


Figura 2-13 Inflamație piogenă cu formare de abcese. **A**, Abcese bacteriene multiple în plămân (săgeți) într-un caz de bronhopneumonie. **B**, Abcesul conține neutrofile și detritusuri celulare și este înconjurat de vase sanguine dilatate.

- Un **ulcer** este un defect local, o excavație a suprafeței unui organ sau țesut, produs de necroza celulelor și depunerea (acumularea) de țesut necrotic și inflamator (Fig. 2-14). Ulcerația se produce numai când necroza tisulară și inflamația rezultantă se află în apropierea suprafeței organului. Ulcerele se întâlnesc cel mai frecvent în (1)

mucoasa cavității bucale, stomacului, intestinului sau tractului uro-genital și (2) în țesuturile subcutanate ale membrelor inferioare la persoanele vârstnice cu tulburări circulatorii care favorizează necroza extinsă a țesuturilor afectate. Exemple clasice de ulcerări sunt ulcerul peptic al stomacului și al duodenului, în care inflamația acută coexistă cu inflamația cronică. În faza acută există un infiltrat masiv cu polimorfonucleare și dilatație vasculară la marginile ulcerăției. Odată cu cronicizarea, marginile și baza ulcerului se cicatrizează, cu acumulare de limfocite, macrofage și plasmocite.



Figura 2-14 Ulcer. **A**, Ulcer duodenal cronic. **B**, Secțiune transversală a unui crater al unui ulcer duodenal cu exsudat inflamator acut la bază (imagine cu obiectiv mic).

MEDIATORII CHIMICI ȘI SUBSTANȚELE REGLATOARE ALE INFLAMAȚIEI

După ce au fost descrise reacțiile celulare și vasculare din inflamația acută și alterările morfologice asociate, în continuare vor fi discutați mediatorii chimici care intervin în aceste evenimente. În timp ce un student grăbit ar putea fi descurajat de lista lungă a mediatorilor (la fel și profesorii!), merită menționat că aceste cunoștințe au contribuit la crearea unui arsenal bogat de medicamente antiinflamatoare, utilizate zilnic de foarte mulți pacienți pretutindeni în lume, și care includ medicamente precum aspirina și acetaminofenul. În acest subcapitol sunt discutate proprietățile generale ale mediatorilor inflamației și evidențiate doar unele dintre moleculele importante. De asemenea sunt abordate și unele dintre mecanismele care limitează și opresc reacțiile inflamatorii.

- Mediatorii pot fi produși local de către celule la locul inflamației, sau pot deriva din precursori circulanți inactivi (sintetizați de obicei de ficat), care sunt activați la sediul inflamației (Fig. 2-15 și Tabelul 2-5). Mediatorii sintetizați de celule sunt depozitați în granule intracelulare, de unde sunt secretați rapid după activarea celulară (e.g. histamina din mastocite) sau sunt sintetizați de novo ca răspuns la un stimul (e.g. prostaglandinele și citokinele produse de leucocite sau de alte celule). Mediatorii derivați din proteine plasmatice (proteine ale

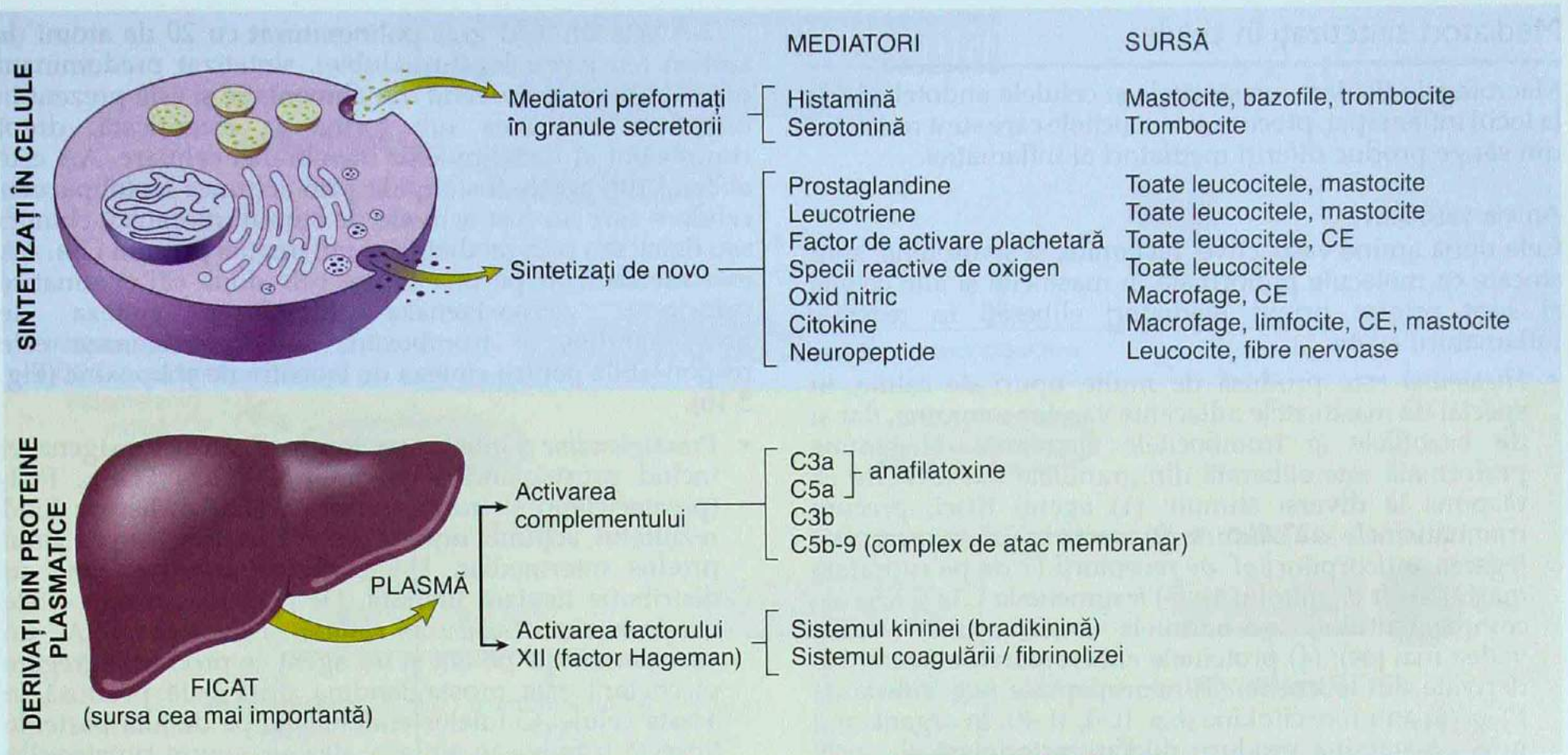


Figura 2-15 Mediatorii inflamației. Sunt prezentați principalii mediatorii sintetizați în celule și derivați din proteinele plasmatice. CE, celule endoteliale.

complementului, kinine) circulă într-o formă inactivă, iar pentru a deveni activi și a-și exercita funcțiile biologice sunt supuși unui clivaj proteolitic.

- Majoritatea mediatorilor acționează prin legarea de receptori specifici de pe suprafața celulelor țintă. Acești mediatorii acționează asupra unuia sau doar a câtorva tipuri de celule, sau pot avea acțiuni diferite, cu efecte diferite, în funcție de tipul de celulă. Alți mediatorii (e.g. proteazele lizozomale, SRO) au activități enzimatică și/sau toxice directe, care nu necesită legarea de receptori specifici.

- Acțiunile majorității mediatorilor sunt foarte bine reglate și au o durată scurtă. Odată ce au fost activați și eliberați din celulă, mediatorii se degradează rapid (e.g. metaboliții acidului arahidonic), sunt inactivați de enzime (e.g. kininaza inactivează bradikinină), sunt eliminați (e.g. antioxidanții neutralizează metaboliții toxici ai oxigenului) sau sunt inhibați (e.g. proteinele reglatoare ale complementului blochează activarea complementului).

Tabelul 2-5 Acțiunile principalilor mediatorii ai inflamației

Mediator	Sursă (surse)	Acțiuni
Sintetizați din celule		
Histamină	Mastocite, bazofile, trombocite	Vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare, activare endotelială
Serotonină	Trombocite	Vasoconstricție
Prostaglandine	Mastocite, leucocite	Vasodilatație, durere, febră
Leucotriene	Mastocite, leucocite	Creșterea permeabilității vasculare, chemotactism, adeziunea leucocitelor și activarea lor
Factorul de activare plachetară	Leucocite, mastocite	Vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare, adeziunea leucocitelor, chemotactism, degranulare, procese oxidative
Specii reactive de oxigen	Leucocite	Distrugerea microbilor, leziune tisulară
Oxid nitric	Endoteliu, macrofage	Relaxarea musculaturii netede vasculare; distrugerea microbilor
Citokine (TNF, IL-1, IL-6)	Macrofage, celule endoteliale, mastocite	Local: activare endotelială (exprimarea moleculelor de adeziune) Sistemic: febră, anomalii metabolice, hipotensiune (șoc)
Chemokine	Leucocite, macrofage activate	Chemotactism, activarea leucocitelor
Derivați din proteine plasmatice		
Complement	Plasmă (sintetizat în ficat)	Chemotactismul și activarea leucocitelor, distrugerea directă a țintei (MAC), vasodilatație (stimularea mastocitelor)
Kinine	Plasmă (sintetizate în ficat)	Creșterea permeabilității vasculare, contracția musculaturii netede, vasodilatație, durere
Proteaze activate în timpul coagulării	Plasmă (sintetizate în ficat)	Activare endotelială, recrutare de leucocite

IL-1, IL-6, interleukină-1 și interleukină-6; MAC – complex de atac membranar; TNF – factor de necroză tumorală

Mediatori sintetizați în celule

Macrofagele tisulare, mastocitele și celulele endoteliale de la locul inflamației, precum și leucocitele care sunt recrutate din sânge produc diferiți mediatorii ai inflamației.

Amine vasoactive

Cele două amine vasoactive, histamina și serotonina, sunt stocate ca molecule preformate în mastocite și alte celule, și sunt printre primii mediatorii eliberați în reacțiile inflamatorii acute.

- **Histamina** este produsă de multe tipuri de celule, în special de mastocitele adiacente vaselor sanguine, dar și de bazofilele și trombocitele circulante. Histamina preformată este eliberată din granulele mastocitelor ca răspuns la diverși stimuli: (1) agenți fizici, precum traumatismele sau căldura; (2) reacții imune care implică legarea anticorpilor IgE de receptorii Fc de pe suprafața mastocitelor (Capitolul 4); (3) fragmentele C3a și C5a ale complementului, așa-numitele anafilatoxine (se va vedea mai jos); (4) proteinele eliberatoare de histamină derivate din leucocite; (5) neuropeptide (e.g. substanța P); și (6) anumite citokine (e.g. IL-1, IL-8). În organismul uman histamina produce dilatare arteriolară și crește rapid permeabilitatea vasculară prin inducerea contracției endoteliale venulare și formarea de spații interendoteliale. La scurt timp după eliberare, histamina este inactivată de enzima histaminază.
- **Serotonina** (5-hidroxitriptamina) este un mediator vasoactiv preformat aflat în granulele trombocitelor și care este eliberat în timpul agregării plachetare (Capitolul 3). Ea induce vasoconstricție în timpul coagulării. Acest mediator, produs în principal în neuroni și în celulele enterocromafine, este un neurotransmițător și reglează motilitatea intestinală.

Metaboliții acidului arahidonic: prostaglandine, leucotriene și lipoxine

Prođuși derivați din metabolismul acidului arahidonic (AA) influențează mai multe procese biologice, inclusiv inflamația și hemostaza. Metaboliții AA, numiți și *eicosanoizi* (datorită faptului că derivă din acizi grași cu 20 de atomi de carbon – în limba greacă *eicos*, "douăzeci"), pot media fiecare etapă a procesului inflamator (Tabelul 2-6); sinteza lor este accelerată la locul inflamației, iar agenții care inhibă sinteza acestor metaboliți reduc și inflamația. Leucocitele, mastocitele, celulele endoteliale și trombocitele reprezintă sursele principale de metaboliți ai AA în inflamație. Acești mediatorii derivați din AA acționează local acolo unde sunt generați și apoi se degradează spontan sau sunt distruși enzimatic.

Tabelul 2-6 Principalele acțiuni în inflamație ale metaboliților acidului arahidonic (eicosanoizi)

Acțiune	Eicosanoid
Vasodilatație	Prostaglandine PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricție	Tromboxan A ₂ , leucotriene C ₄ , D ₄ , E ₄
Creșterea permeabilității vasculare	Leucotriene C ₄ , D ₄ , E ₄
Chemotactism, adeziunea leucocitelor	Leucotriena B ₄ , HETE

HETE, acid hidroxi-eicosatetraenoic.

AA este un acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon (cu patru legături duble), sintetizat predominant din acid linoleic provenit din alimentație și este prezent în organism mai ales sub forma sa esterificată, drept component al fosfolipidelor membranei celulare. AA este eliberat din aceste fosfolipide prin acțiunea fosfolipazelor celulare care au fost activate de stimuli mecanici, chimici sau fizici, sau prin mediatorii ai inflamației precum C5a. AA este metabolizat pe una dintre cele două căi enzimatiche principale: ciclooxigenaza stimulează sinteza de prostaglandine și tromboxani, iar lipooxigenaza este responsabilă pentru sinteza de leucotriene și lipoxine (Fig. 2-16).

- **Prostaglandine și tromboxani.** Prođuși cǎii ciclooxigenazei includ prostaglandina E₂ (PGE₂), PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) și tromboxanul A₂ (TXA₂), fiecare fiind rezultatul acțiunii unei enzime specifice asupra unui produs intermediar. Unele dintre aceste enzime au distribuție tisulară limitată. De exemplu, trombocitele conțin enzima *tromboxan sintază*, și de aceea TXA₂, un vasoconstrictor potent și un agent ce produce agregare plachetară este prostaglandina principală produsă în aceste celule. Celulelor endoteliale, pe de altă parte, le lipsește tromboxan sintaza, dar ele conțin prostaciclina sintază, care este responsabilă pentru sinteza PGI₂, un vasodilatator și inhibitor potent al agregării plachetare. Rolurile opuse ale TXA₂ și PGI₂ în hemostază sunt discutate în Capitolul 3. PGD₂ este metabolitul cel mai important al cǎii ciclooxigenazei în mastocite; împreună cu PGE₂ și PGF_{2α} (care au distribuția cea mai largă), produce vasodilatație și stimulează formarea de edeme. Prostaglandinele contribuie de asemenea la durerea și febra din inflamație; PGE₂ cresc sensibilitatea la durere la diverși alți stimuli și interacționează cu citokine, cu apariția febrei.
- **Leucotriene.** Leucotrienele sunt sintetizate sub acțiunea 5-lipooxigenazei, cea mai importantă enzimă din neutrofile care metabolizează AA. Sinteza leucotrienelor are loc în mai multe etape (Fig. 2-16). Prima etapă este generarea leucotrienei A₄ (LTA₄), care la rândul ei va produce LTB₄ sau LTC₄. LTB₄ este sintetizată de neutrofile și unele macrofage și este un agent chemotactic puternic pentru neutrofile. LTC₄ și metaboliții săi (LTD₄ și LTE₄) sunt produși în principal în mastocite și produc bronhoconstricție și creșterea permeabilității vasculare.
- **Lipoxine.** După pătrunderea leucocitelor în țesuturi, are loc modificarea metabolismului AA, astfel încât leucotrienele sunt înlocuite treptat cu mediatorii antiinflamatori numiți lipoxine, care inhibă chemotactismul neutrofilelor și adeziunea la endoteliu, acționând ca antagoniști endogeni ai leucotrienelor. Trombocitele activate și aderente de leucocite reprezintă de asemenea surse importante de lipoxine. Trombocitele singure nu pot sintetiza lipoxinele A₄ și B₄ (LXA₄ și LXB₄), dar pot forma acești mediatorii dintr-un intermediar derivat din neutrofilele adiacente, printr-o cale de biosinteză transcelulară. Prin acest mecanism, prođuși de metabolism ai AA pot trece de la un tip de celulă la altul.

Medicamente antiinflamatoare care blochează sinteza de prostaglandine. Rolul central al eicosanoizilor în inflamație este dovedit de utilitatea clinică a agenților care blochează sinteza eicosanoizilor. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), precum aspirina și ibuprofenul, inhibă activitatea ciclooxigenazei și astfel blochează sinteza prostaglandinelor (de unde și eficacitatea în tratarea durerii și febrei). Există

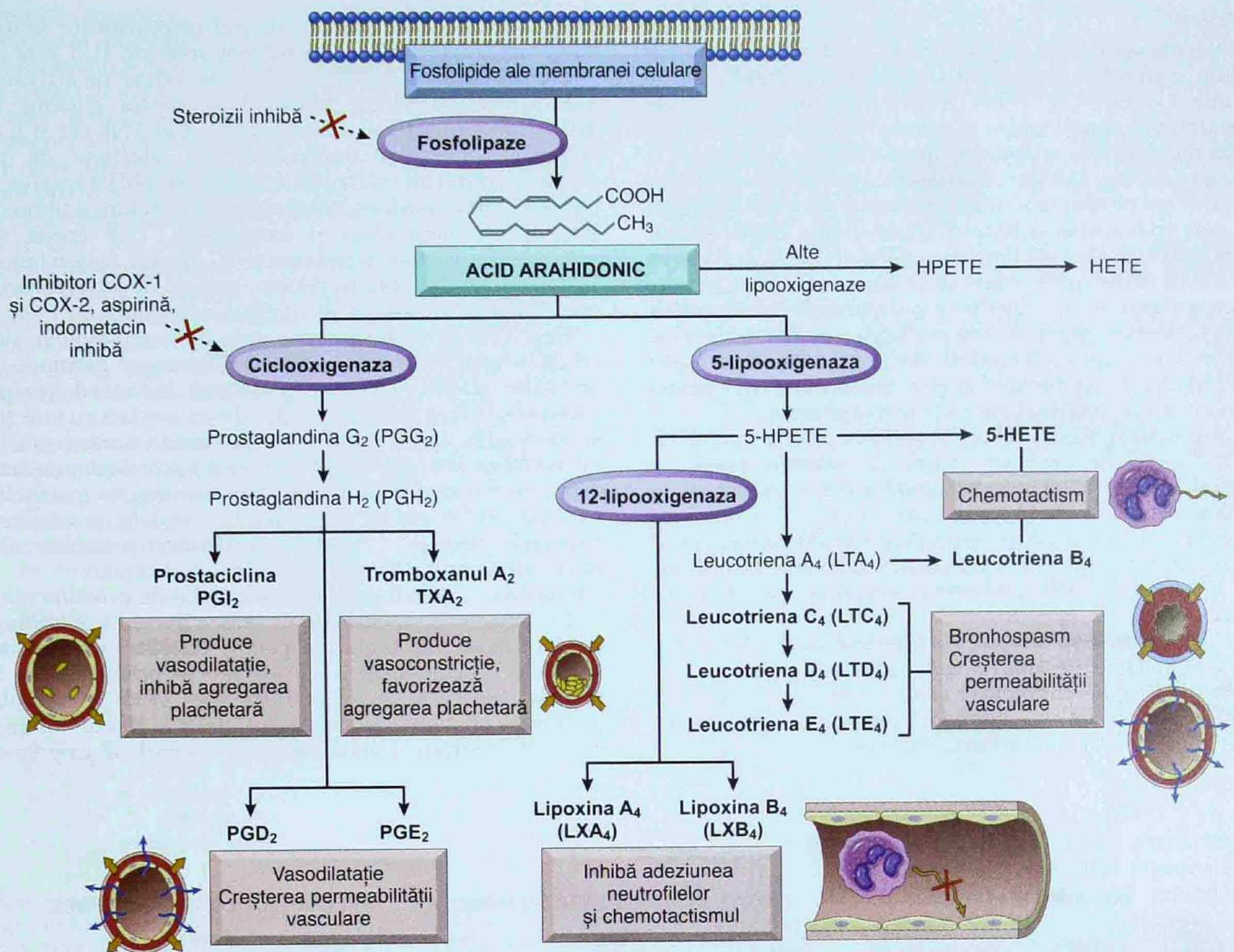


Figura 2-16 Producerea de metaboliți ai acidului arahidonic (AA) și rolurile lor în inflamație. Inhibiția enzimelor prin administrarea medicamentelor blochează căile principale de metabolizare a AA (marcate cu un X roșu). COX-1, COX-2, ciclooxygenazele 1 și 2; HETE, acid hidroxicicosatetraenoic; HPETE, acid hidroxieicosatetraenoic.

două forme ale ciclooxygenazei, COX-1 și COX-2. COX-1 este sintetizată ca răspuns la stimuli inflamatori și este exprimată constituțional în majoritatea țesuturilor, unde stimulează producția de prostaglandine cu funcție homeostatică (e.g. echilibrul hidro-electrolitic la nivelul rinichilor, citoprotecția la nivelul tractului gastrointestinal). Spre deosebire de COX-1, sinteza COX-2 este indusă de stimuli inflamatori, dar această enzimă este absentă din majoritatea țesuturilor normale. Din acest motiv au fost creați inhibitori ai COX-2, în speranța că aceștia vor inhiba inflamația nocivă, dar nu vor bloca efectele protectoare ale prostaglandinelor produse constituțional. Totuși, aceste diferențe între rolurile celor două ciclooxygenaze nu sunt absolute. Mai mult, inhibitorii COX-2 pot crește riscul tulburărilor cardiovasculare și cerebrovasculare, probabil deoarece afectează producerea în celulele endoteliale a prostaciclinei (PGI₂), un inhibitor al agregării plachetare, dar nu influențează producția trombocitară mediată de COX-1 a TXA₂, un mediator al agregării plachetare. Glucocorticoizii, care sunt agenți antiinflamatori potenți, acționează în parte prin inhibarea activității fosfolipazei A₂ și implicit a eliberării AA din lipidele membranare.

Factorul de activare plachetară

Denumit astfel datorită capacității sale de a determina agregarea și degranularea plachetelor, factorul de activare plachetară (PAF, engl. platelet activating factor) este un alt mediator derivat din fosfolipide cu un spectru larg de efecte antiinflamatoare. PAF este eter de acetil-glicerol-fosfocolină; este sintetizat din fosfolipidele membranare ale neutrofilelor, monocitelor, bazofilelor, celulelor endoteliale și trombocitelor (și ale altor celule) sub acțiunea fosfolipazei A₂. PAF acționează direct asupra celulelor țintă prin efectele unui receptor specific cuplat cu proteina G. Pe lângă stimularea trombocitelor, PAF produce bronhoconstricție și este de 100 până la 1000 de ori mai potent decât histamina în inducerea vasodilatației și creșterii permeabilității vasculare. Stimulează de asemenea sinteza altor mediatori, precum eicosanoizii și citokinele, din trombocite și din alte celule. Astfel, PAF poate declanșa multe dintre reacțiile din inflamație, precum creșterea adeziunii leucocitare, chemotactismul, degranularea leucocitelor și procesele oxidative celulare.

Citokine

Citokinele sunt produși polipeptidici sintetizați în diverse celule, și au rol de mediatorii în inflamație și în răspunsurile imune (Capitolul 4). Unele citokine sunt implicate în cele mai timpurii reacții imune și inflamatorii la stimuli nocivi, și în răspunsurile adaptative imune tardive (specifice) la microbi. Alte citokine stimulează precursorii măduvei osoase care produc mai multe leucocite pentru a le înlocui pe cele consumate în timpul inflamației și răspunsurilor imune. Citokinele caracterizate molecular poartă denumirea de interleukine (prescurtate IL și numerotate), cu referire la capacitatea lor de a media comunicarea dintre leucocite. Totuși, nomenclatura nu este perfectă – multe interleukine acționează asupra altor celule decât leucocitele, și multe citokine care acționează asupra leucocitelor nu poartă denumirea de interleukine, din motive istorice.

În inflamația acută cele mai importante citokine sunt TNF, IL-1, IL-6 și un grup de citokine chemotactice, numite și chemokine. Alte citokine care joacă un rol important în inflamație includ interferonul γ (IFN- γ) și IL-12. O citokină numită IL-17, produsă de limfocitele T și alte celule, deține un rol important în recrutarea neutrofililor și este implicată în apărarea gazdei împotriva infecțiilor și în bolile inflamatorii.

Factorul de necroză tumorală și interleukina-1. TNF și IL-1 sunt sintetizate de macrofagele activate, precum și de mastocite, celule endoteliale și alte tipuri de celule (Fig. 2-17). Secreția lor este stimulată de produși microbieni, precum endotoxina bacteriană, complexe imune și produși

ai limfocitelor T generați în timpul răspunsurilor imune adaptative. Așa cum s-a menționat anterior, IL-1 este de asemenea citokina a cărei sinteză este indusă de activarea inflamazomului. Rolul principal al acestor citokine în inflamație este activarea endotelială. Atât TNF cât și IL-1 stimulează expresia moleculelor de adeziune de pe suprafața celulelor endoteliale, ceea ce amplifică legarea și recrutarea leucocitelor și crește sinteza de citokine adiționale (în special chemokine) și eicosanoizi. TNF crește de asemenea condițiile trombogene la nivelul endoteliului. IL-1 activează fibroblaștii tisulari, urmată de intensificarea proliferării și producerii de matrice extracelulară.

Deși TNF și IL-1 sunt secretate de macrofage și alte celule la locul inflamației, acești mediatorii pot pătrunde în circulație și pot acționa la distanță inducând reacția sistemică de fază acută, care este adesea asociată cu infecția și afecțiunile inflamatorii. Componentele acestei reacții includ febra, letargia, sinteza hepatică a proteinelor de fază acută (cașexie), eliberarea de neutrofile în circulație și scăderea tensiunii arteriale. Aceste manifestări sistemice ale inflamației vor fi descrise ulterior în acest capitol.

Chemokine. Chemokinele sunt o familie de proteine mici (8-10 kDa), înrudite structural, care acționează în primul rând ca factori chemotactici pentru diferite subseturi de leucocite. Chemokinele au două funcții principale: de a recruta leucocitele la locul inflamației, și de a controla distribuția anatomică normală a celulelor în țesutul limfoid și în alte țesuturi. Combinațiile de chemokine care sunt

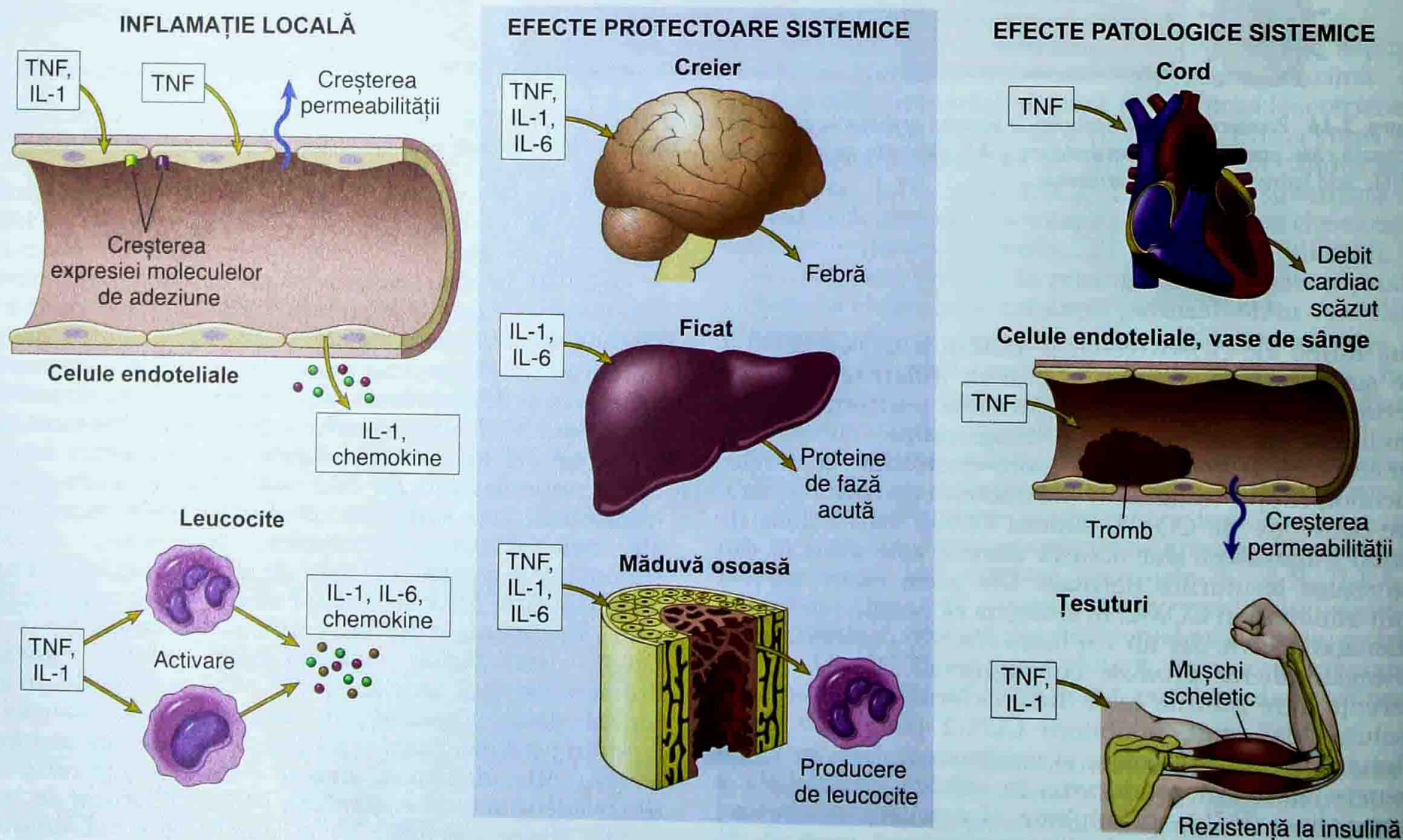


Figura 2-17 Rolurile citokinelor în inflamația acută. Citokinele TNF, IL-1 și IL-6 sunt mediatorii importanți ai recrutării leucocitelor în reacțiile inflamatorii locale, dar dețin roluri importante și în reacțiile inflamatorii sistemice.

produse tranzitor ca răspuns la stimulii inflamatori recrutează populații specifice de celule (e.g. neutrofile, limfocite sau eozinofile) la sediul inflamației. Chemokinele au și efect de activare a leucocitelor; una dintre consecințele acestei activări, așa cum s-a menționat anterior, este creșterea afinității integrinelor leucocitare pentru liganzii lor de pe suprafața celulelor endoteliale. Unele chemokine sunt produse constituțional în țesuturi și sunt responsabile pentru segregarea anatomică a diverselor populații celulare în țesuturi (e.g. segregarea limfocitelor T și B în regiuni diferite ale ganglionilor limfatici și ale splinei). Chemokinele își îndeplinesc activitățile prin legarea de receptori specifici cuplați cu proteina G de pe celulele țintă; doi dintre acești receptori pentru chemokine (numiți CXCR4 și CCR5) sunt coreceptori importanți pentru legarea și pătrunderea virusului imunodeficienței umane în limfocite (Capitolul 4).

Chemokinele sunt clasificate în patru grupuri pe baza aranjamentului grupărilor de cisteină păstrate. Cele două grupuri principale sunt chemokinele CXC și CC:

- *Chemokinele CXC* prezintă un aminoacid care separă cisteinele păstrate și acționează în principal asupra neutrofilelor. IL-8 este tipică pentru acest grup; ea este produsă de macrofagele activate, celulele endoteliale, mastocite și fibroblaști, în principal ca răspuns la producția microbieni și la alte citokine ca IL-1 și TNF.
- *Chemokinele CC* au resturi cisteinice adiacente și includ: proteina chemotactică monocitară-1 (MCP-1) și proteina inflamatorie a macrofagelor-1 α (MIP-1 α) (ambele sunt factori chemotactici predominant pentru monocite), RANTES (reglată la activare, exprimată pe celulele T normale și secretată) (factor chemotactic pentru celulele T CD4+ cu memorie și pentru monocite) și eotaxina (factor chemotactic pentru eozinofile).

Specii reactive de oxigen

Speciile reactive de oxigen (SRO) sunt sintetizate pe calea NADPH oxidazei (oxidază fagocitară) și sunt eliberate din neutrofilele și macrofagele activate de microbi, complexe imune, citokine și diverși alți stimuli inflamatori. Sinteza și reglarea acestor radicali liberi derivați din oxigen au fost descrise în Capitolul 1, în contextul lezării celulare, și anterior în acest capitol, în cadrul discuției privind activarea leucocitelor. SRO se formează în lizozomi și acționează pentru a distruge microbii fagocitați și celulele necrozate. Când sunt secretate în cantități reduse, SRO pot crește exprimarea chemokinelor, citokinelor și moleculelor de adeziune, amplificând astfel cascada mediatorilor inflamației. În cantități mai mari, acești mediatori pot produce leziuni tisulare prin mai multe mecanisme: (1) leziune endotelială, cu tromboză și creșterea permeabilității; (2) activarea proteazei și inactivarea antiproteazei, cu creșterea netă a degradării matricei extracelulare; și (3) lezarea directă a altor tipuri celulare (e.g. celule tumorale, eritrocite, celule parenchimatoase). Din fericire, în țesuturi și în sânge există mecanisme protectoare antioxidante (e.g. mediate de catalază, superoxid dismutază și glutatión) care reduc toxicitatea metaboliților oxigenului (Capitolul 1).

Oxidul nitric

Oxidul nitric (NO) este un radical liber sub formă de gaz, cu durată de viață scurtă, solubil, produs de numeroase tipuri de celule, capabil să medieze mai multe funcții. În sistemul nervos central NO reglează eliberarea

neurotransmițătorilor, dar și fluxul sanguin. În macrofage acționează ca agent citotoxic pentru a distruge microbii și celulele tumorale. Atunci când este sintetizat de celulele endoteliale, NO relaxează musculatura netedă vasculară și produce vasodilatație.

NO este sintetizat de novo din L-arginină, oxigen molecular și NADPH sub acțiunea enzimei sintaza oxidului nitric (NOS). Există trei izoforme ale acestei enzime, cu distribuție diferită în țesuturi.

- Tipul I, NOS neuronală (nNOS) este exprimată constituțional în neuroni și nu joacă un rol important în inflamație.
- Tipul II, NOS inductibilă (iNOS), a cărei sinteză este indusă în macrofage și celulele endoteliale de diverse citokine și mediatorii ai inflamației, dintre care cei mai importanți sunt IL-1, TNF și IFN- γ , și de endotoxina bacteriană, și este responsabilă pentru sinteza de NO în reacțiile inflamatorii. Forma inductibilă este de asemenea prezentă în multe alte tipuri de celule, printre care hepatocitele, celulele miocardice și celulele epitelului respirator.
- Tipul III, NOS endotelială (eNOS), este sintetizată constituțional în mod principal (dar nu exclusiv) în endoteliu.

Una dintre funcțiile importante ale NO este de agent microbicid (citotoxic) în macrofagele activate. NO deține și alte roluri în inflamație, care includ: vasodilatația, antagonizarea tuturor etapelor activării plachetare (adeziune, agregare și degranulare) și reducerea recrutării leucocitelor la sediile inflamației.

Enzimele lizozomale leucocitare

Granulele lizozomale ale neutrofilelor și monocitelor conțin numeroase enzime care distrug substanțele fagocitate și pot produce leziuni tisulare. Conținutul granulelor lizozomale poate fi eliberat din leucocitele activate, așa cum a fost descris anterior. Proteazele acide sunt în general active doar în mediul cu pH scăzut al fagolizozomilor, în timp ce proteazele neutre, inclusiv elastaza, collagenaza și catepsina, sunt active extracelular și produc leziuni tisulare prin degradarea elastinei, a collagenului, a membranei bazale și a altor proteine matriceale. Proteazele neutre pot cliva și proteinele C3 și C5 ale complementului în mod direct, cu generarea mediatorilor vasoactivi C3a și C5a, și pot genera peptide asemănătoare bradikininei din kininogen.

Efectele potențial distructive ale enzimelor lizozomale sunt limitate de antiproteazele prezente în plasmă și în lichidele tisulare. Acestea includ α_1 -antitripsina, inhibitorul principal al elastazei neutrofile, și α_2 -macroglobulina. Deficiențele acestor inhibitori se pot asocia cu activarea susținută a proteazelor leucocitare, urmată de apariția leziunilor tisulare la locul acumulării leucocitelor. De exemplu, deficitul de α_1 -antitripsină în plămân poate cauza un emfizem panacinar sever (Capitolul 12).

Neuropeptidele

La fel ca aminele vasoactive, neuropeptidele pot iniția răspunsuri inflamatorii; sunt proteine mici, un exemplu fiind substanța P, care transmit semnale nociceptive, reglează tonusul vascular și modulează permeabilitatea vasculară. Fibrele nervoase care secretă neuropeptide se găsesc mai ales în plămâni și în tractul gastrointestinal.

REZUMAT

Mediatori inflamației sintetizați în celule

- Amine vasoactive – histamină, serotonină: efectele lor principale sunt vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare.
- Metaboliții acidului arahidonic – prostaglandine și leucotriene: există sub mai multe forme, care sunt implicate în reacții vasculare, în chemotactismul leucocitar și în alte reacții inflamatorii; sunt antagonizați de lipoxine.
- Citokine: aceste proteine, sintetizate de numeroase tipuri de celule, acționează de obicei la distanță scurtă; ele mediază diverse efecte, în special în recrutarea și migrarea leucocitelor; citokinele cele mai importante în inflamația acută sunt: TNF, IL-1, IL-6 și chemokinele.
- SRO: acțiunile lor includ distrugerea microbilor și lezarea țesuturilor.
- NO: are ca efecte vasodilatația și distrugerea microbilor.
- Enzime lizozomale: printre acțiuni se numără distrugerea microbilor și lezarea țesuturilor.

Mediatorii derivați din proteine plasmatice

Proteinele circulante ale celor trei sisteme interconectate – complementul, sistemul kininei și sistemul de coagulare – sunt implicate în mai multe etape ale reacției inflamatorii.

Complementul

Sistemul complementului este alcătuit din proteine plasmatice care joacă un rol important în apărarea gazdei (imunitate)

și în inflamație. La activare, diferite proteine ale complementului acoperă (opsonizează) particule străine, precum microbii, cu scopul fagocitării și distrugerii acestora, și contribuie la răspunsul inflamator prin creșterea permeabilității vasculare și a chemotactismului leucocitelor. Activarea complementului generează un complex de atac al membranei (MAC) cu aspect de por, care produce găuri în membranele microbilor. În cele ce urmează este sumarizat rolul sistemului complementului în inflamație.

- Componentele complementului, numerotate de la C1 la C9, sunt prezente în plasmă în forme inactive; multe dintre ele sunt activate prin proteoliză, pentru ca apoi să-și exercite propria activitate proteolitică, declanșând astfel o cascadă enzimatică.
- Etapa critică în generarea produșilor biologici activi ai complementului este activarea celui de-al treilea component, C3 (Fig. 2-18). Clivarea C3 se produce pe trei căi: (1) *calea clasică*, declanșată de fixarea primului component al complementului, C1, pe complexe antigen-anticorp; (2) *calea alternativă*, declanșată de polizaharide bacteriene (e.g. endotoxină) și de alte componente ale peretelui celulei microbiene, și care implică un set distinct de proteine plasmatice, care includ properdina și factorii B și D; și (3) *calea lectinei*, în care o lectină plasmatică se leagă de resturile de manoză de pe suprafața microbilor și activează un component timpuriu al căii clasice (dar în absența anticorpilor).
- Toate cele trei căi conduc la formarea unei convertaze C3, care clivează C3 în C3a și C3b. C3b se acumulează pe celulă sau la suprafața microbilor unde a fost activat complementul și apoi se leagă de complexul convertazei C3 pentru a forma convertaza C5; acest complex clivează C5 cu formarea C5a și C5b și inițiază reacțiile finale prin care se formează componentele de la C6 la C9.

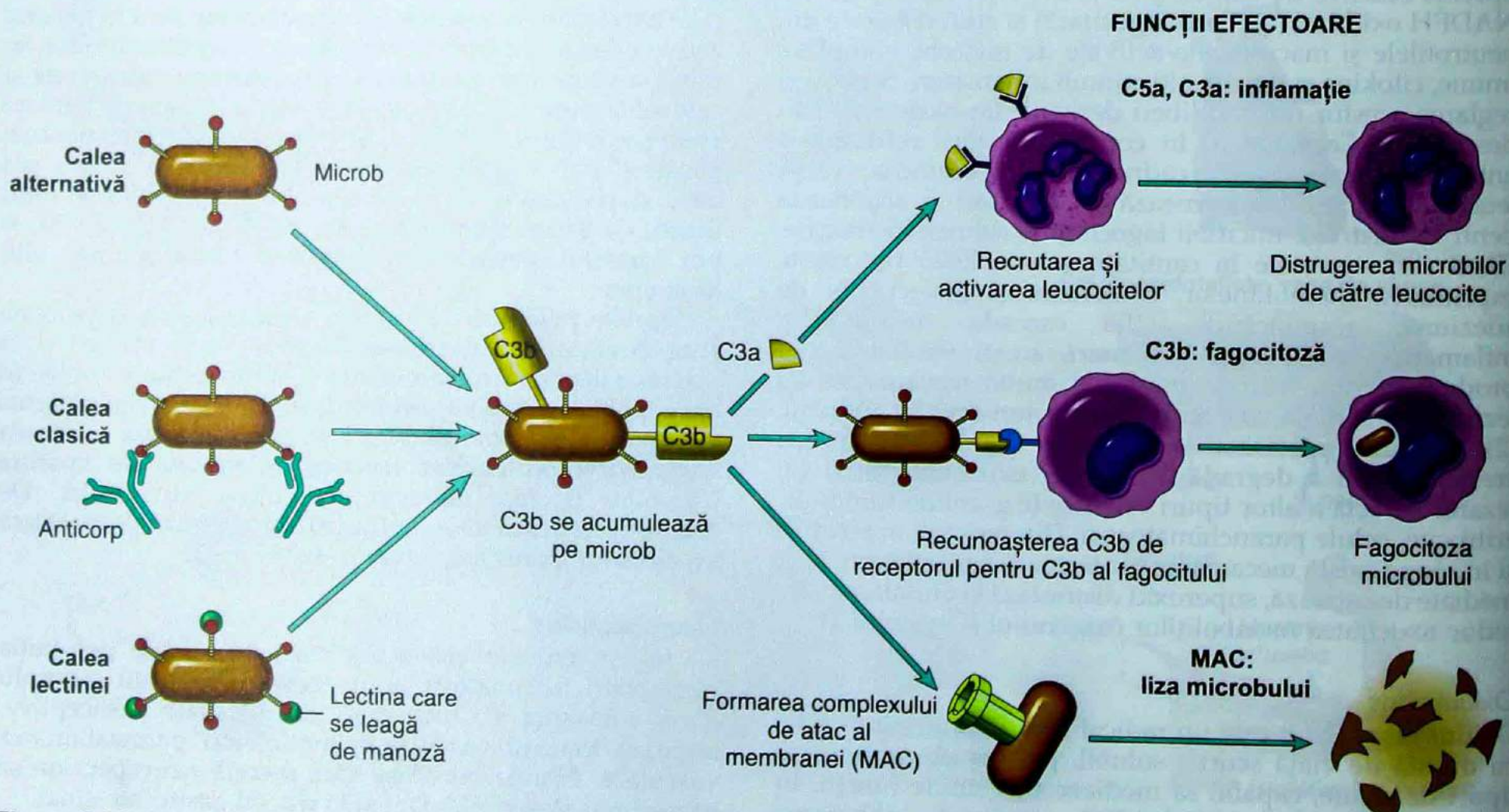


Figura 2-18 Activarea și funcțiile sistemului complementului. Activarea complementului pe diferite căi conduce la clivarea C3. Funcțiile sistemului complementului sunt mediate de produșii de scindare ai C3 și ai altor proteine ale complementului și de către complexul de atac al membranei (MAC).

Factorii derivați din complement care sunt produși pe aceste căi contribuie la mai multe fenomene prezente în inflamația acută:

- **Efecte vasculare.** C3a și C5a cresc permeabilitatea vasculară și produc vasodilatație prin stimularea eliberării de histamină din mastocite. Acești produși ai complementului poartă și numele de anafilatoxine, deoarece acțiunile lor le mimează pe cele ale mastocitelor, care sunt principalii efectori celulari ai reacției alergice severe numită anafilaxie (Capitolul 4). C5a activează și calea lipooxigenazei în metabolizarea acidului arahidonic din neutrofile și macrofage, ceea ce determină eliberarea și mai multor mediatorii ai inflamației.
- **Activarea, adeziunea și chemotactismul leucocitelor.** C5a, și într-o măsură mai mică C3a și C4a, activează leucocitele și cresc adeziunea la endoteliu, fiind un agent chemotactic potent pentru neutrofile, monocite, eozinofile și bazofile.
- **Fagocitoza.** Atunci când se fixează pe suprafața microbilor, C3b și produsul său proteolitic inactiv iC3b acționează ca opsonine, adică amplifică fagocitoza efectuată de neutrofile și macrofage, care exprimă receptori pentru acești produși ai complementului.
- **MAC,** care este format din copii multiple ale componentului final C9, distruge unele bacterii (în special *Neisseria* care are perete subțire), prin crearea de pori care distrug echilibrul osmotic.

Activarea complementului este controlată riguros de proteinele reglatoare asociate celulelor și circulante. Prezența acestor inhibitori în membranele celulelor gazdă protejează celulele indemne de leziuni în timpul reacțiilor de apărare împotriva microbilor. Deficiențele congenitale ale acestor proteine reglatoare conduc la activarea spontană a complementului:

- O proteină numită *inhibitor C1* blochează activarea C1, iar deficitul congenital al inhibitorului C1 determină o afecțiune numită angioedem ereditar, în care sinteza excesivă de kinine secundară activării complementului conduce la formarea de edeme în numeroase țesuturi, inclusiv în laringe.
- O altă proteină, numită *factor de accelerare a degradării (DAF)* limitează în mod normal sinteza convertazelor C3 și C5. În boala numită *hemoglobinurie paroxistică nocturnă* există un defect dobândit al DAF, care conduce la liza mediata de complement a eritrocitelor (care sunt mai sensibile la liză decât toate celulele nucleate) (Capitolul 11).
- **Factorul H** este o proteină plasmatică, care de asemenea limitează sinteza convertazei. Deficiența de factor H este asociată cu o afecțiune renală numită *sindrom hemolitic uremic* (Capitolul 13), precum și cu permeabilitate vasculară spontană în *degenerescența maculară* a globului ocular.

Chiar și în prezența proteinelor reglatoare, activarea inadecvată sau excesivă a complementului (e.g. în afecțiuni mediate de anticorpi) poate depăși mecanismele reglatoare; acesta este motivul pentru care activarea complementului determină leziuni tisulare severe într-un număr mare de boli imune (Capitolul 4).

Sistemul coagulării și sistemul kininei

Unele dintre moleculele activate în timpul coagulării sângelui sunt capabile de a declanșa reacții multiple ale răspunsului inflamator. **Factorul Hageman** (cunoscut și ca **factorul XII al cascadei intrinseci a coagulării**) (Fig. 2-19) este o proteină sintetizată în ficat, care circulă într-o formă inactivă până când intră în contact cu colagenul, membrana bazală sau trombocite activate (e.g. la locul unei leziuni

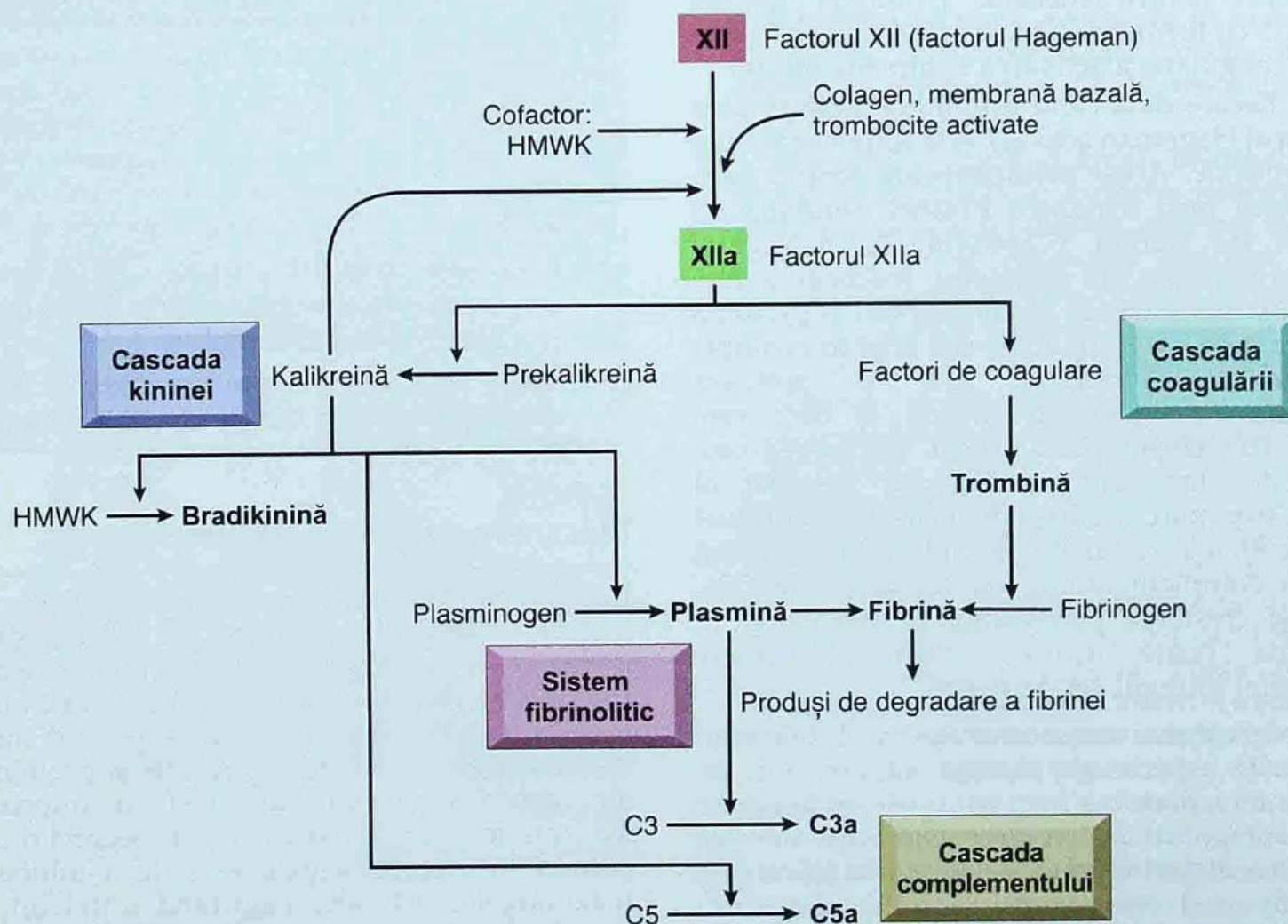


Figura 2-19 Interrelațiile dintre cele patru sisteme ale mediatorilor plasmatici, declanșate de activarea factorului XII (Factorul Hageman). A se vedea textul pentru detalii.

endoteliale). Factorul Hageman activat (factorul XIIa) inițiază patru sisteme care contribuie la răspunsul inflamator: (1) sistemul kininei, cu producere de kinine vasoactive; (2) sistemul de coagulare, care induce activarea trombinei, a fibrinopeptidelor și a factorului X, toate având proprietăți inflamatorii; (3) sistemul fibrinolitic, care produce plasmină și inactivează trombina și (4) sistemul complementului, cu producerea de anafilatoxine C3a și C5a. Acestea sunt descrise mai jos.

- Activarea sistemului kininei conduce în final la sinteza de *bradikinină* din precursorul său circulant, kininogenul cu greutate moleculară mare (HMWK) (Fig. 2-19). Similar histaminei, bradikinină determină creșterea permeabilității vasculare, dilatare arteriolară și contracția musculaturii netede a bronhiilor. Produce durere atunci când este injectată cutanat. Acțiunile bradikininei sunt de durată scurtă, deoarece bradikinină este rapid degradată de kinazele prezente în plasmă și țesuturi. De menționat este faptul că un intermediar al cascadei kininei, cu activitate chemotactică, și anume *kalikreina*, este de asemenea un activator potent al factorului Hageman și astfel constituie o altă legătură între sistemul kininei și cel al coagulării.
- În sistemul coagulării (Capitolul 3), cascada proteolitică duce la activarea trombinei, care clivează fibrinogenul solubil circulant, cu generarea unui *coagul* insolubil de fibrină. Factorul Xa, un intermediar în cascada coagulării, produce creșterea permeabilității vasculare și migrarea leucocitelor. Trombina participă la inflamație legându-se de receptori activați de protează care sunt exprimați pe suprafața trombocitelor, celulelor endoteliale și a multor altor tipuri de celule. Legarea trombinei de acești receptori aflați pe suprafața celulelor endoteliale conduce la activarea lor și la intensificarea adeziunii leucocitelor. În plus, trombina generează *fibrinopeptide* (prin clivarea fibrinogenului), care cresc permeabilitatea vasculară și sunt chemotactice pentru leucocite. Trombina clivează de asemenea C5 cu formarea C5a, și astfel se stabilește o legătură între coagulare și activarea complementului.
- De regulă, de fiecare dată când este inițiată coagularea (e.g. prin factorul Hageman activat), este activat simultan și sistemul fibrinolitic. Acest mecanism are scopul de a limita coagularea prin scindarea fibrinei, solubilizând astfel cheagul de fibrină (Capitolul 3). Activatorul plasminogenului (eliberat din endoteliu, leucocite și alte țesuturi) și *kalikreina* clivează plasminogenul, o proteină plasmatică legată de coagulul de fibrină aflat în evoluție. Produsul rezultat, plasmina, este o protează multifuncțională care clivează fibrina și deci este importantă în liza cheagurilor. Totuși, fibrinoliza este prezentă și alte etape ale fenomenului vascular al inflamației. De exemplu, produșii de degradare a fibrinei cresc permeabilitatea vasculară, iar plasmina clivează proteina C3 a complementului, cu formarea de C3a, vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare. În plus, plasmina poate activa factorul Hageman, amplificând astfel întregul set de reacții.

După cum s-a observat mai sus, numeroase molecule sunt implicate în diferite aspecte ale reacției inflamatorii, iar aceste molecule interacționează frecvent unele cu altele, se amplifică sau se antagonizează reciproc. Din acest amestec impresionant de mediatori chimici, au fost identificați cei care contribuie în mod semnificativ la inflamația acută (Tabelul 2-7). Contribuțiile relative ale mediatorilor individuali la reacțiile inflamatorii la diferiți stimuli nu au fost complet elucidate. Cunoașterea acestor contribuții ar

Tabelul 2-7 Rolul mediatorilor în inflamație

Reacții în inflamație	Mediatori
Vasodilatație	Prostaglandine Oxid nitric Histamină
Creșterea permeabilității vasculare	Histamină și serotonină C3a și C5a (prin eliberarea de amine vasoactive din mastocite, alte celule) Bradikinină Leucotriene C ₄ , D ₄ , E ₄ FAP Substanța P
Chemotactism, recrutarea și activarea leucocitelor	TNF, IL-1 Chemokine C3a, C5a Leucotriena B ₄ Produși bacterieni (e.g. N-formil-metil-peptide)
Febră	IL-1, TNF Prostaglandine
Durere	Prostaglandine Bradikinină
Leziune tisulară	Enzime lizozomale ale leucocitelor Specii reactive de oxigen Oxid nitric

IL-1, interleukină-1; PAF, factor de activare plachetară; TNF, factor de necroză tumorală.

avea implicații terapeutice evidente, deoarece ar permite crearea unor antagoniști terapeutici "individualizați" pentru diverse afecțiuni inflamatorii.

REZUMAT

Mediatorii inflamației derivați din proteine plasmatic

- Proteinele complementului: activarea sistemului complementului de către microbi sau anticorpi duce la formarea mai multor produși de degradare, care sunt determină chemotactismul leucocitelor, opsonizarea și fagocitarea microbilor și a altor particule, și distrugerea celulelor.
- Proteinele coagulării: factorul XII activat declanșează cascada coagulării, sistemul kininei și sistemul complementului și activează sistemul fibrinolitic.
- Kinine: produse prin clivajul proteolitic al precursorilor, acest grup mediază reacția vasculară și durerea.

Mecanisme antiinflamatoare

Reacțiile inflamatorii se atenuază deoarece numeroși mediatori au o durată scurtă de viață și sunt distruși de enzime care îi degradează. În plus există o serie de mecanisme care contracarează mediatorii inflamației și au funcția de a limita sau stopa răspunsul inflamator. Unii dintre aceștia, cum sunt lipoxinele și proteinele reglatoare ale complementului, au fost menționate mai sus. Macrofagele activate și alte celule secretă o citokină, IL-10, a cărei funcție principală este de a inhiba răspunsurile macrofagelor activate, asigurând astfel un mecanism de feed-back negativ. Mutația receptorilor pentru IL-10 determină o boală congenitală rară manifestată prin colită severă la sugari. TGF- β este o altă citokină antiinflamatorie

care mediază fibroza în procesul de reparare tisulară după inflamație. Celulele exprimă și o serie de proteine intracelulare, precum tirozin-fosfatazele, care inhibă semnalele proinflamatorii emise de receptori care recunosc microbi și citokinele.

INFLAMAȚIA CRONICĂ

Inflamația cronică este un proces inflamator cu durată lungă (de la câteva săptămâni câțiva la ani) în care coexistă simultan inflamație continuă, leziuni tisulare și vindecare, adesea prin fibroză. Spre deosebire de inflamația acută, care se caracterizează prin modificări vasculare, edem și infiltrat predominant cu neutrofile, inflamația cronică se caracterizează prin alt tip de reacții (Fig. 2-20; a se vedea și Tabelul 2-1):

- *Infiltrat inflamator cu celule mononucleare, care includ macrofage, limfocite și plasmocite*
- *Distrugere tisulară, indusă în mare măsură de producția celulelor inflamatorii*
- *Reparare, care include formarea capilarelor de neoformație (angiogeneză) și fibroză*

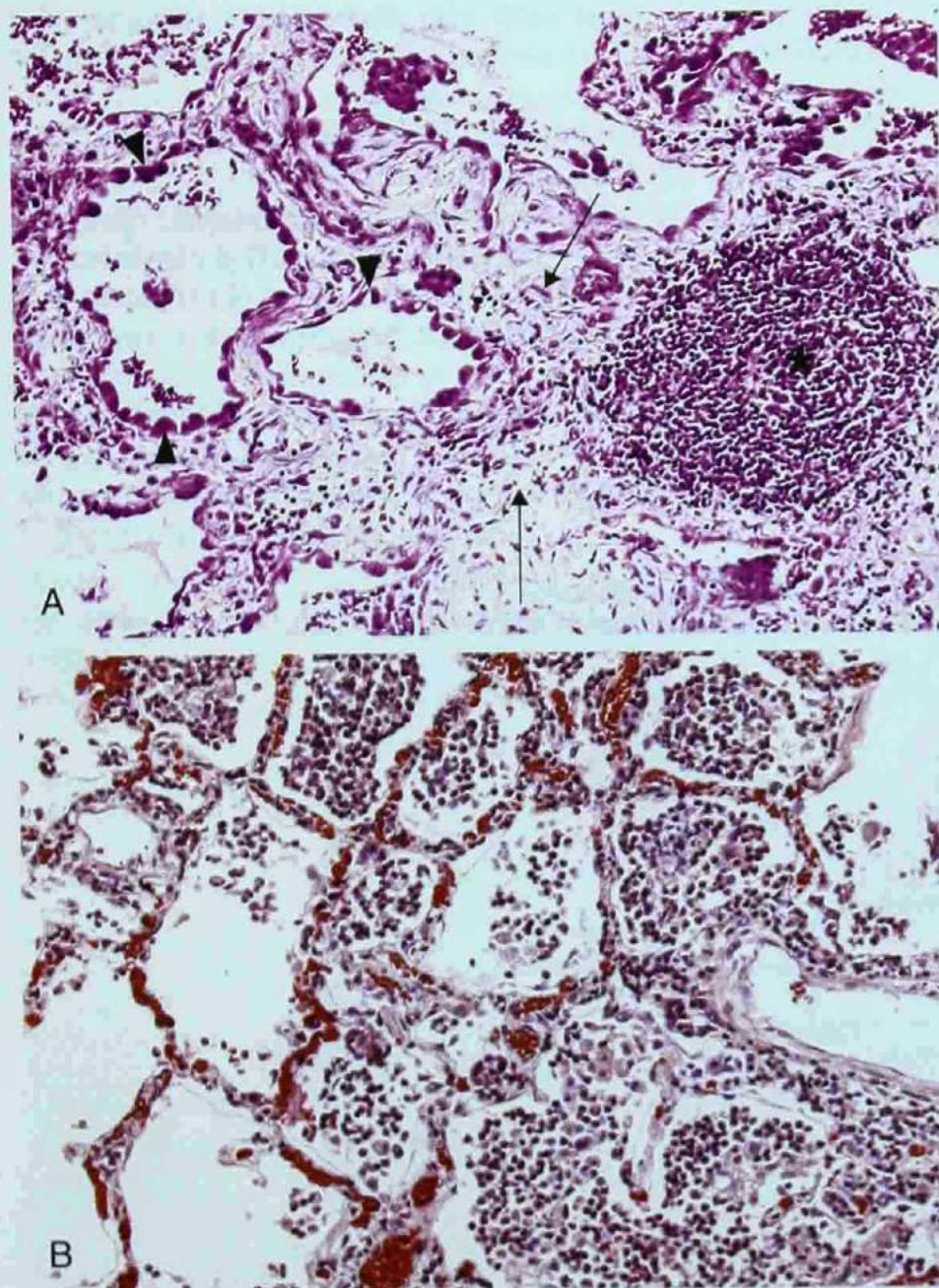


Figura 2-20 **A**, Inflamație pulmonară cronică, ale cărei caracteristici histologice sunt: acumularea de celule inflamatorii cronice (asterisc); distrugerea parenchimului, în care alveolele normale sunt înlocuite cu spații tapetate de epiteliu cuboidal (capetele de săgeți); și înlocuirea cu țesut conjunctiv, cu apariția fibrozei (săgețile). **B**, În schimb, în inflamația pulmonară acută (bronhopneumonia acută), neutrofilele umplu spațiile alveolare și vasele sanguine sunt dilatate.

Inflamația acută poate evolua către inflamație cronică, dacă reacția acută nu poate fi oprită, fie din cauza persistenței agentului patogen, fie din cauza interferenței cu procesul normal de vindecare. De exemplu, un ulcer peptic duodenal se manifestă inițial prin inflamație acută, urmată de stadiile inițiale de vindecare. Însă, episoadele recurente de lezare a epiteliului duodenal întrerup procesul de vindecare, iar leziunea se caracterizează atât prin inflamație acută, cât și cronică (Capitolul 10). Pe de altă parte, unele forme de lezare (e.g. reacții imune, unele infecții virale) declanșează un răspuns inflamator cronic încă de la început.

Inflamația cronică poate fi prezentă în următoarele situații:

- *Infecții persistente cu microbi care sunt dificil de eradicat.* Printre aceștia se numără *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* (agentul etiologic al sifilisului) și anumite virusuri sau anumiți fungi. Toate acestea au tendința de a cauza infecții persistente și de a genera un răspuns imun mediat de limfocitele T, numit *hipersensibilitate de tip întârziat* (Capitolul 4).
- *Afecțiunile inflamatorii mediate imun (tulburări de hipersensibilitate).* Afecțiunile cauzate de activarea în exces și neadecvată a sistemului imunitar sunt tot mai frecvente (Capitolul 4). În anumite condiții, reacțiile imune sunt îndreptate împotriva țesuturilor proprii (self) și duc la *afecțiuni autoimune*. În astfel de afecțiuni, autoantigenele declanșează o reacție imună auto-perpetuată, care are ca rezultat leziuni tisulare și inflamație persistentă. Autoimunitatea joacă un rol important în multe boli inflamatorii cronice frecvente și invalidante, precum poliartrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală și psoriazisul. Răspunsul imun împotriva substanțelor prezente uzual în mediul înconjurător reprezintă cauza *afecțiunilor alergice*, cum este astmul bronșic. Afecțiunile mediate imun pot prezenta modele morfologice mixte de inflamație acută și cronică, deoarece sunt caracterizate prin episoade inflamatorii repetate. Deoarece în majoritatea cazurilor antigenele care declanșează reacția imună nu pot fi eliminate, aceste tulburări au tendință la cronicizare și sunt dificil de tratat.
- *Expunerea prelungită la agenți potențial toxici.* Astfel de agenți sunt materiale exogene nedegradabile, precum particule de siliciu inhalate, care pot induce un răspuns inflamator cronic pulmonar (silicoza, Capitolul 12) și agenți endogeni precum cristale de colesterol, care pot contribui la ateroscleroză (Capitolul 9).
- *Formele ușoare de inflamație cronică ar putea fi importante în patogenезa mai multor afecțiuni care nu sunt considerate în mod convențional ca fiind afecțiuni inflamatorii.* Astfel de boli includ afecțiunile neurodegenerative precum boala Alzheimer, ateroscleroza, sindromul metabolic și diabetul de tip 2 asociat, și unele forme de cancer în care reacțiile inflamatorii favorizează dezvoltarea tumorală. Așa cum s-a menționat anterior în acest capitol, în multe dintre aceste afecțiuni inflamația poate fi declanșată de recunoașterea de către inflamazom a stimulilor inițiatori. Rolul inflamației în aceste afecțiuni va fi discutat în capitolele corespunzătoare.

Celulele și mediatorii inflamației cronice

Combinatia dintre inflamația prelungită și repetată, distrugerea tisulară și fibroză, care caracterizează inflamația cronică, implică interacțiuni complexe între câteva populații

de celule și mediatorii secretați de acestea. Pentru a înțelege patogeniza reacțiilor inflamatorii cronice trebuie discutate aceste celule precum și răspunsurile și funcțiile lor biologice.

Macrofagele

Macrofagele, celulele predominante în inflamația cronică, sunt celule tisulare derivate din monocitele circulante în sânge, după migrarea lor din fluxul sanguin. Macrofagele sunt răspândite difuz în majoritatea țesuturilor conjunctive dar se găsesc și în organe precum ficatul (unde poartă denumirea de celule Kupffer), splina și ganglionii limfatici (unde sunt numite histiocite sinusale), în sistemul nervos central (microglii) și plămâni (macrofage alveolare). Împreună, aceste celule formează *sistemul monocito-macrofagic*, cunoscut în trecut sub denumirea de sistem reticulo-endotelial. În toate țesuturile, macrofagele acționează ca filtru pentru particule, microbi și celule senescente, având și rolul de celule efectoare care elimină microbii în cadrul răspunsurilor imune celulare și umorale (Capitolul 4).

Monocitele se formează din precursorii din măduva osoasă și circulă în sânge timp de aproximativ o zi. Sub influența moleculelor de adeziune și a chemokinelor, aceste celule migrează la locul unei leziuni în decurs de 24-48 de ore după debutul inflamației acute, așa cum a fost descris anterior. În momentul în care monocitele ajung în țesutul extravascular, ele suferă un proces de transformare în macrofage, care au dimensiuni ușor mai mari și au o durată de viață mai lungă, precum și o capacitate mai mare de fagocitare decât monocitele sanguine.

Macrofagele tisulare sunt activate de diverși stimuli pentru a-și exercita funcțiile. Există două căi principale de activare a macrofagelor, *clasică* și *alternativă* (Fig. 2-21):

- **Activarea macrofagelor pe calea clasică** este indusă de producția microbieni precum endotoxina microbiană, de semnalele derivate de la celulele T, mai ales citokina IFN- γ , și de substanțe străine, cum sunt cristalele și particulele. Macrofagele activate pe calea clasică

sintetizează enzime lizozomale, NO și SRO, iar toate acestea cresc capacitatea macrofagelor de a distruge microorganismele ingerate și de a secreta citokine care stimulează inflamația. Aceste macrofage sunt importante în apărarea gazdei împotriva microbilor fagocitați și în numeroase reacții inflamatorii cronice.

- **Activarea macrofagelor pe calea alternativă** este indusă de alte citokine decât IFN- γ , și anume de IL-4 și IL-13, produse de limfocitele T și de alte celule, cum sunt mastocitele și eozinofilele. Macrofagele activate pe calea alternativă nu au activitate microbicidă; funcția lor principală este în repararea tisulară. Aceste macrofage secretă factori de creștere care favorizează angiogeneza, activează fibroblaștii și stimulează sinteza collagenului. Este posibil ca drept răspuns la majoritatea stimulilor nocivi inițial macrofagele să fie activate pe calea clasică, pentru a distruge agenții patogeni, urmând ca ulterior să aibă loc activarea pe calea alternativă, care inițiază repararea tisulară. Totuși, această succesiune exactă nu a fost documentată în majoritatea reacțiilor inflamatorii.

Macrofagele posedă câteva roluri extrem de importante în apărarea gazdei și în răspunsul inflamator.

- Macrofagele, ca și celălalt tip de fagocite, neutrofilele, *ingerează și elimină microbi și țesuturile moarte*. Deoarece macrofagele răspund la semnalele activatoare ale limfocitelor T, sunt cele mai importante fagocite din cadrul răspunsurilor imune adaptative mediate celular (Capitolul 4).
- Macrofagele *inițiază procesul de reparare tisulară* și sunt implicate în cicatrizare și fibroză.
- Macrofagele *secretă mediatori ai inflamației*, precum citokinele (TNF, IL-1, chemokinele și alții) și eicosanoizii. Din acest motiv macrofagele joacă unul dintre cele mai importante roluri în inițierea și propagarea reacțiilor inflamatorii.
- Macrofagele *prezintă antigene limfocitelor T* și răspund la semnalele celulelor T, stabilind astfel un mecanism de feed-back esențial în apărarea împotriva unui număr

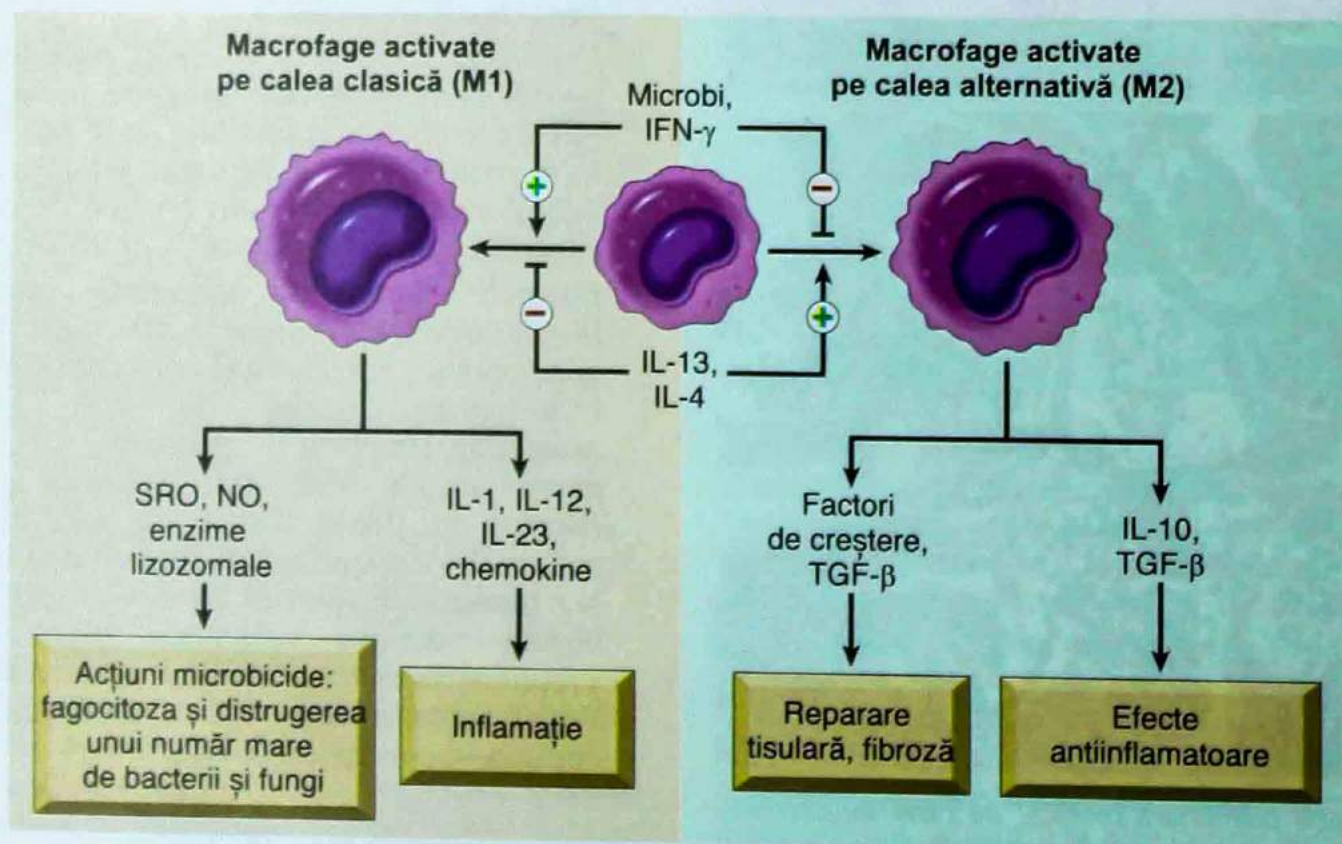


Figura 2-21 Căile activării macrofagelor. Diverși stimuli activează monocitele/macrofagele, care se maturează sub formă de populații diferite din punct de vedere funcțional. Activarea macrofagelor pe calea clasică este indusă de produși microbieni și de citokine, în special IFN- γ . Aceste macrofage au acțiuni microbicidă și sunt implicate în procese inflamatorii potențial nocive. Activarea macrofagelor pe calea alternativă este indusă de IL-4 și IL-13, interferon γ , IL-4, IL-13, interleukină-4, -13.

mare de microbi, în cadrul răspunsurilor imune mediate celular. Aceleași interacțiuni bidirecționale sunt esențiale în apariția bolilor inflamatorii cronice. Rolurile citokinelor în aceste interacțiuni vor fi abordate mai târziu.

După ce stimulul declanșator este eliminat și reacția inflamatorie se atenuează, macrofagele mor sau migrează în vasele limfatice. Însă, la locul inflamației cronice persistă acumulări de macrofage ca urmare a recrutării continue din sânge și a proliferării locale. În plus, IFN- γ poate induce fuzionarea macrofagelor în celule gigante multinucleate.

Limfocitele

Limfocitele sunt mobilizate atunci când există un stimul imun specific (e.g. infecții), dar și când este prezentă o inflamație nemediată prin mecanism imun (e.g. cauzată de necroză ischemică sau traumatism). Limfocitele sunt agenții majori ai inflamației în numeroase boli autoimune și alte boli inflamatorii cronice. Activarea limfocitelor T și B este parte componentă a răspunsului imun adaptativ în infecții și boli imunologice (Capitolul 4). Ambele clase de limfocite migrează la locul inflamației utilizând unele dintre aceleași perechi de molecule de adeziune și chemokine care recrutează alte leucocite. În țesuturi limfocitele B se pot transforma în *plasmocite*, care secretă anticorpi, iar limfocitele T CD4⁺ sunt activate pentru a secreta citokine.

Prin secreția de citokine, limfocitele T CD4⁺ favorizează inflamația și influențează tipul reacției inflamatorii. Există trei subseturi de limfocite T CD4⁺ helper care secretă diferite tipuri de citokine și declanșează diferite tipuri de inflamație:

- Celulele T_H1 secretă citokina IFN- γ , care activează macrofagele pe calea clasică.
- Celulele T_H2 secretă IL-4, IL-5 și IL-13, care recrutează și activează eozinofilele și care sunt responsabile pentru calea alternativă de activare a macrofagelor.
- Celulele T_H17 secretă IL-17 și alte citokine care induc secreția de chemokine responsabile pentru recrutarea neutrofilelor și monocitelor.

Atât celulele T_H1 cât și celulele T_H17 intervin în mecanismele de apărare împotriva a numeroase tipuri de bacterii și virusuri, precum și în boli autoimune. Celulele T_H2 joacă un rol important în apărarea împotriva paraziților helminți

și în inflamația alergică. Aceste subseturi de celule T și funcțiile lor sunt descrise detaliat în Capitolul 4.

Limfocitele și macrofagele interacționează într-un mod bidirecțional, iar aceste interacțiuni au un rol important în propagarea inflamației cronice (Fig. 2-22). Macrofagele prezintă antigenele celulelor T, exprimă molecule membranare (numite costimulatori) și produc citokine (IL-12 și altele) care stimulează răspunsurile celulelor T (Capitolul 4). Limfocitele T activate produc la rândul lor citokine, care recrutează și activează macrofagele și astfel favorizează prezentarea mai multor antigene și secreția de citokine. Rezultatul este un ciclu de reacții celulare, care alimentează și susține inflamația cronică. În unele reacții inflamatorii intense și prelungite, acumularea limfocitelor, a celulelor prezentatoare de antigen și a plasmocitelor poate crea aspectul morfologic al organelor limfoide, și asemănător ganglionilor limfatici poate chiar conține centrii germinativi bine definiți. Acest model de organogeneză limfoidă este frecvent observat în membrana sinovială la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu evoluție îndelungată, precum și în glanda tiroidă la pacienții cu tiroidită autoimună.

Alte celule

Eozinofilele se găsesc în mod caracteristic la sediul inflamației care însoțește infecțiile parazitare și ca parte componentă a reacțiilor imune mediate de IgE, asociate în mod tipic alergiilor. Recrutarea este stimulată de moleculele de adeziune, similare celor utilizate de neutrofile, și de către chemokine specifice (e.g. eotaxina) derivate din leucocite și celule epiteliale. Granulele eozinofile conțin proteina bazică majoră, o proteină cationică cu sarcină electrică mare, care este toxică pentru paraziți, dar care produce și necroza celulelor epiteliale.

Mastocitele sunt celule santinelă cu o distribuție largă în țesuturile conjunctive din întregul organism. Aceste celule pot participa atât la răspunsurile inflamatorii acute, cât și la cele cronice. La persoanele cu teren atopic (predispușe la reacții alergice) mastocitele sunt "înarmate" cu anticorpi IgE specifici anumitor antigene din mediul înconjurător. Contactul dintre aceste antigene și mastocitele acoperite cu IgE declanșează eliberarea mastocitară de histamină și metaboliți ai acidului arahidonic, care produc modificările vasculare timpurii din inflamația acută. Mastocitele prevăzute cu IgE sunt elementele cele mai importante din

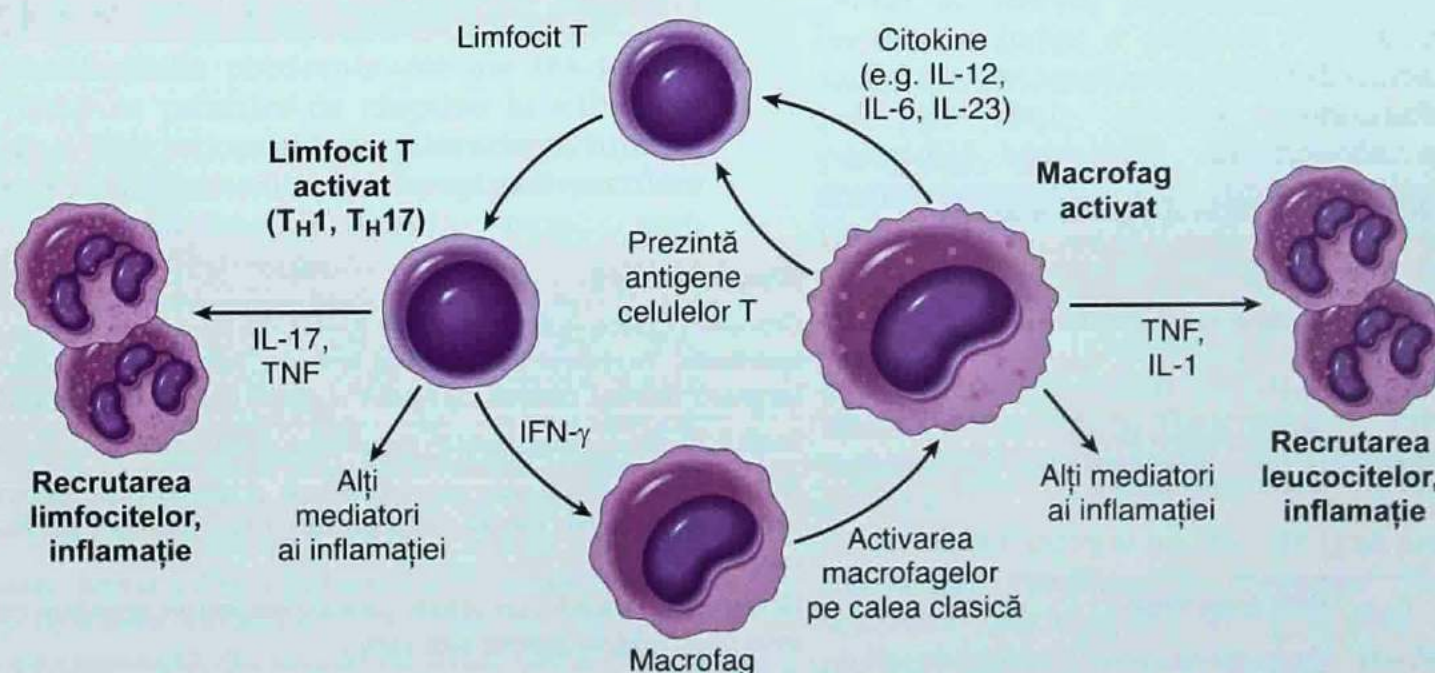


Figura 2-22 Interacțiunile macrofag-limfocit în inflamația cronică. Limfocitele activate și macrofagele se stimulează reciproc, iar ambele tipuri celulare eliberează mediatori ai inflamației care afectează alte celule. IFN- γ , interferon- γ ; IL-1, interleukină-1; TNF, factor de necroză tumorală.

reacțiile alergice, inclusiv în șocul anafilactic (Capitolul 4). De asemenea, mastocitele pot elibera citokine precum TNF și chemokine și pot avea un rol benefic în combaterea unor infecții.

În final trebuie subliniat un aspect important: *deși prezența neutrofilelor este semnul cardinal al inflamației acute, numeroase focare de inflamație cronică pot prezenta în continuare infiltrate masive cu neutrofile*, ca rezultat fie al persistenței microbilor sau celulelor necrozate, fie al mediatorilor eliberați de macrofage. Astfel de leziuni inflamatorii sunt numite uneori "inflamație cronică acutizată" – un exemplu fiind inflamația țesutului osos (osteomielită).

Inflamația granulomatoasă

Inflamația granulomatoasă este un tip special de inflamație cronică. Se caracterizează prin agregate formate din macrofage activate și limfocite dispersate. Granuloamele sunt caracteristice pentru anumite stări patologice; ca urmare, recunoașterea inflamației granulomatoase este importantă datorită numărului limitat de afecțiuni (dintre care unele au potențial letal) care o determină (Tabelul 2-8). Granuloamele se pot forma în următoarele trei situații:

- În răspunsul persistent al limfocitelor T la anumiți microbi (precum *Mycobacterium tuberculosis*, *T. pallidum* sau fungi), în care citokinele provenite din limfocitele T sunt responsabile pentru activarea cronică a macrofagelor. *Tuberculoza este prototipul bolii granulomatoase cauzate de infecție. Atunci când sunt identificate granuloame, tuberculoza trebuie întotdeauna exclusă drept cauză.*
- Granuloamele se pot forma și în unele boli inflamatorii mediate imun, în special în boala Crohn, care este o boală intestinală inflamatorie și o cauză importantă de inflamație granulomatoasă în SUA.
- Granuloamele sunt întâlnite și în sarcoidoză, o boală cu etiologie necunoscută, în care granuloamele se formează ca reacție la corpi străini relativ inerți (e.g. fire de sutură sau așchii) și se numesc *granuloame de corp străin*.

Formarea unui granulom pur și simplu "izolează" agentul patogen, fiind astfel un mecanism de apărare util. Totuși, formarea de granuloame nu conduce întotdeauna la eradicarea agentului cauzal, care adesea este rezistent la distrugere sau degradare, iar inflamația granulomatoasă asociată cu fibroza consecutivă poate fi chiar principala cauză a disfuncției de organ în unele afecțiuni, cum este tuberculoza.

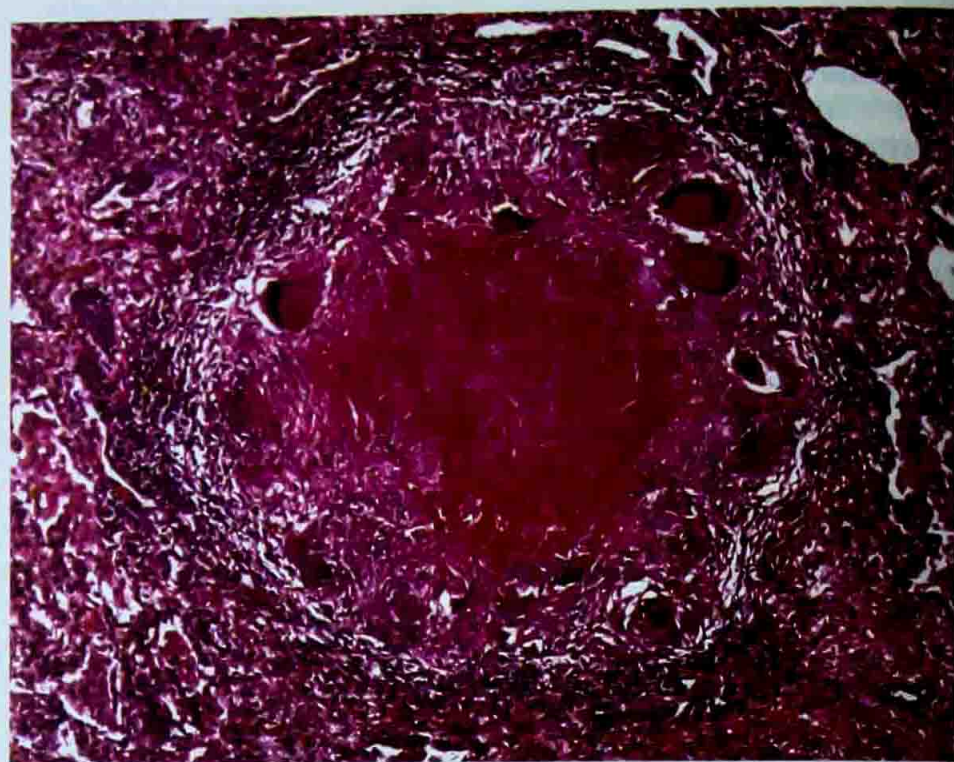


Figura 2-23 Granulom tipic cauzat de infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Se observă o arie centrală de necroză de cazeificare, cu macrofage epitelioid activate, celule gigante, și acumulare periferică de limfocite.

MORFOLOGIE

Pe preparatele obișnuite H&E (Fig. 2-23) unele dintre macrofagele activate din granuloame au citoplasma eozinofilă, granulară, cu limite celulare neclare; acestea sunt numite **celule epitelioid** datorită asemănării lor cu celulele epiteliale. În mod tipic, agregatele de macrofage epitelioid sunt înconjurate de limfocite. Granuloamele mai vechi pot fi înconjurate de fibroblaști și țesut conjunctiv. Frecvent, dar nu întotdeauna, în granuloame se găsesc **celule gigante** multinucleate, cu diametrul de 40–50 μm. Aceste celule sunt alcătuite din citoplasmă abundentă și numeroși nuclei și rezultă din fuziunea unui număr mare de macrofage activate. În granuloamele cauzate de anumite microorganisme infecțioase (cel mai frecvent, bacilul tuberculos), asocierea dintre hipoxie și leziuni produse de radicali liberi determină o zonă centrală de necroză. La examinarea macroscopică, zona de necroză are un aspect granular, brânzos, motiv pentru care a fost numită **necroză de cazeificare** (Capitolele 1 și 13). La examinarea microscopică acest material necrotic apare sub forma unui detritus granular

Tabelul 2-8 Exemple de boli cu inflamație granulomatoasă

Boală	Cauză	Reacție tisulară
Tuberculoză	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granulom cazeos (tubercu): centru format din macrofage activate (celule epitelioid), înconjurat de fibroblaști, limfocite, histiocite, ocazional celule gigante Langhans; necroză centrală cu resturi nucleare amorfe; bacili acid-alcool-rezistenți
Lepră	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacili acid-alcool-rezistenți în macrofage; granuloame non-cazeoase
Sifilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma: leziune vizibilă atât microscopic cât și macroscopic, perete de histiocite; infiltrat plasmocitar; celulele centrale sunt necrozate, fără pierderea contururilor celulare
Boala zgârieturii de pisică	Bacil gram-negativ	Granuloame rotunde sau stelate care conțin resturi granulare centrale și neutrofile; celulele gigante sunt rare
Sarcoidoză	Etiologie necunoscută	Granuloame non-cazeoase cu numeroase macrofage activate
Boala Crohn	Reacție imună împotriva bacteriilor intestinale, a auto-antigenelor	Ocazional granuloame non-cazeoase în peretele intestinal, cu infiltrat inflamator cronic abundent.

eozinofil, amorf, lipsit de structură, cu pierderea completă a detaliilor celulare. De obicei, granuloamele asociate bolii Crohn, sarcoidozei și reacțiilor de corp străin nu au necroză centrală și sunt numite "non-cazeoase". Vindecarea granuloamelor este însoțită de fibroză, care poate fi destul de extinsă.

REZUMAT

Caracteristici ale inflamației cronice

- Răspuns prelungit al gazdei la un stimul persistent
- Cauzată de microbi care nu pot fi eliminați, de răspunsuri imune împotriva propriilor antigene și a antigenelor din mediul înconjurător, și de unele substanțe toxice (e.g. siliciu); este prezentă în numeroase boli
- Caracterizată prin inflamație persistentă, leziuni tisulare, tentativă de reparare prin cicatrizare, și răspunsuri imune
- Infiltrat celular alcătuit din macrofage activate, limfocite și plasmocite, adesea însoțit de fibroză semnificativă
- Mediată de citokine produse de macrofage și limfocite (în special limfocite T), cu tendință la reacție inflamatorie amplificată și prelungită ca urmare a interacțiunilor bidirecționale dintre aceste celule

EFFECTELE SISTEMICE ALE INFLAMAȚIEI

Orice persoană care a suferit o afecțiune virală severă (precum gripa) a resimțit efectele sistemice ale inflamației, reunite sub denumirea de *reacție de fază acută* sau sindrom de răspuns inflamator sistemic. *Citokinele TNF, IL-1 și IL-6 sunt mediatorii cei mai importanți ai reacției de fază acută.* Aceste citokine sunt secretate de leucocite (și alte tipuri de celule) ca răspuns la infecții sau în reacții imune și sunt eliberate în circulație. TNF și IL-1 au efecte biologice similare, deși între ele pot exista diferențe subtile (Fig. 2-17). IL-6 stimulează sinteza hepatică a unor proteine plasmatică, descrise în cele ce urmează.

Reacția de fază acută este alcătuită din următoarele modificări clinice și patologice.

- *Febra*, respectiv creșterea temperaturii corporale, este una dintre manifestările predominante ale reacției de fază acută. Febra se produce ca răspuns la substanțe numite pirogene, care acționează prin stimularea sintezei de prostaglandine în structurile vasculare și perivasculare hipotalamice. Producții bacterieni, cum sunt lipopolizaharidele (LPS, numite *substanțe pirogene exogene*), stimulează eliberarea din leucocite a citokinelor IL-1 și TNF (numite *substanțe pirogene endogene*), care cresc nivelurile ciclooxigenazei care convertește acidul arahidonic în prostaglandine. În hipotalamus, prostaglandinele, în special PGE₂, stimulează sinteza de neurotransmițători, care modifică punctul de reglare a temperaturii la un nivel mai înalt. AINS, inclusiv aspirina, reduc febra prin inhibarea ciclooxigenazei și implicit prin blocarea sintezei de prostaglandine. Deși febra a fost recunoscută de secole ca fiind un semn de infecție, încă nu este clar care ar putea fi scopul acestei reacții. S-a observat că la amfibieni creșterea temperaturii corporale contribuie la protecția împotriva infecțiilor

microbiene, și se presupune că febra are același rol și în cazul mamiferelor, dar mecanismul nu este cunoscut.

- *Creșterea nivelurilor plasmatică ale proteinelor de fază acută.* Aceste proteine plasmatică sunt sintetizate predominant în ficat, iar în inflamația acută concentrațiile lor pot crește de câteva sute de ori. Trei dintre cele mai cunoscute proteine de fază acută sunt proteina C reactivă (PCR), fibrinogenul și proteina amiloidului seric A (SAA). Sinteza acestor molecule în hepatocite este stimulată de citokine, în special de IL-6. Multe proteine de fază acută, precum PCR și SAA, se leagă de pereții celulelor microbiene, acționează ca opsonine și fixează complementul, favorizând astfel eliminarea microbilor. Fibrinogenul se leagă de eritrocite și astfel induce aglomerarea lor sub formă de rulouri, care se sedimentează mai rapid decât eritrocitele individuale. Acest fenomen stă la baza măsurării vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), un test simplu pentru răspunsul inflamator sistemic, cauzat de diverși stimuli, inclusiv de LPS. Valorile obținute prin măsurători seriate ale VSH și CPR pot evalua răspunsul la terapie la pacienții cu boli inflamatorii precum poliartrita reumatoidă. În prezent, nivelurile serice ridicate ale PCR sunt utilizate ca marker pentru riscul crescut de infarct miocardic sau accident vascular cerebral la pacienții cu afecțiuni vasculare aterosclerotice. Se crede că inflamația este implicată în dezvoltarea aterosclerozei (Capitolul 9), iar creșterea PCR este un indicator al inflamației.
- *Leucocitoza* este un fenomen frecvent al reacțiilor inflamatorii, în special al celor induse de infecții bacteriene (a se vedea Tabelul 11-6, Capitolul 11). Numărul de leucocite crește de obicei la 15.000–20.000 de celule/ml, iar în unele cazuri neobișnuite poate atinge 40.000–100.000 celule/ml. Aceste creșteri extreme sunt denumite *reacții leucemoide*, deoarece sunt asemănătoare celor observate în leucemie. Leucocitoza apare inițial ca urmare a eliberării accelerate de celule (sub influența citokinelor, inclusiv TNF și IL-1) din rezerva postmitotică a măduvei osoase. În sânge pot fi observate atât neutrofile mature cât și imature; prezența în sânge a celulelor imature poartă denumirea de "deplasare la stânga" a formulei leucocitare. Infecția prelungită stimulează și producția de factori stimulatori ai coloniilor (CSF), care cresc eliberarea de leucocite din măduva osoasă, compensând astfel consumul acestor celule în reacția inflamatorie. Majoritatea infecțiilor bacteriene induc o creștere a numărului de neutrofile sanguine, fenomen care poartă denumirea de neutrofilie. Infecțiile virale, precum mononucleoza infecțioasă, parotidita epidemică sau rujeola, sunt asociate cu creșterea numărului de limfocite (limfocitoză). Astmul bronșic, rinita alergică și parazitozele se asociază cu creșterea numărului absolut de eozinofile (eozinofilie). Anumite infecții (febra tifoidă și infecțiile cauzate de unele virusuri, rickettsii și anumite protozoare) sunt asociate în mod paradoxal cu o scădere a numărului de leucocite circulante (leucopenie), probabil din cauza sechestrării induse de citokine a limfocitelor în ganglionii limfatici.
- Alte manifestări ale reacției de fază acută sunt creșterea frecvenței cardiace și creșterea tensiunii arteriale; scăderea sudorației, în principal ca rezultat al redirectionării fluxului sanguin de la tegument către paturile vasculare profunde, pentru a reduce la minim pierderea cutanată de căldură; și tremurături, frisoane (senzația de frig în momentul în care hipotalamusul

ajustează temperatura corpului), anorexie, somnolență și stare de disconfort general, probabil secundar efectului citokinelor asupra neuronilor cerebrali.

- În infecții bacteriene grave (sepsis) cantitatea mare de produși bacterieni din sânge sau țesuturile extravasculare stimulează producția anumitor citokine, în special TNF, precum și IL-12 și IL-1. TNF poate induce coagulare intravasculară diseminată (CID), dezechilibre metabolice precum acidoză și șoc hipotensiv. Această triadă clinică descrie *șocul septic*, discutat detaliat în Capitolul 3.

REZUMAT

Efectele sistemice ale inflamației

- Febra: citokinele (TNF, IL-1) stimulează sinteza de prostaglandine în hipotalamus
- Sinteza de proteine de fază acută: proteina C reactivă, altele; sinteza este stimulată de citokine (IL-6, altele) care acționează asupra hepatocitelor
- Leucocitoza: citokinele (CSF) stimulează producția de leucocite din precursori în măduva osoasă
- În unele infecții grave, șoc septic: scăderea tensiunii arteriale, coagulare intravasculară diseminată, anomalii metabolice; efecte induse de niveluri crescute ale TNF.

Chiar înainte ca reacția inflamatorie să înceteze, organismul începe procesul de vindecare a leziunilor și de restabilire a structurii și funcției normale. Procesul poartă denumirea de reparare și constă în proliferarea și diferențierea anumitor tipuri celulare și depunere de țesut conjunctiv. Defectele de reparare tisulară au consecințe importante. În sens invers, depunerea excesivă de țesut conjunctiv (fibroză) este de asemenea o cauză a unor anomalii importante. Astfel, mecanismul și reglarea procesului de reparare au însemnătate fiziologică și patologică mare.

REPARAREA TISULARĂ - GENERALITĂȚI

Capacitatea de reparare a distrugerilor cauzate de leziuni toxice și de inflamație este critică pentru supraviețuirea unui organism. Răspunsul inflamator la agenții patogeni și la țesuturile lezate nu servește doar la eliminarea acestor pericole, dar declanșează și procesul de reparare. Repararea, numită uneori vindecare, se referă la restabilirea arhitecturii tisulare și a funcțiilor după o leziune. Procesul se realizează prin două tipuri de reacții: regenerarea țesutului lezat și cicatrizarea prin depunerea de țesut conjunctiv (Fig. 2-24).

- **Regenerare.** Unele țesuturi au capacitatea de a înlocui celulele distruse și de a reveni la o stare normală; acest proces este numit regenerare. Regenerarea se produce prin proliferarea celulelor restante (nelezate), care își păstrează capacitatea de a se divide, și prin înlocuire din celule stem tisulare. Regenerarea este răspunsul tipic la leziune în epiteliul cutanat și în epiteliul intestinal (cu diviziune rapidă), dar și în unele organe parenchimotoase, dintre care cel mai important este ficatul.

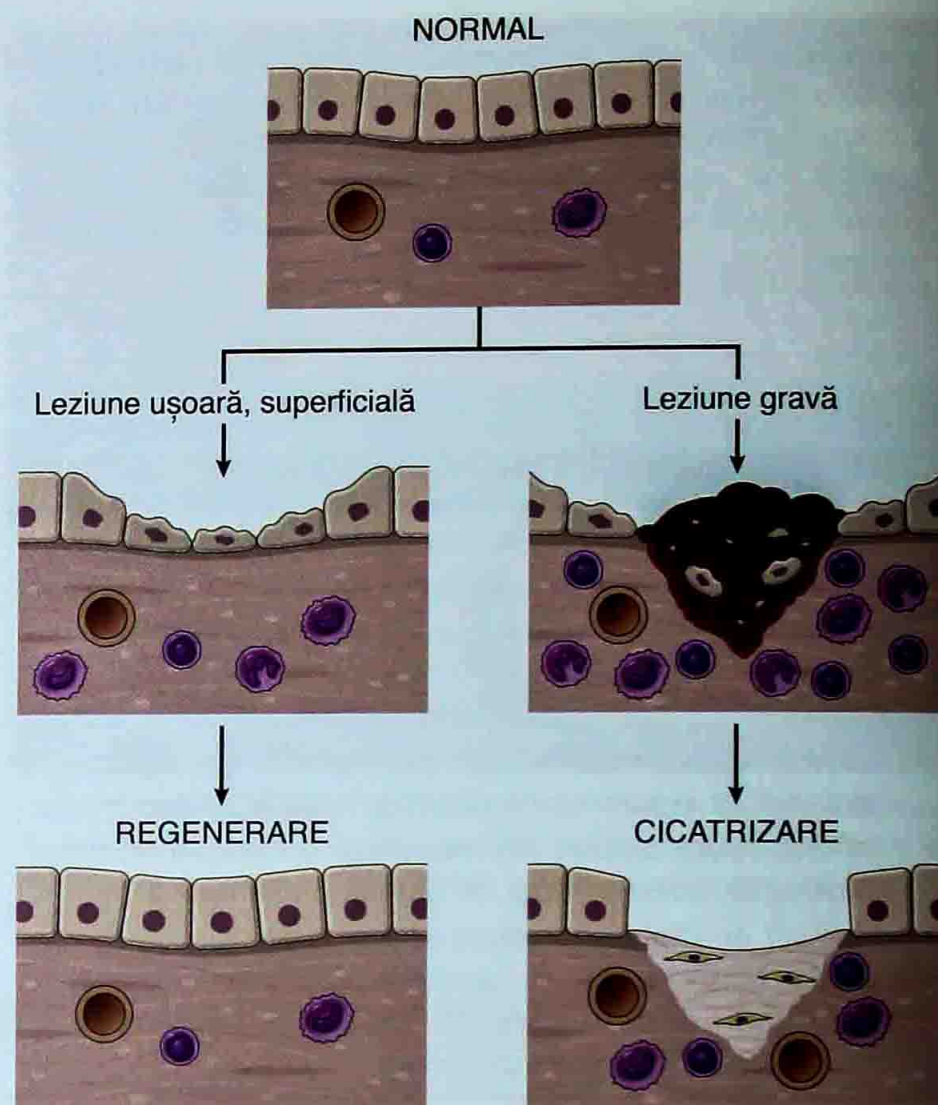


Figura 2-24 Mecanismele reparării tisulare: regenerarea și cicatrizarea. După o leziune ușoară, care afectează epiteliul dar nu și țesutul subiacent, vindecarea are loc prin regenerare, însă după o leziune mai gravă, care afectează țesutul conjunctiv, repararea are loc prin cicatrizare.

- **Cicatrizarea.** În cazul în care țesuturile lezate nu au capacitate de regenerare, sau dacă structurile de susținere a țesuturilor sunt grav afectate, repararea se produce prin depunerea de țesut conjunctiv (fibros), un proces care conduce la cicatrizare. Deși cicatricea fibroasă nu poate îndeplini funcțiile celulelor parenchimotoase pierdute, oferă suficientă stabilitate structurală pentru ca țesutul să poată funcționa normal. Termenul de *fibroză* este cel mai adesea utilizat pentru a descrie depunerea masivă de collagen care survine în plămâni, ficat, rinichi și alte organe, ca o consecință a inflamației cronice, sau în miocard după o necroză ischemică extinsă (infarct). Fibroza tisulară a unui exsudat inflamator se numește proces de organizare sau condensare (de ex. focare de condensare pulmonară în pneumonie).

După o leziune, atât regenerarea cât și cicatrizarea contribuie în diferite grade la reparare. Ambele procese au loc prin proliferare celulară și interacțiuni strânse între celule și matricea extracelulară. În următoarea secțiune vor fi discutate principiile proliferării celulare, rolurile factorilor de creștere în proliferarea diverselor tipuri de celule implicate în reparare, și rolul celulelor stem în homeostazia tisulară. Urmează apoi un rezumat al celor mai importante proprietăți ale matricei extracelulare și modul în care aceasta este implicată în procesul de reparare tisulară. Aceste secțiuni pun bazele înțelegerii caracteristicilor proceselor de regenerare și vindecare prin cicatrizare, iar la final se va discuta vindecarea plăgilor cutanate și fibroza (cicatrizarea) în organele parenchimotoase, ca exemple ale procesului de reparare.

REGENERAREA CELULARĂ ȘI TISULARĂ

Regerarea celulelor și a țesuturilor lezate se realizează prin proliferare celulară, care este stimulată de factori de creștere și depinde în mod vital de integritatea matricei extracelulare. Înainte de a prezenta câteva exemple de reparare prin regenerare, vor fi discutate principiile generale ale proliferării celulare și funcțiile matricei extracelulare în acest proces.

Controlul proliferării celulare

În cadrul procesului de reparare tisulară proliferază mai multe tipuri de celule. Acestea includ celule reziduale ale țesuturilor lezate (care încearcă să refacă structura normală), celule endoteliale vasculare (care creează vase de neoformație ce asigură aportul de substanțe nutritive necesare procesului de reparare) și fibroblaști (sursa țesutului fibros care formează cicatricea pentru a umple defectele care nu pot fi corectate prin regenerare). Proliferarea acestor tipuri de celule este stimulată de proteine numite *factori de creștere*. Calitatea procesului de reparare depinde de secreția factorilor de creștere polipeptidici și de capacitatea celulelor de a se divide ca răspuns la acești factori.

Dimensiunea normală a populațiilor celulare este determinată de echilibrul dintre proliferarea celulară, moartea celulară prin apoptoză și apariția de noi celule diferențiate din celulele stem (Figura 2-25). Procesele cheie ale proliferării celulare sunt replicarea ADN și mitoză. Secvența evenimentelor care controlează aceste două procese este cunoscută sub denumirea de *ciclu celular*, descris în detaliu în Capitolul 5 în contextul bolii canceroase. Pentru moment trebuie menționat faptul că acele celule care nu se divid sunt oprite în ciclul celular în faza G_1 sau au părăsit ciclul și se află în faza G_0 . Factorii de creștere stimulează tranziția celulelor din faza G_0 în faza G_1 și mai departe, în faza de sinteză a ADN-ului (S), faza G_2 și faza de mitoză (M). Această secvență de evenimente este reglată de ciclone, a căror activitate este controlată de kinaze dependente de ciclone. Când celulele au intrat în faza S, are loc replicarea ADN-ului, după care celulele parcurg faza G_2 și faza de mitoză.

Capacitatea de proliferare a țesuturilor

Capacitatea țesuturilor de autoreparare este influențată într-o măsură foarte mare de capacitatea lor proliferativă intrinsecă. Pe baza acestui criteriu, țesuturile se împart în trei grupuri:

- **Țesuturi labile** (care se divid continuu). Celulele acestor țesuturi se pierd continuu și sunt înlocuite prin maturare din celulele stem și prin proliferarea celulelor mature. Astfel de celule labile sunt celulele hematopoietice din măduva osoasă și majoritatea epitelilor de acoperire, precum epiteliul scuamos stratificat al tegumentului, cavității bucale, vaginului și colului uterin; epiteliul cubic al ductelor excretoare ale organelor exocrine (e.g. glandele salivare, pancreasul, căile biliare); epiteliul cilindric al tractului gastro-intestinal, uterului și trompelor uterine; și epiteliul tranzițional al tractului urinar. Aceste țesuturi se pot regenera cu ușurință după leziuni, atât timp cât se păstrează rezerva de celule stem.

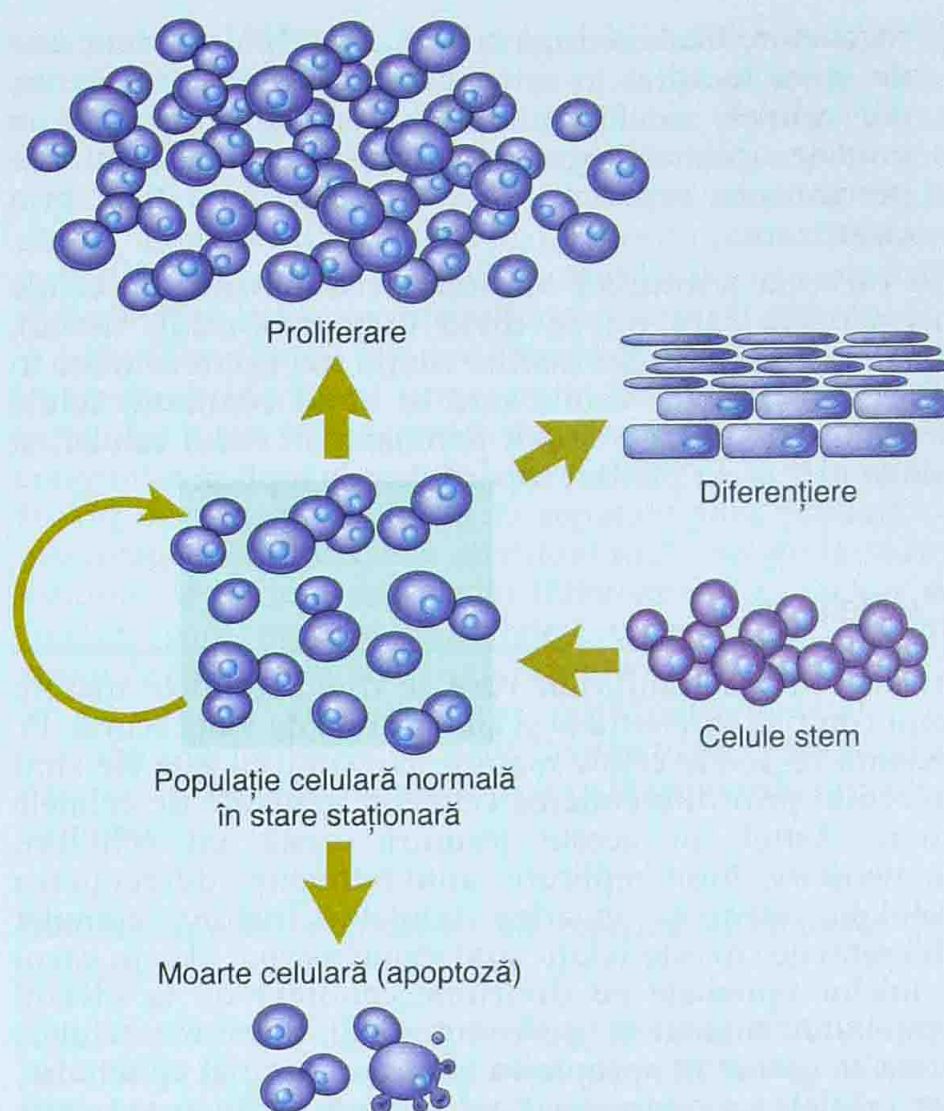


Figura 2-25 Mecanismele care reglează populațiile celulare. Numărul celulelor poate fi modificat de creșterea sau scăderea ratei de diferențiere a celulelor stem, de moartea celulară prin apoptoză, sau de modificări ale ratelor de proliferare sau diferențiere.

(Modificat după McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992).

- **Țesuturi stabile.** Celulele acestor țesuturi se află în stare de repaus și au doar o activitate minimă de replicare în starea lor obișnuită. Totuși, aceste celule sunt capabile să prolifereze ca răspuns la leziuni sau la distrugerii tisulare. Celulele stabile formează parenchimul majorității țesuturilor solide, cum este ficatul, rinichiul și pancreasul. Ele includ și celulele endoteliale, fibroblaștii și celulele musculare netede; proliferarea acestor celule este importantă în special în vindecarea plăgilor. Cu excepția ficatului, țesuturile stabile au o capacitate limitată de a se regenera după leziuni.
- **Țesuturi permanente.** Celulele acestor țesuturi sunt considerate a fi complet diferențiate și neproliferative în viața postnatală. Acestei categorii îi aparțin majoritatea neuronilor și celulele miocardice. Astfel, leziunile cerebrale sau cardiace sunt ireversibile, iar vindecarea se realizează prin cicatrizare, deoarece neuronii și miocitele cardiace nu se pot regenera. În unele regiuni ale creierului adult se produce o replicare limitată a celulelor stem și diferențiere; au existat și câteva dovezi privind posibilitatea celulelor stem cardiace de a prolifera după necroza miocardică. Cu toate acestea, chiar dacă există o oarecare capacitate proliferativă a miocardului, aceasta este insuficientă pentru a produce

regenerare tisulară după leziuni. Mușchiul scheletic este de obicei încadrat în categoria țesuturilor permanente, dar celulele satelite atașate endomisiului asigură un grad de capacitate regenerativă acestui țesut. În țesuturile permanente, repararea se produce în mod tipic prin cicatrizare.

Cu excepția țesuturilor alcătuite predominant din celule permanente care nu se divid (e.g. miocardul, nervii), majoritatea țesuturilor mature conțin trei tipuri celulare în procente variabile: celule care se divid continuu, celule aflate în repaus care se pot reîntoarce în ciclul celular, și celule care și-au pierdut capacitatea de replicare.

Celulele stem

În majoritatea țesuturilor care se divid, celulele mature sunt complet diferențiate și au o durată de viață scurtă. Pe măsură ce aceste celule mature mor, țesutul este el înlocuit prin diferențierea celulelor generate de celulele stem. Astfel, în aceste țesuturi există un echilibru homeostatic între replicare, auto-reînnoire, diferențierea celulelor stem și moartea celulelor mature, complet diferențiate. Aceste relații sunt evidente mai ales în cazul celulelor epiteliale cu diviziune continuă de la nivelul epiteliului cutanat și gastro-intestinal, ale căror celulele stem se găsesc în apropierea stratului bazal al epiteliului, iar celulele se diferențiază pe măsură ce migrează către straturile superioare ale epiteliului, după care mor și sunt eliminate.

Celulele stem posedă două proprietăți importante: capacitatea de auto-reînnoire și replicarea asimetrică. Replicarea asimetrică înseamnă că în momentul în care o celulă stem se divide, o celulă-fiică pătrunde pe o cale de diferențiere și dă naștere la celule mature, în timp ce cealaltă rămâne o celulă stem nediferențiată, care își menține capacitatea de auto-reînnoire. Auto-reînnoirea le permite celulelor stem să mențină o populație funcțională de precursori, perioade mari de timp. Deși literatura științifică abundă în descrieri ale mai multor tipuri de celule stem, există doar două tipuri fundamentale de astfel de celule:

- *Celule stem embrionare (celule ES)* sunt cele mai nediferențiate celule stem. Ele sunt prezente în masa internă de celule a blastocistului și au capacități marcate de auto-reînnoire celulară. Din acest motiv ele pot fi menținute în culturi timp de peste un an, fără a se diferenția. În condiții de cultură adecvate, celulele ES pot fi stimulate să dea naștere la celule specializate ale tuturor celor trei straturi celulare germinale, inclusiv neuroni, celule miocardice, celule hepatice și celule ale insulelor pancreatice.
- *Celule stem adulte*, numite și celule stem tisulare, sunt mai puțin nediferențiate decât celulele ES și se găsesc printre celulele diferențiate din interiorul organelor sau țesuturilor. Deși asemeni celulelor ES au capacitate de auto-reînnoire, aceasta este mult mai limitată. În plus, potențialul lor de a da naștere celulelor specializate este limitat la unele sau la toate celulele diferențiate din țesutul sau organul în care se găsesc.

În timp ce rolul fiziologic al celulelor ES este de a da naștere tuturor celulelor din organism, celulele stem adulte sunt implicate în homeostazia tisulară. Ele mențin volumul compartimentelor atât în țesuturile cu turnover (rată de reînnoire celulară) crescut, cum sunt tegumentul, măduva osoasă și epiteliul intestinal, cât și în cele cu turnover celular redus, cum sunt cordul și vasele sanguine. Deși

există un interes crescut în ceea ce privește izolarea și introducerea de celule stem tisulare pentru înlocuirea celulelor specializate în organe precum cordul (după un infarct miocardic) sau creierul (după un accident vascular cerebral), celulele stem tisulare sunt rare, iar izolarea lor este extrem de dificilă. Mai mult, aceste celule se găsesc în arii înalt specializate în interiorul organelor, numite *nișe de celule stem*. Se pare că semnalele provenite de la alte celule din aceste nișe păstrează celulele stem în stare de repaus și nediferențiate. Nișe de celule stem au fost identificate în numeroase organe. În creier, celulele stem neuronale se găsesc în zona subventriculară și în girusul dințat; în tegument, ele sunt localizate în bulbul foliculului pilos; iar în cornee, ele sunt prezente în limbus.

Cele mai studiate celule stem tisulare sunt probabil celulele stem hematopoietice aflate în măduva osoasă. Deși sunt rare, aceste celule pot fi purificate până la o puritate absolută pe baza markerilor de pe suprafața celulară. Celulele stem hematopoietice pot fi izolate din măduva osoasă, dar și din sângele periferic după mobilizare, prin administrarea anumitor citokine precum factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). După cum deja se știe, aceste celule pot da naștere tuturor tipurilor de celule sanguine și pot înlocui continuu celulele sângelui pe măsură ce acestea se consumă la periferie. În practica medicală, celulele stem medulare sunt utilizate pentru tratamentul unor boli ca leucemiile și limfoamele (Capitolul 11). Pe lângă celulele stem hematopoietice, măduva osoasă conține și o populație relativ diferită de celule stem tisulare, numite *celule stem mezenchimale*. Aceste celule pot da naștere la diferite celule mezenchimale, cum sunt condroblaștii, osteoblaștii și mioblaștii. Din acest motiv există un interes crescut pentru potențialul lor terapeutic.

Capacitatea de a identifica și izola celule stem a deschis calea către un nou domeniu, cel al *medicinii regenerative*, al cărei scop principal este repopularea organelor lezate prin utilizarea de celule-fiice diferențiate ale celulelor ES sau celule stem adulte. Deoarece celulele ES au o capacitate intensă de auto-reînnoire și pot da naștere tuturor tipurilor celulare, ele sunt considerate ca fiind ideale ca sursă de celule specializate pentru scopuri terapeutice. Totuși, deoarece aceste celule ES derivă din blastocisti (produși în mod tipic prin fertilizare in vitro), urmașele lor prezintă moleculele de histocompatibilitate (antigenul leucocitar uman [HLA]) (Capitolul 4) ale donatorilor ovulelor și spermatozoizilor. Astfel există posibilitatea ca ele să declanșeze reacții de respingere mediate imun din partea gazdei, cum este cazul organelor transplantate de la persoane diferite genetic. Din acest motiv s-a investit mult efort în producerea de celule cu potențialul celulelor ES, dar din țesuturile pacienților. În acest scop, genele exprimate în celulele ES și în celulele diferențiate au fost comparate, și au fost identificate câteva gene care prezintă o importanță critică pentru "însușirea stem" a celulelor ES. Introducerea unor astfel de gene în celule complet diferențiate, precum fibroblaștii sau celulele epiteliale cutanate, determină reprogramarea nucleului celulelor somatice, astfel încât aceste celule dobândesc multe dintre proprietățile celulelor ES. Aceste celule sunt numite *celule stem pluripotente induse (celule iPS)* (Figura 2-26). Deoarece celulele iPS pot proveni de la fiecare pacient, celulele-fiice diferențiate ar trebuie să se grezeze cu succes și să refacă sau să înlocuiască celulele distruse sau lezate la pacienți - de exemplu celulele β care secretă insulină la un pacient cu diabet zaharat. Deși terapia cu celule iPS pare promițătoare, utilitatea lor clinică rămâne de dovedit.

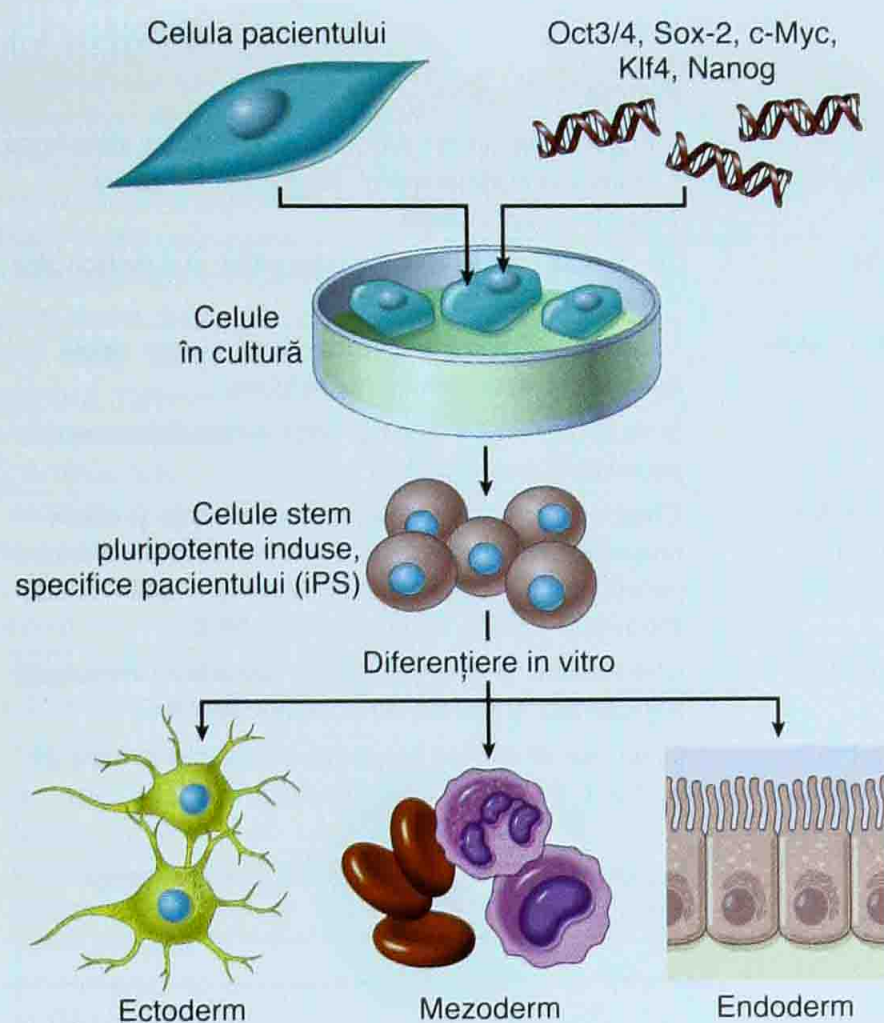


Figura 2-26 Producerea de celule stem pluripotente induse (celule iPS). Genele care conferă proprietatea de celule stem sunt introduse în celulele diferențiate ale pacientului, dând naștere la celule stem, care pot fi stimulate să se diferențieze în diverse tipuri de celule.

REZUMAT

Proliferarea celulară, ciclul celular și celulele stem

- Regenerarea țesuturilor are loc prin proliferarea celulelor indemne (reziduale) și înlocuirea din celulele stem.
- Proliferarea celulelor se produce atunci când celulele aflate în repaus intră în ciclul celular. Ciclul celular este reglat de factori stimulatori și inhibitori și conține puncte de control intrinseci pentru prevenirea replicării defectuoase a celulelor.
- Țesuturile se împart în țesuturi labile, stabile și permanente, în funcție de capacitatea proliferativă a celulelor care le compun.
- Țesuturile care se divid continuu (țesuturi labile) conțin celule mature capabile de diviziune și celule stem care se diferențiază pentru a înlocui celulele pierdute.
- Celulele stem embrionare (celule ES) sunt pluripotente; țesuturile adulte, în special măduva osoasă, conțin celule stem adulte capabile de a genera multiple tipuri de celule.
- Celulele stem pluripotente induse (celule iPS) se obțin prin introducerea în celule mature a unor gene caracteristice celulelor ES. Celulele iPS dobândesc multe dintre caracteristicile celulelor stem.

Factorii de creștere

Majoritatea factorilor de creștere sunt proteine care stimulează supraviețuirea și proliferarea anumitor celule și pot favoriza migrarea, diferențierea și alte răspunsuri celulare. Ele induc proliferarea celulară prin legarea de receptori specifici cu afectarea expresiei genelor ai căror produși au următoarele funcții: favorizează intrarea celulelor în ciclul celular,

îndepărtează blocajele din progresia ciclului celular (și astfel favorizează replicarea), previn apoptoza și cresc sinteza de proteine celulare în pregătirea pentru mitoză. Un efect foarte important al factorilor de creștere este stimularea funcției genelor de control al creșterii, multe dintre acestea fiind numite *proto-oncogene*, deoarece mutațiile lor conduc la proliferare celulară necontrolată, caracteristică bolii canceroase (oncogeneză) (Capitolul 5).

Lista factorilor de creștere cunoscuți este foarte mare (și în creștere). În cele ce urmează, în loc de a fi catalogate exhaustiv, vom fi menționate doar anumite molecule care contribuie la repararea tisulară (Tabelul 2-9). Numeroși factori de creștere implicați în reparare sunt produși de macrofagele și limfocitele recrutate sau activate la sediul leziunii, ca parte a procesului inflamator. Alți factori de creștere sunt produși de celulele parenchimatose sau stromale (țesut conjunctiv), ca răspuns la leziunea tisulară. În continuare sunt descrise principiile generale ale acțiunilor factorilor de creștere. Pe parcursul capitolului se va reveni la rolurile anumitor factori de creștere în procesele de reparare.

Mecanismele de semnalizare ale receptorilor factorilor de creștere

Majoritatea factorilor de creștere își exercită acțiunea prin legarea de receptori specifici aflați pe suprafața celulară și declanșarea unor semnale biochimice în celule. Căile cele mai importante de semnalizare intracelulară sunt asemănătoare cu ale altor receptori celulari care recunosc liganzi extracelulari. În general, aceste semnale conduc la stimularea sau inhibarea expresiei genice. Semnalizarea poate fi direct în aceeași celulă care produce factorul (semnalizare autocrină), între celule adiacente (semnalizare paracrină), sau la distanțe mai mari (semnalizare endocrină).

Proteinele receptor sunt de obicei localizate pe suprafața celulelor, însă ele pot fi și intracelulare. În acest ultim caz, liganzii trebuie să fie suficient de hidrofobi pentru a pătrunde în celulă (e.g. vitamina D, sau hormoni steroidieni sau tiroidieni). În funcție de căile de semnalizare și transducție, receptorii membranei celulare sunt clasificați în trei categorii principale, prezentate în Tabelul 2-10.

- **Receptori cu activitate kinazică intrinsecă.** Legarea ligandului de porțiunea extracelulară a receptorului determină dimerizarea și fosforilarea consecutivă a subunităților receptorului. Odată fosforilați, receptorii se leagă și activează alte proteine intracelulare (e.g. RAS, fosfatidil-inozitol 3[PI3]-kinaza, fosfolipaza C γ [PLC- γ]) și activează mai multe căi de semnalizare în aval care duc la proliferare celulară sau inducerea unor programe de transcripție.
- **Receptori cuplați cu proteina G.** Acești receptori conțin șapte segmente transmembranare α -helix, fiind cunoscuți și sub denumirea de receptori șapte-transmembranari. După legarea de liganzi, receptorii se asociază proteinelor care leagă guanozin trifosfatul (GTP) intracelular (proteine G), care conțin guanozin-difosfat (GDP). Legarea de proteinele G are ca rezultat schimbul GDP cu GTP, și implicit activarea proteinelor. Căile de semnalizare activate prin intermediul receptorilor cuplați cu proteina G includ căile care implică AMP ciclic (AMPc), și generarea de inozitol 1,4,5-trifosfat (IP $_3$), care eliberează calciul din reticulul endoplasmic. Receptorii din această categorie constituie cea mai mare familie de receptori ai membranei celulare (au fost identificați peste 1500 de membri).

Tabelul 2-9 Factorii de creștere care intervin în regenerare și reparare

Factor de creștere	Surse	Funcții
Factorul de creștere epidermică (EGF)	Macrofage activate, glande salivare, cheratinocite, și numeroase alte celule	Mitogen pentru cheratinocite și fibroblaști; stimulează migrarea cheratinocitelor; stimulează formarea țesutului de granulație
Factorul de creștere și transformare α (TGF- α)	Macrofage activate, cheratinocite, și numeroase alte tipuri de celule	Stimulează proliferarea hepatocitelor și a multor alte celule epiteliale
Factorul de creștere a hepatocitelor (HGF) (factor dispersant)	Fibroblaști, celule stromale hepatice, celule endoteliale	Crește proliferarea hepatocitelor și a altor celule epiteliale; crește motilitatea celulară
Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF)	Celule mezenchimale	Stimulează proliferarea celulelor endoteliale; crește permeabilitatea vasculară
Factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF)	Trombocite, macrofage, celule endoteliale, celule musculare netede, cheratinocite	Chemotactic pentru neutrofile, fibroblaști și celule musculare netede; activează și stimulează proliferarea fibroblaștilor, a celulelor endoteliale și a altor celule; stimulează sinteza de proteine ale MEC
Factorii de creștere a fibroblaștilor (FGF), acizi (FGF-1) și bazici (FGF-2)	Macrofage, mastocite, celule endoteliale, numeroase alte tipuri de celule	Chemotactic și mitogen pentru fibroblaști; stimulează angiogeneza și sinteza de proteine ale MEC
Factorul de creștere și transformare β (TGF- β)	Trombocite, limfocite T, macrofage, celule endoteliale, cheratinocite, celule musculare netede, fibroblaști	Chemotactic pentru leucocite; stimulează sinteza de proteine ale MEC; inhibă inflamația acută
Factor de creștere a cheratinocitelor (KGF) (și anume FGF-7)	Fibroblaști	Stimulează migrarea, proliferarea și diferențierea cheratinocitelor

MEC, matrice extracelulară.

- *Receptori fără activitate enzimatică intrinsecă.* Aceștia sunt de obicei molecule transmembranare monomerice cu un domeniu extracelular de legare a liganzilor; interacțiunea cu liganzii induce o modificare conformațională intracelulară care permite asocierea cu protein kinaze intracelulare numite kinaze Janus (JAK). Fosforilarea JAK activează factori de transcripție citoplasmatici numiți STAT (transductori de semnal și activatori ai transcripției), care pătrund în nucleu și induc transcripția genelor țintă.

REZUMAT

Factori de creștere, receptori și transducția semnalului

- Factorii de creștere polipeptidici acționează autocrin, paracrin sau endocrin.
- Factorii de creștere sunt produși tranzitor ca răspuns la un stimul extern și acționează prin legarea de receptori celulari.

Există mai multe clase de receptori pentru factorii de creștere: receptori cu activitate kinazică intrinsecă, receptori cuplați cu proteina G și receptori fără activitate kinazică intrinsecă.

- Factorii de creștere precum factorul de creștere epidermică (EGF) și factorul de creștere al hepatocitelor (HGF) se leagă de receptori cu activitate kinazică intrinsecă, declanșând o cascadă de evenimente de fosforilare prin kinaze MAP, care culminează cu activarea factorilor de transcripție și replicarea ADN.
- Receptori cuplați cu proteina G au efecte multiple pe calea AMPc și calea Ca^{2+} . Chemokinele utilizează astfel de receptori.
- În general citokinele se leagă de receptori fără activitate kinazică; acești receptori interacționează cu factorii de transcripție citoplasmatici care se deplasează în nucleu.
- În afară de proliferarea celulară, majoritatea factorilor de creștere au și alte efecte, cum sunt migrarea celulară, diferențierea, stimularea angiogenezei și fibrogenza.

Tabelul 2-10 Căile principale de semnalizare utilizate de receptori de pe suprafețele celulelor

Clasa de receptori	Liganzi	Mecanism(e) de semnalizare
Receptori cu activitate tirozin-kinazică intrinsecă	EGF, VEGF, FGF, HGF	Legarea liganzilor la un lanț al receptorului activează tirozin kinaza de pe celălalt lanț, ceea ce duce la activarea unor căi multiple de semnalizare în aval (RAS-MAP kinaza, PI-3 kinaza, PLC- γ) și activarea mai multor factori de transcripție.
Receptori șapte-transmembranari cuplați cu proteina G (GPCR)	Numeroși mediatori ai inflamației, hormoni, toate chemokinele	Legarea liganzilor induce transformarea de la forma inactivă legată de GDP a proteinei G asociate, la forma activă legată de GTP; activează AMPc; influxul de Ca^{2+} conduce la creșterea motilității celulare; numeroase alte efecte.
Receptori fără activitate tirozin-kinazică intrinsecă	Numeroase citokine inclusiv interferon, hormon de creștere, CSF, EPO	Legarea liganzilor are ca efect recrutarea de kinaze (e.g. kinaze Janus [JAK]) care fosforilează și activează factori de transcripție (e.g. transductori ai semnalului și activatori ai transcripției [STAT]).

AMPc, adenosin monofosfat ciclic; CSF, factori stimulatori ai coloniilor; EGF, factor de creștere epidermică; EPO, eritropoietină; FGF, factor de creștere al fibroblaștilor; GDP, guanozin difosfat; GTP, guanozin trifosfat; HGF, factor de creștere al hepatocitelor; PI3, fosfatidilinozitol-3; PLC- γ , fosfolipază C γ ; MAP, proteină asociată microtubulilor; VEGF, factor de creștere al endoteliului vascular.

Rolul matricei extracelulare în repararea tisulară

Repararea tisulară depinde nu numai de activitatea factorilor de creștere, ci și de interacțiunile dintre celule și componentele matricei extracelulare. Matricea extracelulară (MEC) este un complex format din mai multe proteine asamblate într-o rețea care înconjoară celulele, și constituie un procent semnificativ în țesuturi. *Matricea extracelulară reține apă, conferind turgorul țesuturilor moi, și minerale, conferind rigiditate oaselor. De asemenea reglează proliferarea, mobilizarea și diferențierea celulelor pe care le conține, prin asigurarea unui substrat pentru adeziune celulară și migrare, și de asemenea este un rezervor pentru factorii de creștere.* MEC este remodelată constant: sinteza și degradarea MEC sunt procese care însoțesc morfogeneza, vindecarea plăgilor, fibroza cronică, invazia tumorală și metastazarea.

MEC are două forme fundamentale: matricea interstițială și membrana bazală (Fig. 2-27).

- **Matricea interstițială:** această formă a MEC este prezentă în spațiile dintre celulele țesutului conjunctiv, dar și între epiteliu și structurile de susținere vasculare și musculare netede. Este sintetizată de celulele mezenchimale (e.g. fibroblaști) și formează o masă gelatinoasă tridimensională, amorfă. Constituenții săi principali sunt collagenul fibrilar și non-fibrilar, precum și fibronectina, elastina, proteoglicanii, acidul hialuronic și alte elemente (care vor fi descrise mai jos).
- **Membrana bazală:** matricea interstițială aparent dezorganizată din țesuturile conjunctive devine înalt organizată în jurul celulelor epiteliale, endoteliale și musculare netede, formând membrana bazală specializată. Membrana bazală este situată sub epiteliu și este sintetizată de epiteliul supraiacent și de celulele mezenchimale subiacente; ea formează o rețea lamelară ca o "plasă de sârmă". Componentele sale principale sunt collagenul amorf non-fibrilar de tip IV și laminina (descrise mai jos).

Componentele matricei extracelulare

Există trei componente de bază ale MEC: (1) proteinele structurale fibrilare, precum collagenul și elastinele, care conferă rezistență la rupere și recul; (2) gelurile hidratate cu apă precum proteoglicanii și hialuronanul, care asigură elasticitate și lubrifiere; și (3) glicoproteinele de adeziune, care conectează elementele matricei între ele și de celule (Fig. 2-27).

Colagenul

Colagenul este alcătuit din trei lanțuri polipeptidice separate, împletite într-un triplu helix asemănător unei sfori. Au fost identificate aproximativ 30 de tipuri de collagen, unele dintre ele fiind unice anumitor celule și țesuturi. Unele tipuri de collagen (e.g. tipurile I, II, III și V) formează fibrile prin legarea încrucișată laterală a helixurilor triple. Din punct de vedere cantitativ, collagenul fibrilar este componenta principală a țesutului conjunctiv în plăgile care se vindecă și mai ales în cicatrici. Rezistența elastică a collagenului fibrilar este dată de legăturile încrucișate, care au la bază legături covalente catalizate de enzima lizil-oxidază. Acest proces este dependent de vitamina C; ca urmare, persoanele cu carență de vitamina C pot avea deformări osoase, sângerări cauzate de fragilitatea membranei bazale vasculare, și anomalii de vindecare a plăgilor. Defectele genetice ale acestui tip de collagen determină afecțiuni precum osteogeneza imperfectă și sindromul Ehlers-Danlos. Alte tipuri de collagen sunt non-fibrilare și pot forma membrana bazală (tipul IV) sau pot fi elemente componente ale altor structuri, precum discurile intervertebrale (tipul IX) sau joncțiunile dermo-epidermice (tipul VII).

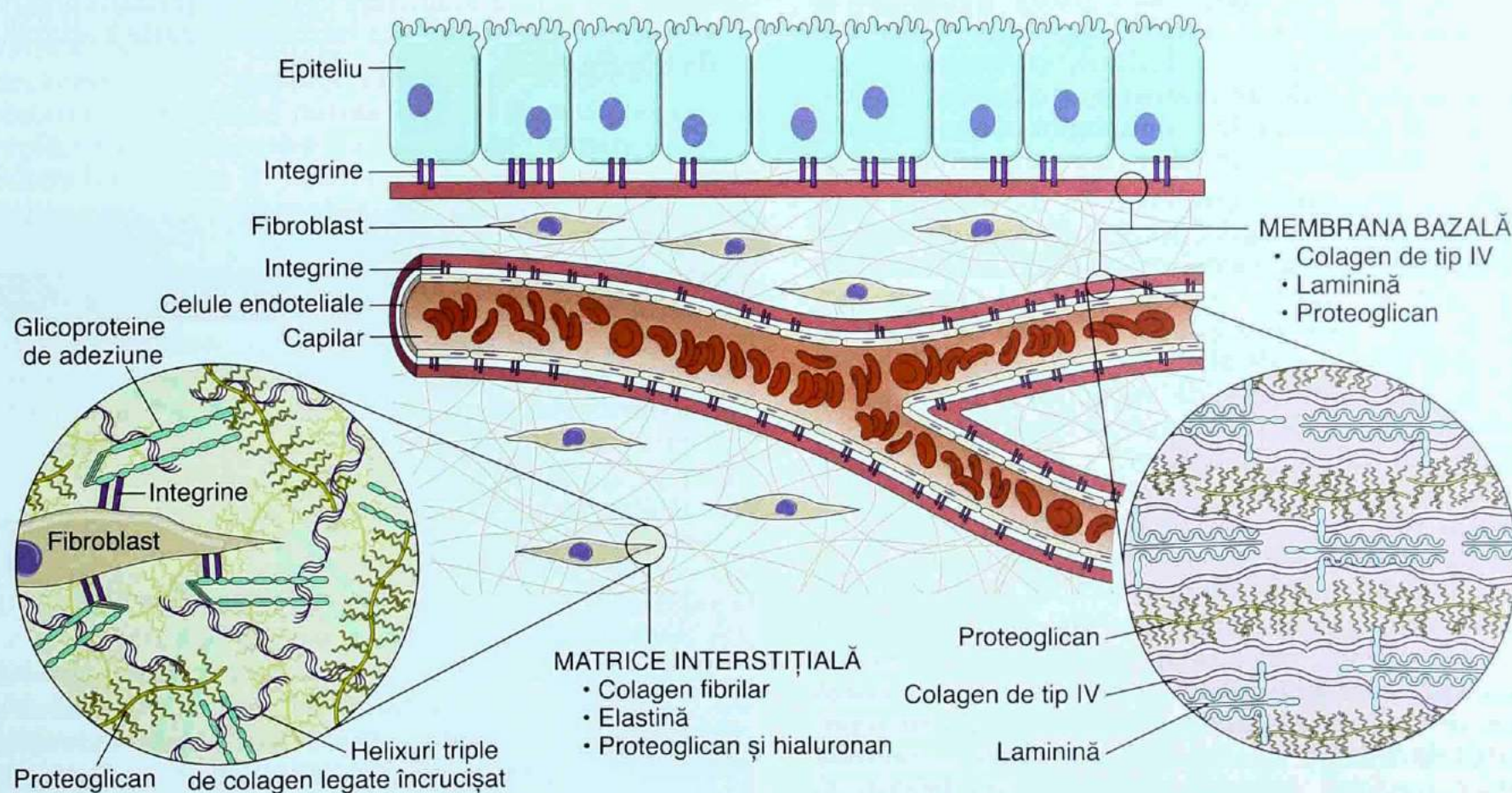


Figura 2-27 Componentele principale ale matricei extracelulare (MEC), care includ collagenul, proteoglicanii și glicoproteinele de adeziune. Se observă că deși există o oarecare suprapunere a elementelor constitutive, membrana bazală și MEC interstițială diferă ca arhitectură și compoziție generală. Atât celulele epiteliale, cât și cele mezenchimale (e.g. fibroblaști) interacționează cu MEC prin integrine. Pentru simplificare multe dintre componentele MEC au fost omise (e.g. elastină, fibrilină, hialuronan, sindecin).

Elastina

Capacitatea țesuturilor de recul și de a reveni la structura de bază după o solicitare fizică este conferită de țesutul elastic. Această proprietate este importantă în special în pereții vaselor mari (care trebuie să se acomodeze variațiile fluxului sanguin), dar și în pereții uterului, în tegument și ligamente. Din punct de vedere morfologic, fibrele elastice sunt alcătuite într-un miez central de elastină, înconjurat de o rețea de glicoproteine de fibrilină. Defectele sintezei de fibrilină conduc la anomalii scheletice și la slăbirea pereților aortici (ca în sindromul Marfan, discutat în Capitolul 6).

Proteoglicani și hialuronan

Proteoglicanii pot forma geluri compresibile înalt hidratate, care conferă rezistență și lubrifiere (cum este cazul cartilajelor articulare). Ei sunt alcătuiți din polizaharide lungi, numite glicozaminoglicani sau mucopolizaharide (de exemplu dermatan sulfat și heparan sulfat), atașate unui schelet proteic. Hialuronanul (numit și acid hialuronic), un polizaharid de dimensiuni foarte mari fără miez proteic, este de asemenea un element component important al MEC, care leagă apa și formează o matrice vâscoasă, similară gelatinei. Proteoglicanii conferă compresibilitate țesuturilor, și în plus funcționează ca rezervor pentru factorii de creștere secretați în MEC (e.g. factorul de creștere a fibroblaștilor [FGF], HGF). Unii proteoglicani sunt proteine componente ale membranei celulare cu roluri în proliferarea celulară, migrare și adeziune – de exemplu prin legarea factorilor de creștere și a chemokinelor, asigurând concentrații locale ridicate a acestor mediatori.

Glicoproteine de adeziune și receptori de adeziune

Glicoproteinele de adeziune și receptori de adeziune sunt molecule cu structuri diferite implicate în adeziunea intercelulară, în atașarea celulelor de MEC și în legăturile dintre componentele MEC. Printre glicoproteinele de adeziune se numără fibronectina (un component major al MEC) și laminina (un constituent foarte important al membranei bazale); acestea sunt descrise aici ca prototipuri ale grupului. Receptori de adeziune, cunoscuți și sub denumirea de molecule de adeziune a celulelor (CAM), sunt grupați în patru familii – imunoglobuline, caderine, selectine și integrine – aici fiind discutate numai integrinele.

- *Fibronectina* este un heterodimer de dimensiuni mari (450 kDa), cu legături disulfidice, sintetizat de diverse celule (fibroblaști, monocite, celule endoteliale) și care există atât în formă tisulară cât și plasmatică. Fibronectinele au domenii specifice care se leagă de numeroase componente ale MEC (e.g. collagen, fibrină, heparină, proteoglicani) și de asemenea se pot atașa de integrinele celulare pe calea unei secvențe tripeptidice a acidului arginin-glicin-aspartic (abreviat RGD). Fibronectina tisulară formează agregate fibrilare la locul vindecării plăgilor; fibronectina plasmatică se leagă de fibrina din cheagul sanguin format la nivelul unei plăgi, oferind substratul pentru depunerea MEC și reepitelizare.
- *Laminina* este glicoproteina cea mai abundentă din membrana bazală. Este un heterotrimer în formă de cruce, cu greutate moleculară de 820 kDa, care realizează conexiunea între celule și componentele MEC subiacente precum collagenul de tip IV și heparan-sulfatul. Laminina nu doar mediază atașarea de membrana bazală, ci modulează și proliferarea, diferențierea și motilitatea celulară.
- *Integrinele* sunt o familie de lanțuri glicoproteice heterodimerice transmembranare care au fost descrise în

contextul adeziunii leucocitare la endoteliu. Ele sunt și receptori celulari principali pentru componentele MEC, precum fibronectinele și lamininele. Unele dintre integrine au fost deja descrise ca molecule de pe suprafața leucocitelor, care mediază adeziunea strânsă și transmigrarea prin endoteliu către sediul inflamației, iar subiectul agregării plachetare va fi discutat în Capitolul 3. Integrinele sunt prezente în membrana plasmatică a majorității celulelor, cu excepția eritrocitelor. Ele se leagă de numeroase componente ale MEC prin intermediul secvențelor RGD, cu inițierea cascadelor de semnalizare care influențează mobilitatea, proliferarea și diferențierea celulară. Domeniile lor intracelulare se leagă de filamentele de actină și astfel modifică forma și mobilitatea celulelor.

Funcțiile matricei extracelulare

MEC are roluri mult mai importante decât acela de a umple spațiul dintre celule. Funcțiile MEC sunt multiple și includ:

- *Suportul mecanic* pentru ancorarea și migrarea celulelor și menținerea polarității celulare.
- *Controlul proliferării celulare* prin legarea și prezentarea factorilor de creștere și prin semnalizarea prin receptori celulari din familia integrinelor. Tipul de proteine ale MEC poate influența gradul de diferențiere al celulelor din țesuturi, acționând în mare măsură prin intermediul integrinelor suprafeței celulare.
- *Schelet pentru reînnoirea tisulară*. Deoarece menținerea structurii tisulare normale depinde de integritatea membranei bazale sau a scheletului stromal, integrinele membranei bazale sau stroma celulelor parenchimatose sunt extrem de importante pentru regenerarea tisulară organizată. Astfel, deși celulele labile și cele stabile au capacitate de regenerare, lezarea MEC duce la incapacitatea țesuturilor de a se regenera și la reparare prin cicatrizare (Fig. 2-24).
- *Crearea de micromedii tisulare*. Membrana bazală acționează ca o graniță între epiteliu și țesutul conjunctiv subiacent, și de asemenea formează o parte a aparatului de filtrare renal.

REZUMAT

Matricea extracelulară și repararea tisulară

- MEC are două forme fundamentale: *matricea interstițială* dintre celule, formată din collagen și diverse glicoproteine, și *membranele bazale*, situate sub epiteliu și în jurul vaselor, care sunt formate din collagen non-fibrilar și laminină.
- MEC are mai multe funcții importante:
 - Asigură suport mecanic țesuturilor, prin componentele sale - collagen și elastină.
 - Servește ca substrat pentru creșterea celulară și formarea de micromedii tisulare.
 - Reglează proliferarea și diferențierea celulară; proteoglicanii leagă factori de creștere și îi prezintă în concentrații ridicate, iar fibronectina și laminina stimulează celulele prin intermediul receptorilor celulari pentru integrine.
- Regenerarea tisulară depinde de integritatea MEC; când există anomalii ale MEC, repararea se realizează numai prin cicatrizare.

După ce au fost descrise componentele de bază care intervin în procesul de reparare tisulară, în continuare este discutată repararea prin regenerare și cicatrizare.

Rolul regenerării în repararea tisulară

Importanța regenerării în înlocuirea țesuturilor lezate diferă în funcție de tipul țesutului și de gravitatea leziunii.

- În țesuturile labile, cum sunt epiteliul tractului intestinal și epiteliul cutanat, celulele lezate sunt înlocuite rapid prin proliferarea celulelor reziduale și diferențierea celulelor stem tisulare, dacă membrana bazală este intactă. Factorii de creștere implicați în aceste procese nu sunt cunoscuți. Pierderea de celule sanguine este corectată prin proliferarea precursorilor hematopoietici în măduva osoasă și alte țesuturi, sub acțiunea CSF, care sunt produși ca răspuns la scăderea numărului de celule sanguine.
- Regenerarea tisulară poate avea loc în organele parenchimotoase care au populații de celule stabile, dar cu excepția ficatului, acest proces este de obicei unul limitat. Pancreasul, glandele suprarenale, tiroida și plămânii prezintă un oarecare grad de capacitate de regenerare. Excizia chirurgicală a unui rinichi declanșează în rinichiul controlateral un răspuns compensator, care constă în hipertrofia și hiperplazia celulelor tubulare proximale. Mecanismele care stau la baza acestui răspuns nu sunt suficient înțelese.
- Regenerarea ficatului care are loc după excizia chirurgicală a unei porțiuni de țesut hepatic este absolut unică printre organe. Printr-o procedură denumită transplant de la donator viu poate fi prelevat 40-60% din masa ficatului; această procedură constă în excizia unei părți a ficatului de la o persoană sănătoasă și transplantarea acesteia la un primitor cu boală hepatică terminală (Fig. 2-28) sau care a suferit o hepatectomie parțială efectuată pentru îndepărtarea unei tumori. În ambele situații, excizia unei porțiuni a ficatului declanșează un răspuns proliferativ al hepatocitelor restante (care în mod normal sunt în stare de repaus) și replicarea consecutivă a celulelor hepatice non-parenchimotoase. În sistemele experimentale replicarea hepatocitelor după hepatectomie parțială este inițiată de citokine (e.g. TNF, IL-6) care pregătesc celulele pentru replicare prin stimularea tranziției de la G_0 la G_1 în cadrul ciclului celular. Parcurgerea ciclului celular este dependentă de activitatea factorilor de creștere precum HGF (sintetizat de fibroblaști, celule endoteliale și celule hepatice non-parenchimotoase) și de familia factorilor EGF, care include factorul de creștere și transformare α (TGF- α) (sintetizat de multe tipuri celulare).

Este important de menționat faptul că *regenerarea extinsă sau hiperplazia compensatorie pot avea loc numai dacă scheletul rezidual de țesut conjunctiv este intact structural, așa cum este cazul după o rezecție chirurgicală parțială. Însă dacă întregul țesut este distrus de infecție sau inflamație, regenerarea este incompletă și se realizează prin cicatrizare.* De exemplu, distrugerea extinsă a ficatului cu colapsul rețelei de reticulină, care se produce în cazul unui abces hepatic, conduce la formarea unei cicatrici chiar dacă celulele hepatice restante au capacitatea de a se regenera.

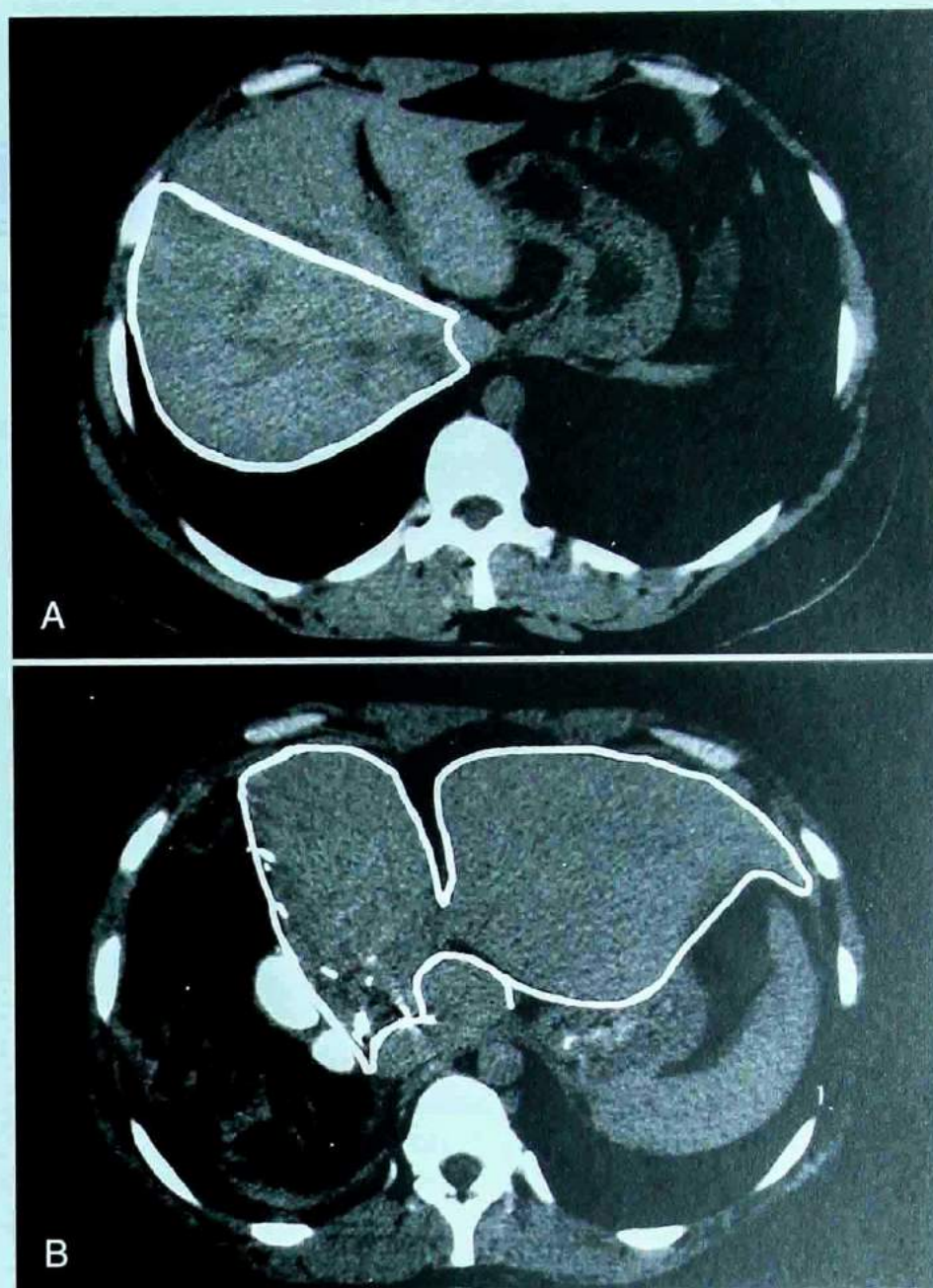


Figura 2-28 Regenerarea ficatului. Imagini CT ale unui ficat de la un donator în cadrul unui transplant hepatic de la un donator viu. **A**, Ficatul donatorului înainte de operație. Observați lobul drept (marcat prin conturare) care va fi rezecat și transplantat. **B**, Imagine CT a aceluiași ficat la o săptămână după rezecția lobului drept; observați creșterea în dimensiuni a lobului stâng (marcat prin conturare), fără ca lobul drept să fi crescut la loc.

(Prin amabilitatea R. Troisi, MD, Ghent University, Flandra, Belgia.)

CICATRIZAREA

Așa cum s-a menționat mai sus, dacă leziunea tisulară este gravă sau cronică și determină distrugerea celulelor parenchimotoase și a epiteliilor, precum și a țesutului conjunctiv, sau dacă sunt lezate celule care nu se divid, repararea tisulară nu poate fi realizată numai prin regenerare. În aceste condiții repararea se produce prin înlocuirea țesuturilor care nu s-au regenerat cu țesut conjunctiv, ceea ce duce la formarea unei cicatrici, sau printr-o combinație de regenerare a unor celule și cicatrizare.

Etapele cicatrizării

Repararea prin depunere de țesut conjunctiv constă în procese secvențiale care urmează răspunsului inflamator (Fig. 2-29):

- Formarea unor vase de sânge noi (angiogeneză)
- Migrarea și proliferarea fibroblaștilor și depunerea de țesut conjunctiv care, împreună cu numeroase vase și

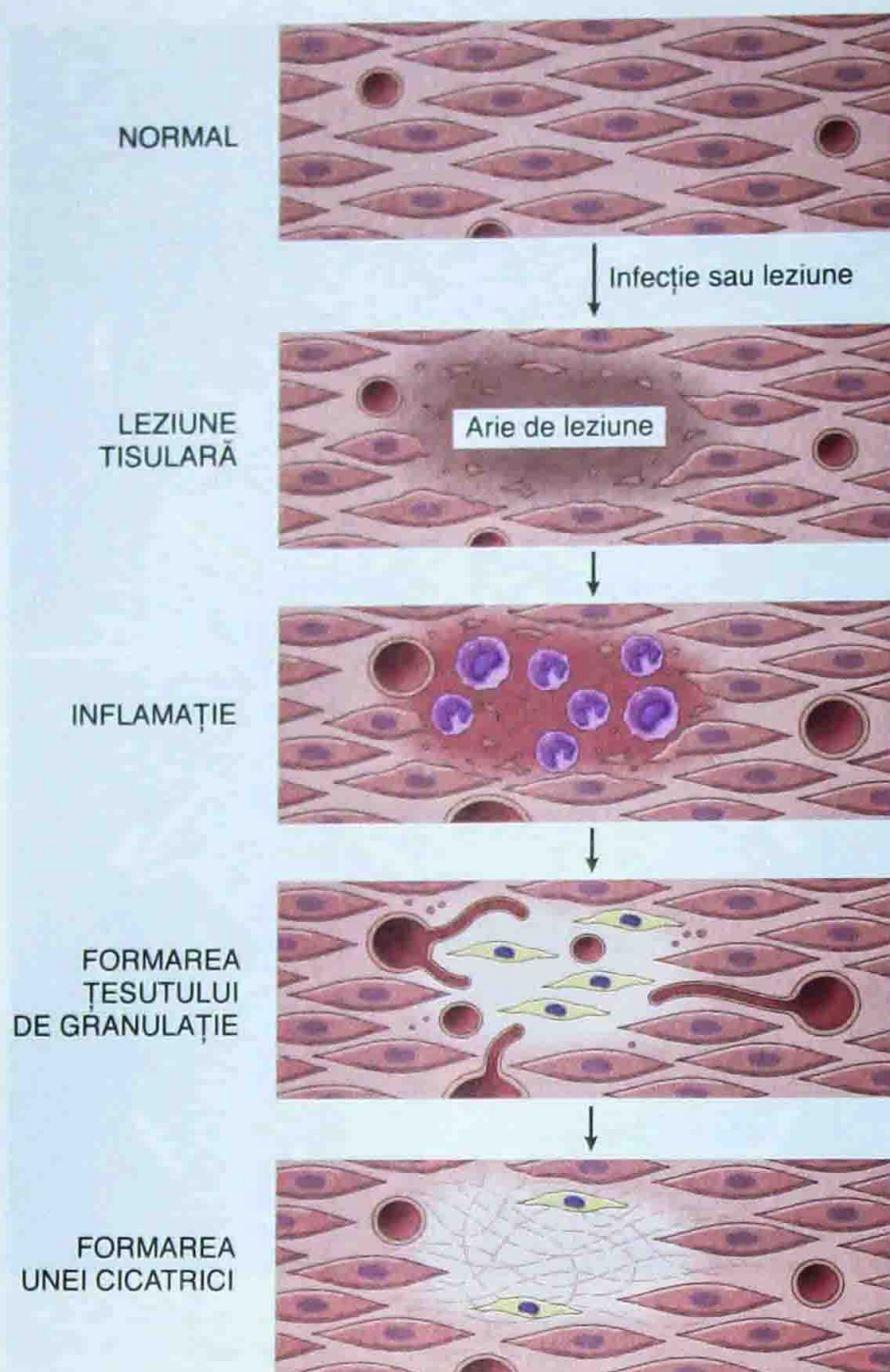


Figura 2-29 Etapele reparării prin cicatrizare. Lezarea unui țesut care are o capacitate de regenerare limitată induce inițial inflamație, care elimină celulele moarte și microbii, dacă este cazul. Această etapă este urmată de formarea unui țesut de granulație vascularizat și apoi de depunerea de MEC pentru a forma o cicatrice. MEC, matrice extracelulară.

leucocite dispersate are un aspect roz, granular, motiv pentru care acest țesut este numit *țesut de granulație*

- Maturarea și reorganizarea țesutului fibros (remodelare) pentru a produce o cicatrice fibroasă stabilă

Repararea începe în primele 24 de ore de la leziune prin migrarea fibroblaștilor și inducerea proliferării fibroblaștilor și a celulelor endoteliale. În 3 până la 5 zile apare țesutul de granulație specializat caracteristic vindecării. Termenul de țesut de granulație provine de la aspectul său macroscopic, așa cum se poate observa de exemplu sub crusta unei plăgi cutanate. Aspectul histologic este caracterizat prin proliferarea fibroblaștilor și prin prezența de capilare de neoformație, fine, cu pereți subțiri (angiogeneză) într-o MEC laxă, în care există adesea celule inflamatorii, în special macrofage (Fig. 2-30, A). Țesutul de granulație acumulează progresiv tot mai mulți fibroblaști care depun collagen, ducând la final la apariția unei cicatrici (Fig. 2-30, B). Cicatricile se remodelează în timp. În cele ce urmează sunt descrise etapele acestui proces.

Angiogeneza

Angiogeneza este procesul de formare a unor vase sanguine noi din cele existente, în special venule. Are rol critic în vindecarea unei leziuni, în dezvoltarea circulației colaterale într-o zonă de ischemie, și în creșterea în dimensiuni a tumorilor dincolo de limitările impuse de aportul vascular inițial. Au fost depuse multe eforturi în încercarea de a înțelege mecanismele care stau la baza angiogenezei, dar și pentru a crea strategii terapeutice care să amplifice acest proces (e.g. pentru a îmbunătăți fluxul sanguin al unui cord afectat de ateroscleroză coronariană) sau să îl atenueze (e.g. pentru a încetini creșterea tumorală sau pentru a bloca angiogeneza patologică, de exemplu în cazul retinopatiei diabetice).

Angiogeneza reprezintă înmugurirea unor vase noi din cele existente și parcurge următoarele etape (Fig. 2-31):

- Vasodilatație indusă de prezența NO și creșterea permeabilității vasculare indusă de VEGF
- Separarea pericitelor de suprafața bazală
- Migrarea celulelor endoteliale către aria de leziune tisulară

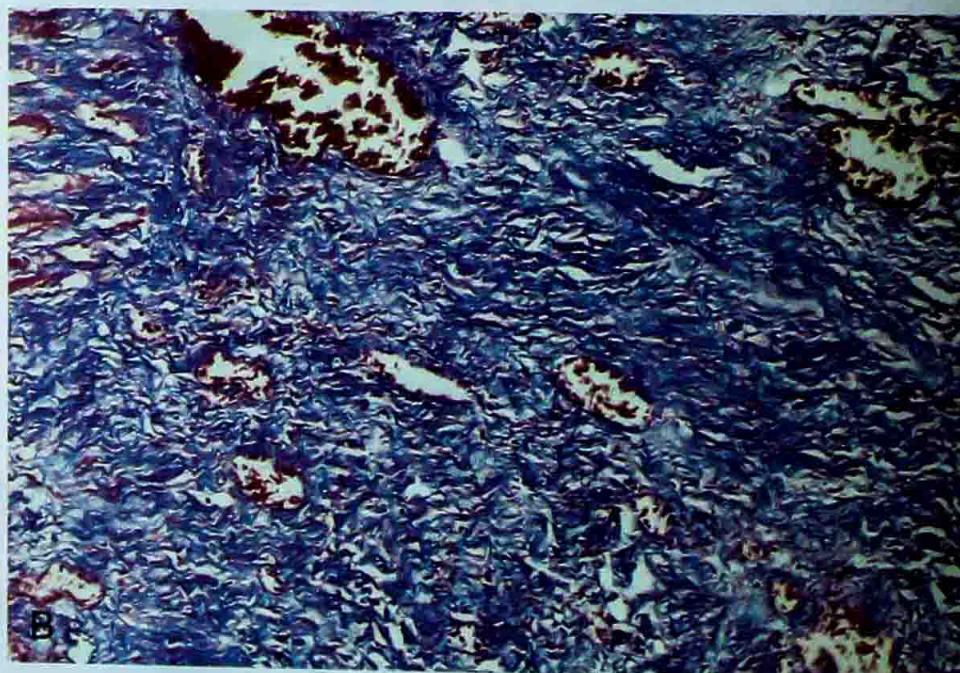
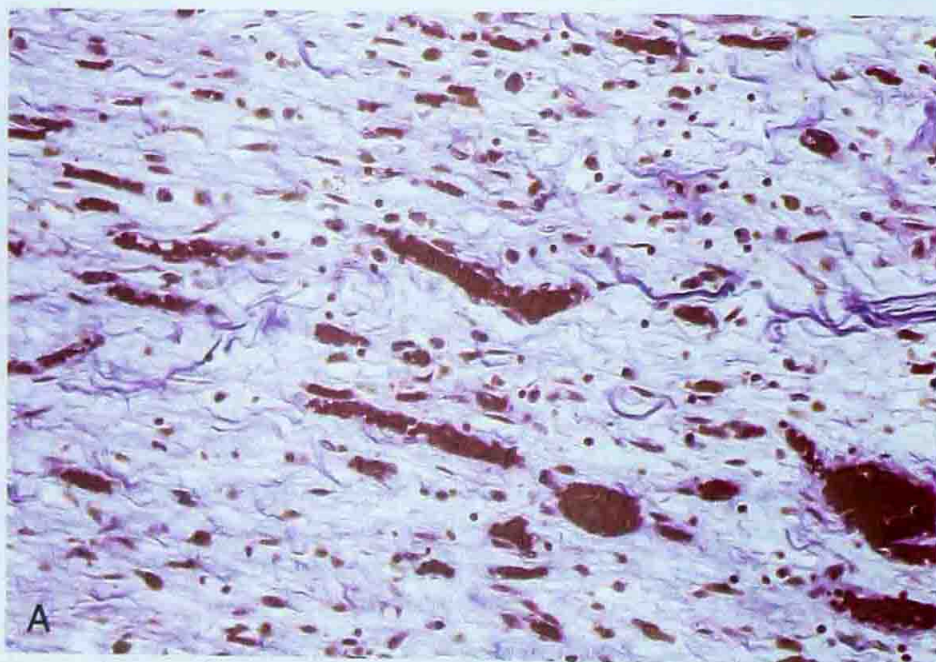


Figura 2-30 A, Țesut de granulație care prezintă numeroase vase sanguine, edem și MEC laxă ce conține celule inflamatorii izolate. Collagenul este colorat în albastru cu colorație tricromă; în această etapă se poate observa o cantitate mică de collagen matur. **B**, Colorație tricromă a unei cicatrici stabile, care prezintă o rețea densă de collagen cu doar câteva vase dispersate. MEC, matrice extracelulară.

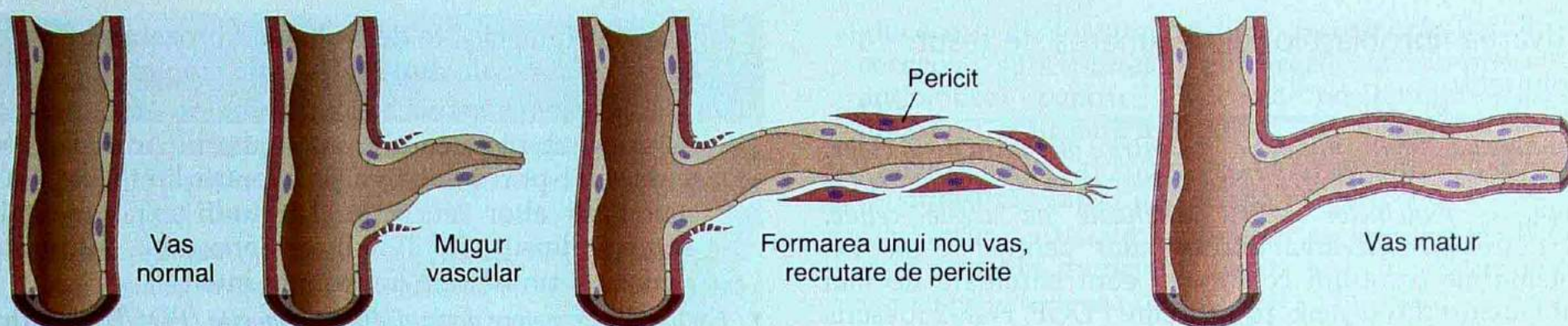


Figura 2-31 Mecanismul angiogenezei. În repararea tisulară, angiogeneza se produce mai ales prin proliferarea endoteliului rezidual sub influența factorilor de creștere, prin înmugurirea de noi vase și prin recrutarea de pericite pentru a forma vase noi.

- Proliferarea celulelor endoteliale imediat în spatele liniei celulelor care au migrat
- Remodelarea în canale capilare
- Recrutarea de celule periendoteliale (pericite în cazul capilarelor mici și celule musculare netede în cazul vaselor mai mari) pentru a forma un vas matur
- Supresia proliferării și a migrării endoteliale și depunerea membranei bazale

În procesul de angiogeneză intervin numeroși factori de creștere, interacțiuni intercelulare, interacțiuni cu proteinele MEC și enzime tisulare.

Factorii de creștere implicați în angiogeneză

O serie de factori de creștere contribuie la angiogeneză; cei mai importanți sunt VEGF și factorul de creștere fibroblastic bazic (FGF-2).

- *Familia VEGF a factorilor de creștere* include VEGF-A, -B, -C, -D și -E și factorul de creștere placentar (PlGF). VEGF-A este numit de obicei VEGF și este inductorul principal al angiogenezei care se produce după leziuni și în tumori; VEGF-B și PlGF intervin în dezvoltarea vaselor la embrion; VEGF-C și -D stimulează atât angiogeneza cât și limfangiogeneza. VEGF sunt exprimați în majoritatea țesuturilor adulte; gradul maxim de exprimare este în celulele epiteliale adiacente epiteliului fenestrat (e.g. podocitele renale, epiteliul pigmentar retinian). Ei se leagă de o familie de receptori pentru tirozin kinaze (VEGFR-1, -2 și -3). Cel mai important dintre acești receptori pentru angiogeneză este VEGFR-2, care este exprimat de celulele țintă ale VEGF, în special celulele endoteliale. Există numeroși factori inductori ai VEGF, cel mai important dintre ei fiind hipoxia; alții sunt factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), TGF- α și TGF- β .

VEGF stimulează atât migrarea cât și proliferarea celulelor endoteliale și astfel inițiază procesul de înmugurire capilară din angiogeneză. Favorizează vasodilatația prin stimularea sintezei de NO și contribuie la formarea lumenului vascular. Anticorpii împotriva VEGF au fost aprobați ca tratament pentru unele tumori a căror creștere și diseminare depinde de angiogeneză. Acești anticorpi sunt de asemenea utilizați în tratamentul degenerescenței maculare "umede" (neovasculare) asociată vârstei, o cauză majoră a afectării acuității vizuale la adulții cu vârstă peste 50 de ani; de asemenea, acești anticorpi se află în studii clinice pentru tratamentul angiogenezei asociate cu retinopatia de prematuritate și al permeabilității vasculare crescute care duce la edemul macular diabetic.

- *Familia FGF a factorilor de creștere* cuprinde peste 20 de membri; FGF-1 (FGF acid) și FGF-2 (FGF bazic) au fost descriși exhaustiv. Acești factori de creștere sunt produși de numeroase tipuri de celule și se leagă de un grup de receptori ai membranei celulare care au activitate tirozin-kinazică. FGF eliberat se leagă de heparan sulfat și poate fi depozitat în MEC. FGF-2 participă la angiogeneză în principal prin stimularea proliferării celulelor endoteliale. De asemenea, stimulează migrarea macrofagelor și fibroblaștilor la nivelul leziunii și stimulează migrarea celulelor epiteliale care vor acoperi plăgile epidermice.
- *Angiopoietinele Ang1 și Ang2* sunt factori de creștere care joacă un rol în angiogeneză și în maturarea structurală a noilor vase. Vasele de neoformație trebuie stabilizate prin recrutarea pericitelor și a celulelor musculare netede și prin depunerea de țesut conjunctiv. Ang1 interacționează cu un receptor tirozin-kinazic de pe suprafața celulelor endoteliale, numit Tie2. Factorii de creștere PDGF și TGF- β participă de asemenea la procesul de stabilizare – PDGF recrutează celule musculare netede, iar TGF- β inhibă proliferarea și migrarea endotelială și amplifică sinteza de proteine ale MEC.

Formarea vaselor de sânge în perioada dezvoltării embrionare poartă denumirea de *vasculogeneză*. În vasculogeneză vasele se formează de novo prin coalescența precursorilor endoteliali numiți angioblaști. Angioblaștii derivă din hemangioblaști, care furnizează și precursorii sistemului hematopoietic. În plus, în organismul adult există precursori endoteliali circulanți care au derivat din celulele stem din măduva osoasă. Contribuția acestor celule la angiogeneză în organismul adult nu este complet elucidată.

Proteinele MEC participă la procesul înmuguririi vasculare din angiogeneză în mare parte prin interacțiunile cu receptorii pentru integrină ai celulelor endoteliale și prin faptul că oferă un schelet pentru creșterea vasculară. Enzimele din MEC, în special metaloproteinazele matriceale (MMP) degradează MEC pentru a permite remodelarea și extinderea canalului vascular. Vasele de neoformație sunt foarte permeabile datorită joncțiunilor interendoteliale incomplete și deoarece VEGF cresc permeabilitatea vasculară. Această extravazare explică edemul care acompaniază frecvent țesutul de granulație, și contribuie în parte la edemul plăgilor în curs de vindecare care poate persista mult timp după ce răspunsul inflamator acut a încetat. Mai mult, determină creșterea presiunii intratumorale și este cauza edemului care însoțește angiogeneza oculară din unele boli precum degenerescența maculară umedă.

Activarea fibroblaștilor și depunerea de țesut conjunctiv

Depunerea de țesut conjunctiv în cicatrice are loc în două etape: (1) migrarea și proliferarea fibroblaștilor la sediul leziunii și (2) depunerea proteinelor MEC sintetizate de aceste celule. Recrutarea și activarea fibroblaștilor pentru a sintetiza proteine ale țesutului conjunctiv sunt stimulate de mai mulți factori de creștere, printre care PDGF, FGF-2 (descriș mai devreme) și TGF- β . Sursa majoră a acestor factori este reprezentată de celulele inflamatorii, în special macrofage, care sunt prezente la locul leziunii și în țesutul de granulație. Sediul inflamației este de asemenea bogat în mastocite, iar într-un mediu chemotactic adecvat pot fi prezente și limfocite. Fiecare dintre aceste tipuri de celule pot secreta citokine și factori de creștere care contribuie la proliferarea și activarea fibroblaștilor.

Pe măsură procesul de vindecare avansează, scade numărul fibroblaștilor care proliferază și al vaselor de neoformație; totuși fibroblaștii adoptă progresiv un fenotip orientat către sinteză, astfel că există o depunere crescută de MEC. Dezvoltarea rezistenței la locul de vindecare a unei plăgi depinde în special de sinteza collagenului. Așa cum a fost deja menționat, sinteza collagenului de către fibroblaști debutează timpuriu în procesul de vindecare a unei plăgi (zilele 3-5) și continuă timp de câteva săptămâni, în funcție de dimensiunea plăgii. Totuși acumularea collagenului depinde nu doar de creșterea sintezei, ci și de reducerea degradării collagenului (discutată mai jos). În final, țesutul de granulație formează o cicatrice alcătuită din fibroblaști fusiformi, în mare măsură inactivi, collagen dens și fragmente de țesut elastic și alte componente ale MEC (Fig. 2-30, B). Pe măsură ce cicatricea se maturează, are loc o regresie vasculară progresivă, care în final va transforma țesutul de granulație înalt vascularizat într-o cicatrice palidă, preponderent avasculară.

Factorii de creștere implicați în depunerea MEC și cicatrizare. În aceste procese intervin numeroși factori de creștere, printre care TGF- β , PDGF și FGF. Deoarece FGF este implicat și în angiogeneză, acesta a fost descriș mai sus. În continuare sunt prezentate pe scurt proprietățile principale ale TGF- β și PDGF.

- *Factorul de creștere și transformare β (TGF- β)* aparține unei familii de polipeptide omoloage (TGF- β 1, - β 2, și - β 3) care include alte citokine cum sunt proteinele morfogenetice osoase. Izoforma TGF- β 1 are distribuție largă și este numită frecvent TGF- β . Factorul activ se leagă de doi receptori de pe suprafața celulară cu activitate serin-treonin-kinazică, declanșând fosforilarea factorilor de transcripție numiți Smads. TGF- β are numeroase efecte, adesea contradictorii, în funcție de tipul celular și de starea metabolică a țesutului. În contextul inflamației și al reparării tisulare, TGF- β are două funcții principale:
 - TGF- β stimulează producția de collagen, fibronectină și proteoglicani, și inhibă degradarea collagenului prin reducerea activității proteinazei și creșterea activității inhibitorilor tisulari ai proteinazelor, cunoscuți ca TIMP (vor fi prezentați mai târziu). TGF- β intervine nu numai în formarea de cicatrici

după leziuni, ci și în dezvoltarea fibrozei pulmonare, hepatice și renale după inflamație cronică.

- TGF- β este o citokină antiinflamatoare care limitează și stopează răspunsurile inflamatorii. Acest rol este îndeplinit prin inhibarea proliferării limfocitare și a activității altor leucocite. În studii experimentale, șoarecii lipsiți de TGF- β au prezentat inflamație extinsă și proliferare limfocitară intensă.
- *Factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF)* aparține unei familii de proteine strâns înrudite, fiecare constând din două lanțuri, denumite A și B. Există cinci izoforme principale ale PDGF, prototipul fiind izoforma BB, adesea denumită simplu PGDF. Factorii PDGF se leagă de receptorii PDGFR α și PDGFR β . PDGF este depozitat în trombocite și eliberat la activarea acestora; de asemenea este sintetizat de celulele endoteliale, macrofagele activate, celulele musculare netede și numeroase celule tumorale. PDGF determină migrarea și proliferarea fibroblaștilor și a celulelor musculare netede și poate contribui la migrarea macrofagelor.
- *Citokinele* (prezentate anterior ca mediatori ai inflamației, și în Capitolul 4 în contextul răspunsurilor imune) pot avea și rol de factori de creștere și pot participa la depunerea MEC și la formarea de cicatrici. De exemplu IL-1 și IL-13 acționează asupra fibroblaștilor pentru a stimula sinteza de collagen, și de asemenea pot amplifica proliferarea și migrarea fibroblaștilor.

Remodelarea țesutului conjunctiv

După sinteză și depozitare, țesutul conjunctiv cicatricial continuă să fie modificat și remodelat. Astfel, rezultatul procesului de reparare reprezintă un echilibru între sinteza și degradarea proteinelor MEC. Deja au fost prezentate celulele și factorii care reglează sinteza MEC. *Degradarea collagenului și a altor componente ale MEC este realizată de o familie de metaloproteinaze matriceale (MMP), a căror activitate depinde de ionii de zinc.* Trebuie făcută diferența între MMP și neutrofil-elastază, cathepsina G, plasmină și alte serin-proteinaze care pot de asemenea degrada MEC, dar care nu sunt metalo-enzime. MMP includ și collagenazele interstițiale, care clivează collagenul fibrilar (MMP-1, -2 și -3); gelatinaze (MMP-2 și -9), care degradează collagenul amorf și fibronectina; și stromelizine (MMP-3, -10 și -11), care degradează diverși constituenți ai MEC, inclusiv proteoglicanii, laminina, fibronectina și collagenul amorf.

MMP sunt produse de diverse tipuri celulare (fibroblaști, macrofage, neutrofile, celule sinoviale și unele celule epiteliale), iar sinteza și secreția lor sunt procese reglate de factori de creștere, citokine și alți agenți. Activitatea MMP este strict controlată. Ele sunt sintetizate sub formă de precursori inactivi (zimogeni) care trebuie întâi activați; activarea este realizată de proteaze (e.g. plasmina) prezente numai la locul leziunii. În plus, MMP activate pot fi inhibate rapid de inhibitori tisulari specifici ai metaloproteinazelor (TIMP) produși de majoritatea celulelor mezenchimale. În concluzie, în procesul de cicatrizare, MMP sunt activate pentru a remodela MEC depozitată, iar apoi activitatea lor este oprită de către TIMP.

REZUMAT

Repararea prin cicatrizare

- Repararea tisulară se realizează prin regenerare cu refacerea completă a structurii și funcției, sau prin înlocuirea cu țesut conjunctiv și formarea unei cicatrici.
- Repararea prin depunere de țesut conjunctiv implică angieneză, migrarea și proliferarea fibroblaștilor, sinteză de collagen și remodelarea țesutului conjunctiv.
- Repararea prin țesut conjunctiv începe cu formarea unui țesut de granulație și se încheie cu apariția fibrozei.
- Numeroși factori de creștere stimulează proliferarea celulelor implicate în repararea tisulară.
- TGF- β este un agent fibrogenic puternic; depunerea MEC depinde de echilibrul dintre agenții fibrogenici, metaloproteinazele (MMP) care digeră MEC, și TIMP.

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ REPARAREA TISULARĂ

Repararea tisulară poate fi afectată de diverși factori, care adesea reduc calitatea procesului de reparare sau îl transformă într-unul neadecvat. Factorii care pot influența vindecarea pot fi extrinseci (e.g. infecția) sau intrinseci țesutului lezat. Infecțiile și diabetul au importanță specială.

- *Infecția* este din punct de vedere clinic cea mai importantă cauză a întârzierilor în vindecare; ea prelungește inflamația și poate amplifica leziunea tisulară locală.
- *Nutriția* are efecte importante asupra reparării tisulare; de exemplu, carența de proteine și mai ales deficitul de vitamina C inhibă sinteza de collagen și întârzie vindecarea.
- *Glucocorticoizii* (steroizi) au efecte antiinflamatoare care au fost bine documentate, iar administrarea lor poate determina formarea unei cicatrici defectuoase din cauza inhibării sintezei de TGF- β și reducerii fibrozei. Însă în unele cazuri efectele antiinflamatoare ale

glucocorticoizilor sunt de dorit. De exemplu în infecțiile corneene sunt prescriși glucocorticoizi (împreună cu antibiotice) pentru reducerea posibilității apariției opacității ca urmare a depunerii de collagen.

- *Factori mecanici* precum creșterea presiunii locale sau torsiunea pot cauza dehiscenta plăgii.
- *Hipoperfuzia*, cauzată fie de arterioscleroză și diabet, fie de obstrucția drenajului venos (e.g. în cazul venelor varicoase) afectează de asemenea vindecarea.
- *Corpi străini* precum fragmente de oțel, sticlă sau chiar os împiedică vindecarea.
- Tipul și extinderea leziunii tisulare afectează procesul de reparare. Refacerea completă poate avea loc doar în cazul țesuturilor alcătuite din celule stabile și labile; leziunile țesuturilor compuse din celule permanente se vor vindeca inevitabil prin fibroză, așa cum este cazul vindecării unui infarct miocardic.
- *Localizarea leziunii* și proprietățile țesutului lezat sunt de asemenea importante. De exemplu, inflamația care se produce în spații tisulare (e.g. cavități pleurale, peritoneale sau sinoviale) determină apariția de exsudate abundente. Repararea consecutivă poate avea loc prin digestia exsudatului, inițiată de enzimele proteolitice ale leucocitelor și resorbția exsudatului lichefiat. Acest fenomen este numit remisiune și în general, în absența necrozei celulare, se reface arhitectura tisulară normală. Totuși, în cazul unor acumulări mai abundente, exsudatul suferă un proces de organizare: în exsudat apare un țesut de granulație și în final se formează o cicatrice fibroasă.
- Chiar și în cazul în care procesul de vindecare debutează normal pot apărea *aberații ale creșterii celulare* și ale sintezei MEC. De exemplu, acumularea unor cantități foarte mari de collagen poate da naștere la cicatrici proeminente, bombate, numite *cicatrici cheloide* (Fig. 2-32). Se pare că există o predispoziție congenitală către formarea de cheloid, care este mai frecventă la populațiile afro-americane. Vindecarea plăgilor se poate asocia și cu acumularea unei cantități mari de țesut de granulație care proemină față de tegumentul înconjurător și împiedică reepitelizarea. În limbajul medical vechi acest țesut era numit "caro luxurians, sau plagă hipertrofică

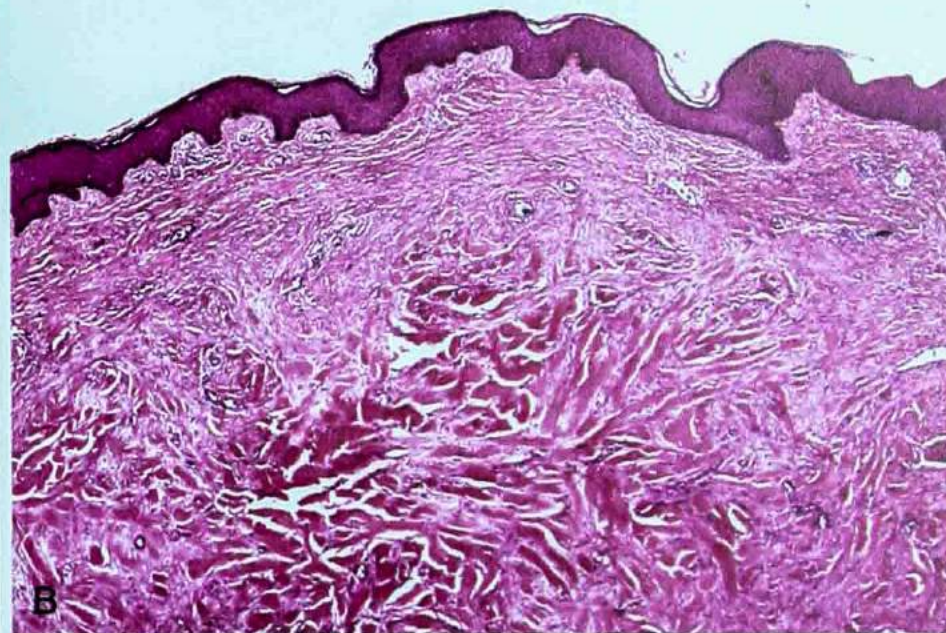


Figura 2-32 Cheloid. **A**, Depunere de collagen în exces la nivel cutanat, cu formarea unei cicatrici proeminente, cunoscută sub denumirea de cheloid. **B**, Depunere abundentă de țesut conjunctiv în derm.

(A, Din Murphy GF, Herzig AJ: Atlas of Dermatology, Philadelphia, WB Saunders, 1996. B, Prin amabilitatea. Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Washington.)

(proud flesh)”, iar refacerea continuității epitelului necesită cauterizarea sau rezecția chirurgicală a țesutului de granulație.

EXEMPLE CLINICE DE REPARARE TISULARĂ ȘI FIBROZĂ

Până acum au fost prezentate principiile generale și mecanismele reparării tisulare prin regenerare și cicatrizare. În această secțiune vor fi descrise două tipuri clinice importante de reparare tisulară – vindecarea leziunilor cutanate (vindecarea plăgilor cutanate) și fibroza organelor parenchimatoase lezate.

Vindecarea plăgilor cutanate

Vindecarea leziunilor cutanate este un proces care implică atât regenerare epitelială, cât și formarea de cicatrici tisulare fibroase. Din acest motiv ilustrează foarte bine principiile generale care se aplică vindecării tuturor țesuturilor.

În funcție de natura și dimensiunea plăgii, vindecarea plăgilor cutanate este de două tipuri: per primam intentionem (vindecare primară) sau per secundam intentionem (vindecare secundară).

Vindecarea per primam intentionem

Unul dintre cele mai simple exemple ale reparării unei leziuni este vindecarea unei incizii chirurgicale curate, neinfectate, suturată chirurgical (Fig. 2-33). Aceasta este

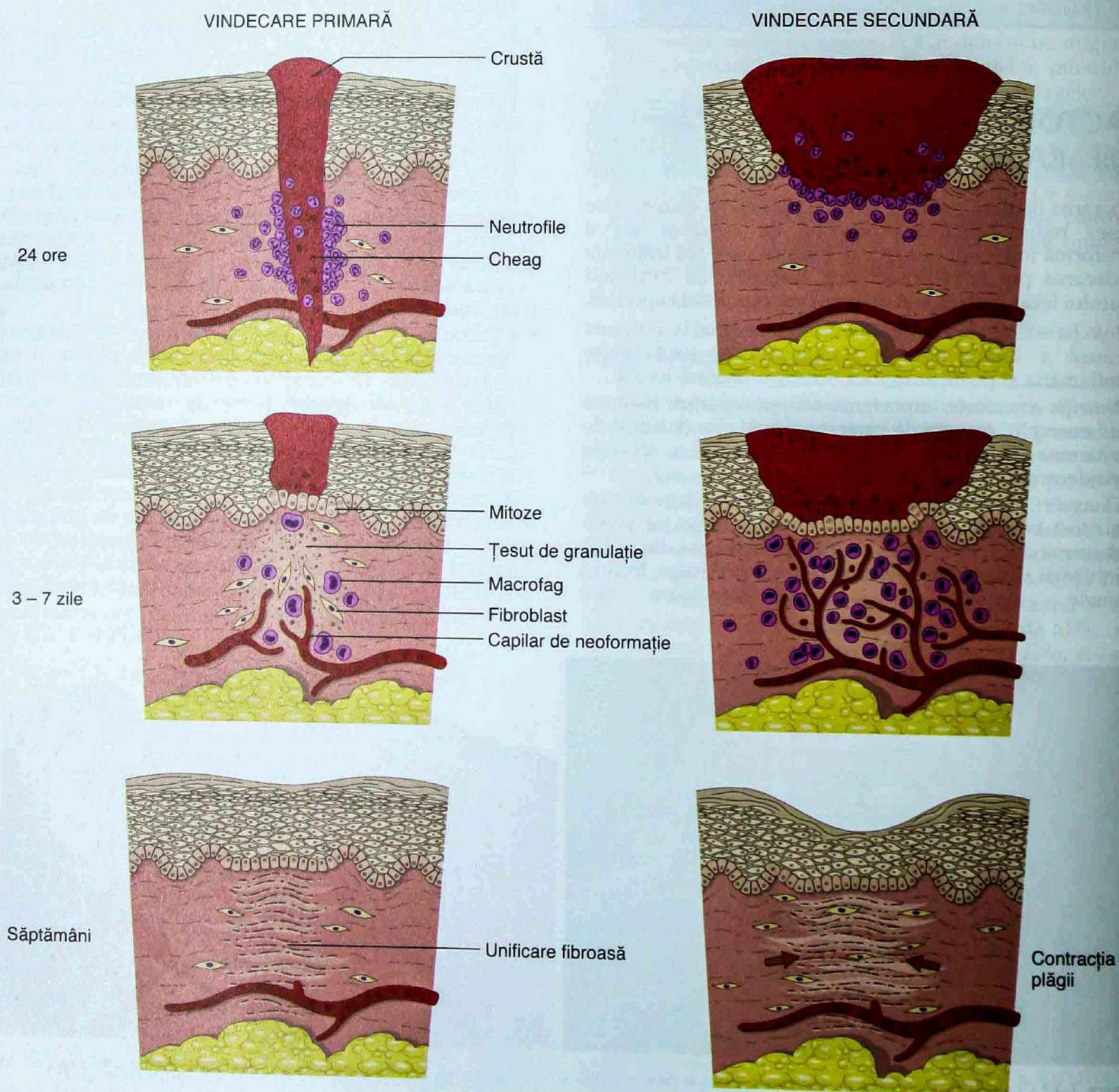


Figura 2-33 Etapele vindecării unei leziuni: vindecare primară (stânga) și vindecare secundară (dreapta). În cea de-a doua situație se observă cantitatea mare de țesut de granulație și contracția plăgii.

denumită unificare primară sau vindecare per primam intentionem. Incizia produce doar întreruperea locală a continuității membranei bazale epiteliale și moartea unui număr relativ mic de celule epiteliale și tisulare conjunctive. În consecință, *principalul mecanism de reparare este reprezentat de regenerarea epitelială*. Se formează o cicatrice mică, dar există o contracție minimă a plăgii. Spațiul incizional îngust se umple inițial cu cheaguri fibrino-hematice, iar apoi este ocupat rapid de țesut de granulație și acoperit de un epiteliu nou. Etapele acestui proces sunt bine delimitate:

- În primele 24 de ore la marginile inciziei se observă neutrofile care migrează către cheagul de fibrină. Celulele bazale de la marginea inciziei epidermice încep să prezinte activitate mitotică crescută. În 24-48 de ore, celulele epiteliale de la ambele margini încep să migreze și să prolifereze de-a lungul dermului, timp în care depun componente ale membranei bazale. Celulele se întâlnesc pe linia mediană sub crusta superficială și astfel se formează un strat epitelial subțire, dar continuu.
- Până în ziua a treia neutrofilele au fost înlocuite în mare parte cu macrofage, iar țesutul de granulație ocupă progresiv spațiul de incizie. Fibrele de collagen sunt acum evidente la marginile inciziei, însă acestea sunt orientate vertical și nu creează punți între marginile spațiului incizional. Proliferarea celulelor epiteliale continuă, cu formarea unui strat epidermic mai gros care acoperă acest spațiu.

- Până în ziua a cincea neovascularizația atinge punctul culminant pe măsură ce țesutul de granulație umple spațiul incizional. Fibrele de collagen devin mai abundente și încep să creeze punți de-a lungul spațiului incizional. Se reface grosimea normală a epidermului pe măsură ce diferențierea celulelor de suprafață creează o arhitectură epidermică matură, cu cheratinizare superficială.
- În a doua săptămână continuă acumularea de collagen și proliferarea fibroblaștilor. Infiltratul leucocitar, edemul și hipervascularizația se reduc mult. Începe procesul lung al "albirii", realizat de depunerile mari de collagen la nivelul cicatricii incizionale și regresia canalelor vasculare.
- La sfârșitul primei luni, cicatricea este alcătuită din țesut conjunctiv celular, în mare parte lipsit de celule inflamatorii, acoperit de un epiderm normal. Însă structurile cutanate anexe distruse de la nivelul liniei inciziei sunt pierdute pentru totdeauna. Rezistența elastică a plăgii crește cu timpul, așa cum va fi descris mai jos.

Vindecarea per secundam intentionem

Atunci când pierderile celulare sau tisulare sunt importante, de exemplu în plăgile extinse, în abcese, ulceratii sau necroză ischemică (infarct) în organele parenchimatoase, procesul de reparare este mai complex și implică o combinație între regenerare și cicatrizare. Acest proces este

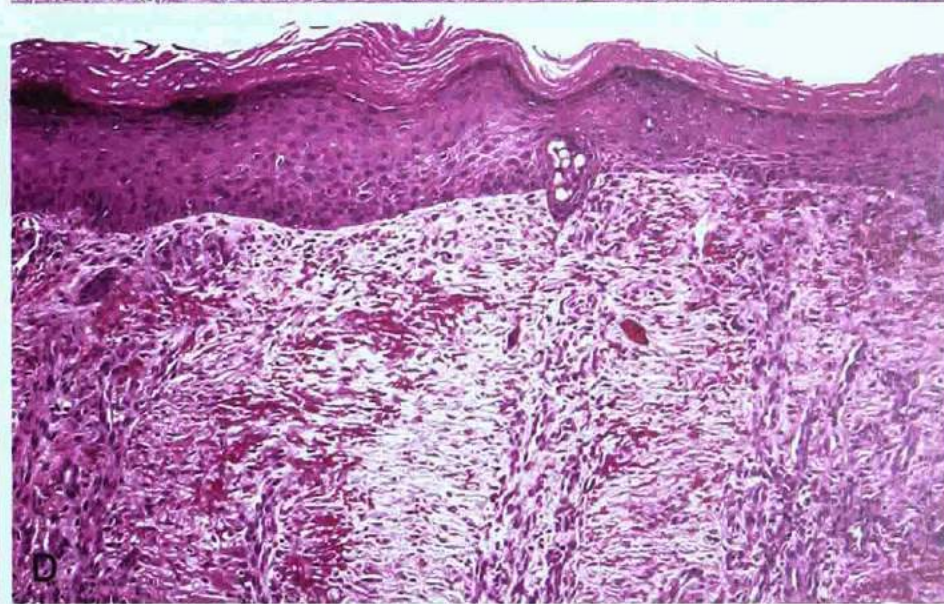
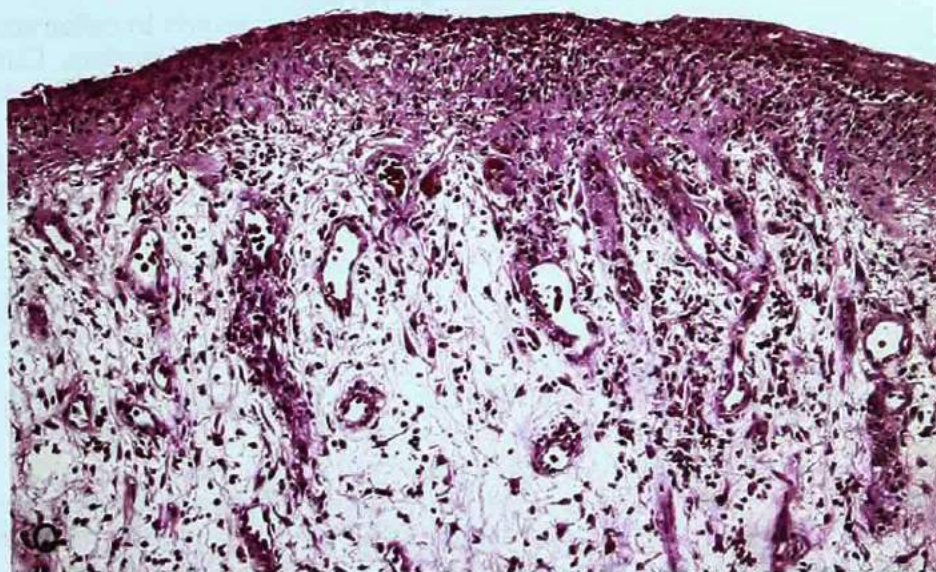


Figura 2-34 Vindecarea ulcerelor cutanate. **A**, Ulcer cutanat de decubit, întâlnit frecvent la pacienții cu diabet. **B**, Ulcer cutanat cu un spațiu larg între marginile leziunii. **C**, Un strat subțire de reepitelizare epidermică și formare abundentă de țesut de granulație în derm. **D**, Reepitelizare continuă a epidermului și contracția plăgii.

(Prin amabilitatea Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

numit și vindecare prin unificare secundară (Fig. 2-34; a se vedea și Fig. 2-33). Se caracterizează printr-o reacție inflamatorie mai intensă, cu apariția unui țesut de granulație abundent, acumulare de MEC și formarea unei cicatrice mari, urmată de contracția plăgii mediată de acțiunea miofibroblastilor.

Vindecarea secundară diferă de vindecarea primară prin următoarele aspecte:

- La suprafața plăgii se formează un cheag cu dimensiuni mai mari sau o crustă bogată în fibrină și fibronectină.
- Inflamația este mai intensă, deoarece defectele tisulare mai extinse cuprind un volum mai mare de resturi necrotice, exsudat și fibrină care trebuie înlăturate. În consecință, defectele mai mari au un potențial mai mare pentru leziuni secundare, mediate de inflamație.
- Defectele mai extinse necesită un volum mai mare de țesut de granulație pentru a umple hiatusurile și a asigura scheletul necesar creșterii noului țesut epitelial. Cantitatea mai mare de țesut de granulație se asociază în general cu cicatrice mai voluminoasă.
- Vindecarea secundară include și contracția plăgii. De exemplu, în decurs de 6 săptămâni, defecte cutanate mari pot fi reduse la 5% sau 10% din dimensiunea originală, în mare măsură prin contracție. Acest proces a fost atribuit acțiunii miofibroblastilor, care sunt fibroblaști modificați ce posedă multe dintre proprietățile ultrastructurale și funcționale ale celulelor musculare netede contractile.

Rezistența plăgii

Plăgile suturate corect au aproximativ 70% din rezistența tegumentului normal, în mare măsură datorită prezenței suturilor. În momentul în care materialele de sutură sunt îndepărtate, de obicei după o săptămână, rezistența plăgii este de aproximativ 10% din cea a tegumentului îndemn, însă crește rapid pe parcursul următoarelor 4 săptămâni. Redobândirea rezistenței elastice este rezultatul sintezei de collagen în primele 2 luni și al modificărilor structurale ale collagenului (e.g. legăturile încrucișate, creșterea dimensiunii fibrelor) după ce sinteza acestuia se reduce. După 3 luni, rezistența plăgii ajunge la aproximativ 70-80% din cea normală și de obicei nu se mai îmbunătățește substanțial peste această limită.

Fibroza în organele parenchimatoase

Depunerea de collagen face parte din procesul normal de vindecare a leziunilor. Termenul de *fibroză* este utilizat pentru a descrie depunerea excesivă de collagen și alte componente ale MEC într-un țesut. Așa cum s-a menționat deja, termenii *cicatrice* și *fibroză* sunt interschimbabili, însă *fibroza* se referă de obicei la depunerea de collagen în afecțiunile cronice.

Mecanismele de bază ale fibrozei sunt aceleași cu ale formării unei cicatrice în procesul reparării tisulare. Totuși, repararea tisulară are loc de obicei după o leziune produsă de un stimul cu acțiune de scurtă durată, în timp ce fibroza este indusă de stimuli nocivi persistenți precum infecțiile, reacțiile imune și alte tipuri de leziuni tisulare. Fibroza din bolile cronice, de exemplu fibroza pulmonară, determină frecvent disfuncție organică și în final insuficiența organului respectiv.

REZUMAT

Vindecarea plăgilor cutanate și aspecte patologice ale reparării tisulare

- Plăgile cutanate se pot vindeca prin unificare primară (per primam intentionem) sau prin unificare secundară (per secundam intentionem); vindecarea secundară se asociază cu cicatrizare mai extinsă și contracția plăgii.
- Vindecarea leziunilor poate fi dificilă în multe afecțiuni, în special în infecții și diabet; tipul, extensia și localizarea leziunii sunt de asemenea factori importanți care influențează procesul de vindecare.
- Producerea excesivă de MEC poate determina formarea excesivă de cheloid la nivel cutanat.
- Stimularea persistentă a sintezei de collagen în bolile inflamatorii cronice conduce la fibroză tisulară.

BIBLIOGRAFIE

- Bradley JR: TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214:149, 2008. [An overview of the biology of TNF and the clinical utility of TNF antagonists.]
- Carlson BM: Some principles of regeneration in mammalian systems. *Anat Rec* 287:4, 2005. [A thoughtful review of the evolutionary aspects and general mechanisms of limb and organ regeneration.]
- Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932, 2005. [A review of the main aspects of normal and abnormal angiogenesis.]
- Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006. [An overview of the functions of chemokines in inflammation.]
- Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells and stem cells. *Hepatology* 39:1477, 2004. [A review of the cellular and molecular mechanisms of liver regeneration.]
- Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6:232, 2010. [An excellent review of the biology of IL-1 and the therapeutic targeting of this cytokine in inflammatory diseases.]
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314, 2008. [An excellent review of the principles of tissue regeneration and repair.]
- Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110:673, 2002. [An excellent review of the molecular mechanisms of integrin signaling, linking ECM components to intracellular signal transduction pathways.]
- Jiang D, Liang J, Noble PW: Hyaluronans in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23:435, 2007. [A discussion of the role of a major family of ECM proteins in tissue repair.]
- Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007. [A summary of the properties of this important class of inflammatory mediators.]
- Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343, 2000. [Discussion of the mechanisms of endothelial damage and increased vascular permeability.]
- Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 7:678, 2007. [A modern discussion of leukocyte recruitment to sites of inflammation.]
- Martin P, Leibovich SJ: Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad, and the ugly. *Trends Cell Biol* 15:599, 2005. [Good review on the multiple roles of inflammatory cells in repair.]
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL: Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 27:621, 2009. [An excellent discussion of autoinflammatory syndromes caused by gain-of-function mutations in components of the inflammasome.]
- McAnully RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:666, 2007. [A discussion

Tulburări hemodinamice, tromboembolia și șocul

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Hiperemia și congestia 75
Edemul 76
Hemoragia 78
Hemostaza și tromboza 79
Hemostaza normală 79

Tromboza 86
Coagularea intravasculară diseminată 90
Embolia 90
Tromboembolia pulmonară 90
Tromboembolia sistemică 91

Infarctizarea 92
Șocul 94
Patogeneza șocului septic 94
Stadiile șocului 96

Starea de sănătate a celulelor și țesuturilor depinde de circulația sanguină, care furnizează oxigen și substanțe nutritive și înlătură detritusurile generate de metabolismul celular. În condiții normale, în timp ce sângele străbate paturile capilare, proteinele din plasmă sunt reținute în vase, iar deplasarea netă a apei și electroliților în țesuturi este redusă. Acest echilibru este tulburat de condiții patologice care afectează funcția endotelială, cresc presiunea vasculară sau scad conținutul proteic al plasmiei, și toate promovează *edemul* – acumularea de fluid rezultat din deplasarea apei în spațiile extravasculare. În funcție de severitate și locație, edemul poate avea efecte minime sau profunde. La nivelul extremităților inferioare, poate conferi doar senzația de pantofi strânși după o zi sedentară lungă; însă la nivelul plămânilor, lichidul de edem poate umple alveolele, determinând hipoxie care pune în pericol viața.

Vasele sanguine sunt frecvent expuse traumatismelor de diferite intensități. *Hemostaza* este procesul de coagulare a sângelui care previne sângerarea excesivă în urma lezării vasului sanguin. Hemostaza inadecvată poate duce la *hemoragie*, care poate compromite perfuzia tisulară locală, iar dacă este masivă și rapidă, poate determina *hipotensiune*, *șoc* și deces. În schimb, coagularea inadecvată (*tromboză*) sau migrarea trombilor (*embolie*) poate produce obstrucția vaselor sanguine, urmată de ischemie celulară (*infarct*). Astfel, *tromboembolia* este la originea a trei cauze importante de morbiditate și mortalitate în țările dezvoltate: infarctul miocardic, embolia pulmonară și accidentul vascular cerebral.

HIPEREMIA ȘI CONGESTIA

Hiperemia și congestia se referă la creșterea volumului sanguin într-un țesut, dar au mecanisme de bază diferite. Hiperemia este un proces activ rezultat din dilatarea arteriolară și creșterea aportului de sânge, fiind întâlnit în ariile de inflamație sau în mușchiul scheletic în timpul efortului fizic. Țesuturile hiperemice au culoare roșie mai accentuată decât normal datorită angorjării cu sânge oxigenat.

*Congestia este un proces pasiv care apare când drenajul sângelui venos al unui țesut este alterat. Congestia poate fi un fenomen sistemic, de exemplu în insuficiența cardiacă, sau un fenomen local rezultat în urma unei obstrucții venoase izolate. Țesuturile afectate de congestie au o culoare roșie-albăstruie anormală (*cianoză*) dată de acumularea hemoglobinei neoxigenate în zona respectivă. În *congestia cronică* de lungă durată, hipoperfuzia tisulară și hipoxia persistentă pot duce la moartea celulelor parenchimatoase și fibroză tisulară secundară, iar presiunile intravasculare crescute pot cauza edem sau uneori rupturi capilare, cu apariția de hemoragii localizate.*

MORFOLOGIE

Suprafața de secțiune a țesuturilor hiperemice sau congestionate este umedă și prezintă extravazare sanguină. La examinarea microscopică **congestia pulmonară acută** este identificată prin capilare alveolare angorjate cu sânge, grade variate de edem septal alveolar și hemoragie intra-alveolară. În **congestia pulmonară cronică** septurile devin îngroșate și fibroase, iar spațiile alveolare conțin numeroase macrofage încărcate cu hemosiderină ("celule cardiace") derivate din fagocitoza eritrocitelor. În **congestia hepatică acută** vena centrală și sinusoidale sunt destinse cu sânge, iar necroza poate determina dispariția hepatocitelor centrale. În cazul hepatocitelor periportale, cu oxigenare mai bună datorită localizării în proximitatea arteriolelor hepatice, hipoxia este mai puțin severă, iar modificările lor adipoase sunt reversibile. În **congestia hepatică pasivă cronică** regiunile centrale ale lobulilor hepatici, la examinarea macroscopică, sunt roșu-maronii și ușor subdenivelate (din cauza distrucției celulare) în contrast cu ariile hepatice adiacente de culoare cafenie, necongestionate, uneori cu infiltrație grasă (**ficat muscad**) (Fig. 3-1, A). Examenul microscopic relevă necroza hepatocitelor centrolobulare, hemoragie și macrofage încărcate cu hemosiderină (Fig. 3-1,

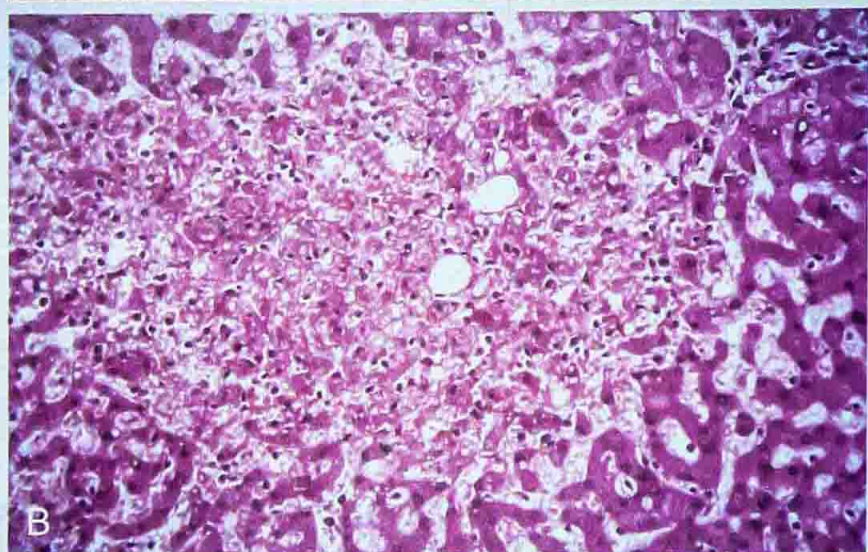
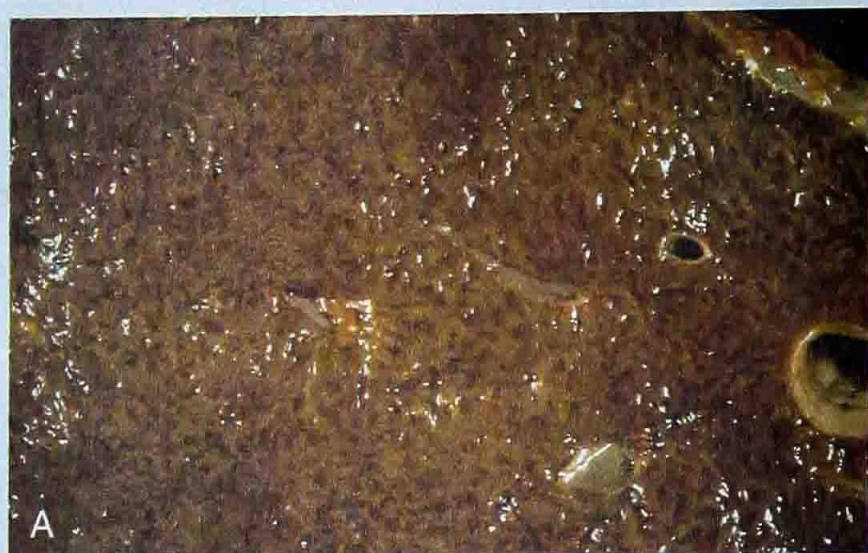


Figura 3-1 Ficat cu congestie pasivă cronică și necroză hemoragică. **A**, În acest specim de autopsie, zonele centrale sunt roșii și ușor subdenivelate în comparație cu parenchimul înconjurător viabil cafeniu, ceea ce creează aspectul de "ficat muscad" (denumire ce reflectă aseamănarea cu suprafața de secțiune a unei nucșoare). **B**, Preparatul microscopic prezintă necroză hepatică centrolobulară cu hemoragie și celule inflamatorii dispersate.

(Prin amabilitatea Dr. James Crawford.)

B). În congestia hepatică severă de lungă durată (cel mai frecvent asociată cu insuficiență cardiacă) se poate dezvolta fibroza hepatică ("ciroză cardiacă"). Deoarece ultimul segment care primește sânge este porțiunea centrală a lobului hepatic, necroza centrolobulară poate apărea în orice alt context în care fluxul sanguin hepatic este scăzut (inclusiv în șocul de orice cauză); nu este necesară congestia hepatică preexistentă.

EDEMUL

Aproximativ 60% din greutatea corporală fără grăsime (masa slabă) este apă, din care două treimi este intracelulară. Cea mai mare parte din apa rămasă este prezentă în compartimentele extracelulare sub formă de lichid interstițial; doar 5% din apă se află în plasma sanguină. După cum s-a discutat mai sus, *edemul* este o acumulare de lichid interstițial în țesuturi. Lichidul extracelular se poate acumula și în cavitățile corpului precum în cavitatea pleurală (*hidrotorax*), cavitatea pericardică (*hidropericard*) sau în cavitatea peritoneală (*hidroperitoneu sau ascită*). *Anasarca* reprezintă edemul generalizat sever, caracterizat prin infiltrarea marcată a țesuturilor subcutanate și acumularea de lichid în cavități.

Tabel 3-1 Cauze fiziopatologice ale edemului

Presiune hidrostatică crescută
Afectarea întoarcerii venoase
Insuficiență cardiacă congestivă
Pericardită constrictivă
Ascită (ciroză hepatică)
Obstrucție sau compresie venoasă
Tromboză
Presiune externă (ex. formațiune)
Repausul extremităților inferioare cu imobilizare prelungită
Dilatare arteriolară
Căldură
Dezechilibru neuromoral
Presiune coloid osmotică redusă (hipoproteinemie)
Glomerulonefrită cu pierdere de proteine (sindrom nefrotic)
Ciroză hepatică (ascită)
Malnutriție
Gastroenteropatie cu pierdere de proteine
Obstrucție limfatică
Inflamatorie
Neoplazică
Postchirurgicală
Postiradiere
Retenție de sodiu
Aport excesiv de sodiu cu insuficiență renală
Reabsorbție tubulară de sodiu crescută
Hipoperfuzie renală
Secreție crescută de renină-angiotensină-aldosteron
Inflamație
Inflamație acută
Inflamație cronică
Angiogeneză

Date preluate din Leaf A, Cotran RS: *Renal Pathophysiology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146

Tabelul 3-1 prezintă cauzele principale ale edemului. Mecanismele edemului inflamator sunt legate de creșterea permeabilității vasculare și sunt discutate în Capitolul 2; în continuare sunt prezentate *cauzele noninflamatorii*.

Deplasarea lichidului între spațiile vascular și interstițial este guvernată în principal de două forțe opuse – *presiunea vasculară hidrostatică* și *presiunea coloid osmotică* produsă de proteinele plasmatică. În mod normal, efluxul de lichid indus de presiunea hidrostatică la capătul arteriolar al microcirculației este net echilibrat de influxul produs de presiunea osmotică ușor crescută la capătul venos; prin urmare există doar un eflux net mic de lichid în spațiul interstițial, care este drenat de vasele limfatice. Transportul crescut al apei în interstițiu este cauzat fie de creșterea presiunii hidrostatice, fie de scăderea presiunii coloid osmotice (Fig. 3-2). Ca urmare crește presiunea hidrostatică tisulară și în final se stabilește un nou echilibru. Lichidul de edem în exces este evacuat prin drenaj limfatic și reintrodus în circulația sanguină prin ductul toracic (Fig. 3-2).

Lichidul de edem care se acumulează din cauza presiunii hidrostatice crescute sau scăderii presiunii coloide intravasculare este un *transsudat* sărac în proteine și are o densitate specifică mai mică de 1012. În schimb, datorită permeabilității vasculare crescute, lichidul de edem inflamator este un *exsudat* bogat în proteine, cu o densitate specifică mai mare de 1020 (vezi Capitolul 2). În continuare sunt discutate cauzele edemului.

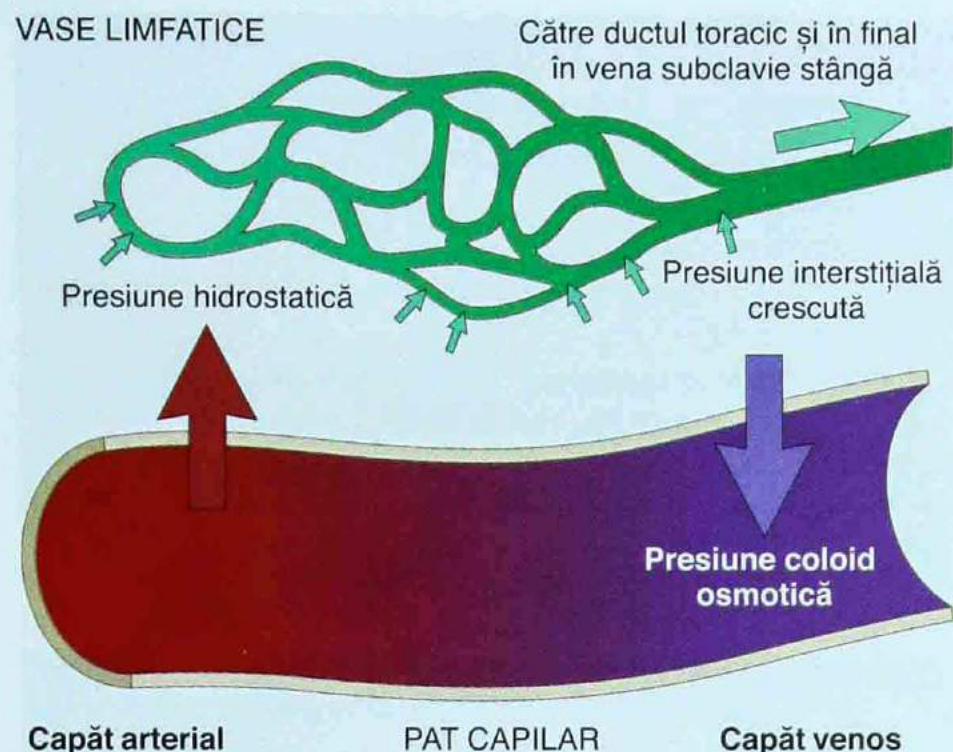


Figura 3-2 Factorii care influențează transportul lichidului prin pereții capilari. Forțele capilare hidrostatice și osmotice sunt în mod normal echilibrate astfel încât există o deplasare netă redusă a fluidului în interstițiu. Totuși, presiunea hidrostatică crescută sau presiunea osmotică plasmatică scăzută duc la acumularea de lichid extravascular (edem). Limfaticele tisulare drenează cea mai mare parte a lichidului înapoi în circulație pe calea ductului toracic; însă, când capacitatea drenajului limfatic este depășită apare edemul tisular.

Presiunea hidrostatică crescută

Creșterile locale ale presiunii intravasculare pot fi cauzate de afectarea întoarcerii venoase – de exemplu, o tromboză venoasă profundă la nivelul unui membru inferior poate determina edem limitat la segmentul distal al membrului afectat. Creșterile generalizate ale presiunii venoase, cu apariția edemului sistemic, se produc cel mai frecvent în insuficiența cardiacă congestivă (Capitolul 10). Mai mulți factori cresc presiunea hidrostatică venoasă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (Fig. 3-3). Scăderea debitului cardiac duce la hipoperfuzia rinichilor, ceea ce declanșează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și induce retenția de sodiu și apă (hiperaldosteronism secundar). La pacienții cu funcție cardiacă normală, această adaptare crește umplerea cardiacă și debitul cardiac, ceea ce ameliorează perfuzia renală. Totuși, în insuficiența cardiacă, debitul cardiac nu poate crește ca răspuns la creșterea compensatorie a volumului sanguin. În schimb, se creează un cerc vicios cu retenție de lichid, presiune hidrostatică venoasă crescută și agravarea edemului. Dacă nu se restabilește debitul cardiac și nu se reduce retenția renală de apă (de ex. prin restricție sodică, sau tratament cu diuretice ori antagoniști ai aldosteronului) acest cerc vicios continuă. Deoarece hiperaldosteronismul secundar este o caracteristică a edemului generalizat, restricția sodică, diureticele și antagoniștii aldosteronului sunt de asemenea măsuri utile în managementul edemului generalizat indus de alte cauze.

Presiunea osmotică scăzută

În condiții normale, albumina reprezintă aproximativ jumătate din proteinele plasmatic totale. Ca urmare, afecțiunile caracterizate prin pierderi circulatorii de albumină sau sinteză de albumină în cantități inadecvate, sunt cauze frecvente ale presiunii osmotice scăzute. În sindromul nefrotic (Capitolul 13) capilarele glomerulare

lezate devin permeabile, și permit pierderea albuminei (și altor proteine plasmatic) în urină și apariția edemului generalizat. Sinteza redusă de albumină este întâlnită în contextul unei afecțiuni hepatice severe (ex. ciroză) (Capitolul 15) și în malnutriția proteică (Capitolul 7). Indiferent de cauză, nivelurile scăzute de albumină duc treptat la edem, scăderea volumului intravascular, hipoperfuzie renală și hiperaldosteronism secundar. Din păcate, creșterea retenției de sodiu și apă de către rinichi nu numai că nu reușește să corecteze deficitul volumului plasmatic, ci amplifică edemul, dat fiind că persistă defectul primar – scăderea nivelului de proteine serice.

Obstrucția limfatică

Afectarea drenajului limfatic și limfedemul ulterior sunt de obicei consecința unei obstrucții localizate cauzate de un proces inflamator sau neoplazic. De exemplu filarioza, o infecție parazitară, poate cauza edem masiv al extremității inferioare și al organelor genitale externe (așa-numitul *elefantiazis*) prin declanșarea fibrozei vaselor și ganglionilor limfatici inghinali. Infiltrarea și obstrucția vaselor limfatice superficiale de către cancerul mamar poate determina edem cutanat supraiacent, și conferă tegumentului sânului aspectul caracteristic de coajă de portocală (*peau d'orange*). Limfedemul poate fi și o complicație a tratamentului. Frecvent, limfedemul apare la femeile cu cancer de sân la care se efectuează rezecția ganglionilor limfatici axilari și/sau iradiere, deoarece ambele proceduri pot produce întreruperea și obstrucția drenajului limfatic, cu apariția limfedemului sever al brațului.

Retenția de sodiu și apă

Retenția excesivă de sodiu (și implicit a apei) poate duce la edem prin creșterea presiunii hidrostatice (datorită creșterii volumului intravascular) și reducerea presiunii osmotice plasmatic. Retenția hidro-sodată în exces este prezentă în diverse afecțiuni care compromit funcția renală, printre care glomerulonefrita poststreptococică și insuficiența renală acută (Capitolul 13).

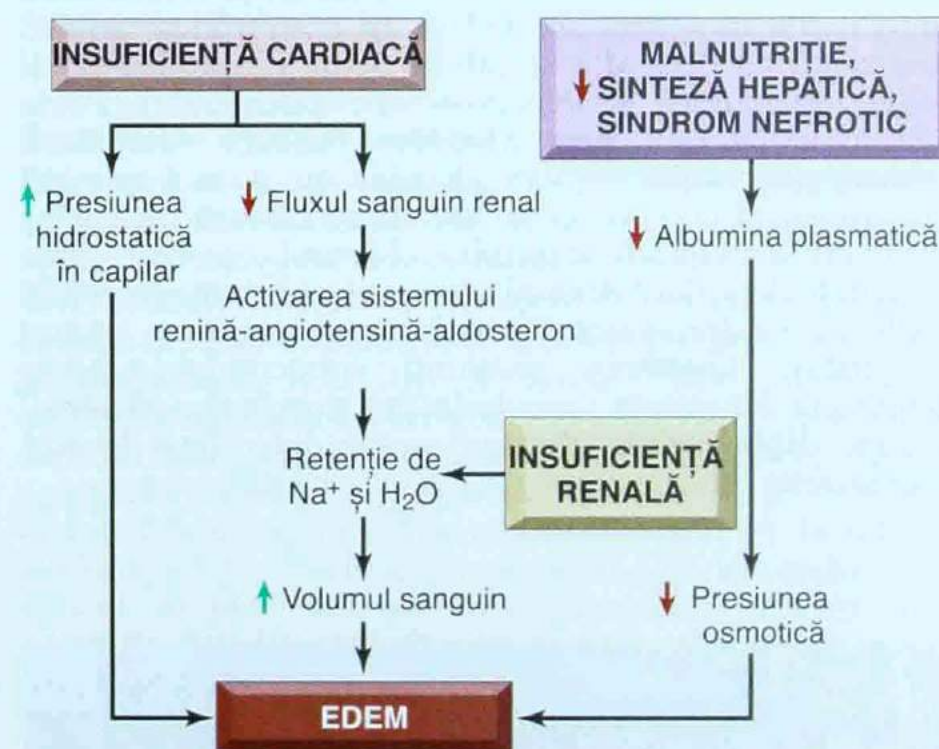


Figura 3-3 Reprezentare schematică a mecanismelor care duc la edem sistemic cauzat de insuficiența cardiacă, insuficiența renală, sau scăderea presiunii osmotice.

MORFOLOGIE

Edemul este ușor de recunoscut la un inspectia macroscopică; examinarea microscopică evidențiază clarificarea și separarea elementelor matricei extracelulare. Deși poate fi afectat orice țesut, edemul este cel mai frecvent întâlnit în țesutul subcutanat, pulmonar și cerebral.

Edemul subcutanat poate fi difuz, dar se acumulează preferențial în ariile corpului aflate la distanță de cord și inferior de acesta, unde presiunea hidrostatică este cea mai mare. Astfel, de obicei edemul este mai pronunțat la nivelul picioarelor în ortostatism și la nivelul sacrului în clinostatism, ceea ce definește noțiunea de **edem decliv**. Prin aplicarea unei presiuni digitale pe țesutul subcutanat edematos, se dizlocă lichidul interstițial, lăsând o depresiune în forma degetului; acest aspect este denumit **godeu (edem moale ce lasă godeu la vitropresiune)**. Edemul apărut în contextul **disfuncției renale** sau **sindromului nefrotic** se formează inițial în țesuturile conjunctive laxe (de ex. pleoape, determinând **edemul periorbital**). În **edemul pulmonar** plămânii pot avea o greutate de două-trei ori mai mare decât cea normală, iar secționarea lor evidențiază un lichid spumos, cu striuri de sânge, alcătuit dintr-un amestec de aer, lichid de edem și eritrocite extravazate. **Edemul cerebral** poate fi localizat (de ex. în cazul unui abces sau tumoră) sau generalizat, în funcție de natura și extinderea procesului patologic sau leziunii. În edemul generalizat șanțurile cerebrale sunt îngustate, în timp ce girusurile sunt mărite de volum și aplatizate pe craniu.

Corelații clinice

Efectele edemului variază de la un simplu disconfort la evoluție rapid fatală. Edemul subcutanat este important de recunoscut deoarece semnaleză posibile afecțiuni cardiace și renale subiacente; totuși, când este semnificativ poate de asemenea întârzia vindecarea plăgilor sau eradicarea infecțiilor. Edemul pulmonar este o afecțiune clinică frecventă, întâlnită cel mai des în insuficiența ventriculară stângă, dar poate fi prezent și în insuficiența renală, sindromul de detresă respiratorie acută (Capitolul 11) și bolile inflamatorii și infecțioase ale plămânului. Poate determina decesul prin afectarea funcției ventilatorii normale; lichidul de edem alveolar nu doar împiedică difuziunea oxigenului, ci de asemenea creează un mediu favorabil dezvoltării infecțiilor. Edemul cerebral pune viața în pericol; dacă edemul este sever, substanța cerebrală poate *hernia* (proemina) prin foramen magnum (gaura occipitală). Creșterea presiunii intracraniene poate determina compresia vascularizației trunchiului cerebral. Oricare dintre aceste afecțiuni poate determina decesul prin lezarea centrilor medulari (Capitolul 22).

REZUMAT

Edemul

- Edemul este rezultatul mobilizării lichidului din sistemul vascular în spațiile interstițiale; lichidul poate fi sărac în proteine (transsudat) sau bogat în proteine (exsudat).

- Edemul poate fi cauzat de:

- Presiune hidrostatică crescută (ex. insuficiență cardiacă)
- Permeabilitate vasculară crescută (ex. inflamație)
- Presiune coloid-osmotică scăzută din cauza reducerii albuminei plasmatice
 - sinteză scăzută (ex. afecțiuni hepatice, malnutriție proteică)
 - pierderi crescute (ex. sindrom nefrotic)
- Obstrucție limfatică (ex. inflamație sau neoplasm).
- Retenție de sodiu (ex. insuficiență renală)

HEMORAGIA

Hemoragia, definită ca extravazarea sângelui din vase, se produce în diverse situații. Așa cum a fost descris anterior, sângerarea capilară se poate produce în țesuturile cu congestie cronică. Riscul de hemoragie (frecvent după o leziune aparent nesemnificativă) este crescut în diverse afecțiuni, denumite global *diateză hemoragică*. Traumatismul, ateroscleroza sau eroziunile inflamatorii sau neoplazice ale unui perete vascular pot conduce la hemoragie, care poate fi profuză dacă vasul afectat este o venă sau o arteră mare.

Hemoragia se caracterizează prin diferite manifestări și consecințe clinice.

- Hemoragia poate fi externă sau se acumulează într-un țesut sub formă de *hematom*, care variază în importanță de la ușor (ex. contuzie) la fatal (ex. un hematom retroperitoneal masiv rezultat din ruptura unui anevrism disecant de aortă) (Capitolul 9).
Sângerările masive din cavitățile corpului sunt denumite în funcție de localizare – *hemotorax*, *hemopericard*, *hemoperitoneu* sau *hemartroză* (în articulații). Hemoragiile extinse pot duce ocazional la icter datorat degradării masive a eritrocitelor și hemoglobinei.
- *Peteșiile* sunt hemoragii minuscule (diametru de 1–2 mm) în tegument, mucoase sau seroase (Fig. 3-4, A); cauzele includ numărul scăzut de trombocite (*trombocitopenie*), funcție trombocitară deficitară și alterări ale peretelui vascular ca în deficitul de vitamina C (Capitolul 7).
- *Purpura* reprezintă hemoragii relativ mai mari (3–5 mm). Purpura poate fi cauzată de aceleași afecțiuni care determină Peteșiile, precum și de traumatisme, inflamație vasculară (*vasculită*) și hiperfragilitate vasculară.
- *Echimozele* sunt hemoragii subcutanate mai mari (1–2 cm) (colocvial denumite *contuzii*). Eritrocitele extravazate sunt fagocitate și degradate de macrofage; modificările caracteristice ale culorii unei echimoze sunt date de conversia enzimatică a hemoglobinei (culoare roșu-albăstruie) la bilirubină (culoare verde-albăstruie) și în final la hemosiderină (galben-maronie).

Semnificația clinică a unei hemoragii depinde de volumul de sânge pierdut și rata de sângerare. Pierderea rapidă a până la 20% din volumul sanguin, sau pierderile lente a unor volume mai mari, pot avea un impact redus la adulții sănătoși; însă pierderile mai mari pot determina *șoc hemoragic* (*hipovolemic*) (discutat mai jos). Localizarea hemoragiei este de asemenea importantă; astfel, sângerarea care ar putea fi neînsemnată în țesuturile subcutanate, poate determina decesul dacă este localizată la nivel cerebral (Fig. 3-4, B). În final, sângerările cronice sau externe

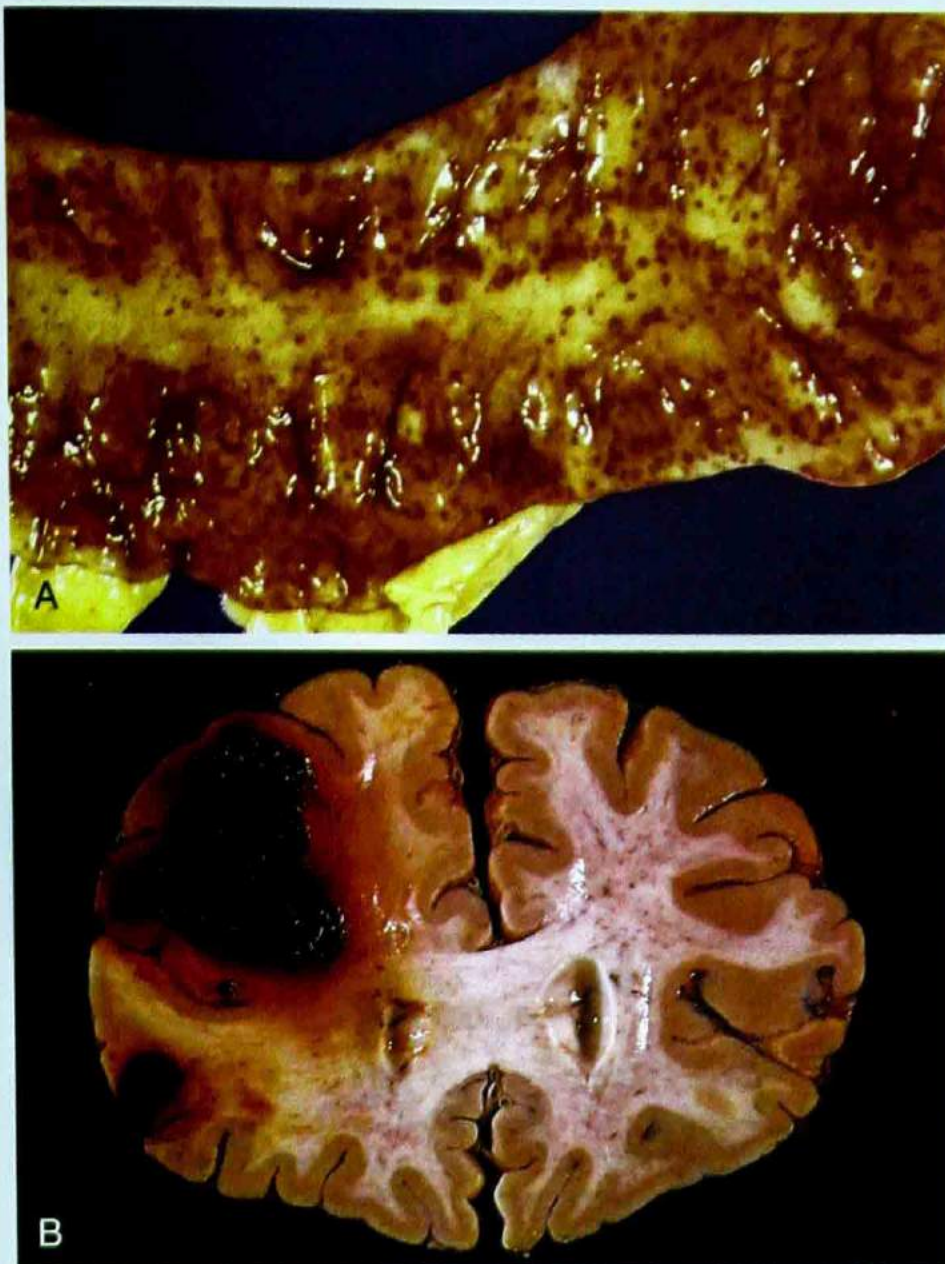


Figura 3-4 A, Peteșii hemoragice punctiforme ale mucoasei colonice, o consecință a trombocitopeniei. B, Hemoragie intracerebrală fatală.

recurente (ex. în cadrul unui ulcer peptic, sau sângerarea menstruală) conduc frecvent la anemie prin deficit de fier datorită pierderii fierului din hemoglobină. Prin contrast, fierul eliberat din eritrocitele fagocitate este reutilizat eficient, astfel încât hemoragiile interne (ex. un hematom) nu duc la carență de fier.

HEMOSTAZA ȘI TROMBOZA

Hemostaza normală cuprinde o serie de procese reglatorii care mențin starea fluidă a sângelui în vasele normale, în timp ce la locul unei leziuni vasculare formează rapid un *tromb hemostatic*. Echivalentul patologic al hemostazei este *tromboza*, care constă în formarea unui cheag de sânge (*tromb*) în vasele indemne. Atât hemostaza cât și tromboza implică trei elemente: *peretele vascular*, *trombocitele* și *cascada coagulării*. În continuare este discutată hemostaza normală și mecanismele sale de reglare.

Hemostaza normală

Principalele etape ale hemostazei și reglarea acesteia sunt rezumate mai jos și prezentate în Figura 3-5.

- Leziunea vasculară produce *vasoconstricție arteriolară* tranzitorie prin mecanisme reflexe neurogene, accentuate de secreția locală de *endotelină* (un vasoconstrictor

puternic derivat din endoteliu) (Fig. 3-5, A). Acest efect este totuși tranzitoriu, iar sângerarea ar reapărea rapid dacă nu s-ar produce activarea trombocitelor și a factorilor de coagulare.

- *Leziunea endotelială* expune matricea extracelulară (ECM) subendotelială, intens trombogenă, facilitând *aderența*, *activarea* și *agregarea trombocitară*. Formarea trombului inițial este denumită *hemostază primară* (Fig. 3-5, B).
- *Leziunea endotelială* expune de asemenea *factorul tisular* (cunoscut și ca *factorul III* sau *tromboplastină*), o glicoproteină procoagulantă asociată membranei, sintetizată de celulele endoteliale. Factorul tisular expus, acționând în asociere cu factorul VII (vezi mai jos), este principalul declanșator in vivo al cascadei coagulării, iar activarea acestuia induce în final *activarea trombinei* care deține mai multe roluri în reglarea coagulării.
- *Trombina activată* promovează formarea unui tromb insolubil de *fibrină* prin clivarea fibrinogenului; trombina este de asemenea un puternic activator al altor trombocite, care servesc la consolidarea trombului hemostatic. Această secvență, denumită *hemostază secundară*, duce la formarea unui tromb stabil capabil să împiedice hemoragia (Fig. 3-5, C).
- După ce se realizează stoparea hemoragiei, sunt activate mecanisme contrareglatorii (ex. factori care determină fibrinoliza, ca *activatorul tisular al plasminogenului*) care asigură limitarea formării trombului la locul leziunii (Fig. 3-5, D).

În cele ce urmează sunt discutate în detaliu rolurile endoteliului, trombocitelor și cascadei coagulării.

Endoteliul

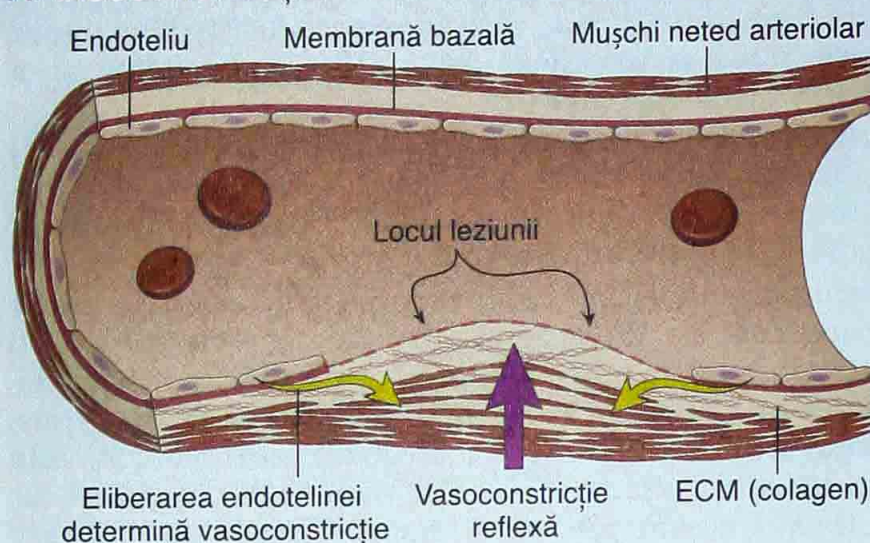
Celulele endoteliale sunt reglatori centrali ai hemostazei; echilibrul dintre activitățile anti- și protrombotice ale endoteliului determină formarea, propagarea sau dizolvarea trombului. Celulele endoteliale normale exprimă o varietate de factori *anticoagulanți* care inhibă agregarea trombocitară și coagularea, promovând fibrinoliza; însă, când se produce o leziune, acest echilibru se modifică, iar celulele endoteliale dobândesc numeroase activități *procoagulante* (Fig. 3-6). În afară de traumatism, există și alți factori care produc activare endotelială, cum ar fi agenți patogeni microbieni, forțe hemodinamice și diverși mediatori proinflamatori (Capitolul 2).

Proprietățile antitrombotice ale endoteliului normal

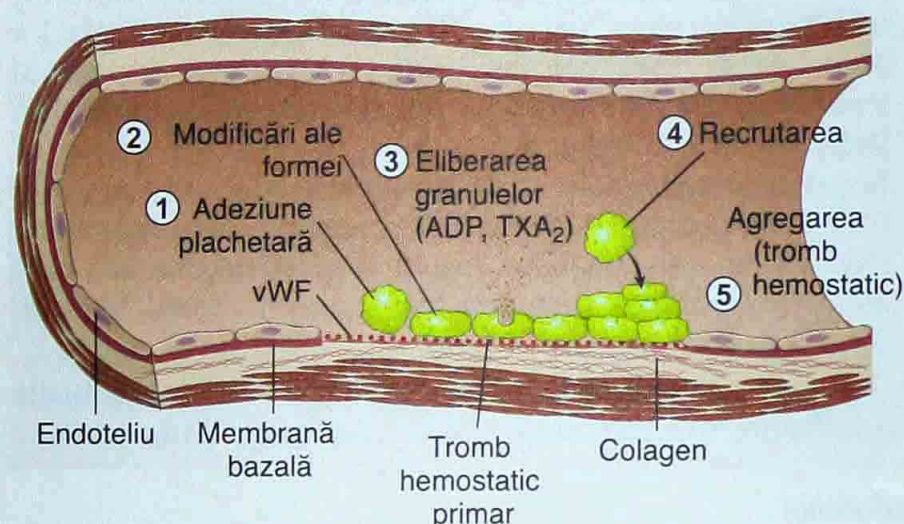
Efectul inhibitor asupra trombocitelor. Endoteliul intact împiedică contactul trombocitelor (și al factorilor plasmatici ai coagulării) cu ECM subendotelială puternic trombogenă. Trombocitele neactivate nu aderă la endoteliul normal; chiar și în cazul trombocitelor activate, prostaciclina (adică prostaglandina I_2 [PGI_2]) și oxidul nitric produși de endoteliu împiedică aderarea acestora. Ambii mediatori sunt de asemenea vasodilatatori puternici și inhibitori ai agregării trombocitare; sinteza lor de către celulele endoteliale este stimulată de mai mulți factori (ex. trombină, citokine) produși în timpul coagulării. Celulele endoteliale produc de asemenea adenosin difosfataza, care clivează adenosin difosfatul (ADP) și inhibă în continuare agregarea trombocitară (vezi mai jos).

Efectele inhibitorii asupra factorilor coagulării. Aceste acțiuni sunt mediate de factori exprimați pe suprafața endotelială, în special molecule heparin-like, trombomodulină și inhibitorul căii factorului tisular (Fig. 3-6). *Moleculele heparin-like* acționează indirect: ele sunt cofactori care

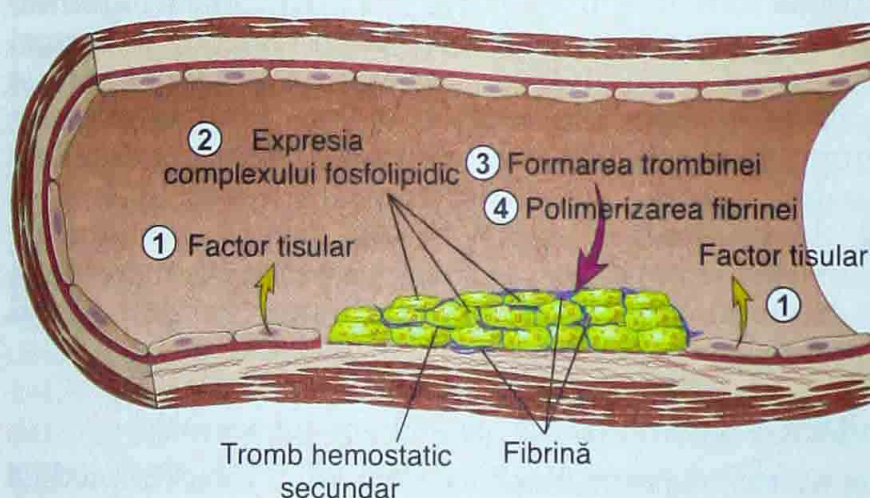
A. VASOCONSTRICȚIE



B. HEMOSTAZA PRIMARĂ



C. HEMOSTAZA SECUNDARĂ



D. CONTRAREGLAREA ANTITROMBOTICĂ

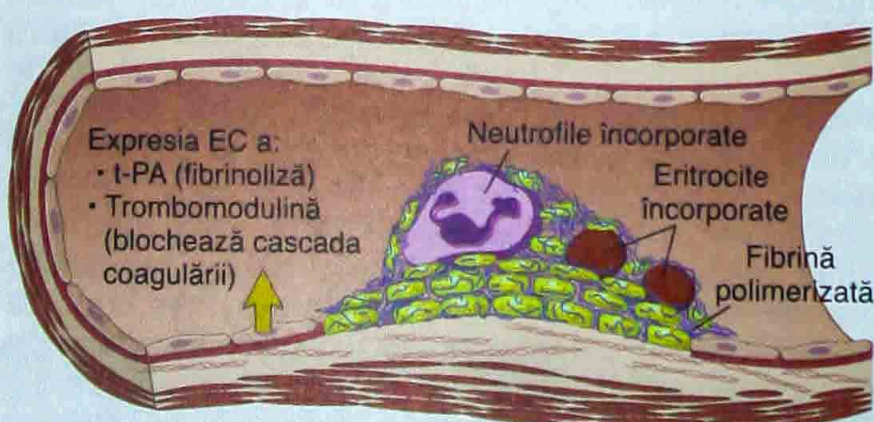


Figura 3-5 Hemostaza normală. **A**, În urma leziunii vasculare factorii neuroumoralii locali induc o vasoconstricție tranzitorie. **B**, Trombocitele se leagă prin intermediul receptorilor glicoproteinei Ib (GpIb) la factorul von Willebrand (vWF) situat pe matricea extracelulară expusă (ECM) și sunt activate, își modifică forma și se degranulează. Adenozin difosfatul (ADP) și tromboxanul A_2 (TXA_2) eliberați induc agregarea trombocitară suplimentară prin legarea receptorilor trombocitari GpIIb-IIIa la fibrinogen. Acest agregat trombocitar umple defectul vascular formând *trombul hemostatic primar*. **C**, Activarea locală a cascadei coagulării (ce implică factorul tisular și fosfolipidele trombocitare) determină polimerizarea fibrinei, "cimentând" trombocitele într-un *tromb hemostatic secundar* definitiv care este mai mare și mai stabil decât tromb primar și conține eritrocite și leucocite. **D**, Mecanismele de contrareglare precum eliberarea de t-PA (activator tisular al plasminogenului, un produs fibrinolitic) și trombomodulină (ce interferează cu cascada coagulării) limitează procesele hemostatice la locul leziunii.

potențează semnificativ inactivarea trombinei (și a altor factori de coagulare) de către proteina plasmatică *antitrombina III*. *Trombomodulina* acționează de asemenea indirect: se leagă de trombină, modificând specificitatea de substrat a trombinei, astfel încât în loc să cliveze fibrinogenul, clivează și activează proteina C, un anticoagulant. Proteina C activată inhibă coagularea prin clivarea și inactivarea a doi procoagulanți, factorul Va și factorul VIIIa; necesită un cofactor, proteina S care este sintetizată tot de celulele endoteliale. În final, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) inactivează direct complexul factor tisular-factor VIIa și factorul Xa.

Fibrinoliza. Celulele endoteliale sintetizează *activatorul tisular al plasminogenului*, o protează care catalizează conversia plasminogenului în plasmină; la rândul ei, plasmina clivează fibrina pentru a degrada trombi.

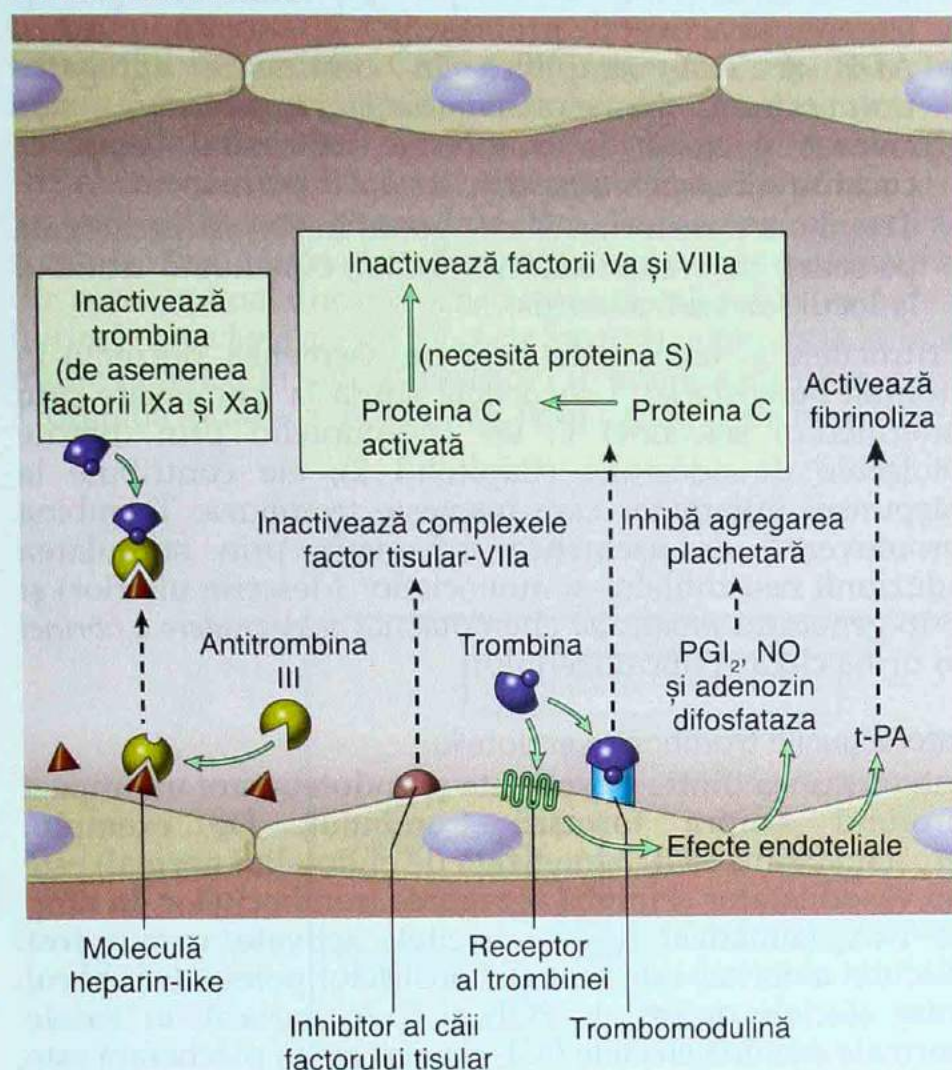
Proprietățile protrombotice ale endoteliului lezat sau activat

Endoteliul
Activarea trombocitelor. Leziunea endotelială aduce în contact trombocitele cu ECM subendotelială, care în alcătuirea ei include și *factorul von Willebrand (vWF)*, o proteină multimerică mare sintetizată de EC. vWF este legat rapid la ECM prin interacțiunile cu collagenul, dar și prin legarea strânsă de GpIb, o glicoproteină aflată pe suprafața trombocitelor. Aceste interacțiuni permit vWF să acționeze asemeni unui lipici molecular care leagă strâns trombocitele de pereții vasculari denudați (Fig. 3-7).

Activarea factorilor de coagulare. Ca răspuns la citokine (ex. factorul de necroză tumorală [TNF] sau interleukina 1 [IL-1]) sau la anumiți produși bacterieni precum endotoxine, celulele endoteliale produc *factorul tisular*, principalul activator in vivo al coagulării și contrareglator al expresiei trombomodulinei. Celulele endoteliale activate leagă de asemenea factorii de coagulare IXa și Xa (vezi mai jos), ceea ce crește activitatea catalitică a acestor factori.

Efectele antifibrinolitice. Celulele endoteliale activate secretă *inhibitorii activatorilor plasminogenului (PAI)* care limitează fibrinoliza și implicit favorizează tromboza.

INHIBĂ TROMBOZA



FAVORIZEAZĂ TROMBOZA

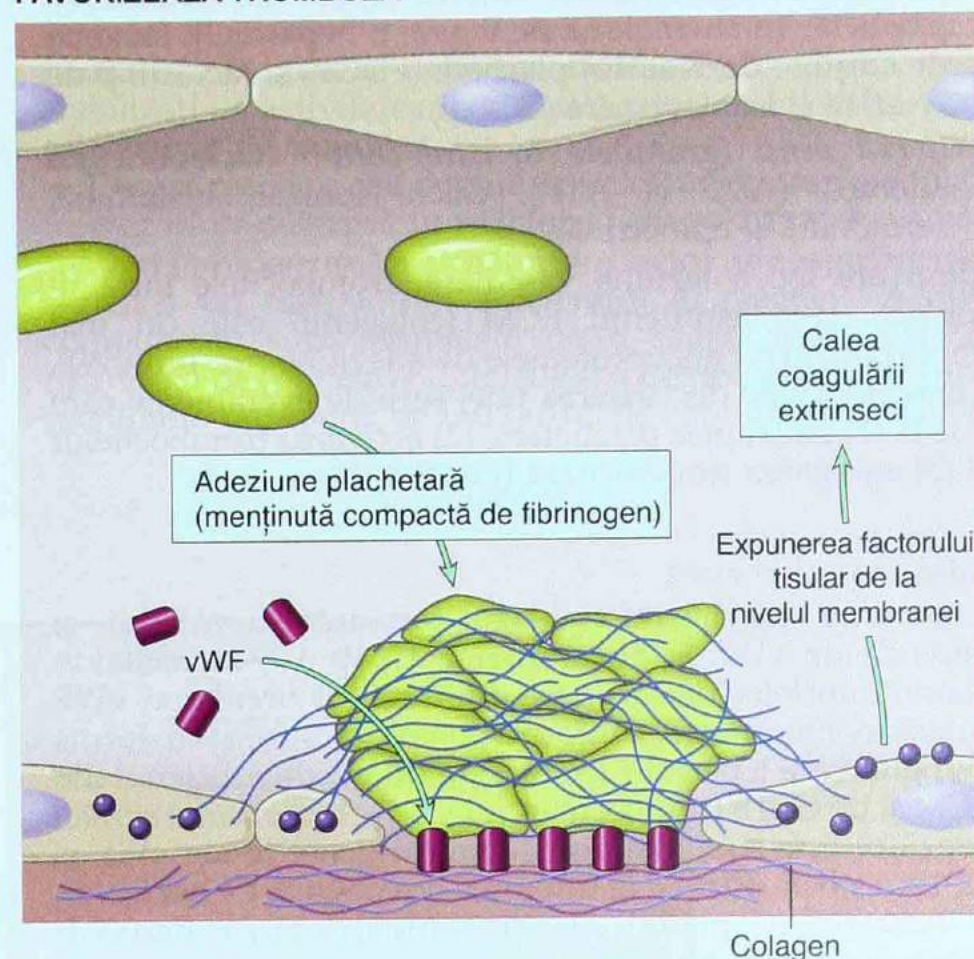


Figura 3-6 Proprietățile anticoagulante ale endoteliului normal (*stânga*) și proprietățile procoagulante ale endoteliului lezat sau activat (*dreapta*). NO, oxid nitric; PGI₂ prostaglandina I₂ (prostaciclina); t-PA, activator tisular al plasminogenului; vWF, factorul von Willebrand. Receptorii trombinei sunt numiți și receptori activați de proteaze (PAR).

REZUMAT

Celulele endoteliale și coagularea

- Celulele endoteliale normale, indemne, contribuie la menținerea fluxului sanguin prin inhibarea activării trombocitelor și factorilor coagulării.
- Celulele endoteliale stimulate prin lezare sau citokine inflamatorii stimulează expresia factorilor procoagulanți (ex. factorul tisular) care promovează tromboza, și inhibă expresia factorilor anticoagulanți.
- Pierderea integrității endoteliale expune vWF subendotelial și colagenul membranei bazale, ceea ce stimulează adeziunea trombocitelor, activarea trombocitară și formarea trombusului.

Trombocitele

Trombocitele (plachetele sanguine) sunt fragmente celulare anucleate eliberate în fluxul sanguin de megacariocitele medulare. Joacă un rol critic în hemostaza normală prin formarea unui tromb hemostatic care acoperă și sigilează defectele vasculare, și prin asigurarea unei suprafețe care recrutează și concentrează factori de coagulare activați. Funcția trombocitelor depinde de mai mulți receptori glicoproteici din familia integrinelor, de un citoschelet contractil și două tipuri de granule citoplasmatiche:

- *Granulele α* care exprimă la nivelul membranelor molecula de adeziune P-selectina (Capitolul 2) și conțin

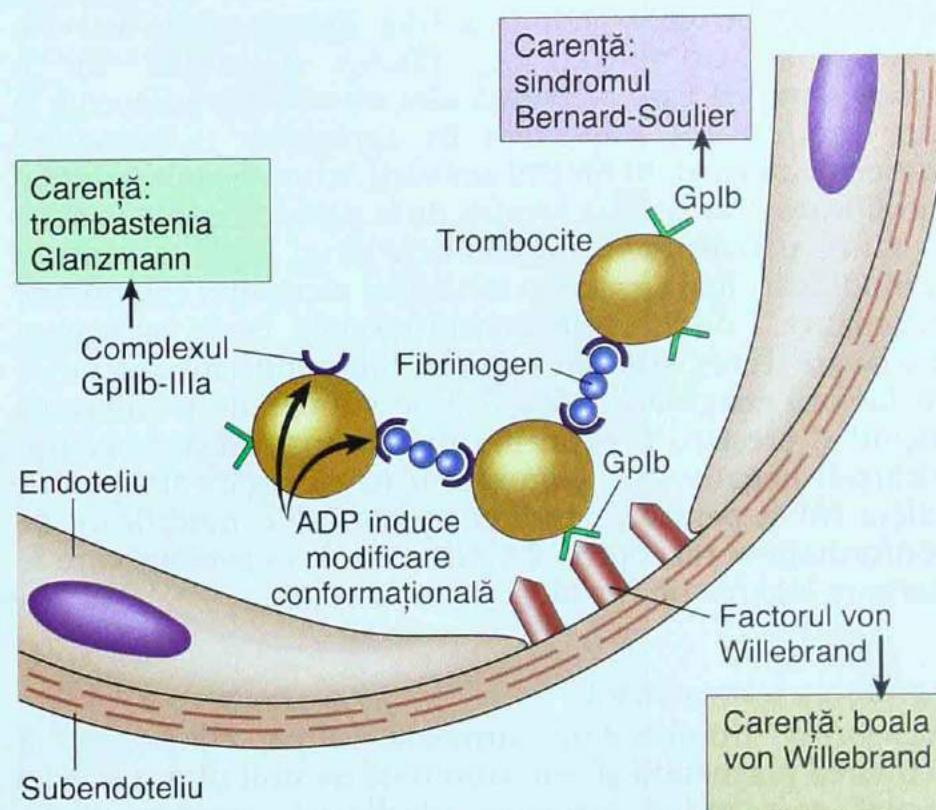


Figura 3-7 Adeziunea și agregarea trombocitară. Factorul von Willebrand acționează ca punte de adeziune între colagenul subendotelial și glicoproteina Ib (GpIb) a receptorului trombocitar. Agregarea trombocitară este finalizată prin legarea fibrinogenului de receptori trombocitari GpIIb-IIIa de pe diferite trombocite. Deficitele congenitale ale receptorilor sau moleculelor de adeziune duc la afecțiunile indicate în casetele colorate. ADP, adenosin difosfat.

fibrinogen, fibronectină, factorii V și VIII, factorul 4 plachetar (o chemokină de legare a heparinei), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) și factorul β de creștere și transformare (TGF- β)

- *Corpii denși* (granulele δ) care conțin nucleotide cu adenină (ADP și ATP), calciu ionizat, histamină, serotonină și epinefrină.

Când are loc o leziune vasculară, trombocitele intră în contact cu constituenții ECM (colagenul este cel mai important) și cu glicoproteinele de adeziune precum vWF. Consecința este declanșarea unei serii de evenimente care duc la (1) adeziunea plachetară, (2) activarea trombocitelor și (3) agregarea trombocitară (Fig. 3-5, B).

Adeziunea plachetară

Adeziunea plachetară inițiază formarea trombului și depinde de vWF și glicoproteina Gp1b a trombocitelor. Datorită forțelor de forfecare din torentul circulator, vWF suferă o modificare conformațională și adoptă o formă alungită, care îi permite legarea simultană de colagenul din ECM și de Gp1b trombocitară (Fig. 3-7). Importanța acestei adeziuni este subliniată de carențele genetice ale vWF și Gp1b, ambele ducând la tulburări de coagulare – boala von Willebrand (Capitolul 11) și respectiv boala Bernard-Soulier (o afecțiune rară).

Activarea trombocitară

Adeziunea trombocitară duce la o modificare ireversibilă a formei plachetelor și secreția (eliberarea) celor două tipuri de granule – proces numit *activare trombocitară*. Calciul și ADP eliberate din granulele δ sunt deosebit de importante în următoarele evenimente, deoarece calciul este utilizat de mai mulți factori ai coagulării, iar ADP este un activator important al trombocitelor inactive. Trombocitele activate sintetizează tromboxan A_2 (Tx A_2) (Capitolul 2), o prostaglandină care activează alte trombocite adiacente și care are un rol important în agregarea trombocitară (descrișă mai jos). În timpul activării, trombocitele suferă o modificare dramatică a formei, de la discuri netede la sfere cu numeroase extensii membranare lungi, ascuțite, precum și modificări mai subtile în structura propriilor membrane plasmatică. Modificările constituționale cresc agregarea ulterioară și cresc suprafața disponibilă pentru interacțiunea cu factorii coagulării. Modificările subtile ale membranei includ o creștere a expresiei membranare a *fosfolipidelor* încărcate negativ, care asigură situsuri de legare atât pentru calciu cât și pentru factorii coagulării, și o modificare de conformație a receptorilor GpIIb/IIIa trombocitari care le permite legarea de fibrinogen.

Agregarea trombocitară

Agregarea trombocitară urmează după adeziunea și activarea plachetară și este stimulată de unii dintre aceiași factori care induc activarea plachetară, precum Tx A_2 . Agregarea este promovată de interacțiunea dintre fibrinogen și receptorii GpIIb/IIIa de la suprafața trombocitelor adiacente (Fig. 3-7). Importanța acestei interacțiuni este evidentă în cazul deficienței congenitale a GpIIb/IIIa (trombastenia Glanzmann), o afecțiune ereditară rară asociată cu sângerare și incapacitatea trombocitelor de a se agrega. După identificarea rolului central al receptorilor GpIIb-IIIa în agregarea trombocitară, au fost creați agenți antitrombotici care inhibă funcția GpIIb-IIIa.

Activarea concomitentă a cascadei coagulării generează trombina, care stabilizează trombul prin două mecanisme:

- Trombina activează un receptor plachetar de suprafață (receptorul activat de proteaze [PAR]) care împreună cu ADP și Tx A_2 amplifică în continuare agregarea trombocitară. Urmează *contractia trombocitară*, care creează o masă de trombocite ireversibil legate ce constituie *trombul hemostatic secundar* permanent.
- Trombina transformă fibrinogenul în *fibrină* (prezentată pe scurt) în vecinătatea trombului, cimentând trombul la locul formării acestuia.

Eritrocitele și leucocitele sunt de asemenea prezente în trombii hemostatici. Leucocitele aderă la trombocite prin intermediul selectinei P, iar la endoteliu prin diferite molecule de adeziune (Capitolul 2); ele contribuie la răspunsul inflamator care însoțește tromboza. Trombina promovează de asemenea inflamația prin stimularea adeziunii neutrofilelor și monocitelor (descrise ulterior) și prin generarea *produșilor* chemotactici de *degradare a fibrinei* în urma clivării fibrinogenului.

Interacțiunile trombocite-endoteliu

Interacțiunea dintre trombocite și endoteliu are un impact profund asupra formării trombului. De exemplu, prostaglandina PGI $_2$ (sintetizată de endoteliul normal) este un vasodilatator și inhibă agregarea trombocitelor, în timp ce Tx A_2 (sintetizat de trombocitele activate, cum a fost discutat anterior) este un vasoconstrictor potent. Echilibrul între efectele opuse ale PGI $_2$ și Tx A_2 variază: în vasele normale domină efectele PGI $_2$ iar agregarea plachetară este împiedicată, în timp ce leziunea endotelială scade producția de PGI $_2$ și promovează agregarea trombocitară și producția de Tx A_2 . Utilitatea clinică a aspirinei (un inhibitor ireversibil al ciclooxigenazei) în scăderea riscului de tromboză coronariană rezidă în capacitatea acesteia de a bloca permanent producția de Tx A_2 a trombocitelor, care nu au capacitatea de a sintetiza proteine. Deși aspirina inhibă și producția de PGI $_2$ endotelială, celulele endoteliale pot resintetiza ciclooxigenaza, și astfel depășesc blocajul. Într-o manieră similară celei pentru PGI $_2$, oxidul nitric eliberat de endoteliu acționează de asemenea ca un vasodilatator și inhibitor al agregării trombocitare (Fig. 3-6).

REZUMAT

Adeziunea, activarea și agregarea trombocitară

- Leziunea endotelială expune ECM a membranei bazale subiacente; trombocitele aderă la ECM în primul rând prin legarea receptorilor trombocitari Gp1b la vWF.
- Adeziunea este urmată de activarea trombocitelor, eveniment asociat cu eliberarea conținutului granulelor plachetare, inclusiv calciu (un cofactor pentru mai multe proteine ale coagulării) și ADP (un mediator al activării altor trombocite); de modificări dramatice ale formei și structurii membranare; și de activarea receptorilor GpIIb/IIIa.
- Receptorii GpIIb/IIIa de pe trombocitele activate formează punți de legătură cu fibrinogenul ducând la agregarea trombocitară.
- Activarea concomitentă a trombinei promovează depozitarea fibrinei, cimentând trombul plachetar.

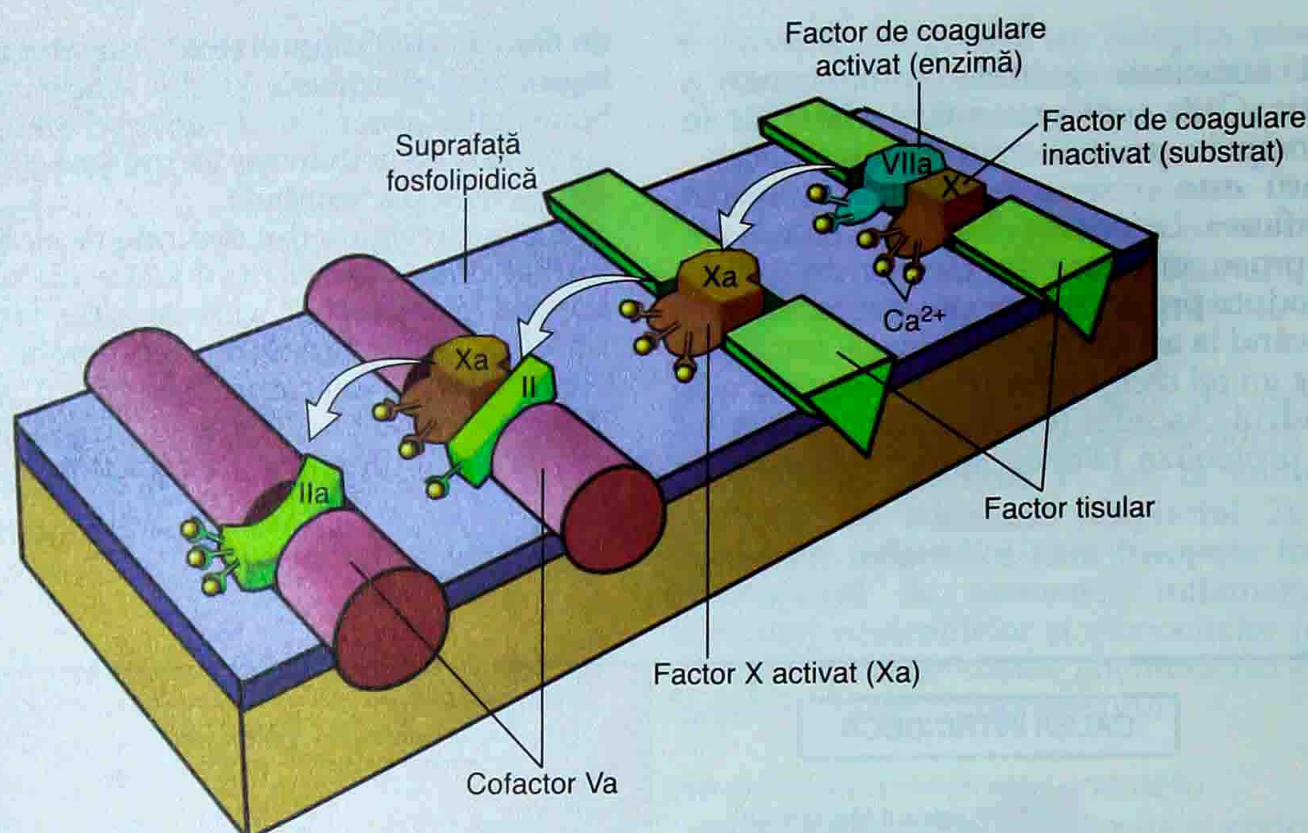


Figura 3-9 Conversia secvențială a factorului X în factorul Xa prin calea extrinsecă, urmată de conversia factorului II (protrombină) în factorul IIa (trombină). Complexul reacției inițiale este alcătuit dintr-o protează (factorul VIIa), un substrat (factorul X) și un accelerator de reacție (factorul tisular) asamblate pe suprafața fosfolipidică a unui trombocit. Ioni de calciu mențin complexul unit și sunt esențiali pentru reacție. Factorul Xa activat devine componenta proteazică a următorului complex din cascadă, transformând protrombina în trombină (factorul IIa) în prezența unui accelerator de reacție diferit, factorul Va.

de calciu (și astfel se explică de ce coagularea este împiedicată de chelatorii de calciu). Așa cum este ilustrat în Fig. 3-9, cascada secvențială a activării poate fi asemănată unui "dans" al complexelor, în care factorii coagulării sunt succesiv trecuți de la un partener la următorul. Ca o paranteză, capacitatea factorilor de coagulare II, VII, IX și X de a se lega de calciu necesită ca grupuri adiționale de γ -carboxil să fie legate enzimatic de anumite reziduuri ale acidului glutamic de pe aceste proteine. Această reacție necesită vitamina K drept cofactor și este antagonizată de substanțe ca *warfarina*, care este larg utilizată ca anticoagulant.

Coagularea sanguină este în mod tradițional împărțită în căile *extrinsecă* și *intrinsecă*, care converg la activarea factorului X (Fig. 3-8). Calea extrinsecă a fost denumită astfel deoarece necesită adăugarea unui trigger exogen (inițial furnizat de produșii tisulari); calea intrinsecă necesită doar expunerea factorului XII (factorul Hageman) la o suprafață încărcată negativ (chiar și sticla este suficientă). Totuși, această împărțire este în mare o reminiscență a testelor *in vitro*; există de fapt mai multe conexiuni între cele două căi. Calea extrinsecă este cea mai importantă cale fiziologică pentru coagulare după o leziune vasculară; este activată de *factorul tisular*, o glicoproteină legată de membrana exprimată la locul leziunii.

Laboratoarele clinice evaluează funcția celor două componente ale căii folosind două analize standard.

- **Timpul de protrombină (PT)** evaluează activitatea proteinelor din calea extrinsecă (factorii VII, X, II, V și fibrinogen). Măsurarea PT se efectuează prin adăugarea fosfolipidelor și factorului tisular la plasma recoltată pe citrat a pacientului (citratul de sodiu chelează calciul și previne coagularea spontană), urmată de calciu și măsurarea timpului până la formarea trombului de fibrină (în general 11 până la 13 secunde). Deoarece factorul VII este un factor de coagulare dependent de vitamina K cu cel mai scurt timp de înjumătățire (circa

7 ore), PT este folosit pentru a ghida tratamentul pacienților cu antagoniști ai vitaminei K (ex. *warfarina*).

- **Timpul parțial de tromboplastină (PTT)** evaluează activitatea proteinelor din calea intrinsecă (factorii XII, XI, IX, VIII, X, V, II și fibrinogen). Măsurarea PTT se efectuează prin adăugarea unui activator încărcat negativ al factorului XII (ex. sticlă mată) și fosfolipide la plasma recoltată pe citrat a unui pacient, urmată de calciu și înregistrarea timpului necesar pentru formarea trombului (în general 28 până la 35 de secunde). PTT este sensibil la efectele anticoagulante ale heparinei, și de aceea este un indicator utilizat pentru a monitoriza eficacitatea terapiei cu heparină.

După formarea trombinei, aceasta nu doar catalizează ultimele etape ale cascadei coagulării, ci exercită și o varietate de efecte asupra vaselor locale și mediului inflamator; în plus, participă activ la limitarea extinderii procesului hemostatic (Fig. 3-10). Majoritatea acestor efecte mediate de trombină se produc prin *receptori activați de proteaze (PAR)*, care aparțin unei familii de șapte proteine transmembranare. PAR sunt prezenți pe mai multe tipuri de celule, printre care trombocite, endoteliu, monocite și limfocite T. Trombina activează PAR prin clivarea domeniilor extracelulare ale acestora, determinând o modificare conformațională care activează proteinele G asociate. Astfel, activarea PAR este un proces catalitic ce explică potența impresionantă a trombinei în determinarea efectelor dependente de PAR, precum amplificarea proprietăților de adeziune ale leucocitelor.

Odată activată cascada coagulării, aceasta trebuie strict restricționată la situsul leziunii pentru a preveni coagularea inadecvată și potențial periculoasă în altă zonă a arborelui vascular. În afară de limitarea activării factorilor la nivelul situsurilor fosfolipidelor expuse, procesul de coagulare este controlat și de trei categorii generale de anticoagulanți naturali:

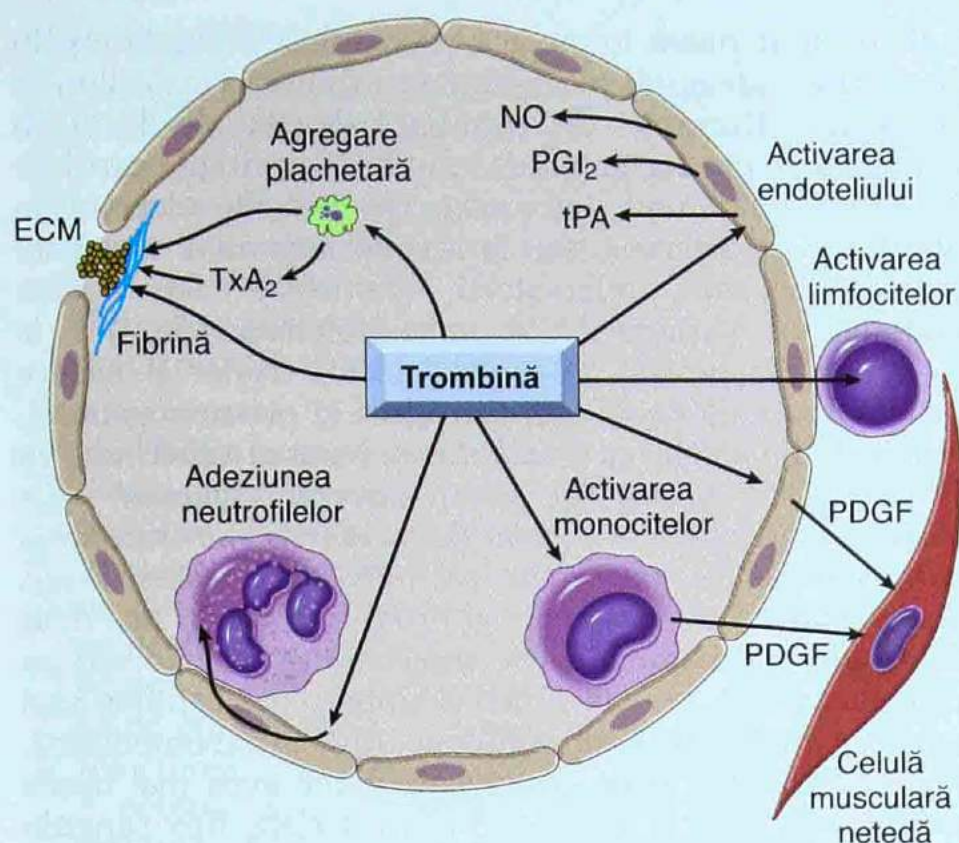


Figura 3-10 Rolul trombinei în hemostază și activarea celulară. Trombina generează fibrină prin clivarea fibrinogenului, activează factorul XIII (care este responsabil pentru legarea încrucișată a fibrinei într-un tromb insolubil) și de asemenea activează mai mulți factori ai coagulării, amplificând astfel cascada coagulării (Fig. 3-8). Prin intermediul receptorilor activați de proteaze (PAR), trombina activează (1) agregarea plachetară și secreția de TxA_2 ; (2) endoteliul, care răspunde prin generarea moleculelor de adeziune a leucocitelor și o varietate de mediatori fibrinolitici (t-PA), vasoactivi (NO, PGI_2) sau citokine (PDGF); și (3) leucocite, crescându-le adeziunea la endoteliul activat. ECM, matrice extracelulară; NO, oxid nitric; PDGF, factor de creștere derivat din trombocite; PGI_2 prostaglandina I_2 (prostaciclina); TxA_2 , tromboxan A_2 ; t-PA, activator tisular al plasminogenului. Vezi Fig. 3-6 pentru proprietățile anticoagulante mediate de trombină prin intermediul trombomodulinei.

(Prin amabilitatea Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco, San Francisco, California.)

- **Antitrombinele** (ex. antitrombina III) inhibă activitatea trombinei și altor proteaze, respectiv factorii IXa, Xa, XIa și XIIa. Antitrombina III este activată de legarea de moleculele heparin-like de pe suprafața celulelor endoteliale – de aici utilitatea clinică a administrării heparinei pentru a limita tromboza (Fig. 3-6).

- **Proteina C și proteina S** sunt două proteine dependente de vitamina K ce acționează sub forma unui complex pentru a inactiva proteolitic cofactorii Va și VIIIa. Activarea proteinei C de către trombomodulină a fost descrisă mai sus; proteina S este un cofactor pentru activitatea proteinei C (Fig. 3-6)

- **Inhibitorul căii factorului tisular (TFPI)** este o proteină secretată de endoteliu (și alte tipuri de celule) care inactivează factorul Xa și complexe factor tisular-factorul VIIa (Fig. 3-8).

Coagularea antrenează de asemenea o *cascadă fibrinolitica* care modulează dimensiunea finală a trombului. Fibrinoliza este efectuată de *plasmină*, care clivează fibrina și interferează cu polimerizarea acesteia (Fig. 3-11). *Produsul de clivare al fibrinei (FSP sau produși de degradare ai fibrinei)* pot de asemenea acționa ca anticoagulanți slabi. Nivelurile crescute de FSP (în special *D-dimeri* derivați din fibrină) sunt utile pentru diagnosticarea stărilor trombotice anormale, printre care coagularea intravasculară diseminată (CID) (Capitolul 11), tromboza venoasă profundă, sau tromboembolia pulmonară (descrisă ulterior în detaliu).

Plasmina este produsă prin proteoliza *plasminogenului*, un precursor plasmatic inactiv, de către factorul XII sau de către activatorii plasminogenului (Fig. 3-11). Cel mai important dintre activatorii plasminogenului este *activatorul tisular al plasminogenului (t-PA)*; t-PA este sintetizat în principal de celulele endoteliale și este cel mai activ în momentul în care este legat de fibrină. Afinitatea pentru fibrină limitează activitatea fibrinolitica a t-PA la situsurile cu tromboză recentă. *Activatorul plasminogenului de tip urokinază (u-PA)* este un alt activator al plasminogenului prezent în plasmă și în diverse țesuturi; poate activa plasmina în faza lichidă. În plus, plasminogenul poate fi clivat la forma sa activă de produsul bacterian *streptokinază*, care este utilizată clinic pentru liza trombilor în anumite forme de afecțiuni trombotice. Ca în cazul oricărei componente reglatorii puternice, activitatea plasminei este riguros controlată. Pentru a împiedica liza generală a trombilor în tot corpul prin excesul de plasmină, plasmina liberă se leagă rapid de α_2 -antiplasmina circulantă și astfel este inactivată (Fig. 3-11).

Celulele endoteliale modulează balanța coagulare-anticoagulare prin eliberarea *inhibitorilor activatorilor plasminogenului (PAI)*; aceștia blochează fibrinoliza și

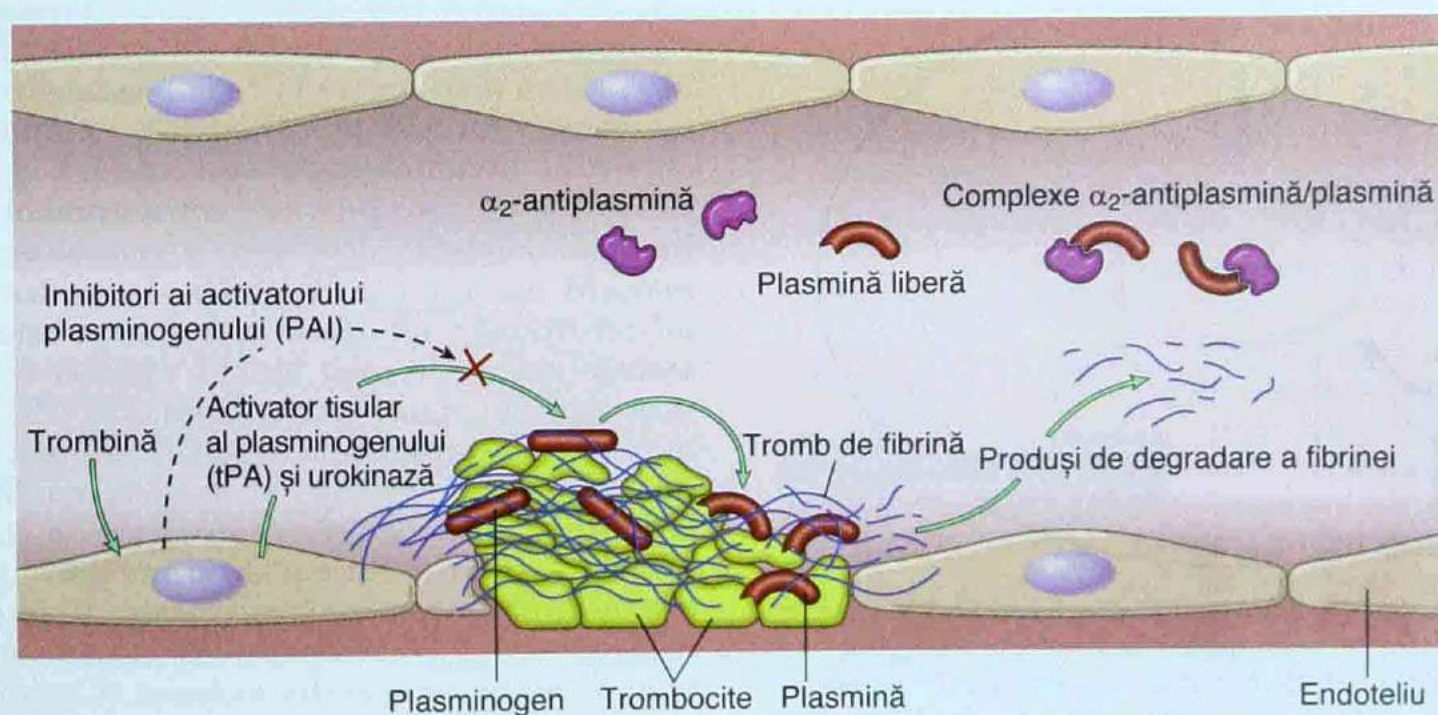


Figura 3-11 Sistemul fibrinolitic ilustrând diferiți activatori și inhibitori ai plasminogenului (vezi în text).

conferă un efect procoagulant general (Fig. 3-11). Producția de PAI este amplificată de citokinele inflamatorii (în special interferon- γ) și probabil contribuie la tromboza intravasculară care însoțește inflamația severă.

REZUMAT

Factorii coagulării

- Coagularea se produce prin conversia enzimatică secvențială a unei cascade de proteine circulante sau sintetizate local.
- Factorul tisular sintetizat la locul leziunii este cel mai important inițiator al cascadei coagulării in vivo.
- În etapa finală a coagulării, trombina transformă fibrinogenul în fibrină insolubilă care contribuie la formarea trombului hemostatic definitiv.
- Coagularea este în mod normal limitată la locul leziunii vasculare prin:
 - limitarea activării enzimatică la suprafețele fosfolipidice ale trombocitelor activate sau endoteliului
 - anticoagulanți endogeni produși la locul leziunii endoteliale sau în timpul activării cascadei coagulării
 - exprimarea trombomodulinei pe celulele endoteliale normale, care se leagă de trombină și o transformă într-un anticoagulant
 - activarea căilor fibrinolitice (ex. prin legarea activatorului tisular al plasminogenului de fibrină)

Tromboza

După descrierea procesului de hemostază normală, urmează discutarea principalelor trei anomalii care duc la formarea trombului (denumită triada lui Virchow): (1) leziunea endotelială, (2) staza sau fluxul sanguin turbulent și (3) hipercoagulabilitatea sanguină (Fig. 3-12).

Leziunea endotelială

Leziunea endotelială este o cauză importantă a trombozei, în special la nivelul cordului și arterelor unde viteza mare

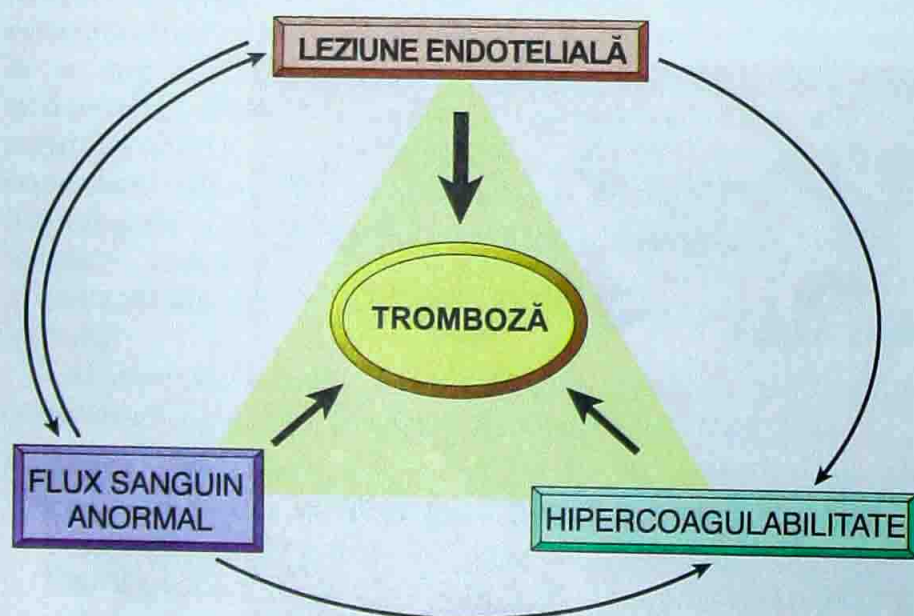


Figura 3-12 Triada Virchow în tromboză. Integritatea endoteliului este cel mai important factor. Anomaliile factorilor procoagulanți sau anticoagulanți pot înclina balanța în favoarea trombozei. Fluxul sanguin anormal (staza sau turbulența) poate duce în mod direct la hipercoagulabilitate, dar și indirect prin disfuncția endotelială.

a fluxului ar putea împiedica procesul de coagulare prin prevenirea adeziunii plachetare sau diluarea factorilor de coagulare. Exemple de tromboză legată de leziunea endotelială sunt formarea de trombi în cavitățile cardiace în urma infarctului miocardic, pe plăcile ulcerate în ateroscleroza arterială, sau la nivelul leziunilor vasculare traumatiche sau inflamatorii (*vasculită*). Distrugerea endoteliului expune ECM subendotelială (ducând la adeziune plachetară), eliberează factor tisular și reduce producția locală de PGI_2 și activatori ai plasminogenului. Totuși, trebuie notat că *denudarea sau leziunea endoteliului nu este un factor obligatoriu pentru apariția trombozei; orice modificare a echilibrului dinamic dintre efectele protrombotice și antitrombotice ale endoteliului pot influența tromboza locală*. Astfel, endoteliul disfuncțional produce cantități mai mari de factori procoagulanți (ex. molecule pentru adeziunea plachetară, factor tisular, PAI) și sintetizează cantități mai mici de molecule anticoagulante (ex. trombomodulină, PGI_2 , t-PA). Disfuncția endotelială poate avea mai multe cauze, printre care hipertensiunea arterială, flux sanguin turbulent, produși bacterieni, leziuni postiradiere, anomalii metabolice precum homocistinuria și hipercolesterolemia, și toxine absorbite din fumul de țigarete.

Fluxul sanguin anormal

Turbulența contribuie la tromboza arterială și cardiacă prin producerea unei leziuni sau disfuncții endoteliale, precum și prin formarea contracurenților și a unor zone locale de stază. Staza reprezintă un factor major în formarea trombilor venoși. În condițiile unui flux sanguin normal laminar, trombocitele (și alte celule sanguine) se găsesc în special în centrul lumenului vascular, și sunt separate de endoteliu printr-un strat de plasmă cu mișcare lentă. Prin contrast, staza și fluxul sanguin turbulent (haotic) au următoarele efecte nocive:

- Ambele promovează activarea celulelor endoteliale și intensifică activitatea procoagulantă, în parte prin modificări induse de flux în expresia genelor endoteliale.
- Staza permite contactul trombocitelor și leucocitelor cu endoteliul atunci când fluxul este lent.
- Staza încetinește îndepărtarea factorilor de coagulare activați și împiedică accesul factorilor antitrombotici.

Fluxul sanguin turbulent și static contribuie la apariția trombozei în diverse contexte clinice. Plăcile aterosclerotice ulcerate nu doar expun ECM subendotelială, ci produc de asemenea turbulențe. Dilatațiile aortice și arteriale anormale, denumite *anevrisme*, creează stază locală și în consecință un situs propice pentru tromboză (Capitolul 9). Infarctul miocardic acut duce la apariția zonelor focale de miocard necontractil. Remodelarea ventriculară după un infarct vechi poate duce la formarea unui anevrism. În ambele cazuri, trombi murali cardiaci se formează mai ușor datorită stazei locale (Capitolul 10). Stenoza valvei mitrale (ex. după boala cardiacă reumatismală) duce la dilatarea atriului stâng. În asocieră cu fibrilația atrială, atriul dilatat este un situs important de stază și o locație primară pentru formarea trombilor. *Sindroamele de hipervâscozitate* (precum *policitemia*) (Capitolul 11) cresc rezistența la flux și determină ușoară stază vasculară; eritrocitele deformate din siclemie (Capitolul 11) produc ocluzii vasculare, iar staza rezultată predispune de asemenea la tromboză.

Hipercoagulabilitatea

Hipercoagulabilitatea contribuie sporadic la tromboza arterială sau intracardiacă, dar este un important factor de risc care stă la baza trombozei venoase. Este definită ca tulburare a căilor de coagulare ce predispune la tromboză, și poate fi clasificată în tulburare primară (genetică) și secundară (dobândită) (Tabelul 3-2).

Hipercoagulabilitatea primară (moștenită) este cauzată de obicei de mutații ale factorului V și ale genelor protrombinei:

- Aproximativ 2-15% din caucazieni prezintă o mutație specifică a factorului V (denumită mutația Leiden, după orașul olandez unde a fost descrisă prima dată). Mutația modifică un rest de aminoacid din structura factorului V, care astfel devine rezistent la proteina C. În acest mod se pierde un important mecanism contrareglator antitrombotic. Heterozigoții au un risc de 5 ori mai mare pentru tromboză venoasă, iar homozigoții au un risc de 50 de ori mai mare.
- Înlocuirea unui singur nucleotid (G cu A) în regiunea 3'-netranslatată a genei protrombinei este o alelă relativ comună (prezentă la 1-2% din populația generală). Această variantă determină amplificarea transcripției protrombinei și este asociată cu o creștere a riscului de tromboză venoasă de aproximativ trei ori.
- Stările de hipercoagulare primare mai puțin frecvente includ deficitele ereditare ale factorilor anticoagulanți ca

antitrombina III, proteina C și proteina S; pacienții afectați prezintă tromboză venoasă și tromboembolie recurentă în adolescență sau la începutul perioadei adulte. Nivelurile congenital crescute de homocisteină contribuie la tromboza arterială și venoasă (și la dezvoltarea aterosclerozei) (Capitolul 9).

Deși riscul de tromboză este doar ușor crescut la purtătorii heterozigoți ai factorului V Leiden și ai variantei genei a protrombinei, acești factori genetici au semnificație din două motive. Primul, ambele alele anormale sunt suficient de frecvente astfel încât homozigoții și heterozigoții sunt frecvenți, iar acești indivizi au un risc mult mai mare pentru tromboză. Mai important, persoanele heterozigote au un risc mai mare de tromboză venoasă în contextul în care există alți factori precum sarcina, repausul prelungit la pat și zborurile lungi cu avionul. În consecință, *cauzele ereditare ale hipercoagulabilității trebuie luate în considerare la pacienții tineri (<50 de ani) chiar și atunci când sunt prezenți alți factori de risc dobândiți.*

Hipercoagulabilitatea secundară (dobândită) este întâlnită în multe situații (Tabelul 3-2). În unele situații (ex. insuficiență cardiacă sau traumatism) staza sau leziunea vasculară poate fi cel mai important factor. Hipercoagulabilitatea asociată cu utilizarea contraceptivelor orale și statusul hiperestrogenic din sarcină poate fi legată de creșterea sintezei hepatice de factori ai coagulării și reducerea sintezei de antitrombină III. În cancerle diseminate, eliberarea produșilor tumorali procoagulanți (ex. mucina din adenocarcinom) predispune la tromboză. Hipercoagulabilitatea care apare odată cu avansarea în vârstă a fost atribuită creșterii agregării trombocitare și scăderii eliberării PGI₂ din endoteliu. Fumatul și obezitatea favorizează hipercoagulabilitatea prin mecanisme necunoscute.

Dintre stările de trombofilie dobândite, două au importanță clinică deosebită și merită o menționare specială:

- *Sindromul trombocitopenic indus de heparină (TIH)*. Acest sindrom apare la până la 5% din pacienții tratați cu heparină *nefracționată* (ca tratament anticoagulant). Constă în formarea de autoanticorpi care se leagă de complexe alcătuite din heparină și proteinele membranei trombocitare (factorul 4 trombocitar) (Capitolul 11). Deși mecanismul nu este clar, se pare că acești anticorpi se pot lega și de complexe similare prezente pe suprafețele trombocitare și endoteliale ducând la activarea, agregarea și consumarea plachetelor (de aici *trombocitopenia*) precum și la apariția leziunii celulei endoteliale. Rezultatul general este un *status protrombotic* în ciuda administrării heparinei și a numărului scăzut de trombocite. Preparatele mai noi de heparină *fracționată* cu greutate moleculară mică induc mai rar formarea de autoanticorpi, dar pot cauza apariția trombozei dacă autoanticorpii s-au format deja.
- *Sindromul anticorpilor antifosfolipidici*. Acest sindrom se manifestă prin tromboză recurentă, avorturi spontane repetate, vegetații ale valvelor cardiace și trombocitopenie; este asociat cu autoanticorpi îndreptați împotriva fosfolipidelor anionice (ex. cardiolipină) sau – mai exact – împotriva antigenelor proteinelor plasmatică care sunt expuse prin legarea de aceste fosfolipide (ex. protrombină). In vivo, acești anticorpi induc o *stare de hipercoagulabilitate* probabil prin producerea leziunii endoteliale, prin activarea directă a trombocitelor sau a complementului, sau prin interacțiunea cu domeniile catalitice ale unor factori

Tabelul 3-2 Stări de hipercoagulabilitate

Primare (genetice)

Comune (>1% din populație)

Mutația factorului V (mutația G1691A; factorul V Leiden)
Mutația protrombinei (tipul G20210A)
5,10-metilen tetrahidrofolat reductaza (mutație homozigotă a C677T)
Niveluri crescute ale factorului VIII, IX sau XI sau fibrinogenului

Rare

Deficitul de antitrombină III
Deficitul de proteină C
Deficitul de proteină S

Foarte rare

Defecte de fibrinoliză
Homocistinuria homozigotă (deficitul de cistation β-sintetază)

Secundare (dobândite)

Risc crescut de tromboză

Repaus prelungit la pat sau imobilizare
Infarctul miocardic
Fibrilația atrială
Leziune tisulară (intervenție chirurgicală, fractură, arsură)
Neoplasmul
Proteze valvulare cardiace
Coagularea intravasculară diseminată
Trombocitopenia indusă de heparină
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Risc redus de tromboză

Cardiomiopatii
Sindromul nefrotic
Stări hiperestrogenice (sarcina sau postpartum)
Utilizarea contraceptivelor orale
Siclemia
Fumatul

coagulanți. In vitro (în absența trombocitelor și endoteliului) anticorpii interferează cu structurile din complexe antifosfolipidice și astfel inhibă coagularea (de aici denumirea de *anticoagulant lupic*). La pacienții cu anticorpi anticardiolipinici, testarea serologică pentru sifilis va produce un rezultat fals pozitiv, deoarece antigenul din testele standard este încorporat în cardiolipină.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic se împart în două categorii. Majoritatea au *sindrom antifosfolipidic secundar* cauzat de o afecțiune autoimună bine definită, precum lupusul eritematos sistemic (Capitolul 4). Restul pacienților prezintă doar manifestări specifice unei stări de hipercoagulabilitate, în absența unei afecțiuni autoimune (*sindrom antifosfolipidic primar*). Deși anticorpii antifosfolipidici sunt asociați cu diateza trombocitară, ei apar și la 5-15% din persoanele aparent sănătoase; aceasta înseamnă că prezența lor poate fi necesară dar nu suficientă pentru a determina un sindrom antifosfolipidic clinic manifest.

MORFOLOGIE

Trombii se pot forma oriunde în sistemul cardiovascular. Trombii arteriali sau cardiaci se dezvoltă tipic la locul leziunii endoteliale sau al zonei de turbulență; trombii venoși se formează în mod caracteristic în ariile de stază. Trombii sunt atașați la peretele vascular și au tendința de a migra spre cord; astfel, trombii arteriali cresc în dimensiune în direcție retrogradă față de punctul de atașare, în timp ce trombii venoși se extind în direcția de curgere a fluxului sanguin. Porțiunea extinsă a unui tromb este slab atașată și predispusă la fragmentare și migrare în circulație sub formă de **embol**.

Trombii pot avea laminații vizibile macroscopic (și microscopic) denumite **liniile lui Zahn**; acestea reprezintă straturi palide din trombocite și fibrină ce alternează cu straturi de eritrocite hiperchrome. Liniile lui Zahn sunt importante deoarece se formează numai în trombii din sângele circulant; ca urmare, prezența lor stabilește diferența între trombii antemortem și trombii nelaminari care se formează postmortem. Deși trombii formați în sistemul venos cu "flux scăzut" se aseamănă superficial cu cei postmortem, la evaluarea atentă se constată prezența laminațiilor.

Trombii care apar în cavitatea cordului sau în lumenul aortic sunt denumiți **trombi murali**. Contractia miocardică anormală (aritmii, cardiomiopatia dilatativă, sau infarctul miocardic) sau leziunea endomiocardică (miocardită, traumatism produs prin cateterizare) predispun la formarea trombilor murali cardiaci (Fig. 3-13, A), în timp ce plăcile aterosclerotice ulcerate și dilatăriile anevrismale favorizează tromboza aortică (Fig. 3-13, B).

Trombii arteriali sunt de obicei bogați în trombocite, deoarece procesul care conduce la formarea lor (ex. leziunea endotelială) duce la activarea trombocitelor. Deși în general se suprapun unei plăci aterosclerotice rupte, pot fi cauzati și de alte leziuni vasculare (vasculită, traume). **Trombii venoși (flebotromboză)** se propagă adesea pe o anumită distanță spre cord, formând o structură cilindrică în lumenul vasului care este predispusă la formarea de emboli. O creștere a activității factorilor coagulării este implicată în geneza majorității trombilor venoși, iar activarea trombocitară joacă

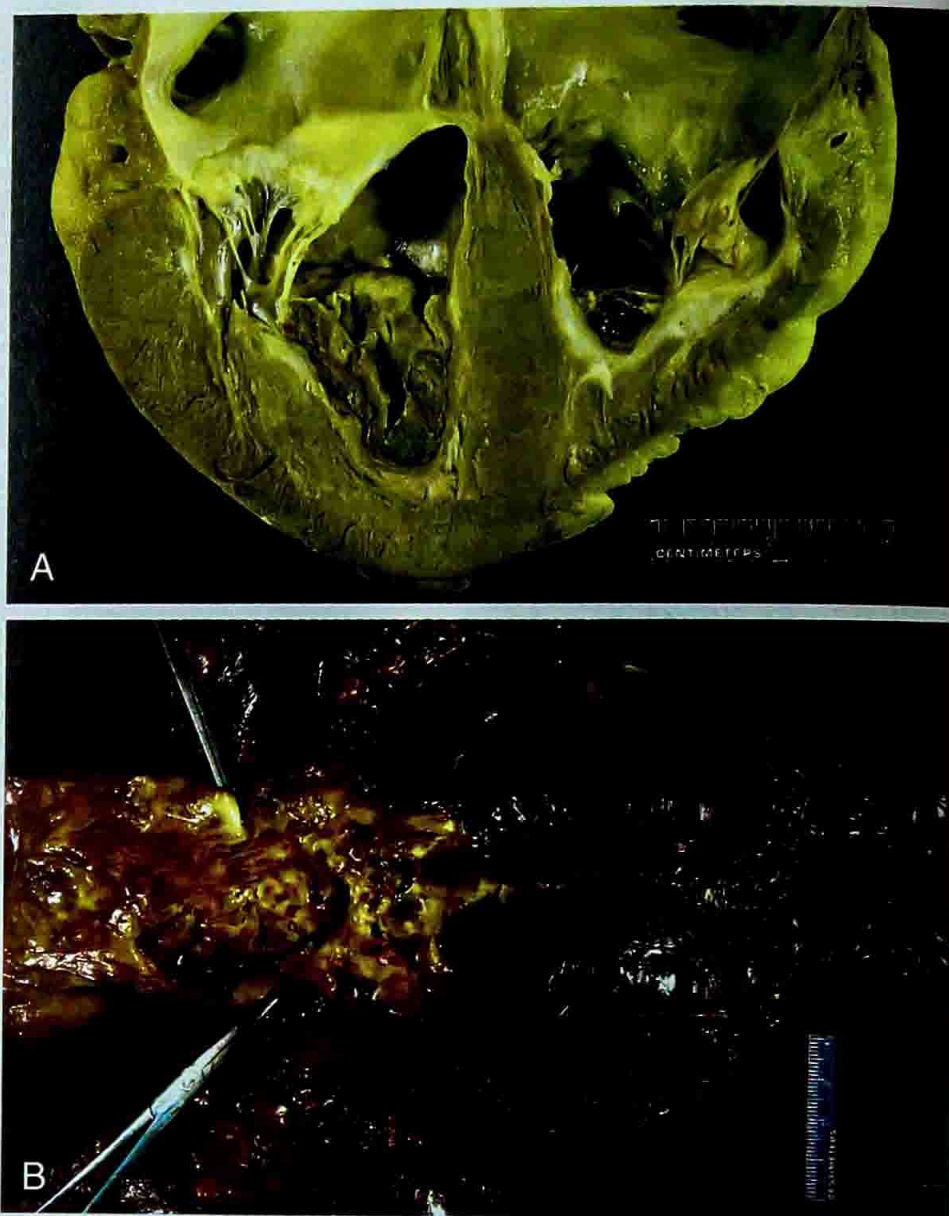


Figura 3-13 Trombi murali. **A**, Trombi în apexurile ventriculilor stâng și drept, pe cicatrici fibroase albe. **B**, Tromb laminar într-un anevrism aortic abdominal dilatat. Numeroși alți trombi murali friabili sunt suprapuși pe leziuni aterosclerotice avansate ale aortei situate mai proximal (partea stângă a fotografiei).

un rol secundar. Deoarece acești trombi se formează în circulația venoasă lentă, ei tind să încorporeze mai multe eritrocite, ceea ce le conferă denumirea de **trombi roșii** sau **de stază**. Venele extremităților inferioare sunt cel mai frecvent afectate (90% din trombozele venoase); totuși, trombii venoși se pot forma și în extremitățile superioare, plexul periprostetic, sau venele ovariene sau periuterine, iar în condiții speciale pot fi găsiți în sinusurile dure, vena portă sau vena hepatică.

La autopsie **trombii postmortem** pot fi uneori confundați cu trombii venoși. Totuși, ultimii sunt gelatinoși iar datorită înglobării eritrocitelor au o zonă inferioară roșu închis și o zonă superioară galbenă de culoarea "grăsimii de pui"; în plus, de obicei sunt neatașați la peretele vascular subiacent. În schimb, trombii roșii sunt în general fermi, atașați la peretele vascular și conțin benzi cenușii alcătuite din depozite de fibrină.

Trombii localizați pe valvele cardiace sunt numiți **vegetații**. Infecțiile bacteriene sau fungice diseminate pe cale sanguină pot produce leziuni ale valvei, cu dezvoltarea de mase trombotice mari (**endocardită infecțioasă**) (Capitolul 10). Vegetațiile sterile se pot dezvolta și pe valve neinfectate în stări de hipercoagulabilitate – leziuni care definesc **endocardita trombotică nebacteriană** (Capitolul 10). Mai rar se produce **endocardita verucoasă (endocardita Libman-Sacks)** sterilă în contextul lupusului eritematos sistemic (Capitolul 4).

Evoluția trombului

Dacă un pacient supraviețuiește unui eveniment trombotic inițial, în zilele și săptămânile următoare trombul parcurge următoarelor patru procese evolutive:

- **Propagarea.** Trombul se mărește prin înglobarea adițională de trombocite și fibrină, și astfel cresc șansele de ocluzie vasculară sau embolizare.
- **Embolizarea.** O parte din tromb sau trombul în întregime este detașat și transportat în alt segment al arborelui vascular.
- **Dizolvarea.** Dacă un tromb este nou format, activarea factorilor fibrinolitici poate duce la micșorarea sa rapidă și dizolvarea completă. În cazul trombilor mai vechi, polimerizarea extensivă a fibrinei face trombi mult mai rezistenți la proteoliza indusă de plasmină, iar liza este inefficientă. Dobândirea acestei rezistențe la liză are semnificație clinică, întrucât administrarea terapeutică de agenți fibrinolitici (ex. t-PA în contextul trombozei coronariene acute) nu este eficientă decât dacă se efectuează la câteva ore de la formarea trombului.
- **Organizarea și recanalizarea.** Trombi vechi devin organizați prin apariția de celule endoteliale, celule musculare netede și fibroblaști în trombul bogat în fibrină (Fig. 3-14). Cu timpul se formează capilare care – într-o anumită măsură – creează canale de-a lungul trombului restabilind astfel continuitatea lumenului original. Recanalizarea poate uneori să transforme un tromb într-o masă vascularizată de țesut conjunctiv care este în final încorporată în peretele vasului remodelat. Uneori, în locul reorganizării, miezul trombului suferă o distrugere enzimatică, posibil datorită eliberării enzimelor lizozomale din leucocitele încorporate. Dacă are loc înșămânțarea bacteriană, conținutul degradat al trombilor servește ca mediu ideal de cultură, iar infecția produsă poate slăbi peretele vasului ducând la formarea unui *anevrism micotic* (Capitolul 9).

Corelații clinice

Trombi sunt importanți deoarece *determină obstrucția arterelor și venelor și pot duce la formarea embolilor*. Importanța clinică a fiecăruia dintre cele două efecte depinde de locul trombozei. Astfel, în timp ce trombi venoși pot determina congestie și edem în paturile vasculare distal de obstrucție,

ei se asociază cu un risc major din cauza potențialului de embolizare în plămâni, cu posibil deces. În schimb, în timp ce trombi arteriali pot emboliza și determina infarctizare tisulară, au un risc considerabil mai mare de a produce ocluzie vasculară (ex. în vasele coronare și cerebrale).

Tromboza venoasă (flebotromboza). Majoritatea trombilor venoși se formează fie în venele superficiale fie în cele profunde ale gambei. Trombi venoși superficiali iau naștere de obicei în sistemul safen, cu precădere la nivelul varicelor; acești trombi embolizează rar, dar pot fi dureroși și pot determina congestie și inflamație locală din cauza afectării drenajului venos, ceea ce favorizează dezvoltarea infecțiilor și *ulcerelor varicoase* la nivelul tegumentului supraiacent. Trombozele venoase profunde (TVP) în *vene mari ale gambei la nivelul articulației genunchiului sau deasupra acesteia* (ex. venele poplitee, femurală și iliacă) sunt mai periculoase deoarece au predispoziție la embolizare. Deși TVP pot determina durere și edem local, obstrucția venoasă este adesea șuntată prin canalele colaterale. În consecință TVP sunt complet asimptomatice la *aproximativ 50% din pacienți* și pot fi depistate numai după ce au embolizat în plămâni.

TVP la nivelul extremității inferioare se asociază cu stază și stări de hipercoagulabilitate așa cum a fost discutat mai sus (Tabelul 3-2); astfel, factorii predispozanți frecvenți includ insuficiența cardiacă congestivă, imobilizarea și repausul prelungit la pat; ultimii doi factori reduc acțiunea de compresie a mușchilor gambei și astfel încetinesc întoarcerea venoasă. Traumatismul, intervenția chirurgicală și arsurile nu doar imobilizează pacientul, ci sunt asociate cu leziuni vasculare, eliberarea factorilor procoagulanți, creșterea sintezei hepatice de factori ai coagulării și reducerea producției de t-PA. Mulți factori contribuie la diateza trombotică a sarcinii; pe lângă potențialul de pătrundere a lichidului amniotic în circulația sistemică în timpul travaliului, presiunea produsă de fetus și de uter poate produce stază în venele gambei, iar ultimul trimestru de sarcină și perioada postpartum sunt asociate cu hipercoagulabilitate. În neoplasmele diseminate, eliberarea de procoagulanți asociați tumorii este responsabilă pentru riscul crescut de fenomene tromboembolice, denumite uneori *tromboflebită migratorie* datorită tendinței tranzitorii de a implica mai multe paturi vasculare diferite, sau *sindromul Trousseau*, datorită lui Armand Trousseau, care a descris această afecțiune. Indiferent de contextul clinic, riscul de TVP este crescut la persoanele cu vârstă peste 50 de ani.

În timp ce afecțiunile care predispun la tromboză sunt bine cunoscute, fenomenul rămâne imprevizibil. Se produce cu o frecvență supărător de mare la persoanele sănătoase fără o cauză aparentă sau o anomalie subiacentă. La fel de important este faptul că tromboza asimptomatică (și presupusa resorbție ulterioară) se produce considerabil mai frecvent decât este în general cunoscut.

Coagularea intravasculară diseminată

Coagularea intravasculară diseminată (CID) se manifestă prin debutul brusc sau insidios al trombozei generalizate la nivelul microcirculației. Poate apărea în diverse afecțiuni care variază de la complicații obstetricale la procese maligne avansate. Trombi au de obicei dimensiuni microscopice, dar sunt atât de numeroși încât determină insuficiență circulatorie, în special la nivel cerebral, plămâni, cord sau rinichi. Tabloul clinic se complică prin faptul că tromboza



Figura 3-14 Imagine cu obiectiv mic a unei artere trombozate colorată pentru evidențierea țesutului elastic. Lumenul original este delimitat de lamina elastică internă (săgeți) și este total obstruat de trombul organizat.

REZUMAT

Tromboza

- Dezvoltarea trombului este în general legată de una sau mai multe componente ale triadei Virchow:
 - leziunea endotelială (ex. produsă de toxine, hipertensiune, inflamație sau produși metabolici)
 - flux sanguin anormal, stază sau turbulență (ex. din cauza anevrismelor, plăcii aterosclerotice)
 - stări de hipercoagulare: fie primare (ex. factorul V Leiden, sinteza crescută de protrombină, deficit de antitrombină III) fie secundare (ex. repaus la pat, leziune tisulară, malignitate)
- Trombii se pot propaga, resorbi, organiza sau emboliza
- Tromboza determină leziune tisulară prin ocluzie vasculară locală sau prin embolizare distală

microvasculară generalizată consumă trombocitele și proteinele coagulării (de aici sinonimul *coagulopatie de consum*) și în același timp mecanismele fibrinolitice sunt activate. Ca urmare, o afecțiune inițial trombotică poate progresa până la o sângerare catastrofală. Este important de subliniat că *CID nu este o afecțiune primară, ci mai degrabă o posibilă complicație a numeroase tulburări asociate cu activarea generalizată a trombinei*. Este discutată în detaliu, împreună cu alte diateze hemoragice, în Capitolul 11.

EMBOLIA

Un embol este o masă intravasculară solidă, lichidă sau gazoasă care este transportată de sânge într-un loc situat la distanță de punctul de origine. Majoritatea embolilor derivă de la un tromb dislocat – de aici termenul de *tromboembolie*. Tipurile mai rare de trombi includ particule de grăsime, bule de aer sau azot, detritusuri aterosclerotice (*emboli de colesterol*), fragmente de tumori, fragmente de măduvă osoasă și lichid amniotic. Inevitabil embolii se blochează în vasele cu diametru prea mic pentru a permite pasajul acestora, și produc ocluzie vasculară parțială sau totală; în funcție de zona de origine, embolii se pot bloca oriunde în arborele vascular. Prima consecință a embolizării sistemice este necroza ischemică (*infarctizarea*) a țesuturilor aflate în aval de ocluzie, în timp ce embolizarea în circulația pulmonară duce la hipoxie, hipotensiune și insuficiență cardiacă dreaptă.

Tromboembolia pulmonară

Incidența tromboemboliei pulmonare este de 2-4 la 1000 de pacienți spitalizați. Deși rata emboliei pulmonare fatale a scăzut de la 6% la 2% în ultimul sfert de secol, embolia pulmonară încă produce 200.000 decese pe an în Statele Unite. În mai mult de 95% din cazuri embolii venoși au originea în trombi din venele profunde ale piciorului, proximal de fosa poplitee; embolii cu originea în extremitatea inferioară a piciorului sunt rari.

Trombii fragmentați din TVP sunt transportați prin vase cu diametru progresiv mai mare și de obicei trec prin cavitățile drepte ale cordului înainte de a se opri în vasele

pulmonare. În funcție de dimensiune, un embol pulmonar (PE) poate obstrua principală arteră pulmonară, se poate bloca la nivelul bifurcației dintre arterele pulmonare dreaptă și stângă (*embol în șa*), sau poate trece în arteriolele mai mici care se ramifică (Fig. 3-15). Frecvent iau naștere mai mulți emboli dintr-un singur tromb mare, fie secvențial fie ca o ploaie de emboli mici; *un pacient care a prezentat un embol pulmonar are risc crescut pentru a avea și alții*. Rareori un embol trece printr-un defect atrial sau ventricular și ajunge în circulația sistemică (*embolia paradoxală*). În Capitolul 12 există o prezentare mai completă a PE; principalele caracteristici clinice și patologice ale PE sunt următoarele:

- Majoritatea embolilor pulmonari (60-80%) sunt mici și clinic asimptomatici. Cu timpul ei suferă un proces de organizare și devin încorporați în peretele vascular; în anumite cazuri organizarea tromboembolilor lasă în urmă *rețele* fibroase.
- La extremitatea opusă a spectrului clinic, un embol voluminos care blochează o arteră pulmonară principală poate determina moartea subită.
- Obstrucția embolică a arterelor de mărime medie și ruptura consecutivă a capilarelor devenite anoxice poate determina hemoragie pulmonară. Acest tip de embolizare nu produce infarct pulmonar deoarece aria respectivă este vascularizată printr-o circulație bronșică indemnă (dublă circulație). Însă, când există insuficiență cardiacă stângă (și hipoperfuzie arterială bronșică) un embol similar poate produce un infarct pulmonar.
- Embolia la nivelul ramurilor arteriolare pulmonare mici determină în general infarctizare.
- Embolii multipli, care se produc în timp, pot determina hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară dreaptă (cord pulmonar).

Tromboembolia sistemică

Majoritatea embolilor pulmonari (80%) iau naștere din trombi murali intracardiaci; două treimi sunt asociați cu infarcte ale ventriculului stâng și 25% cu dilatarea atriului stâng (ex. secundar valvulopatiei mitrale). Restul au originea în: anevrismele aortice, trombi suprapuși plăcilor aterosclerotice ulcerate, vegetațiile valvulare fragmentate



Figura 3-15 Embol desprins dintr-un tromb venos profund al extremității inferioare, blocat într-o ramură a arterei pulmonare.

(Capitolul 10) sau în sistemul venos (*emboli paradoxali*); 10-15% din embolii sistemici nu au origine cunoscută.

În comparație cu embolii venoși, care se blochează în principal la nivel pulmonar, embolii arteriali pot migra teoretic oriunde; fixarea lor finală depinde de punctul lor de origine și de fluxul sanguin din țesuturile aflate în aval. *Situsurile de embolizare* arterială cele mai frecvente includ extremitățile inferioare (75%) și sistemul nervos central (10%); intestinale, rinichii și splina sunt ținte mai puțin frecvente. Consecința embolizării depinde de diametrul vasului ocluzat, de vascularizația colaterală și de vulnerabilitatea la anoxie a țesutului afectat; embolii arteriali se fixează adesea în arterele terminale și determină infarctizare.

Embolia grasă

Leziunile prin strivire a țesuturilor moi sau ruptura sinusoidelor vasculare ale măduvei (fractura oaselor lungi) eliberează particule microscopice de grăsime în circulație. Embolii de grăsime și cei din măduva osoasă sunt descoperiri accidentale frecvente după resuscitare cardiopulmonară viguroasă, dar probabil au puține consecințe clinice. Similar, deși embolia grasă și cea din măduva osoasă se produce la aproximativ 90% din indivizii cu leziuni scheletice severe (Fig. 3-16, A), mai puțin de 10% prezintă semne clinice. Totuși, un procent minoritar din pacienți dezvoltă o *embolie grasă* simptomatică caracterizată prin *insuficiență pulmonară, simptome neurologice, anemie, trombocitopenie și un eritem peteșial difuz, care este fatală în 10% din cazuri*. Semnele și simptomele clinice apar la 1-3 zile după leziune prin debut brusc cu tahipnee, dispnee, tahicardie, iritabilitate și neliniște, care pot progresa rapid până la delir și comă.

Patogeneza emboliei grase implică atât obstrucția mecanică cât și leziunea biochimică. Microembolii de grăsime produc ocluzii în microvascularizația pulmonară și cerebrală, atât direct cât și prin declanșarea agregării plachetare. Această leziune este exacerbată de eliberarea de acizi grași din granulele lipidice, care determină leziune endotelială toxică locală. Activarea trombocitară și recrutarea granulocitelor (cu eliberarea de radicali liberi, proteaze și eicosanoizi) (Capitolul 2) contribuie la leziunea vasculară. Deoarece lipidele sunt dizolvate de solvenții utilizați în timpul procesării fragmentelor de țesut, evidențierea microscopică a microparticulelor de grăsime (în absența elementelor medulare) necesită tehnici speciale (secțiune la gheață și colorații pentru celulele adipoase).

Embolia cu lichid amniotic

Embolia cu lichid amniotic este o complicație rară, gravă a travaliului și a perioadei postpartum imediate (1 din 40.000 de nașteri). Rata mortalității se apropie de 80%, fiind cea mai frecventă cauză de moarte maternă în țările dezvoltate; este responsabilă pentru 10% din decesele materne în Statele Unite, în timp ce 85% din femeile care supraviețuiesc prezintă o formă de deficit neurologic permanent. Debutul este caracterizat prin dispnee severă, cianoză și șoc hipotensiv brusc, urmate de convulsii și comă. Dacă pacienta supraviețuiește crizei inițiale, apare edemul pulmonar, care la aproximativ jumătate din paciente se asociază cu coagulare intravasculară diseminată secundară eliberării de substanțe trombogenice din lichidul amniotic.

Cauza declanșatoare este pătrunderea lichidului amniotic (și a conținutului acestuia) în circulația maternă prin rupturi ale membranelor placentare și/sau ruptura venelor uterine. Examenul histologic evidențiază în

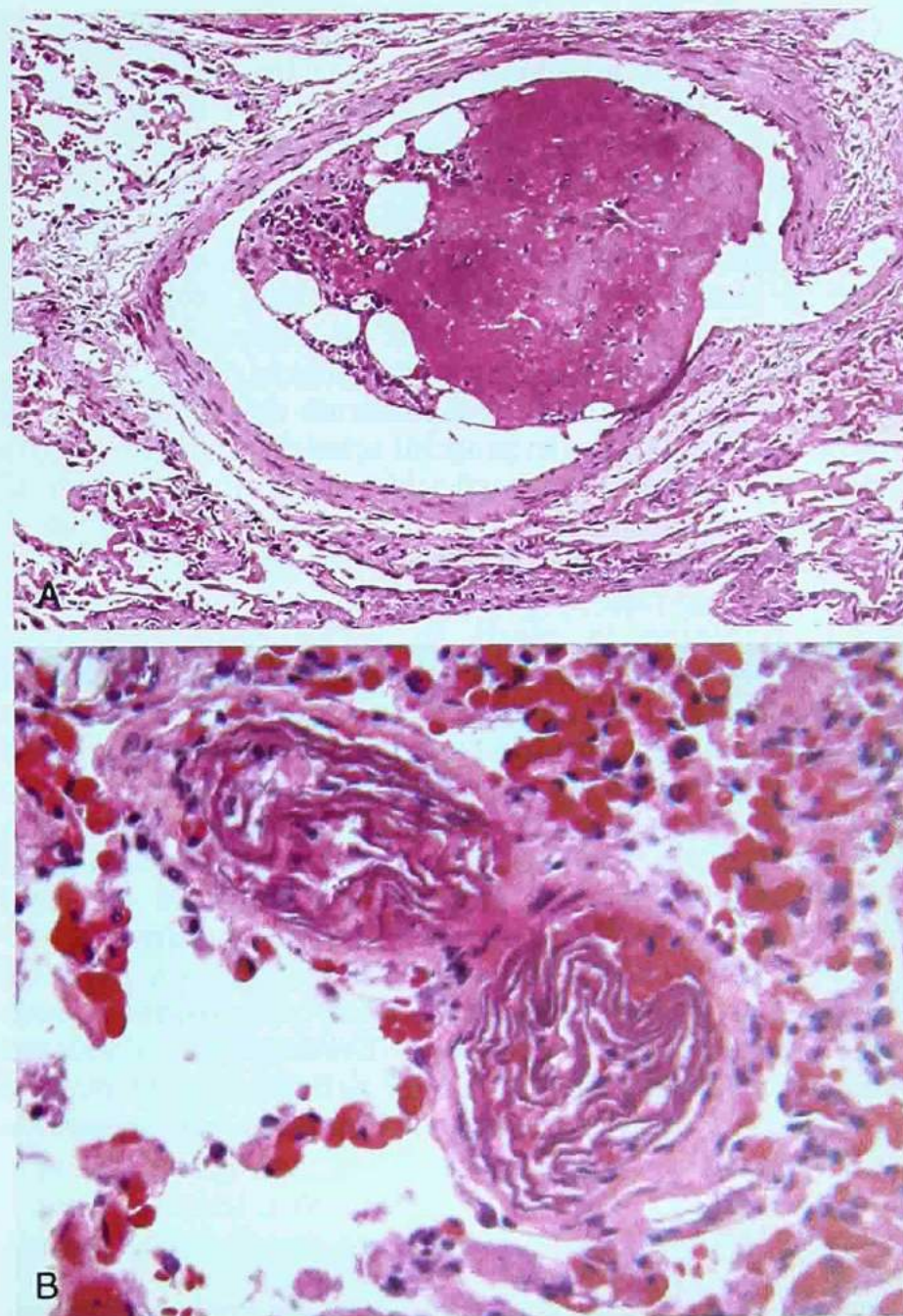


Figura 3-16 Tipuri rare de emboli. **A**, Emboli din măduva osoasă. Embolul este alcătuit din măduvă osoasă hematopoietică și adipocite din măduvă (*spațiile libere*) atașate unui tromb. **B**, Emboli din lichid amniotic. Două arteriole pulmonare mici sunt obstruate de aglomerări laminare alcătuite din celule fetale scuamoase. Țesutul pulmonar adiacent prezintă edem și congestie.

(Prin amabilitatea Dr. Beth Schwartz, Baltimore, Maryland.)

microcirculația pulmonară maternă celule scuamoase desprinse de pe tegumentul fătului, păr lanugo, grăsime din vernix caseosa și mucină derivată din tracturile respirator sau gastrointestinal fetal (Fig. 13-16, B). Alte elemente includ edem pulmonar marcat, leziuni alveolare difuze (Capitolul 12) și trombi de fibrină sistemici generați prin coagulare intravasculară diseminată.

Embolia gazoasă

Bulele gazoase din circulație pot conflua și produce ocluzia fluxului vascular, cu apariția de leziuni ischemice distale. În acest fel, un volum mic de aer prins într-o arteră coronară în timpul unei intervenții de bypass, sau introdus în circulația arterială cerebrală în cadrul unei intervenții neurochirurgicale efectuate într-o "poziție șezândă" poate produce obstrucție vasculară a fluxului sanguin, cu consecințe devastatoare. În general, embolii gazoși venoși mici nu au efecte decelabile, dar un volum suficient de aer pentru a determina hipoxie poate pătrunde accidental în circulația pulmonară în timpul procedurilor obstetricale sau ca o consecință a unei leziuni a cutiei toracice, iar embolii venoși foarte voluminoși se pot bloca la nivelul cordului și determină decesul.

O formă particulară de embolie gazoasă denumită *boala de decompresie* este cauzată de modificări bruște ale presiunii atmosferice. Astfel, scafandrii, constructorii subacvatici și persoanele din avioanele nepresurizate care au o ascensiune rapidă sunt la risc. Când aerul este inspirat la presiune crescută (ex. în timpul unei scufundări la adâncime) cantități crescute de gaze (în special azot) se dizolvă în sânge și țesuturi. Dacă scafandru urcă prea rapid la suprafață (depresurizare), azotul se extinde în țesuturi, părăsește forma solubilă și formează bule în sânge, respectiv emboli gazoși, care determină ischemie tisulară. Formarea rapidă de bule de gaze în mușchii scheletici și țesuturile de susținere articulare și periarticulare determină o afecțiune dureroasă numită "postură convulsivă sau benduri" (denumită astfel în anii 1880, deoarece persoanele afectate își arcuiesc spatele într-o manieră asemănătoare unei posturi feminine la modă în trecut numită *Arcuirea grecească*). Bulele de gaz din vasele pulmonare determină edem, hemoragii și atelectazii sau emfizem local, care produc detresă respiratorie (*sufocare*). O formă mai cronică a bolii de decompresie este *boala de cheson* (denumire ce reflectă submarinele presurizate folosite pentru construcția podurilor), în care embolii gazoși recurenți sau persistenți în oase duc la necroză ischemică multifocală; cel mai frecvent sunt afectate capul femural, tibial și humeral.

Boala de decompresie acută este tratată prin plasarea persoanei afectate într-o cameră hiperbară, pentru a forța gazele înapoi în formă solubilă. Decompresia ulterioară lentă permite resorbția gradată și eliminarea prin expir a gazelor, astfel încât bulele obstructive nu se mai formează.

REZUMAT

Embolia

- Un embol este o masă solidă, lichidă sau gazoasă transportată de sânge într-un loc situat la distanță de locul de origine; majoritatea sunt trombi dislocați.
- Embolii pulmonari derivă în principal din trombii venelor profunde ale extremităților inferioare; efectele lor depind în primul rând de dimensiunea embolului și locul în care se blochează. Consecințele pot include insuficiență cardiacă dreaptă, hemoragie pulmonară, infarct pulmonar, sau moarte subită.
- Embolii sistemici derivă în principal din trombii murali cardiaci sau valvulari, din anevrismele aortice sau plăcile aterosclerotice; probabilitatea ca un embol să producă infarctizare tisulară depinde de locul embolizării și de prezența sau absența circulației colaterale.

INFARCTIZAREA

Un infarct este o arie de necroză ischemică determinată de ocluzia vaselor care irigă țesutul afectat; procesul prin care se formează astfel de leziuni este numit *infarctizare* și este o cauză comună și extrem de importantă a afecțiunilor clinice. Aproximativ 40% din toate decesele din Statele Unite sunt o consecință a bolii cardiovasculare, iar majoritatea deceselor sunt cauzate de infarctele cardiace sau cerebrale. Infarctul pulmonar este o complicație clinică frecventă, infarctul intestinal este adesea fatal, iar necroza ischemică

a extremităților distale (*gangrenă*) determină morbiditate substanțială în populația cu diabet.

Tromboza arterială sau embolia arterială stau la baza majorității infarctelor. Cauzele mai puțin frecvente ale ocluziei includ vasospasmul, extinderea unui aterom secundar unei hemoragii în placa ateromatoasă, și compresia extrinsecă a unui vas de către o tumoră, un anevrism aortic disecant, sau edem într-un spațiu limitat (ex. în *sindromul de compartiment tibial anterior*). Alte cauze rare ale infarctului tisular includ torsiunea vasculară (ex. în torsiunea testiculară sau volvulus intestinal), ruptura vasculară traumatică și încarcerarea într-un sac herniar. Deși tromboza venoasă poate cauza infarctizare, cel mai frecvent determină doar congestie; de obicei, vasele colaterale de bypass se deschid rapid și asigură un drenaj suficient pentru a restabili fluxul arterial. Datorită existenței acestui mecanism, infarctele cauzate de tromboza venoasă se produc de obicei în organele cu o singură venă eferentă (ex. testicule sau ovare).

MORFOLOGIE

Infarctele sunt clasificate în funcție de culoarea acestora (reflectă volumul de hemoragie) și de prezența sau absența infecției microbiene. Astfel, infarctele pot fi **roșii (hemoragice)** sau **albe (anemice)** și pot fi **septice** sau **aseptice**.

Infarctele roșii (Fig. 3-17, A) se produc (1) în cazul ocluziilor venoase (ca în torsiunea ovariană); (2) în țesuturile libere (ex. plămân) unde sângele se poate acumula în zonele infarctizate; (3) în țesuturile cu **circulație dublă** precum plămânul și intestinul subțire unde perfuzia parțială și inadecvată prin vascularizația arterială colaterală este tipică; (4) în țesuturile cu congestie anterioară (ca o consecință a drenajului venos lent); și (5) când fluxul este restabilit după ce s-a produs infarctizarea (ex. după angioplastia unei obstrucții arteriale).

Infarctele albe sunt consecința ocluziilor arteriale din organele parenchimatoase cu circulație arterială de tip terminal (ex., cord, splină și rinichi) și unde densitatea tisulară limitează infiltrarea sângelui din paturile vasculare adiacente viabile (Fig. 2-17, B). Infarctele tind să aibă o formă piramidală, cu vasul obstruat la apex și periferia organului formând baza (Fig. 3-17); când baza este o suprafață seroasă, există adesea un exsudat fibrinos supraiacent. Marginile laterale pot fi neregulate, reflectând fluxul din vasele adiacente. Marginile infarctelor acute sunt în general neclare și ușor hemoragice; cu timpul marginile devin mai bine definite printr-o bandă fină de hiperemie atribuită inflamației.

Infarctele rezultate în urma obstrucțiilor arteriale în organele fără circulație dublă devin treptat mai palide, iar în timp mai bine definite (Fig. 3-17, B). Prin comparație, infarctele hemoragice sunt regula în plămân și alte organe spongioase (Fig. 3-17, A). Eritrocitele extravazate din infarctele hemoragice sunt fagocitate de macrofage iar fierul hemic este convertit la hemosiderină intracelulară. Cantitățile mici nu conferă nici o colorație importantă în țesut, dar hemoragiile extensive lasă un reziduu solid, maroniu.

În majoritatea țesuturilor, principala trăsătură histologică asociată cu infarctul este **necroza de coagulare ischemică** (Capitolul 1). De-a lungul marginilor infarctului apare un



Figura 3-17 Infarcte roșii și albe. **A**, Infarct pulmonar hemoragic, cu formă aproximativ piramidală (infarct roșu). **B**, Infarct ischemic bine conturat în splină (infarct alb).

răspuns inflamator în câteva ore, care în general este bine definit în 1-2 zile. În final inflamația este urmată de procese reparatorii, care încep în marginile neafectate (Capitolul 2). În anumite țesuturi, regenerarea parenchimatoasă se poate produce la periferia zonei de infarct unde arhitectura stromală subiacentă a fost cruțată. Majoritatea infarctelor sunt totuși în final înlocuite de cicatrici (Fig. 3-18). Există o excepție de la aceste generalizări, și anume țesutul cerebral: leziunea tisulară ischemică în sistemul nervos central determină **necroză de lichefiere** (Capitolul 1).

Infarctele septice se produc atunci când vegetațiile valvelor cardiace infectate embolizează, sau când microbii însămânțează țesutul necrotic. În aceste situații infarctul este transformat în **abces**, cu un răspuns inflamator corespunzător mai mare (Capitolul 2).



Figura 3-18 Infarct renal periferic, înlocuit acum de o cicatrice fibrotică importantă.

Factorii care influențează dezvoltarea infarctului. Efectele ocluziei vasculare variază de la nesemnificative până la necroză tisulară care duce la disfuncție de organ și uneori la deces. Evoluția extrem de variabilă este influențată de (1) anatomia vascularizației; (2) perioada de timp în care se dezvoltă ocluzia; (3) vulnerabilitatea intrinsecă a țesutului afectat la leziunea ischemică; și (4) conținutul în oxigen al sângelui.

- **Conformația anatomică a vascularizației.** Prezența sau absența unei circulații colaterale este cel mai important factor pentru a determina gradul de leziune vasculară produs de ocluzie. Vascularizația dublă a plămânului de către arterele pulmonare și arterele bronșice înseamnă că obstrucția arteriolelor pulmonare nu determină infarctizare decât dacă este compromisă și circulația bronșică. Similar, ficatul este vascularizat prin artera hepatică și vena portă, iar mâna și antebrațul au aport arterial paralel prin artera radială și artera ulnară, și de aceea infarctul nu este întâlnit la nivelul acestor structuri. În schimb, rinichiul și splina au ambele circulații arteriale de tip terminal, iar obstrucția arterială în aceste țesuturi conduce la infarct tisular.
- **Rata de ocluzie.** Ocluziile care se dezvoltă lent, treptat, au probabilitate mai mică să determine infarctizare deoarece permit dezvoltarea vascularizației colaterale. De exemplu, anastomozele interarteriolare mici care în mod normal au un flux sanguin minim interconectează cele trei artere coronare principale. Dacă obstrucția unei artere coronare are loc treptat (ex. prin formarea unei plăci aterosclerotice), fluxul în această circulație colaterală poate crește suficient pentru a preveni infarctul – chiar dacă artera principală devine complet obstruată.
- **Vulnerabilitatea tisulară la ischemie.** Neuronii suferă leziuni ireversibile atunci când nu primesc aport sanguin timp de 3-4 minute. Celulele miocardice, deși mai robuste decât neuronii, mor după 20-30 de minute de ischemie. În schimb, fibroblaștii din miocard rămân viabili timp de mai multe ore de ischemie.
- **Hipoxia.** Un conținut anormal de scăzut de O_2 în sânge (indiferent de cauză) crește atât probabilitatea cât și mărimea infarctului.

REZUMAT

Infarctizarea

- Infarctele sunt arii de necroză ischemică cauzate cel mai frecvent de ocluzia arterială (de obicei prin tromboză sau embolizare); obstrucția drenajului venos este o cauză mai puțin frecventă.
- Infarctele cauzate prin ocluzie venoasă sau produse în țesuturi spongioase sunt de obicei hemoragice (roșii); cele determinate de ocluzia arterială în țesuturi parenchimotoase sunt în general ischemice (albe).
- Factorii care influențează apariția infarctului tisular în urma unei obstrucții vasculare sunt: prezența sau absența circulației colaterale, rata la care se produce obstrucția, susceptibilitatea intrinsecă a țesutului la leziunea ischemică și gradul de oxigenare a sângelui.

ȘOCUL

Șocul reprezintă o cale de evoluție comună finală pentru diverse situații clinice potențial letale, care includ exsangvinarea, traumatismele grave sau arsurile extinse, infarctul miocardic, embolia pulmonară și sepsisul. Indiferent de cauză, șocul este caracterizat prin hipoperfuzie sistemică a țesuturilor; poate fi cauzat de scăderea debitului cardiac sau de reducerea volumului sanguin efectiv circulant. Deși inițial este reversibil, șocul prelungit duce în final la leziuni tisulare ireversibile fatale.

Cele mai frecvente forme de șoc pot fi grupate în trei categorii patogene (Tabelul 3-3).

- Șocul *cardiogen* este rezultatul scăderii debitului cardiac pe fondul insuficienței pompei miocardice. Poate fi cauzat de leziuni miocardice (infarct), aritmii ventriculare, compresie extrinsecă (tamponadă cardiacă) (Capitolul 10), sau obstrucția eiecției (ex. embolia pulmonară).
- Șocul *hipovolemic* apare în contextul scăderii debitului cardiac din cauza pierderii de volum sanguin sau plasmatic (ex. prin hemoragie sau pierderile lichidiene din arsurile severe).
- Șocul *septic* este consecința vasodilatației arteriale și stazei venoase cauzate de răspunsul imun sistemic la infecția microbiană. Patogeneza sa complexă este discutată în detaliu în continuare.

Mai rar, șocul se poate instala prin dispariția tonusului vascular asociat cu anestezia, sau secundar unei leziuni a măduvei spinării (*șoc neurogen*). Șocul *anafilactic* se produce prin vasodilatație sistemică și creșterea permeabilității vasculare, evenimente declanșate de o reacție de hipersensibilitate mediată de imunoglobulina E (Cap. 4).

Patogeneza șocului septic

În ciuda progreselor medicale din ultimii zeci de ani, șocul septic rămâne o problemă clinică importantă. Șocul septic ucide 20% din pacienți, este responsabil pentru peste 200.000 de decese anual în Statele Unite, și este prima cauză de mortalitate în unitățile de terapie intensivă. Incidența șocului septic este în creștere, parțial (în mod ironic) ca urmare a îmbunătățirii tehnicilor de menținere a funcțiilor vitale pentru pacienții aflați în stare critică, precum și din cauza creșterii numărului procedurilor invazive și a numărului de pacienți imunocompromiși (ca urmare a chimioterapiei, imunosupresiei sau infecției cu HIV).

În șocul septic, dilatarea arterială și venoasă sistemică duce la hipoperfuzie tisulară, deși debitul cardiac este menținut sau chiar crescut inițial. Tonusul vascular scăzut este însoțit de activarea generalizată a celulelor endoteliale, ce declanșează un status hipercoagulabil care se manifestă prin coagulare intravasculară diseminată. În plus, șocul septic este asociat cu tulburări ale metabolismului care suprimă direct funcțiile celulare și tisulare. *Efectul net al acestor anomalii este hipoperfuzia și disfuncția multiplă de organ.*

În prezent bacteriile gram-pozitive constituie cea mai frecventă cauză a șocului septic, urmate de microorganismele gram-negative și fungi. Deși pentru un timp s-a considerat că infecțiile trebuie să fie diseminate pentru a determina șoc septic, de fapt infecțiile localizate la un anumit țesut pot declanșa sepsisul, chiar și în absența diseminării în circulație. Capacitatea diferitelor tipuri de floră microbiană de a precipita șocul septic este în concordanță cu faptul că mai mulți agenți microbieni diferiți pot iniția procesul. Macrofagele, neutrofilele, celulele dendritice, celulele endoteliale precum și componentele solubile ale imunității înăscute (ex. complement) recunosc și sunt activate de diverse substanțe derivate din microorganisme. Odată activate, aceste celule și factorii solubili inițiază răspunsuri inflamatorii care interacționează într-un mod complex, incomplet înțeles, pentru a produce șocul septic (Fig. 3-19). Ca o paranteză, un răspuns inflamator generalizat similar – numit *sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)*

Tabelul 3-3 Trei tipuri majore de șoc

Tipul de șoc	Exemple clinice	Principalele mecanisme patogene
Cardiogen	Infarctul miocardic Ruptura ventriculară Aritmia Tamponada cardiacă Embolie pulmonară	Insuficiența pompei miocardice cauzată de leziune miocardică intrinsecă, presiune extrinsecă sau obstrucție a eiecției
Hipovolemic	Hemoragie Pierdere de fluide (ex. vărsătură, diaree, arsuri, traumatisme)	Volum inadecvat de sânge sau plasmă
Septic	Infecții microbiene generalizate Șoc endotoxic Septicemie gram-pozitivă Sepsis fungic Superantigene (ex. sindromul de șoc toxic)	Vasodilatație periferică și stază sanguină; activare/leziune endotelială; leziuni induse de leucocite; coagulare intravasculară diseminată; activarea cascadei citokinelor

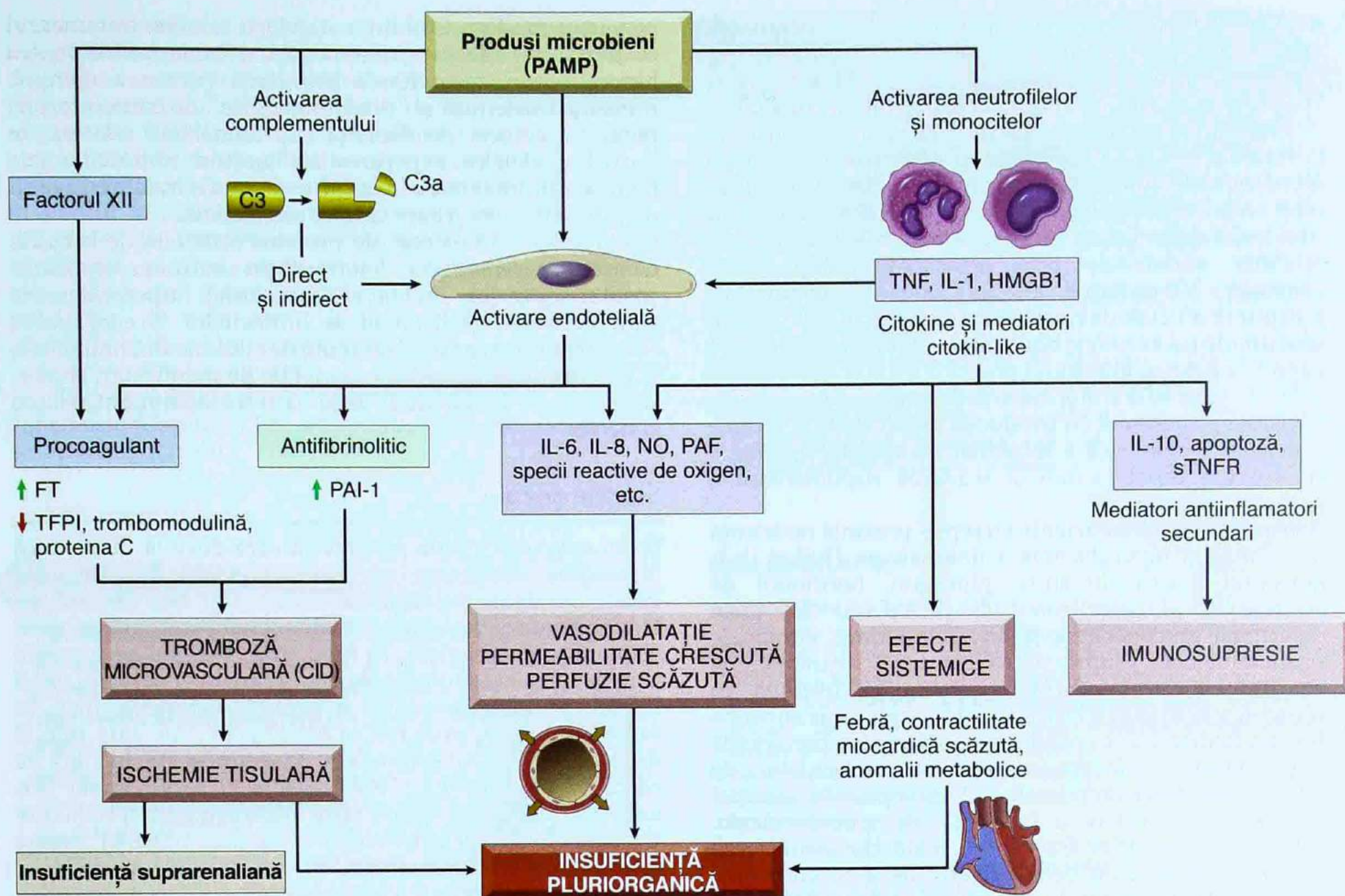


Figura 3-19 Căile patogene majore în șocul septic. Produsii microbieni activează celulele endoteliale și elementele celulare și umorale ale imunității nespecifice, inițiind o cascadă de evenimente care duc la insuficiență pluriorganică terminală. Detalii suplimentare sunt redată în text. CID, coagulare intravasculară diseminată; HMGB1, proteine din grupul I cu mobilitate înaltă; NO, oxid nitric; PAF, factorul de activare plachetară; PAI-1, inhibitorul-I al activatorului plasminogenului; PAMP, modele moleculare asociate patogenilor; sTNFR, receptor solubil al factorului de necroză tumoral; FT, factor tisular; TFPI, inhibitorul căii factorului tisular.

– poate fi de asemenea declanșat în absența unei infecții aparente; cauzele includ traumatisme și arsuri extinse, pancreatită și ischemie difuză.

Factorii care contribuie la fiziopatologia șocului septic includ:

- **Mediatori inflamatori.** Celulele imunității înăscute exprimă receptori (ex. receptori Toll-like [TLR]) (Capitolul 2) care recunosc o gazdă a substanțelor microbiene conținând așa numitele modele moleculare asociate patogenilor (PAMP). Activarea receptorilor de recunoaștere a patogenilor de către PAMP declanșează răspunsul imun înăscut care determină sepsisul. După activare celulele inflamatorii produc TNF și IL-1 (și alte citokine), plus mediatori citokin-like precum grupul 1 cu mobilitate înaltă (HMGB1, *high mobility group box 1*). Sunt produse de asemenea specii reactive de oxigen și mediatori lipidici precum prostaglandine și factorul de activare plachetară (PAF) (Capitolul 2). Aceste molecule efectoare activează celulele endoteliale, duc la expresia moleculelor de adeziune, un fenotip procoagulant, și la valuri secundare de producție de citokine. Componentele microbiene activează și cascada complementului, atât direct cât și prin activitatea proteolitică a plasminei

(Capitolul 2), și duc la producerea de anafilatoxine (C3a, C5a), fragmente chemotactice (C5a) și opsonine (C3b), toate acestea contribuind la starea proinflamatorie.

- **Activarea și leziunea celulei endoteliale.** Activarea endotelială prin constituenți microbieni sau mediatori inflamatori celulari are trei consecințe importante : (1) tromboză; (2) creșterea permeabilității vasculare; și (3) vasodilatație.

Tulburarea coagulării este suficientă pentru a produce complicația redutabilă numită coagulare intravasculară diseminată la până la jumătate din pacienții cu septicemie. Sepsisul afectează expresia multor factori, iar în final favorizează coagularea. Citokinele proinflamatorii determină producție crescută de factor tisular și în același timp atenuarea fibrinolizei prin creșterea expresiei PAI. De asemenea scade producția altor factori endoteliali anticoagulanți, ca inhibitorul căii factorului tisular, trombomodulina și proteina C. Tendința procoagulantă este amplificată în continuare de scăderea fluxului sanguin în vasele mici, cu apariția stazei și scăderea epurării factorilor coagulanți activați. Acționând concertat, aceste efecte favorizează depunerea sistemică a trombilor bogați în fibrină în vasele mici, ceea ce

exacerbează hipoperfuzia tisulară. În coagularea intravasculară diseminată fulminantă se produce și consumarea factorilor de coagulare și a trombocitelor, cu apariția sângerării și hemoragiei concomitente (Cap. 11).

Statusul proinflamator asociat cu sepsisul duce la extravazare vasculară diseminată și edem tisular, cu efecte dăunătoare atât asupra transportului de substanțe nutritive cât și asupra eliminării produșilor de metabolism. Se pare că citokinele inflamatorii slăbesc joncțiunile strânse ale celulelor endoteliale prin detașarea moleculei de adeziune VE-caderină de la nivelul joncțiunilor. Joncțiunile afectate devin permeabile, iar prin extravazare se acumulează exsudate bogate în proteine și se formează edeme la nivelul întregului corp.

Expresia mediatorilor inflamatori vasoactivi (ex. C3a, C5a, PAF) împreună cu producția crescută de NO duce la relaxarea sistemică a musculaturii netede vasculare, cu apariția hipotensiunii și scăderea suplimentară a perfuziei tisulare.

- *Anomalii metabolice.* Pacienții cu sepsis prezintă rezistență la insulină și hiperglicemie. Citokinele ca TNF și IL-1, hormonii induși de stres (glucagon, hormonul de creștere și glucocorticoizi) și catecolaminele, toate determină gluconeogeneza. În același timp, citokinele proinflamatorii suprimă eliberarea insulinei, și concomitent promovează rezistența la insulină în mușchii scheletici și alte țesuturi. Hiperglicemia suprimă funcția neutrofilelor – deci scade activitatea bactericidă – și determină creșterea expresiei moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale. Deși sepsisul este inițial asociat cu o creștere a producției de glucocorticoizi, această creștere este frecvent urmată de insuficiență suprarenală și un deficit relativ de glucocorticoizi. Acest efect este cauzat de inhibiția capacității de sinteză a glandelor suprarenale, sau de necroza suprarenală francă indusă de coagularea intravasculară diseminată (*sindromul Waterhouse-Friderichsen*) (Capitolul 19).
- *Supresia imună.* Statusul hiperinflamator inițiat de sepsis poate duce paradoxal la o stare de imunosupresie. Mecanismele propuse includ producția de mediatori antiinflamatori (ex. receptor solubil de TNF și antagonist al receptorului IL-1) și apoptoza generalizată a limfocitelor în splină și ganglionii limfatici, a cărei cauză este incertă. Încă se dezbate dacă mediatorii imunosupresivi sunt nocivi sau protectori în sepsis.
- *Disfuncția de organ.* Hipotensiunea sistemică, permeabilitatea vasculară crescută, edemul tisular și tromboza vaselor mici, toate scad aportul de oxigen și substanțe nutritive în țesuturi și contribuie la disfuncția de organ. Nivelurile crescute de citokine și mediatori secundari pot reduce contractilitatea miocardică, cu scăderea debitului cardiac; permeabilitatea vasculară crescută și leziunile endoteliale din circulația pulmonară duc la *sindromul de detresă respiratorie acută* (SRDA) (Capitolul 13). În final acești factori contribuie la apariția insuficienței multiple de organ, în special a rinichilor, ficatului, plămânilor și cordului, culminând cu decesul.

Evoluția pacienților cu șoc septic este dificil de prezis; în general, cei cu infecții generalizate și comorbidități au cele mai mari rate de mortalitate, dar decesul poate surveni în câteva ore chiar și la indivizii tineri cu infecții virulente (ex. sepsis meningococic).

Având în vedere multitudinea de factori și complexitatea interacțiunilor care stau la baza sepsisului, nu este surprinzător faptul că încercările de tratament cu inhibitori ai anumitor mediatori au avut în cel mai bun caz un

beneficiu modest. Conduita standard rămâne tratamentul cu antibiotice adecvate, terapia intensivă cu insulină pentru hiperglicemie, resuscitarea lichidiană pentru a menține presiunea sistemică și "doze fiziologice" de corticosteroizi pentru a corecta insuficiența suprarenală relativă. În cadrul modelelor experimentale au fost obținute unele rezultate promițătoare în cazurile de sepsis tratate cu agenți de refacere a integrității celulei endoteliale.

Un grup suplimentar de proteine secretate de bacterii, denumite *superantigene*, determină un sindrom asemănător șocului septic (ex. *sindromul de șoc toxic*). Superantigenele sunt activatori policlonali ai limfocitelor T care induc eliberarea unor cantități crescute de citokine din limfocitele T; aceste citokine produc o varietate de manifestări clinice, ce variază de la eritem difuz la vasodilatație, hipotensiune și deces.

Stadiile șocului

Șocul este o afecțiune progresivă care duce la deces dacă anomalii subiacente nu sunt corectate. Mecanismele exacte ale decesului legat de sepsis sunt încă neclare; pe lângă apoptoza limfocitară și enterocitară crescută, necroza celulară este minimală. În mod tipic, decesul se produce prin insuficiență multiplă de organ care în general nu oferă indicii morfologice pentru a explica disfuncția. Însă, în cazul șocului hipovolemic și cardiogen, căile care duc la decesul pacientului sunt relativ bine cunoscute. În afară de cazul în care leziunea este masivă și rapid fatală (ex. exsangvinare prin ruptura unui anevrism aortic) șocul are trei stadii evolutive generale (deși relativ artificiale). Aceste stadii au fost documentate cel mai clar în șocul hipovolemic, dar sunt frecvente și în celelalte forme:

- Un *stadiu neprogresiv* inițial, în timpul căruia sunt activate mecanismele reflexe compensatorii iar perfuzia organelor vitale este menținută
- Un *stadiu progresiv* caracterizat prin hipoperfuzie tisulară și debutul tulburărilor circulatorii și metabolice, inclusiv acidoză
- Un *stadiu ireversibil* în care leziunile celulare și tisulare sunt atât de severe, încât chiar dacă tulburările hemodinamice sunt corectate supraviețuirea nu este posibilă

În stadiul inițial neprogresiv al șocului, menținerea debitului cardiac și a presiunii sanguine este asigurată de diverse *mecanisme neuromorale*. Aceste mecanisme includ reflexe baroreceptoare, eliberarea de catecolamine și hormon antidiuretic, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și stimularea simpatică generalizată. Efectele nete sunt *tahicardia*, *vasoconstricția periferică* și *reabsorbția renală de apă*; vasoconstricția cutanată determină aspectul caracteristic de tegumente reci și palide (de reținut, șocul septic poate produce inițial *vasodilatație cutanată*, astfel încât pacientul prezintă *tegumente calde și hiperemice*). Vasele coronare și cerebrale sunt mai puțin sensibile la impulsurile simpatică și își mențin relativ normal calibrul, fluxul sanguin și oxigenarea. Ca urmare, sângele este șuntat de la tegument către organele vitale precum creierul și cordul.

Dacă nu sunt corectate cauzele primare, șocul trece imperceptibil în stadiul progresiv, caracterizat prin hipoxie tisulară generalizată. În contextul deficitului persistent de oxigen, respirația aerobă intracelulară este înlocuită de glicoliza anaerobă cu producerea excesivă de acid lactic. *Acidoza lactică* metabolică rezultată scade pH-ul tisular, ceea

ce reduce răspunsul vasomotor; arteriolele se dilată și sângele începe să stagneze în microcirculație. Staza periferică nu doar agravează și reduce debitul cardiac, dar de asemenea crește riscul celulelor endoteliale de a dezvolta leziuni anoxice cu CID consecutivă. Când hipoxia tisulară este generalizată, organele vitale încep să cedeze.

În absența intervenției adecvate, procesul intră în final în stadiul ireversibil. Afectarea celulară generalizată este reflectată de extravazarea enzimelor lizozomale care agravează și mai mult șocul. Disfuncția contractilă miocardică se agravează, în parte datorită creșterii producției de oxid nitric. Ischemia intestinală permite pătrunderea florei intestinale în circulație, și astfel se poate suprapune șocul septic. Frecvent, progresia spre insuficiență renală se produce ca o consecință a leziunii ischemice a rinichiului (Capitolul 13), și în pofida măsurilor terapeutice se produce decesul.

MORFOLOGIE

Efectele celulare și tisulare ale șocului sunt în esență cele ale leziunii hipoxice (Capitolul 1) și sunt determinate de o combinație între **hipoperfuzie și tromboză microvasculară**. Deși poate fi afectat orice organ, cel mai frecvent sunt implicate creierul, cordul, rinichii, glandele suprarenale și tractul gastrointestinal. **Trombii de fibrină** se pot forma în orice țesut, dar cel mai ușor se vizualizează în glomerulii renali. **Depleția lipidelor din celulele corticale suprarenaliene** este asemănătoare celei observate în toate formele de stres, și reflectă utilizarea crescută a lipidelor depozitate pentru sinteza steroizilor. Deși plămânii sunt rezistenți la leziunea hipoxică din șocul hipovolemic ce se produce în urma hemoragiei, sepsisul sau traumatismul pot precipita leziuni alveolare diseminate (Capitolul 12) cu apariția **plămânului de șoc**. Cu excepția celulelor neuronale și a cardiomiocitelor, celelalte celule se pot reface complet dacă pacientul supraviețuiește.

Evoluție clinică

Manifestările clinice ale șocului depind de leziunea care a precipitat apariția șocului. În șocul hipovolemic și în cel cardiogen pacienții prezintă hipotensiune, puls rapid și slab, tahipnee și tegumente reci, umede și cianotice. Cum a fost menționat deja, în șocul septic tegumentul poate fi cald și eritematos datorită vasodilatației periferice. Principala amenințare pentru viață este evenimentul declanșator inițial (ex. infarctul miocardic, hemoragie severă, infecția bacteriană). Totuși, modificările cardiace, cerebrale și pulmonare agravează rapid evoluția clinică. Dacă pacienții supraviețuiesc stadiului inițial, agravarea disfuncției renale se manifestă printr-o fază dominată de oligurie progresivă, acidoză și dezechilibre electrolitice.

Prognosticul variază în funcție de originea șocului și durata acestuia. Astfel, mai mult de 90% din pacienții tineri, fără alte probleme de sănătate, cu șoc hipovolemic, supraviețuiesc dacă primesc un tratament adecvat; în schimb, șocul septic sau cel cardiogen se asociază cu evoluție mai nefavorabilă, chiar dacă terapia instituită este de ultimă generație.

REZUMAT

Șocul

- Șocul este definit ca o stare de hipoperfuzie tisulară sistemică indusă de scăderea debitului cardiac și/sau reducerea volumului sanguin circulant efectiv.
- Principalele tipuri de șoc sunt cardiogen (ex. infarct miocardic), hipovolemic (ex. pierderi sanguine) și septic (ex. infecții).
- Orice tip de șoc poate duce la leziune tisulară hipoxică dacă nu este corectat.
- Șocul septic este cauzat de răspunsul gazdei la infecții bacteriene sau fungice; este caracterizat prin activarea celulelor endoteliale, vasodilatație, edem, coagulare intravasculară diseminată și dezechilibre metabolice.

BIBLIOGRAFIE

- Akhtar S: Fat embolism. *Anesthesiol Clin* 27:533, 2009. [Recent overview of the pathogenesis and clinical issues in fat embolism syndrome.]
- Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G: Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 35:683, 2009. [Review of the genetic underpinnings of hypercoagulable states in a volume of the journal devoted to various aspects of thrombophilia.]
- Crawley J et al: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5 (Suppl 1):95, 2007. [Review of the various pathways impacted by thrombin activation.]
- Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008. [Summary of the physiologic roles of TFPI.]
- Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62, 2007. [Overview of the risk factors and pathophysiology of venous clotting.]
- Dahlback B: Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 257:209, 2005. [Although slightly older, this is a good one-stop review on normal and abnormal hemostasis.]
- Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol* 2011. [Up-to-date review of the interactions of endothelium, blood flow, and hemostasis/thrombosis.]
- Goldhaber SZ: Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):322, 2009. [Up-to-date guide to the recognition and therapy of pulmonary embolism.]
- Holy EW, Tanner FC: Tissue factor in cardiovascular disease pathophysiology and pharmacological intervention. *Adv Pharmacol* 59:259, 2010. [Comprehensive review of the roles of tissue factor in hemostasis and potential pathways to be exploited in preventing pathologic thrombosis.]
- Hong MS, Amanullah AM: Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. *Rev Cardiovasc Med* 11:13, 2010. [As characterized by the title, a good, practical review of the mechanisms and therapies for heparin-induced thrombocytopenia.]
- Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003. [Although an older paper, this is extremely well-written, and lays a solid pathogenic foundation for the pathways underlying sepsis.]
- Jennings LK: Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 102:248, 2009. [Excellent and current review of the roles played by platelets in thrombosis and inflammation, as well as possible targets for therapeutic intervention.]
- Kwaan HC, Samama MM: The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 36:286, 2010. [Review with newer data regarding the influence of endothelium on hemostasis and thrombosis.]

Patologia sistemului imunitar

CUPRINSUL CAPITOLULUI

Imunitatea înăscută și imunitatea dobândită 99

Celulele și țesuturile sistemului imunitar 100

Limfocitele 100

Celulele prezentatoare de antigen 104

Celulele efectoare 104

Țesuturile limfoide 104

Răspunsul imun normal - generalități 105

Răspunsul imun înăscut la invazia microbiană 105

Captarea și prezentarea antigenelor microbiene 105

Imunitatea mediată celular: activarea limfocitelor T și eliminarea agenților microbieni intracelulari 105

Imunitatea umorală: activarea limfocitelor B și eliminarea agenților microbieni extracelulari 108

Declinul răspunsurilor imune și memoria imunitară 109

Reacțiile de hipersensibilitate: mecanismele afecțiunilor mediate imun 109

Etiologia reacțiilor de hipersensibilitate 109

Tipuri de reacții de hipersensibilitate 110

Hipersensibilitatea imediată (tipul I) 111

Afecțiuni mediate prin anticorpi (hipersensibilitatea tip II) 114

Boli cu complexe imune (hipersensibilitatea tip III) 115

Hipersensibilitatea mediată de celulele T (tipul IV) 117

Bolile autoimune 120

Toleranța imunologică 121

Mecanismele autoimunității 122

Lupusul eritematos sistemic 125

Artrita reumatoidă 131

Sindromul Sjögren 131

Scleroza sistemică (sclerodermia) 132

Miopatii inflamatorii 135

Boala mixtă de țesut conjunctiv 135

Poliarterita nodoasă și alte vasculite 135

Maladia sclerozantă asociată IgG4 135

Rejetul organelor transplantate 135

Recunoașterea imunitară a alogrefelor 135

Mecanismele efectoare ale rejetului de grefă 137

Metode pentru îmbunătățirea supraviețuirii grefei 138

Transplantul celulelor stem hematopoietice 139

Imunodeficiențe 139

Imunodeficiențe primare (congenitale) 139

Imunodeficiențe secundare (dobândite) 143

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) 143

Amiloidoza 153

Clasificarea amiloidozei 154

Imunitatea se referă la protecția împotriva infecțiilor, iar sistemul imunitar este alcătuit din celule și molecule care asigură apărarea organismului împotriva agenților patogeni numeroși din mediul înconjurător. Orice deficiență în mecanismele apărării imunitare determină creșterea susceptibilității la infecții, care pot fi amenințătoare de viață dacă deficitele nu sunt corectate. Pe de altă parte, sistemul imunitar este capabil de a produce el însuși efecte nocive substanțiale și stă la baza unora dintre cele mai supărătoare și dificil de tratat boli ale lumii moderne. În concluzie, afecțiunile imunitare variază de la boli determinate de activitate imună „insuficientă” până la boli cauzate de activitate imună „în exces sau inadecvată”.

Acest capitol începe cu o scurtă trecere în revistă a unor concepte de bază despre biologia limfocitului și răspunsurile imune normale, ce stabilește o fundație pentru discuțiile ulterioare asupra bolilor determinate de răspunsurile imune excesive sau inadecvate, rejetul de organe transplantate și imunodeficiențe. Capitolul se încheie cu o discuție despre amiloidoză, o afecțiune caracterizată prin depunerea extracelulară anormală a anumitor proteine (dintre care unele sunt produse în cadrul răspunsurilor imune).

IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ ȘI IMUNITATEA DOBÂNDITĂ

Apărarea antimicrobiană se realizează prin două tipuri de reacții (Fig. 4-1). *Imunitatea înăscută* (numită și imunitate naturală sau nativă, nespecifică) este mediată de celulele și proteinele care sunt întotdeauna prezente și luptă împotriva microbilor, fiind activate imediat ca răspuns la infecție. Componentele principale ale imunității înăscute sunt barierele epiteliale ale tegumentului, tractului gastrointestinal și respirator, ce împiedică pătrunderea microorganismelor; leucocitele cu rol fagocitar (neutrofilele și macrofagele); un tip de celule specializate numite natural killer (NK); și diverse proteine plasmatice circulante, dintre care cele mai importante aparțin sistemului complementului.

Răspunsul imunității înăscute poate preveni și controla multe infecții. Totuși, mulți agenți patogeni au evoluat, depășind aceste mecanisme de apărare, iar pentru protecția împotriva acestor infecții sunt necesare mecanisme mai specializate și mai puternice care aparțin *imunității dobândite* (numită și imunitate specifică, sau adaptativă). În mod normal imunitatea dobândită este silențioasă și răspunde

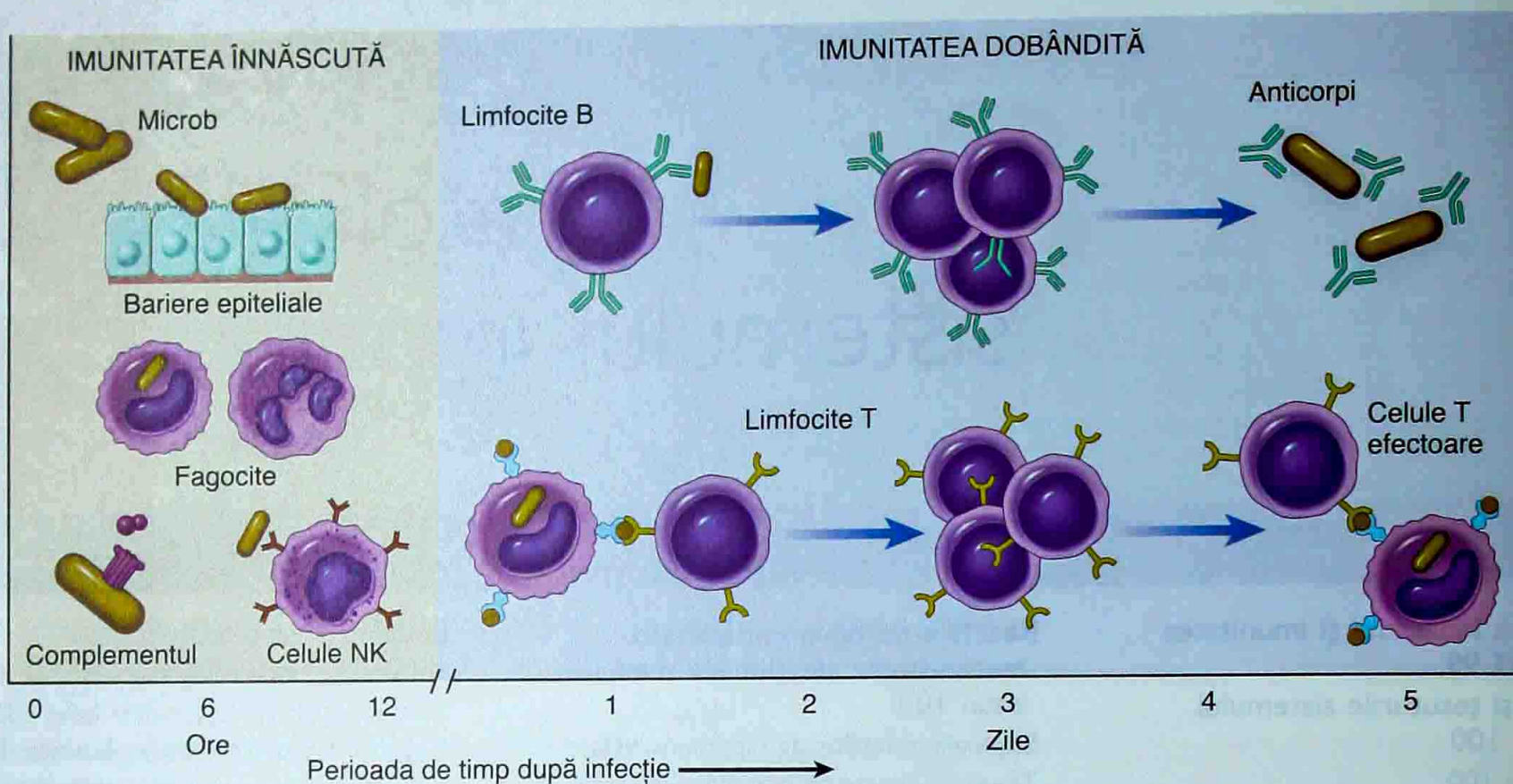


Figura 4-1 Mecanismele principale ale imunității înnăscute și imunității dobândite. NK, natural killer.

(sau „se adaptează”) la prezența microorganismelor infecțioase prin activare, extindere și generarea de mecanisme potente pentru neutralizarea și eliminarea agenților patogeni. Componentele sistemului imunitar dobândit sunt limfocitele și produșii lor. Prin convenție, termenii „sistem imunitar” și „răspuns imun” se referă la imunitatea dobândită.

Există două tipuri de răspunsuri ale imunității dobândite: imunitatea umorală, mediată de proteine solubile numite anticorpi, care sunt produși de limfocitele B (numite și celule B) și imunitatea mediată celular (sau celulară), mediată de limfocitele T (numite și celule T). Anticorpul asigură protecție împotriva microbilor din sânge, secrețiile mucoase și țesuturi. Limfocitele T intervin în apărarea împotriva microorganismelor intracelulare. Ele acționează prin distrugerea directă a celulelor infectate (funcție îndeplinită de limfocitele T citotoxice) sau prin activarea fagocitelor care distrug microbi ingerați, prin secreția de mediatori proteici solubili numiți citokine (produse de celulele T helper). În secțiunea următoare sunt prezentate principalele proprietăți și funcții ale celulelor sistemului imunitar.

Atunci când există anomalii ale mecanismelor de activare sau control al sistemului imunitar, aceleași mecanisme care sunt implicate în apărarea gazdei produc leziuni tisulare și boli. Reacția celulelor sistemului imunitar înnăscut și dobândit se poate manifesta ca *inflamație*. După cum s-a discutat în Capitolul 2, inflamația este un proces benefic, dar reprezintă și baza multor boli. Ulterior în acest capitol vor fi prezentate modurile în care imunitatea dobândită poate declanșa reacții inflamatorii patologice.

CELULELE ȘI ȚESUTURILE SISTEMULUI IMUNITAR

Celulele sistemului imunitar sunt reprezentate de: limfocite, care recunosc antigenele și inițiază răspunsurile imunității dobândite; celulele prezentatoare de antigen (CPA) specializate, care

captează și prezintă microbi și alte antigene către limfocite; și diverse celule efectoare, a căror funcție este de a elimina agenți patogeni și alte antigene. Sistemul imun are două caracteristici remarcabile: celulele sale sunt specializate pentru a îndeplini diverse funcții, iar mecanismele de control precise asigură răspunsuri utile la nevoie și previn răspunsurile potențial dăunătoare.

Limfocitele

Limfocitele se găsesc în circulație și în diverse organe limfoide. Deși din punct de vedere morfologic sunt identice, există mai multe populații limfocitare distincte funcțional și fenotipic. Ele se dezvoltă din precursori în organele limfoide; denumirea de limfocite T provine de la faptul că se maturează în timus, iar limfocitele B se maturează în măduva osoasă. Fiecare limfocit T sau B exprimă receptori pentru un singur antigen, iar populația totală de limfocite (la om aproximativ 10^{12}) este capabilă să recunoască zeci sau sute de milioane de antigene. Această diversitate enormă este generată prin rearanjarea somatică a genelor pentru receptori antigenici în timpul maturării limfocitelor și prin variațiile ce sunt introduse în momentul asamblării mai multor segmente de gene pentru formarea situsurilor. Acești receptori antigenici sunt rearanjați și exprimați în limfocite și nu apar în nicio altă celulă. Astfel, descoperirea aranjamentelor genelor pentru receptori antigenici prin metode moleculare (e.g. testul reacției de polimerizare în lanț [PCR]) este o caracteristică definitorie a celulelor T sau B. Deoarece fiecare limfocit are un rearanjament unic al ADN (și deci un receptor antigenic unic), analiza moleculară a acestora în populațiile celulare poate diferenția proliferările limfocitare policlonale (non-neoplazice) de cele monoclonale (neoplazice). Aceste analize sunt utilizate în diagnosticul cancerelor limfoide (Capitolul 11).

Limfocitele T

Limfocitele derivate din timus, sau limfocitele T, sunt celulele efectoare ale imunității celulare și celulele „helper” pentru răspunsurile prin anticorpi la antigenele proteice. Celulele T reprezintă 60-70% din limfocitele din sângele periferic și sunt populația majoră de limfocite din tecile periarteriolare ale splinei și din zonele interfoliculare ale ganglionilor limfatici. Ele nu recunosc antigenele libere sau circulante. Cea mai mare parte a lor (peste 95%) recunoaște doar fragmente peptidice ale antigenelor proteice legate de proteinele complexului major de histocompatibilitate (CMH). CMH a fost descoperit în urma studiilor efectuate pentru rejetul sau acceptarea greifei (compatibilitate tisulară sau „histocompatibilitate”). În prezent se cunoaște faptul că funcția normală a moleculelor CMH este de a expune peptidele pentru recunoașterea lor de către limfocitele T. Prin faptul că celulele T identifică peptidele legate de CMH ale suprafețelor celulare, sistemul se asigură că limfocitele T recunosc antigenele exprimate de alte celule. Limfocitele T funcționează prin interacțiunea cu alte celule – fie distrug celulele infectate, fie activează fagocitele sau limfocitele B care au ingerat antigene proteice. La fiecare individ, celulele T recunosc doar peptidele legate de moleculele CMH ale persoanei respective, acestea fiind singurele molecule CMH pe care le întâlnesc în mod normal. Fenomenul este numit restricția CMH. Antigenele peptidice prezentate de moleculele CMH self (proprie) sunt recunoscute de receptorul celulei T (RCT), care este un heterodimer compus

din lanțuri proteice α și β unite de o punte disulfidică (Fig. 4-2, A); fiecare lanț are o regiune variabilă ce participă la legarea unui anumit antigen peptidic și o regiune constantă ce interacționează cu moleculele de semnalizare.

RCT sunt legați necovalent de un grup de cinci lanțuri polipeptidice invariabile, proteinele γ , δ și ϵ ale complexului molecular CD3 și două lanțuri ζ (Fig. 4-2, A). Proteinele CD3 și lanțurile ζ nu leagă antigenele; în schimb, ele sunt atașate de RCT și conduc semnalele biochimice în celulă după recunoașterea de către receptor a antigenului. Pe lângă aceste proteine de semnalizare, celulele T exprimă un număr de molecule invariabile cu funcții diferite. CD4 și CD8 sunt exprimate pe subseturi distincte de celule T și au rol de co-receptori pentru activarea lor. În timpul recunoașterii antigenului, moleculele CD4 de pe limfocitele T se leagă de porțiunile invariante ale moleculelor CMH clasa II (vezi mai jos) de pe CPA selectate; într-un mod analog, CD8 se leagă de moleculele CMH clasa I. CD4 este exprimat pe 50-60% din celulele T mature, iar CD8 pe aproximativ 40% din acestea. Limfocitele T care exprimă CD4 și CD8 – numite CD4+, și respectiv CD8+ – au funcții diferite, dar care se suprapun. Celulele T CD4+ sunt limfocite T „helper” deoarece secretă molecule solubile (citokine) care ajută celulele B să producă anticorpi (originea numelui de celule „helper” - ajutor) și de asemenea, asistă macrofagele în distrugerea microbilor fagocitați. Rolul central al celulelor T CD4+ în imunitate este evident în compromiterea severă ce apare ca urmare a distrugerii

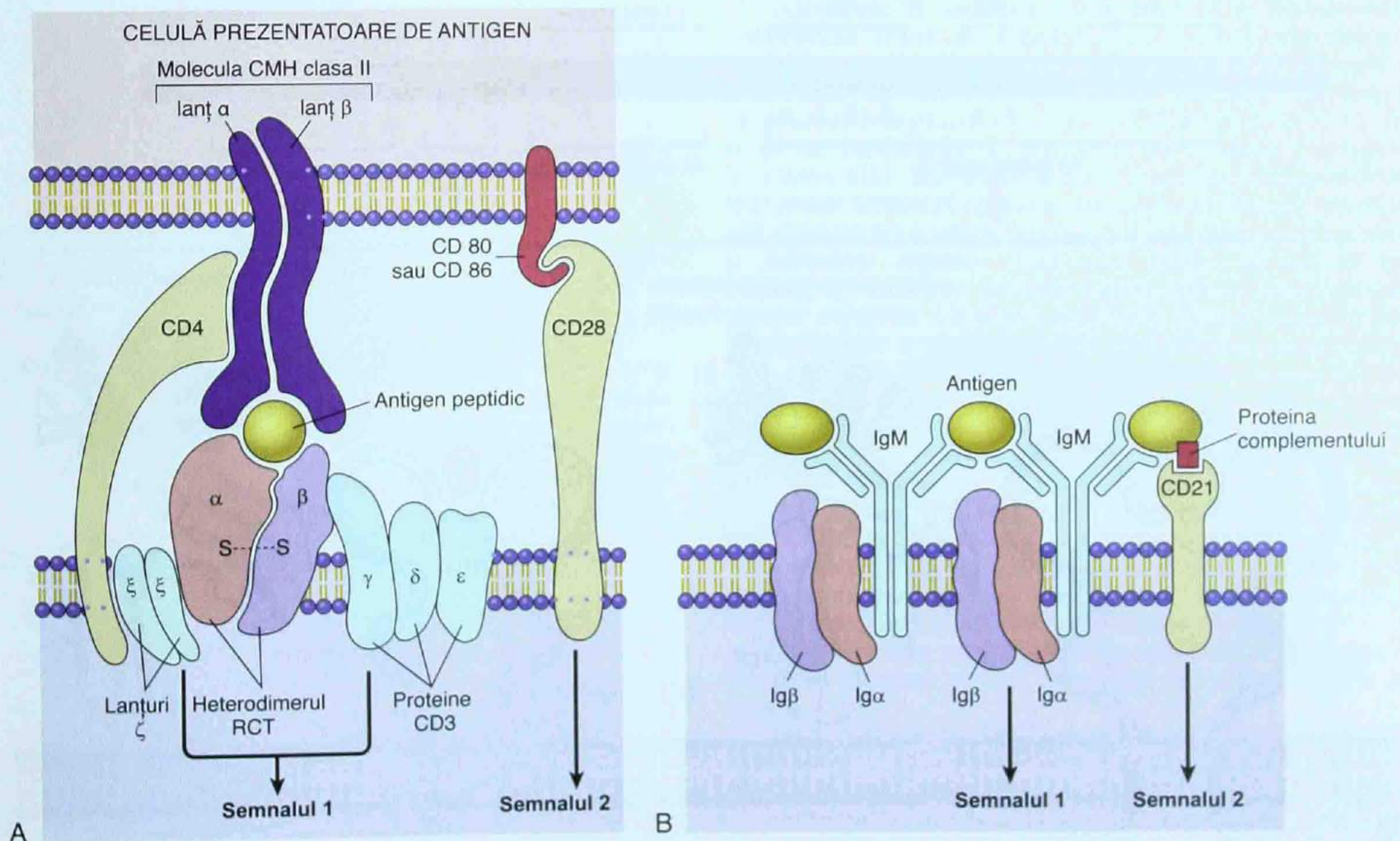


Figura 4-2 Receptorii antigenici ai limfocitelor. **A**, Complexul receptorului celulei T (RCT) și alte molecule implicate în activarea celulei T. Lanțurile RCT α și RCT β recunosc antigenul (sub forma complexelor peptidă-CMH exprimate pe celulele prezentatoare de antigen), și complexul CD3 legat inițiază semnalele de activare. CD4 și CD28 sunt de asemenea implicate în activarea celulei T. (De notat că unele limfocite T exprimă CD8 dar și nu CD4; aceste molecule au roluri anologice.) **B**, Complexul receptorului celulei B este compus din IgM membranară (sau IgD, care nu sunt ilustrate) și proteinele de semnalizare asociate Ig α și Ig β . CD21 este un receptor pentru o componentă a complementului ce promovează activarea celulei B. Ig, imunoglobulină; CMH, complexul major de histocompatibilitate.

acestui subset celular de către infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Celulele T CD8⁺ pot secreta și ele citokine, dar au un rol mai important în distrugerea celulelor infectate cu virusuri sau a celor tumorale, de unde provine denumirea de limfocite T „citotoxice” (LTC). Alte proteine importante constante ale celulelor T includ CD28, care funcționează ca receptori pentru moleculele induse pe CPA de către microbi (și sunt numite co-stimulatori) și diverse molecule de adeziune ce întăresc legătura dintre limfocitele T și CPA și controlează migrarea celulelor T în diferite țesuturi.

Într-un procent minor de celule T din sângele periferic și în multe din cele asociate suprafețelor mucoase (e.g. plămân, tract gastrointestinal), RCT sunt heterodimeri formați din lanțuri γ și δ , ce sunt similare, dar nu identice, cu lanțurile α și β ale majorității RCT. Astfel de celule T $\gamma\delta$, care nu exprimă CD4 sau CD8, recunosc molecule de natură non-proteică (e.g. lipoglicani bacterieni), dar rolurile lor funcționale nu sunt clare. O altă populație redusă de celule T exprimă caracteristici ale limfocitelor T și NK. Aceste așa-numite celule NKT recunosc glicolipide microbiene și joacă un rol în apărarea împotriva unor infecții. Receptorii antigenici ai celulelor NKT sunt mult mai puțin diverși decât cei ai limfocitelor T „convenționale”, ceea ce sugerează că primele recunosc structuri microbiene conservate.

O altă populație de celule T cu rol în suprimarea răspunsurilor imune este cea a limfocitelor T reglatoare.

Acestea vor fi descrise ulterior, în contextul toleranței antigenelor self.

Moleculele complexului major de histocompatibilitate: sistemul de expunere a peptidelor al imunității dobândite

Deoarece moleculele CMH sunt esențiale pentru recunoașterea antigenelor de către celulele T, iar variațiile genetice ale moleculelor CMH se asociază cu apariția bolilor imunologice, este importantă revizuirea structurii și funcției acestora. CMH uman, cunoscut și sub denumirea de complexul antigenului leucocitar uman (HLA, *human leukocyte antigen*), este alcătuit dintr-un grup de gene de pe cromozomul 6 (Fig. 4-3). Sistemul HLA are polymorfism înalt; astfel, există mai multe forme alternative (alele) ale unei gene la fiecare locus (se estimează aproximativ 3500 pentru toate genele HLA și 1100 doar pentru alelele HLA-B). Această diversitate asigură un sistem în care un spectru larg de peptide pot fi exprimate de moleculele CMH pentru a fi recunoscute de celulele T. După cum se va vedea, acest polymorfism reprezintă și o barieră formidabilă pentru transplantul de organe.

Pe baza structurii lor chimice, a distribuției tisulare și a funcției, produșii genelor CMH se împart în două categorii principale:

- Moleculele CMH clasa I sunt codificate de trei locusuri strâns legate, denumite HLA-A, HLA-B și HLA-C (Fig. 4-3). Fiecare dintre aceste molecule este un heterodimer,

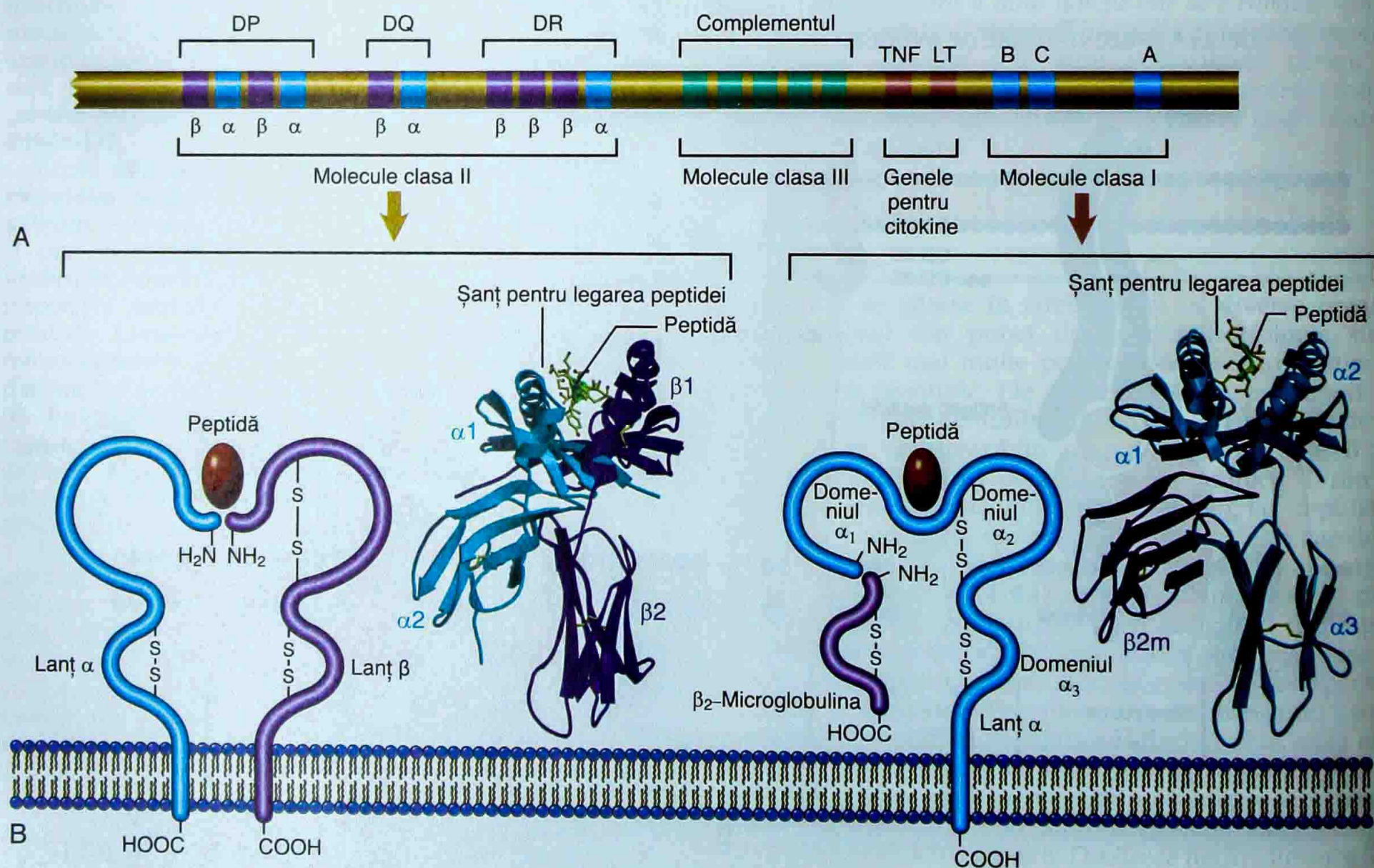


Figura 4-3 Complexul antigenului leucocitar uman (HLA) și structura moleculelor HLA. **A.** Localizarea genelor în complexul HLA. Dimensiunile și distanțele dintre gene nu sunt reprezentate la scală. Regiunea clasa II conține de asemenea gene care codifică mai multe proteine implicate în procesarea de necroză tumorală.

(Structurile cristaloidale, prin amabilitatea Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California).

constituit dintr-un lanț α polimorf de 44-kDa legat necovalent de o polipeptidă constantă, respectiv o β_2 -microglobulină de 12-kDa (codificată de o genă separată de pe cromozomul 15). Porțiunea extracelulară a lanțului α conține un șanț unde sunt localizate reziduurile polimorfe și unde peptidele străine se leagă de moleculele CMH pentru a fi prezentate limfocitelor T, și o regiune conservată ce leagă CD8, astfel încât doar celulele CD8+ răspund la peptidele exprimate de moleculele de clasa I. În general, moleculele CMH clasa I leagă și expun peptidele derivate din proteinele sintetizate în citoplasma celulară (e.g. antigenele virale). Deoarece moleculele CMH clasa I sunt prezente pe toate celulele nucleate, toate celulele infectate viral pot fi recunoscute și eliminate de către LTC CD8+.

- *Moleculele CMH clasa II* sunt codificate de gene din regiunea HLA-D, care conține cel puțin trei subregiuni: DP, DQ și DR. Moleculele CMH clasa II sunt heterodimeri formați din subunități α și β polimorfe, legate necovalent (Fig. 4-3). Porțiunea extracelulară a acestei structuri heterodimerice conține un șanț pentru legarea peptidelor antigenice și o regiune ce se unește cu CD4. Expresia CMH clasa II este restricționată la câteva tipuri de celule, în principal CPA (în special celulele dendritice [CD]), macrofage și limfocite B. În general, moleculele CMH clasa II se leagă de peptidele provenite din proteinele sintetizate în afara celulei (e.g. cele derivate din bacterii extracelulare) și ingerate în celulă. Această proprietate permite limfocitelor T CD4+ să recunoască prezența patogenilor extracelulari și să inducă un răspuns protector.
- Alte câteva proteine sunt codificate în locusul CMH, dintre care unele au fost denumite „molecule clasa III”. Acestea includ componentele complementului (C2, C3 și Bf) și două citokine - factorul de necroză tumorală (TNF) și limfotoxina. Aceste molecule nu formează o parte a sistemului de prezentare a peptidelor și nu vor fi discutate în continuare.

Fiecare individ moștenește câte o alelă HLA de la fiecare părinte; astfel, în mod caracteristic, două molecule diferite sunt exprimate pentru fiecare locus HLA. Celulele unei persoane heterozigote pot exprima șase molecule HLA clasa I diferite: trei de origine maternă și trei de origine paternă. În mod similar, un individ exprimă alele maternale și paternale codificate de locusurile CMH clasa II; deoarece unele lanțuri HLA-D α și β se pot amesteca și recombină între ele, fiecare celulă ce exprimă clasa II poate avea chiar și 20 de astfel de molecule diferite. Alelele CMH diferite leagă fragmente peptidice diferite; *expresia multor molecule diferite ale CMH permite fiecărei celule să prezinte o gamă largă de peptide antigenice.*

Ca urmare a polimorfismului locusurilor majore HLA în populație, există un număr virtual infinit de combinații de molecule, și fiecare individ exprimă un profil antigenic al CMH unic pe celulele proprii. Combinația de alele HLA a fiecărei persoane se numește haplotip HLA. Implicațiile polimorfismului HLA sunt evidente în contextul transplantului - deoarece fiecare persoană are alele HLA ce diferă până la un anumit punct de ale altui individ, astfel încât greșelile de la orice posibil donator vor determina răspunsuri imune la primitor și vor fi respinse (cu excepția, bineînțeles, a gemenilor identici). De fapt, moleculele HLA au fost descoperite în timpul primelor încercări de transplant de țesuturi. Moleculele greșeli determină răspunsuri atât umorale cât și celulare, care în final duc la distrugerea greșeli (după cum va fi prezentat

ulterior în acest capitol). Capacitatea moleculelor CMH de a produce răspunsuri imune este motivul pentru care ele sunt deseori numite „antigene”. Se crede că polimorfismul genelor CMH a apărut pentru a face posibil un răspuns la orice peptidă microbiană întâlnită în mediu.

Rolul CMH în stimularea celulei T are implicații importante și în controlul genetic al răspunsurilor imune. Capacitatea oricărei alele a CMH de a se lega de antigene peptidice generate de un anumit patogen va determina dacă limfocitele T specifice ale individului pot „vedea” într-adevăr și răspunde la acel agent. Transmiterea ereditară a anumitor alele influențează atât răspunsurile imune protectoare cât și pe cele dăunătoare. De exemplu, dacă antigenul este polenul și răspunsul este o reacție alergică, moștenirea unor gene HLA poate face indivizii susceptibili la „febra fânului” (rinita alergică), denumirea populară pentru alergia la polen. Pe de altă parte, răspunsul la un antigen viral, determinat prin transmiterea ereditară a unor alele HLA, poate fi benefică pentru gazdă.

Multe afecțiuni autoimune sunt asociate cu alele HLA particulare. În cadrul secțiunii despre autoimunitate va fi discutată asocierea dintre HLA și apariția anumitor boli.

Limfocitele B

Limfocitele B derivate din măduva osoasă produc anticorpi și de aceea sunt celulele efectoare ale imunității umorale. Ele reprezintă între 10 și 20% din populația de limfocite circulante. De asemenea, sunt prezente în măduva osoasă și în foliculii țesuturilor limfoide periferice (ganglioni limfatici, splină, amigdale și alte țesuturi mucoase).

Limfocitele B recunosc antigenul prin intermediul anticorpilor legați de membrană, anticorpi care aparțin clasei imunoglobulinelor M (IgM), exprimați pe suprafață împreună cu moleculele semnal cu care formează complexul receptorului celulei B (RCB) (Fig. 4-2, B). În timp ce limfocitele T pot recunoaște doar peptidele asociate CMH, limfocitele B pot recunoaște și răspunde la mai multe structuri chimice, care includ proteine solubile sau asociate unor celule, lipide, polizaharide, acizi nucleici și substanțe chimice mici; mai mult, celulele B (și anticorpii) recunosc formele native (pliate adecvat) ale acestor antigene. Ca și în cazul RCT, fiecare anticorp are o specificitate antigenică unică. Diversitatea anticorpilor este generată în timpul rearanjamentelor somatice ale genelor imunoglobulinelor. Limfocitele B exprimă mai multe molecule invariabile care asigură transducția semnalului și activarea celulelor (Fig. 4-2, B). Unele molecule semnal sunt atașate de RCB; un alt exemplu este CD21 (cunoscut și ca receptorul pentru complement tip 2, sau CR2), ce recunoaște un produs de degradare al complementului care este frecvent depus pe microbi și promovează răspunsul limfocitelor B la antigenele microbiene. Interesant este că virusul Epstein-Barr, un patogen ubicuitar, a evoluat inteligent astfel încât folosește CD21 ca receptor pentru a se lega de celulele B și a le infecta.

După stimulare, limfocitele B se diferențiază în *plasmocite*, care secretă cantități mari de anticorpi, mediatorii imunității umorale. Există 5 clase sau izotipuri de imunoglobuline: IgG, IgM și IgA constituie peste 95% din anticorpii circulanți. IgA este izotipul major din secrețiile mucoase; IgE este prezentă în circulație în concentrații foarte mici și se găsește de asemenea legată de suprafața mastocitelor tisulare; iar IgD este exprimată pe suprafața celulelor B, dar nu este secretată. După cum va fi discutat mai departe, fiecare izotip are proprietăți caracteristice pentru activarea complementului sau pentru

recrutarea celulelor inflamatorii și astfel joacă un rol diferit în apărarea gazdei și în stările patologice.

Celulele Natural Killer

Celulele natural killer (NK) sunt limfocite care iau naștere din progenitorii limfoizi comuni, din care se formează și limfocitele T și B. Totuși, celulele NK aparțin imunității înăscute și nu exprimă receptori pentru antigene cu variabilitate înaltă și distribuție clonală. De aceea, *ele nu au specificități la fel de diverse ca limfocitele B sau T*. Celulele NK au două tipuri de receptori: cu rol inhibitor sau activator. Receptorii inhibitori recunosc moleculele CMH clasa I proprii, care sunt exprimate pe toate celulele sănătoase, pe când cei activatori detectează moleculele exprimate sau secrete în exces de celulele infectate sau care au alterări ale ADN. În mod normal, efectele receptorilor inhibitori domină asupra celor activatori, prevenind astfel stimularea celulelor NK. Infecțiile (în special cele virale) și stresul se asociază cu reducerea expresiei moleculelor CMH clasa I, eliberând astfel celulele NK din starea de inhibiție. În același timp, există o amplificare a receptorilor activatori. Consecința este activarea celulelor NK, ce distrug și elimină celulele infectate.

Celulele prezentatoare de antigen

Sistemul imunitar cuprinde mai multe tipuri de celule care sunt specializate în captarea antigenelor microbiene și prezentarea lor către limfocite. Cele mai importante dintre CPA sunt celulele dendritice (CD), care prezintă antigenele proteice celulelor T naive pentru ca acestea să inițieze răspunsul imun. Multe alte tipuri celulare prezintă antigenele diferitelor limfocite în stadii diferite ale răspunsurilor imune.

Celulele dendritice

Din punct de vedere funcțional, există două tipuri distincte de celule cu morfologie dendritică (cu prelungiri citoplasmice dendritice fine). *Celulele dendritice (CD)*, numite uneori și CD interdigitate, exprimă niveluri crescute ale CMH clasa II și molecule costimulatorii pentru celula T, și au funcția de a capta și prezenta antigenele limfocitelor T. CD se găsesc intra- și subepitelial, o localizare strategică pentru a capta microbii care pătrund la acest nivel; un exemplu este celula Langerhans din epiderm. De asemenea, CD sunt prezente în zonele cu celule T ale țesuturilor limfoide, unde prezintă antigenele limfocitelor T, și în interstițiul multor organe care nu sunt de natură limfoidă, precum inima și plămânii, unde au rolul de a capta antigenele oricărui patogen. Un subset al CD este reprezentat de CD *plasmocitoide*, numite astfel deoarece seamănă cu celulele plasmice. Ele sunt prezente în sângele circulant și în organele limfoide și reprezintă sursa majoră de interferon tip I, o citokină antivirală produsă ca răspuns la multe infecții virale.

Al doilea tip de celule cu morfologie dendritică sunt *celulele dendritice foliculare (CDF)*. Acestea sunt localizate în centrul germinali ai foliculilor limfatici din splină și ganglionii limfatici. CDF au receptori pentru fragmentele Fc ale moleculelor de IgG și pentru proteinele complementului, și astfel sechestrează eficient antigenele legate de anticorpi și de complement. Aceste celule prezintă antigenele limfocitelor B activate în foliculii limfoizi și induc sinteza de anticorpi, dar nu sunt implicate în captarea antigenelor pentru prezentarea lor către celulele T.

Alte celule prezentatoare de antigen

Macrofagele ingeră microbii și alte particule antigenice și exprimă peptide pentru a fi recunoscute de limfocitele T. La rândul lor, acestea activează macrofagele care fagocitează microbii, reacția centrală a imunității mediate celular. Celulele B prezintă peptidele limfocitelor T helper și primesc semnale care stimulează sinteza de anticorpi împotriva antigenelor proteice.

Celulele efectoare

Ultima etapă din cadrul răspunsului imun, care constă în eliminarea infecțiilor, este realizată de diverse tipuri de leucocite. Prima linie de apărare este reprezentată de celulele NK, celule efectoare care reacționează rapid împotriva celulelor „stresate”. Plasmocitele care secretă anticorpi sunt celulele efectoare ale imunității umorale. Limfocitele T, atât cele T helper CD4+ cât și LTC CD8+, sunt celulele efectoare ale imunității mediate celular. Aceste limfocite asigură frecvent apărarea gazdei împreună cu alte celule. Macrofagele, după cum s-a descris în Capitolul 2, leagă patogenii care sunt acoperiți cu anticorpi sau complement, pe care apoi îi fagocitează și îi distrug, având rol de celule efectoare ale imunității umorale. Macrofagele răspund și la semnale provenite de la limfocitele T helper, ceea ce le amplifică abilitatea de a distruge microbii fagocitați, și astfel sunt celule efectoare ale imunității mediate celular. Limfocitele T secretă citokine ce recrutează și activează alte leucocite, cum sunt neutrofilele și eozinofilele, și împreună cu aceste tipuri celulare acționează pentru apărarea organismului împotriva diverșilor agenți patogeni.

Țesuturile limfoide

Țesuturile limfoide sunt împărțite în organe limfoide primare, unde limfocitele exprimă receptori antigenici și se maturează, și organe limfoide secundare (periferice), unde au loc răspunsurile imunității dobândite. Organele primare sunt reprezentate de timus și măduva osoasă, iar cele periferice de ganglionii limfatici, splină și țesuturile limfatice cutanate. Limfocitele mature recirculă prin organele periferice în căutarea antigenelor microbiene la care pot răspunde. O caracteristică importantă a acestor organe este că limfocitele T și B sunt organizate anatomic astfel încât este facilitat răspunsul imunității dobândite, un proces ce va fi descris ulterior.

REZUMAT

Celulele și țesuturile sistemului imunitar

- Limfocitele sunt mediatorii imunității dobândite și singurele celule care produc diferiți receptori specifici pentru antigene.
- Limfocitele T (derivate din timus) exprimă RCT ce recunosc antigenele peptidice expuse de moleculele CMH de pe suprafața CPA.

- Limfocitele B (derivate din măduvă) exprimă anticorpi legați de membrană ce recunosc o varietate largă de antigene. Celulele B sunt activate și devin plasmocite, care secretă anticorpi.
- Celulele NK distrug celulele infectate cu anumiți patogeni sau care au anomalii și alterări ce nu mai pot fi corectate. Celulele NK exprimă receptori cu rol inhibitor ce recunosc moleculele CMH, exprimate în mod normal pe celulele sănătoase, prevenind astfel distrugerea celulelor normale.
- CPA capturează microbii și alte antigene, le transportă în organele limfoide și le expun pentru a fi recunoscute de către limfocite. Cele mai eficiente CPA sunt celulele dendritice (CD), localizate în țesuturile epiteliale.
- Celulele sistemului imunitar sunt organizate în țesuturi. Unele țesuturi limfoide reprezintă locurile în care sunt produse limfocitele mature (organele limfoide primare - măduva osoasă și timusul), în timp ce altele constituie sediul răspunsurilor imune (organele limfoide periferice - ganglionii limfatici, splina și țesuturile limfatice din mucoase).

RĂSPUNSURILE IMUNE NORMALE - GENERALITĂȚI

În secțiunea precedentă au fost descrise principalele componente ale sistemului imunitar. Această secțiune cuprinde caracteristicile cheie ale răspunsurilor imune normale. Pe baza acestor informații, ulterior vor fi discutate afecțiunile care apar ca urmare a anomaliilor răspunsurilor imune.

Răspunsul imun înăscut la invazia microbiană

Barierile principale dintre gazde și mediul lor sunt epiteliile tegumentului și ale tracturilor gastrointestinal și respirator. Agenții infecțioși pătrund de obicei pe aceste căi și încearcă să colonizeze gazda. Mecanismele imunității înăscute intervin în fiecare etapă a invaziei microbiene. La locul de pătrundere, epiteliul are rol de barieră fizică împotriva infecțiilor, și elimină microbii prin producerea de antibiotice cu structură peptidică și prin acțiunea limfocitelor intraepiteliale. Dacă microbii supraviețuiesc și traversează aceste epiteliu, ei sunt întâmpinați de fagocite, ce includ neutrofilele, care sunt rapid recrutate din sânge în țesuturi, și macrofagele care se găsesc în țesuturile subepiteliale. Funcția acestor celule fagocitare este de a ingera și distruge microorganismele invadatoare prin producerea de substanțe microbicide. Ca răspuns la recunoașterea acestor patogeni, fagocitele, CD și multe alte tipuri celulare secretă proteine numite citokine (descrise ulterior), care favorizează inflamația și distrugerea microbilor, și promovează răspunsurile imune protectoare. Celulele utilizează mai mulți receptori pentru a detecta patogenii; cei mai importanți sunt receptorii toll-like (TLR), numiți astfel după omologia cu proteina Toll a *Drosophilei*, care recunoaște componentele bacteriene și virale (Capitolul 2). Celulele NK lizează celulele infectate cu virusuri și produc citokina IFN- γ ce activează macrofagele. Dacă patogenii ajung în sânge, multe proteine plasmatică, ce includ componentele sistemului complement, recunosc patogenii

și sunt activate, iar produșii lor distrug invadatorii și îi acoperă (opsonizare) pentru fagocitoză. Pe lângă combaterea infecțiilor, răspunsurile imunității înăscute stimulează ulterior imunitatea dobândită, prin transmiterea de semnale esențiale pentru inițierea răspunsurilor limfocitelor T și B antigen-specifice.

Captarea și prezentarea antigenelor microbiene

Agenții microbieni care pătrund prin epiteliu, împreună cu antigenele lor proteice, sunt captați de CD localizate intra- și subepiteliale. CD care conțin antigenul migrează apoi către ganglionii limfatici care drenează zona respectivă (Fig. 4-4). Antigenele proteice sunt digerate proteolitic în CPA pentru a genera peptide ce sunt expuse la suprafața acestora legate de moleculele CMH. În compartimente celulare diferite, antigenele sunt prezentate de molecule ale CMH diferite și sunt recunoscute de subseturi de celule T diferite. Antigenele care sunt ingerate din spațiul extracelular sunt procesate în veziculele endozomale și lizozomale și apoi exprimate prin legare de moleculele CMH clasa II. Deoarece CD4 se leagă de moleculele CMH clasa II, limfocitele T helper CD4+ recunosc peptidele legate de clasa II. În schimb, antigenele din citoplasmă sunt exprimate de moleculele CMH clasa I și sunt recunoscute de celulele T citotoxice CD8+, deoarece CD8 se leagă de CMH clasa I. Această segregare a diferitelor antigene este cheia funcțiilor specializate ale celulelor T CD4+ și CD8+; după cum va fi prezentat mai jos, cele două clase de celule T sunt specializate pentru eradicarea patogenilor aflați în diferite compartimente celulare. Antigenele proteice, ca și polizaharidele și alte antigene de natură non-proteică, pot fi recunoscute direct de limfocitele B din foliculii limfoizi ai organelor limfoide periferice.

Înainte de a fi recunoscut de celulele B și T, agentul microbial produce un răspuns al imunității înăscute. Acesta activează CPA pentru a exprima moleculele costimulatorii și a secreta citokine care induc proliferarea și diferențierea limfocitelor T. Principalii costimulatori ai celulelor T sunt moleculele B7 (CD80 și CD86) ce sunt exprimate pe CPA și recunoscute de receptorul CD28 al celulelor T naive. Răspunsul imunității înăscute la unii patogeni și polizaharide determină și activarea complementului, ce generează produși care stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B. Astfel, antigenul (semnalul 1 în Fig. 4-2) și moleculele produse în cadrul răspunsurilor imunității înăscute (semnalul 2 în Fig. 4-2) funcționează în asociere pentru a activa limfocitele antigen-specifice. Semnalul 2 este declanșat de prezența microbului, și astfel răspunsul imunității dobândite este indus numai de agentul patogen, nu și de substanțe inofensive.

Imunitatea mediată celular: activarea limfocitelor T și eliminarea agenților microbieni intracelulari

Limfocitele T naive sunt activate de antigen și de molecule cu rol costimulator în organele limfoide periferice, apoi proliferază și se diferențiază în celule efectoare, dintre care majoritatea migrează la orice nivel unde este prezent antigenul (microbul) (Fig. 4-4). După activare, limfocitele T secretă proteine solubile numite *citokine*, ce funcționează ca factori de creștere și diferențiere pentru alte celule și mediază comunicarea dintre leucocite. Deoarece citokinele joacă roluri importante atât în răspunsurile imune benefice

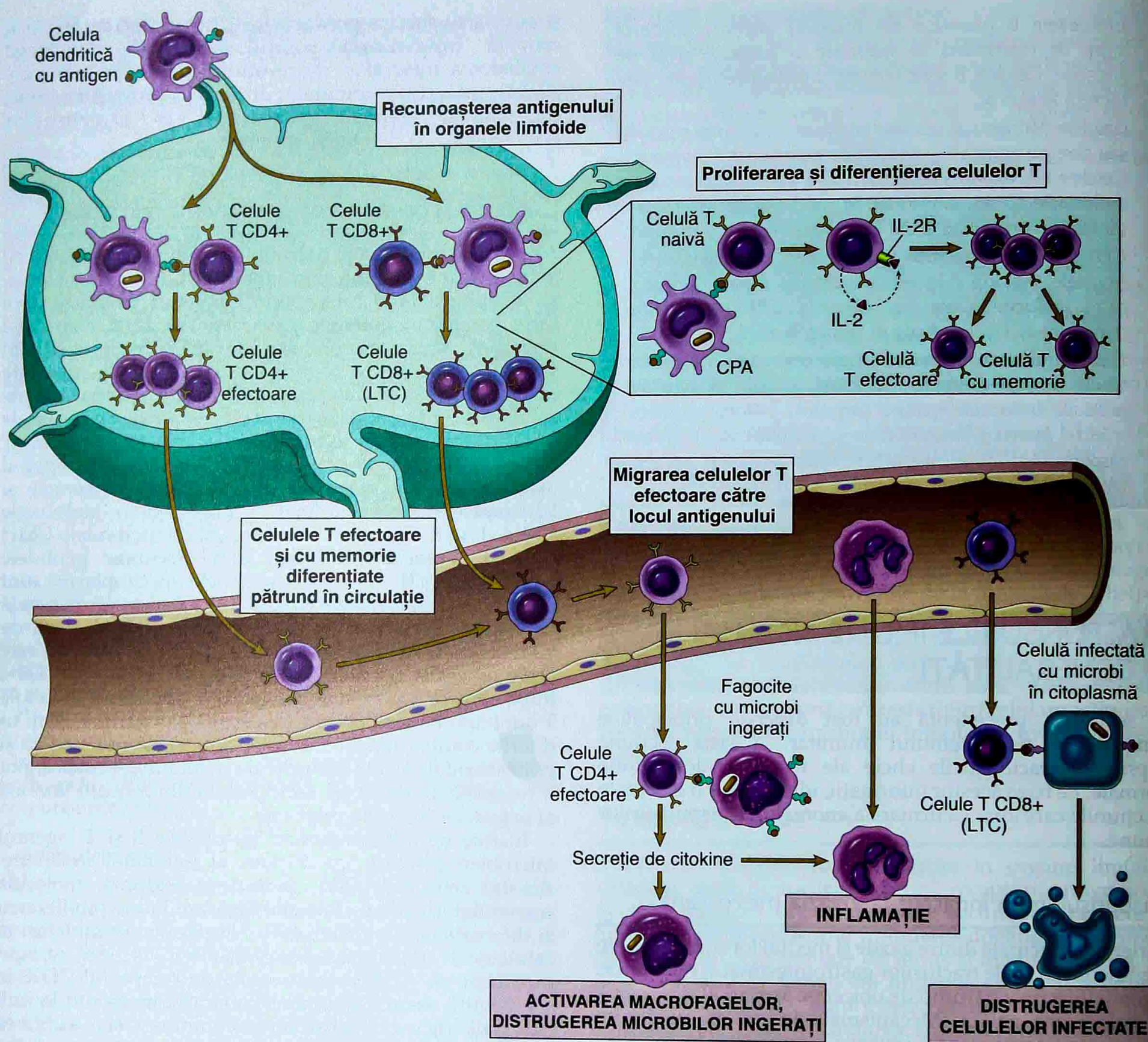


Figura 4-4 Imunitatea mediată celular. Celulele T naive recunosc antigenul peptidic asociat CMH, exprimat de celulele dendritice din ganglionii limfatici. Celulele T sunt activate, proliferază (sub acțiunea citokinei IL-2) și se diferențiază în celule efectoare și cu memorie, care migrează la locul infecției și îndeplinesc diverse funcții în imunitatea mediată celular. Celulele T CD4+ efectoare ale subsetului T_H1 recunosc antigenul microbilor ingerați de fagocite, pe care le activează pentru distrugerea microorganismelor; celulele efectoare T_H17 cresc aflul de leucocite și stimulează inflamația; celulele T_H2 activează eozinofilele. LTC CD8+ ucid celulele infectate care conțin microbi în citoplasmă. Unele celule T activate se diferențiază în celule cu durată lungă de viață. CPA, celulă prezentatoare de antigen; LTC, limfocite T citotoxice.

cât și în bolile inflamatorii, este importantă înțelegerea proprietăților și acțiunilor lor.

Citokinele: moleculele mesager ale sistemului imunitar

Citokinele sunt produși polipeptidici ai mai multor tipuri celulare (dar în principal ai limfocitelor și macrofagelor activate) care au funcție de mediatori ai inflamației și răspunsurilor imune. Ele au fost prezentate în Capitolul 2 în contextul inflamației; aici vom fi trecute în revistă proprietățile lor generale, cu precădere cele implicate specific în imunitate.

Deși citokinele au acțiuni diferite, toate au în comun anumite caracteristici. Sunt sintetizate și secretate ca răspuns la stimuli externi, care pot fi produși microbieni, recunoașterea antigenului sau alte citokine. În mod tipic, secreția lor este tranzitorie și este controlată prin mecanisme de transcripție și post-translație. Acțiunea citokinelor poate fi *autocrină* (asupra celei care a produs citokina), *paracrină* (asupra celulelor adiacente) și mai puțin frecvent *endocrină* (la distanță de locul secreției) (Capitolul 2). Efectele citokinelor tind să fie pleiotrope (o citokină poate avea acțiuni biologice diverse, deseori asupra mai multor tipuri de celule) și redundante (mai multe citokine pot exercita

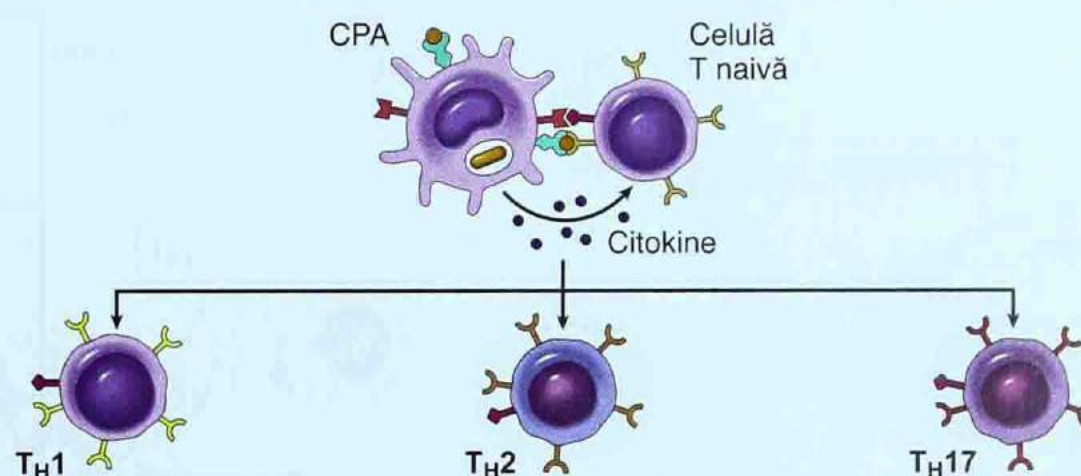
aceeași funcție). Citokinele definite molecular se numesc interleukine, datorită capacității lor de a media comunicarea dintre leucocite.

Citokinele pot fi grupate în mai multe clase în funcție de activitățile și funcțiile lor biologice.

- *Citokinele implicate în imunitatea înăscută și în inflamație*, răspunsul inițial al gazdei la invazia microbiană și la celule moarte. Principalii reprezentanți ai acestui grup sunt TNF și interleukina 1 (IL-1) și un grup de citokine chemoattractante numite chemokine. IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-23 și multe alte citokine participă de asemenea la răspunsurile imunității înăscute. Sursele principale ale acestor substanțe sunt reprezentate de macrofagele activate și CD, ca și de celulele endoteliale, limfocite și mastocite și alte tipuri celulare. Acestea au fost descrise în Capitolul 2.
- *Citokinele ce reglează răspunsurile limfocitelor și funcțiile efectoare ale imunității dobândite*. Diferite citokine sunt implicate în proliferarea și diferențierea limfocitelor (e.g. IL-2, IL-4) și în activarea diverselor celule efectoare (e.g. IFN- γ , care activează macrofagele; IL-5, care activează eozinofilele). Principalele surse ale acestor citokine sunt limfocitele T helper CD4+, activate de către antigene și substanțe cu rol costimulator. Aceste citokine sunt factori cheie ai fazelor de inducție și efectoare ale imunității dobândite mediate celular (vezi mai departe).
- *Citokinele care stimulează hematopoieza*. Multe dintre acestea se numesc factori de stimulare a coloniilor. Funcția lor este stimularea eliberării de leucocite din măduva osoasă, pentru refacerea rezervorului de leucocite care sunt consumate în timpul reacțiilor imunologice și inflamatorii.

Funcțiile efectoare ale limfocitelor T

Unul din primele răspunsuri ale celulelor T helper CD4+ este secreția de citokină IL-2 și exprimarea receptorilor cu afinitate înaltă pentru IL-2. IL-2 este un factor de creștere ce acționează asupra acestor celule T și le stimulează proliferarea, ducând la o creștere a numărului de limfocite cu specificitate de antigen. Unii dintre progenitorii rezervorului de celule T se diferențiază în celule efectoare care pot secreta diverse seturi de citokine și astfel pot îndeplini funcții diferite. Cel mai bine definite subseturi ale celulelor helper CD4+ sunt clasele T_H1 , T_H2 și T_H17 (Fig. 4-5). Celulele T_H1 produc citokina IFN- γ , care activează macrofagele și stimulează celulele B să producă anticorpi ce activează complementul și acoperă microbi pentru fagocitoză. Celulele T_H2 produc IL-4, care stimulează diferențierea celulelor B în plasmocite ce secretă IgE; IL-5, care activează eozinofilele; și IL-13 care activează celulele epiteliale ale mucoaselor pentru a secreta mucus și a elimina microbi, și activează macrofagele să secrete factori de creștere cu rol important în refacerea țesuturilor. Celulele T_H17 produc citokina IL-17, care recrutează neutrofilele și favorizează inflamația; ele joacă un rol important în unele afecțiuni inflamatorii mediate de limfocitele T. Aceste celule efectoare migrează la locul infecției și în țesuturile lezate. Când întâlnesc din nou microbi asociați celulelor, acești efectori diferențiați sunt activați și exercită funcțiile ce duc la eliminarea microorganismelor. Mediatorii cheie ai funcțiilor celulelor T helper sunt diferite citokine și molecula de suprafață numite ligandul CD40 (CD40L), care se leagă de receptorul său, CD40, de pe limfocitele B și macrofage. Celulele T efectoare CD4+ diferențiate ale subsetului T_H1 recunosc peptidele microbiene de pe macrofagele care au ingerat patogenii. Limfocitele T exprimă CD40L, care leagă CD40 de pe macrofage, iar celulele T secretă citokina IFN- γ , care este un activator



Citokine produse	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, chemokine
Citokine care induc acest subset	IFN- γ , IL-12	IL-4	TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23
Reacțiile imunologice declanșate	Activarea macrofagelor, stimularea producerii de anticorpi IgG	Stimularea sintezei de IgE, activarea mastocitelor și a eozinofilelor	Recrutarea de neutrofile, monocite
Apărarea gazdei împotriva	Microbilor intracelulari	Paraziților helmintici	Bacteriilor extracelulare, fungilor
Rolul în boli	Bolile inflamatorii cronice mediate imun (deseori autoimune)	Alergii	Bolile inflamatorii cronice mediate imun (deseori autoimune)

Figura 4-5 Subseturile de celule T efectoare CD4+. Ca răspuns la stimuli (în principal citokine) prezenți în momentul recunoașterii antigenului, celulele T helper CD4+ naive se pot diferenția în populații de celule efectoare ce produc seturi distincte de citokine și au diverse funcții. Sunt rezumate tipurile de reacții imunitare determinate de fiecare subset și rolul lor în bolile imunologice. Alte două populații de celule T CD4+, limfocitele T helper reglatorii și foliculare, nu sunt ilustrate.

potent al macrofagelor. Activarea mediată de CD40 și de IFN- γ determină producerea de substanțe microbicide potente în macrofage, inclusiv specii reactive de oxigen și oxid nitric, ceea ce duce la distrugerea microbilor ingerați. Celulele T_H2 provoacă reacții de apărare celulare ce sunt dominate de eozinofile și nu de macrofage. După cum va fi prezentat mai târziu, celulele T helper CD4+ stimulează de asemenea celulele B prin CD40L și citokine. Unele limfocite T CD4+ rămân în organele limfoide în care au fost activate și migrează apoi în foliculi limfatici, unde stimulează secreția de anticorpi; aceste celule se numesc limfocite T helper foliculare.

Limfocitele CD8+ activate se diferențiază în LTC, care distrug celulele ce conțin microbi în citoplasmă. Agenții microbieni pot fi virusuri care infectează multe tipuri de celule, sau bacterii ce au fost ingerate de macrofage, dar au învățat să eludeze veziculele de fagocitoză din citoplasmă (unde nu sunt accesibile lizei fagocitare, limitată practic la vezicule). Prin distrugerea celulelor infectate, LTC elimină rezervoarele de infecție.

Imunitatea umorală: activarea limfocitelor B și eliminarea agenților microbieni extracelulari

După activare, limfocitele B proliferază și se diferențiază în plasmocite care secretă diverse clase de anticorpi cu funcții diferite (Fig. 4-6). Există două mecanisme principale de activare a celulelor B.

- **Independentă de celulele T.** Multe antigene cu structură lipidică sau polizaharidică au determinanți antigenici identici multipli (epitopi) care sunt capabili să se lege de mai multe molecule ale receptorilor antigenici de pe

fiecare celulă B și să inițieze procesul de activare a acestora.

- **Dependentă de celulele T.** Antigenele proteice globulare tipice nu se pot lega de receptorii antigenici, iar răspunsul complet al celulelor B la antigenele proteice se face cu ajutorul limfocitelor T CD4+. De asemenea, celulele B se comportă ca CPA – ele ingeră antigenele proteice, le degradează, și expun peptidele legate de moleculele CMH clasa II pentru a fi recunoscute de către celulele T helper. Acestea exprimă CD40L și secretă citokine, care acționează împreună pentru a activa limfocitele B.

Unii din progenitorii clonelor de celule B se diferențiază în *plasmocite* care secretă anticorpi. Fiecare plasmocit produce anticorpi care au aceeași specificitate ca și receptorii limfocitului B (anticorpii de la suprafața celulei) ce au recunoscut inițial antigenul. Polizaharidele și lipidele stimulează secreția predominantă de anticorpi IgM. Antigenele proteice, prin acțiunea celulelor T helper mediată de citokine și CD40L, induc producția de anticorpi ce aparțin unor clase diferite (IgG, IgA, IgE). Această sinteză de anticorpi cu funcții diferite, toți cu aceeași specificitate, se numește „switch” (schimbare) al clasei lanțului greu (izotip); aceasta conferă maleabilitate în răspunsul anticorpilor, și le permite să aibă mai multe roluri. Celulele T helper stimulează și producerea de anticorpi cu afinitate tot mai mare pentru antigen. Acest proces, numit maturare a afinității, crește calitatea răspunsului imun umoral.

Răspunsul imun umoral acționează împotriva microbilor pe mai multe căi (Fig. 4-6).

- Anticorpii se leagă de microbi și îi împiedică să infecteze celulele, deci îi „neutralizează”.
- Anticorpii IgG acoperă („opsonizează”) microbii care astfel devin ținte pentru fagocitoză, deoarece neutrofilele

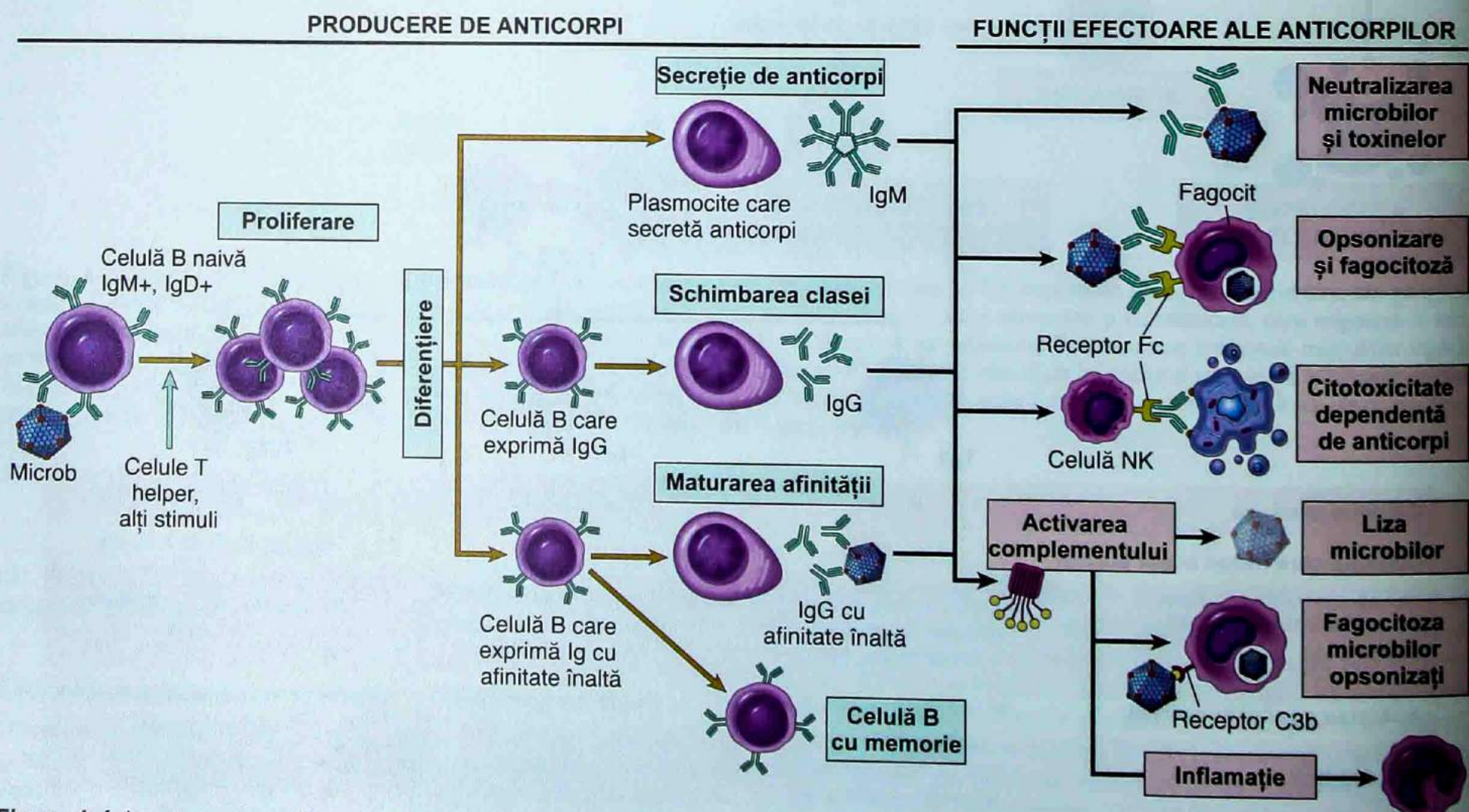


Figura 4-6 Imunitatea umorală. Limfocitele B naive recunosc antigenele, și sub influența celulelor T helper și a altor stimuli (care nu sunt ilustrați), sunt activate, proliferază și se diferențiază în plasmocite secretoare de anticorpi. Unele dintre celulele B activate suferă schimbarea de clasă a lanțului greu și maturarea afinității, iar altele devin celule cu memorie cu durată lungă de viață. Anticorpii care au izotipuri (clase) diferite ale lanțurilor grele au funcții efectoare diferite, ilustrate în dreapta.

și macrofagele (fagocitele) exprimă receptori pentru fracțiunile Fc ale moleculelor de IgG.

- IgG și IgM activează sistemul complementului pe calea clasică, iar produșii ce rezultă promovează fagocitoza și distrugerea microbilor. Producția majorității anticorpilor IgG cu rol în opsonizare și fixare a complementului este stimulată de IFN- γ , secretat de obicei de celulele helper T_H1 , care răspund la prezența multor bacterii și virusuri, iar anticorpii IgG sunt mecanisme importante de apărare împotriva acestor microbi.
- IgA este secretată în țesuturile mucoase și neutralizează microbii din lumenul tracturilor respirator și gastrointestinal (și alte mucoase).
- IgG este transportată activ la nivelul placentei și protejează nou-născutul până când sistemul imunitar al acestuia devine matur. Procesul se numește *imunitate pasivă*.
- IgE acoperă paraziții helminți și, împreună cu mastocitele și eozinofilele, intervine în distrugerea acestora. După cum s-a menționat deja, celulele helper T_H2 secretă citokine care stimulează producerea de IgE și activează eozinofilele, iar astfel reacția anti-helmintică este orchestrată de limfocitele T_H2 .

Anticorpii circulanți IgG au timpul de înjumătățire de aproximativ 3 săptămâni, care este mult mai lung decât al majorității proteinelor din sânge, și este o consecință a mecanismelor speciale de reciclare a IgG și reducere a catabolismului acesteia. Unele plasmocite care secretă anticorpi migrează în măduva osoasă și supraviețuiesc mulți ani, continuând să producă cantități mici de anticorpi.

Declinul răspunsurilor imune și memoria imunitară

Majoritatea limfocitelor efectoare activate de un agent patogen infecțios mor prin apoptoză după ce microbul a fost eliminat, astfel încât sistemul imunitar revine la starea bazală de repaus. Această revenire la o stare normală sau constantă, numită homeostazie, se produce deoarece microbii constituie stimulul esențial pentru supraviețuirea și activarea limfocitelor, iar celulele efectoare au durată de viață scurtă. De aceea, pe măsură ce stimulii sunt eliminați, limfocitele activate nu mai sunt păstrate în viață.

Activarea inițială a limfocitelor generează și *celule cu memorie* cu durată de viață mai lungă, care pot supraviețui mai mulți ani după infecție. Ele constituie un rezervor extins de limfocite cu specificitate pentru un anumit antigen (mai numeroase decât celulele naive fără specificitate antigenică, prezente înainte de întâlnirea cu antigenul); celulele cu memorie răspund mai rapid și mai eficient împotriva antigenului decât cele naive. De aceea, vaccinarea se practică în scopul producerii de celule cu memorie.

După această scurtă discuție despre răspunsurile imune normale, vor fi prezentate situații în care ele devin anormale, și modul în care aceste modificări duc la afectare tisulară și boală.

REZUMAT

Generalități despre răspunsurile imune normale

- Funcția fiziologică a sistemului imunitar constă în apărarea împotriva agenților infecțioși.
- Reacția inițială la prezența agenților microbieni este mediata de mecanismele imunității înnăscute, care sunt pregătite să

intervină. Mecanismele de apărare includ barierele epiteliale, fagocitele, celulele NK și proteinele plasmatice (e.g. ale sistemului complementului). Reacția imunității înnăscute se manifestă deseori prin inflamație.

- Imunitatea dobândită se dezvoltă lent, dar mecanismele acesteia sunt mai potente și mai specializate.
- Microbii și alte antigene străine sunt captați de CD și transportați la ganglionii limfatici, unde sunt recunoscuți de către limfocitele naive. Acestea sunt activate, proliferază și se diferențiază în celule efectoare și celule cu memorie.
- Imunitatea celulară este mediata de limfocitele T, care acționează împotriva agenților patogeni intracelulari (e.g. microbii fagocitați și cei din citoplasma celulelor infectate). Imunitatea umorală este mediata prin anticorpi și acționează împotriva microbilor extracelulari (din circulație și din mucoase).
- Celulele T helper CD4+ au mai multe funcții: susțin limfocitele B în sinteza de anticorpi, activează macrofagele care distrug microbii ingerați, stimulează recrutarea leucocitelor și reglează toate răspunsurile imune la antigenele proteice. Funcțiile celulelor T helper CD4+ sunt mediate de proteine numite citokine. Celulele LTC CD8+ distrug celulele care exprimă antigene în citoplasmă ce sunt recunoscute ca străine (e.g. celulele infectate cu virusuri sau celulele tumorale).
- Anticorpii secretați de plasmocite neutralizează microbii și anulează caracterul infecțios al acestora, și în același timp promovează fagocitoza și distrugerea patogenilor. De asemenea anticorpii conferă imunitate pasivă nou-născuților.

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE: MECANISMELE AFECȚIUNILOR MEDIATE IMUN

În mod normal răspunsurile imune protejează, dar în anumite condiții pot produce distrugerii tisulare. Reacțiile imune nocive sunt grupate sub denumirea de *hipersensibilitate*, iar afecțiunile produse astfel se numesc boli cu mecanism de hipersensibilitate. Acest termen reflectă faptul că persoanele care dezvoltă răspunsuri imune împotriva unui antigen sunt „sensibilizate” la acel antigen, deci reacțiile patologice sau excesive reprezintă manifestări ale unei stări de „hipersensibilitate”. În mod normal, sistemul imunitar verifică, echilibrează și optimizează eradicarea microorganismelor infecțioase fără a produce leziuni severe în țesuturile gazdei. Însă, când există anomalii ale sistemului imunitar, iar țesuturile gazdei devin ținte ale acestuia, răspunsul imun care în mod normal ar fi benefic devine cauza bolii. În această secțiune sunt descrise cauzele și mecanismele generale ale tulburărilor de hipersensibilitate, precum și situațiile speciale în care răspunsul imun este responsabil de apariția bolii.

Etiologia reacțiilor de hipersensibilitate

Răspunsurile imune patologice pot fi îndreptate împotriva diferitelor tipuri de antigene și pot fi consecința mai multor anomalii primare.

- **Autoimunitatea: reacțiile împotriva antigenelor proprii (self).** În mod normal, sistemul imunitar nu reacționează împotriva antigenelor proprii. Acest fenomen se numește auto-toleranță, adică individul își „tolerează” propriile antigene. Uneori apar tulburări ale mecanismelor de auto-toleranță, determinând reacții împotriva propriilor celule și țesuturi; aceste reacții sunt numite global autoimunitate. Afecțiunile produse în acest mod se numesc boli autoimune. Mecanismele auto-toleranței și ale autoimunității vor fi descrise ulterior în acest capitol.
- **Reacțiile împotriva agenților microbieni.** Există multe tipuri de reacții împotriva antigenelor microbiene care pot cauza boli. În unele cazuri, reacția este în exces sau antigenul microbial este extrem de persistent. Dacă împotriva acestor antigene sunt secretați anticorpi, ei se pot lega de antigenele microbiene formând complexe imune, care se depun în țesuturi și determină inflamație; acesta este mecanismul glomerulonefritei post-streptococice (Capitolul 13). Reacția celulelor T împotriva antigenelor persistente duc la inflamație severă, uneori cu formarea de granuloame (Capitolul 2); acesta este mecanismul leziunilor tisulare din tuberculoză și din alte infecții. Rareori, anticorpii sau celulele T sensibilizate la un antigen reacționează încrucișat cu țesutul gazdei; se pare că acest mecanism stă la baza bolii cardiace reumatismale (Capitolul 10). În unele cazuri, răspunsul imun poate fi în totalitate normal, dar în procesul de eradicare a infecției sunt afectate și țesuturile gazdei. În hepatita virală, microorganismul care infectează hepatocitele nu este citopatic, dar este recunoscut ca fiind străin de către sistemul imunitar. Limfocitele T citotoxice încearcă să elimine celulele infectate, iar acest răspuns imun normal distruge hepatocitele.
- **Reacțiile împotriva antigenelor din mediu.** Majoritatea oamenilor sănătoși nu au reacții intense împotriva substanțelor frecvent întâlnite în mediu (e.g. polenuri, fragmente epiteliale animale, sau acarieni din praful de casă), dar aproape 20% din populație este „alergică” la aceste substanțe. Acești indivizi au predispoziție genetică pentru răspunsuri imune anormale la diverse antigene de natură neinfecțioasă, altminteri inofensive,

la care sunt expuse toate persoanele, dar împotriva cărora numai unele reacționează.

În cadrul acestor reacții anormale la antigenele din mediu, afectarea tisulară este produsă de aceleași mecanisme care intervin în mod normal pentru a elimina agenții patogeni infecțioși – mecanisme reprezentate de anticorpi, limfocite T efectoare și diverse alte celule efectoare. Problema este însă faptul că aceste mecanisme au factor declanșator și de întreținere inadecvat. Deoarece stimulii acestor răspunsuri imune anormale sunt dificil sau imposibil de eliminat (e.g. antigenele proprii, microbii persistenți, sau antigenele din mediu), iar sistemul imunitar cuprinde numeroase anse intrinseci de feedback pozitiv (mecanisme de amplificare), odată ce a fost declanșat un răspuns imun patologic, este dificil de controlat și eliminat. De aceea, aceste boli cu mecanism de hipersensibilitate sunt adesea cronice și invalidante, iar tratamentul lor este dificil. Deoarece inflamația, în special inflamația cronică, este o componentă majoră a patologiei acestor boli, ele sunt uneori grupate în categoria *afecțiunilor inflamatorii mediate imun*.

Tipuri de reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt clasificate în mod tradițional în patru tipuri, în funcție de principalul mecanism imun care produce leziunea; din cele patru tipuri, trei au la bază leziuni mediate prin anticorpi, pe când al patrulea este mediat de celulele T (Tabelul 4-1). Raționamentul acestei clasificări este faptul că mecanismul afectării imune este deseori un bun predictor al manifestărilor clinice și poate fi util în stabilirea tratamentului. Totuși, această clasificare a bolilor mediate imun nu este perfectă, deoarece în cadrul unei boli pot coexista mai multe reacții imune.

- **Hipersensibilitatea imediată (tipul I),** denumită frecvent *alergie*, apare ca urmare a activării subsetului T_H2 al limfocitelor T helper $CD4^+$ de către antigenele din mediu, urmată de producția de anticorpi IgE, care se atașează de mastocite. Legarea anticorpilor IgE de antigen (alergen) declanșează eliberarea din mastocite a mediatorilor care afectează tranzitor permeabilitatea vasculară și induc contracția musculaturii netede în

Tabelul 4-1 Mecanismele reacțiilor de hipersensibilitate

Tip de reacție	Mecanism imun	Leziuni histopatologice	Afecțiuni
Hipersensibilitatea imediată (tipul I)	Producția de anticorpi IgE → eliberarea imediată de amine vasoactive și alți mediatori din mastocite; recrutarea ulterioară a celulelor inflamatorii	Vasodilatație, edem, contracția musculaturii netede, producție de mucus, leziuni tisulare, inflamația	Anafilaxia; alergiile; astmul bronșic (formele atopice)
Hipersensibilitatea mediată prin anticorpi (tipul II)	Producția de IgG, IgM → se leagă de antigenul de pe celulele sau țesuturile țintă → fagocitoza sau liza celulelor țintă de către complementul activat sau receptorii Fc; recrutarea de leucocite	Fagocitoza și liza celulelor; inflamație; în unele boli, modificări funcționale fără leziuni celulare sau tisulare	Anemia hemolitică autoimună; sindromul Goodpasture
Hipersensibilitatea mediată prin complexe imune (tipul III)	Depunerea de complexe antigen-anticorp → activarea complementului → recrutarea de leucocite prin producția complementului și receptorii Fc → eliberarea de enzime și alte molecule toxice	Inflamație, vasculită necrozantă (necroză fibrinoidă)	Lupusul eritematos sistemic; unele forme de glomerulonefrită; boala serului; reacția Arthus
Hipersensibilitatea mediată celular (tipul IV)	Limfocitele T activate → (1) eliberarea de citokine, inflamație și activarea macrofagelor; (2) citotoxicitate mediată de celulele T	Infiltrate celulare perivascularare; edem; formare de granuloame; distrugere tisulară	Dermatita de contact; scleroza multiplă; diabetul zaharat tip I; tuberculoza

IgE, IgG, IgM, imunoglobuline E, G, M.

diferite organe, și care pot stimula un proces inflamator prelungit (reacție întârziată). Aceste boli se numesc afecțiuni alergice sau atopice.

- *Afecțiunile prin hipersensibilitate mediată de anticorpi (tipul II)* sunt cauzate de anticorpi care se leagă de antigenele tisulare sau de pe suprafața celulelor, promovând fagocitoza și distrugerea acestor celule sau inflamația patologică în țesuturi.
- *Afecțiunile prin hipersensibilitate mediată de complexe imune (tipul III)* sunt cauzate de anticorpi care se leagă de antigene și formează complexe circulante ce se depun la nivelul patului vascular și stimulează inflamația, ca urmare a activării complementului. Afectarea tisulară în aceste boli este rezultatul inflamației.
- *Afecțiunile prin hipersensibilitate mediată de celulele T (tipul IV)* sunt cauzate de răspunsurile imune în care limfocitele T, în principal subseturile T_H1 și T_H17 , produc citokine ce induc inflamația și activează neutrofilele și macrofagele responsabile de afectarea tisulară. Celulele LTC CD8+ pot contribui de asemenea la leziunile tisulare prin distrugerea directă a celulelor gazdei.

Hipersensibilitatea imediată (tipul I)

Hipersensibilitatea imediată este o reacție tisulară ce apare rapid (de obicei în câteva minute) după interacțiunea unui antigen cu anticorpii IgE legați de suprafața mastocitelor la o gazdă sensibilizată. Reacția este inițiată de pătrunderea unui antigen, numit alergen deoarece declanșează alergia. Mulți alergeni sunt substanțe prezente în mediu, care sunt inofensive pentru majoritatea indivizilor. Însă unii indivizi prezintă susceptibilitate genetică pentru alergii. Această predispoziție se manifestă prin răspunsuri intense ale T_H2 urmate de producția de anticorpi IgE împotriva alergenilor. IgE sunt esențiale pentru activarea mastocitelor și eliberarea de mediatori responsabili pentru manifestările clinice și patologice ale reacției. Hipersensibilitatea imediată se poate manifesta ca o reacție locală supărătoare (e.g. rinita alergică sezonieră, sau febra fânului), sever invalidantă (astmul bronșic) sau chiar fatală (anafilaxia).

Secvența de evenimente în reacțiile de hipersensibilitate imediată

În majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate, reacțiile celulare urmează aceeași secvență (Fig. 4-7):

- *Activarea celulelor T_H2 și producerea de anticorpi IgE.* Alergenii pot fi introduși în organism prin inhalare, ingerare sau injectare. Variabilele care contribuie probabil la răspunsurile ample ale T_H2 la alergeni includ calea de pătrundere, doza, caracterul cronic al expunerii la antigen, și caracteristicile genetice ale individului. Nu este clar dacă substanțele alergene au la rândul lor proprietăți structurale unice care le conferă capacitatea de a induce răspunsuri ale T_H2 . *Hipersensibilitatea imediată este reacția prototip mediată de T_H2 .* După activare, celulele T_H2 secretă câteva citokine, și anume IL-4, IL-5 și IL-13, responsabile pentru toate reacțiile hipersensibilității imediate. IL-4 stimulează celulele B specifice pentru alergen, iar acestea suferă procesul de modificare a lanțului greu și secretă izotipul IgE de imunoglobulină. IL-5 activează eozinofilele recrutate pentru reacție, iar IL-13 acționează asupra celulelor epiteliale și stimulează secreția de mucus. Celulele T_H2 sunt deseori recrutate la locul reacției alergice ca răspuns la chemokinele produse

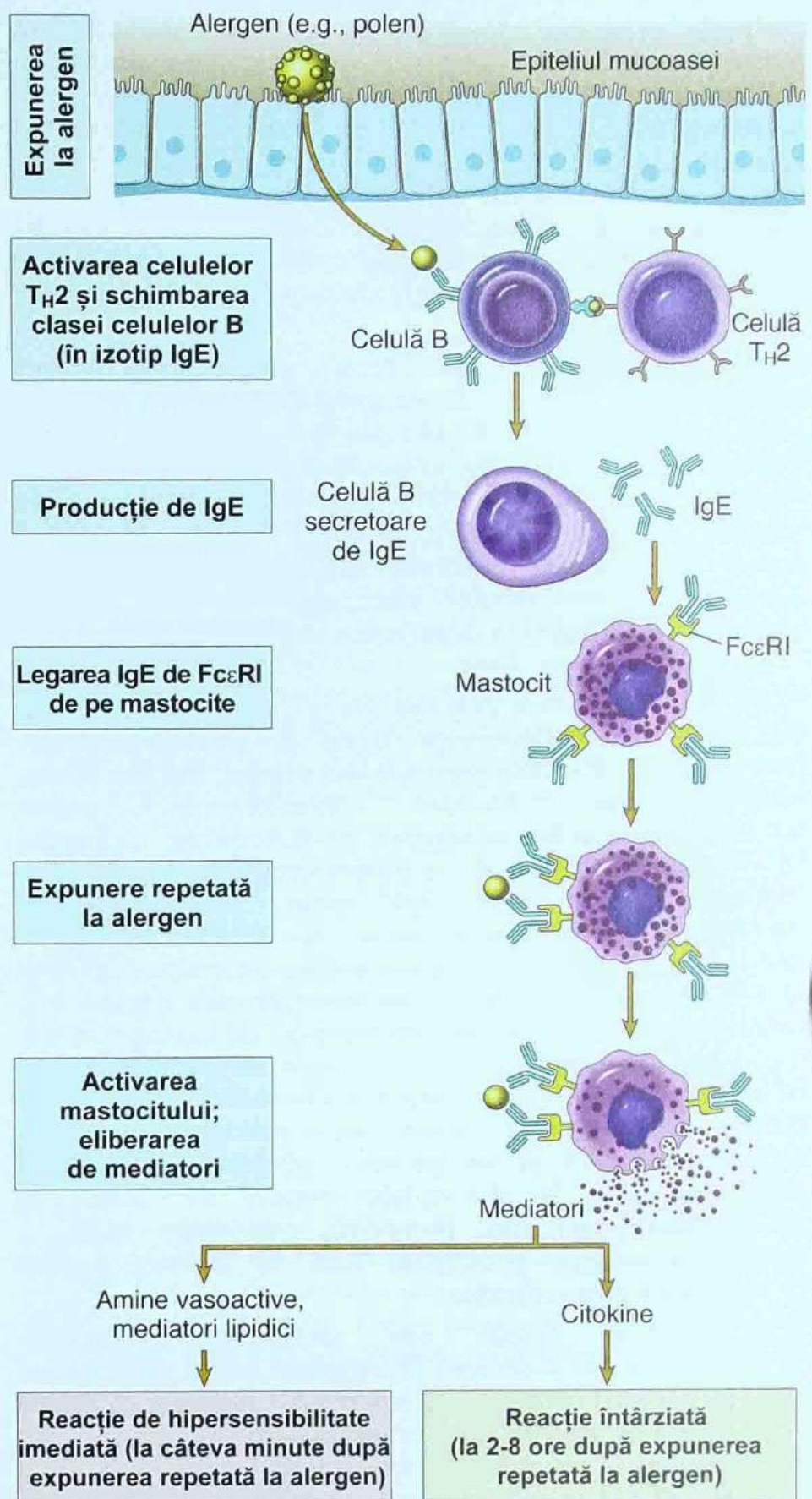


Figura 4-7 Secvența de evenimente în hipersensibilitatea imediată (tipul I). Reacțiile hipersensibilității imediate sunt inițiate de expunerea la un alergen, care stimulează răspunsul celulelor T_H2 și producția de IgE. IgE se leagă de receptorii Fc ($Fc\epsilon RI$) de pe mastocite, iar expunerea ulterioară la alergen activează mastocitele care secrete mediatorii responsabili pentru manifestările patologice ale hipersensibilității de tip imediat.

local; dintre aceste chemokine face parte și eotaxina, care atrage eozinofilele la locul reacției.

- *Sensibilizarea mastocitelor prin anticorpii IgE.* Mastocitele derivă din precursori din măduva osoasă; sunt larg distribuite în țesuturi, și frecvent sunt localizate în jurul vaselor sanguine și a nervilor și în straturile subepiteliale. Mastocitele exprimă un receptor cu afinitate înaltă pentru porțiunea Fc a lanțului greu ϵ al IgE, numit $Fc\epsilon RI$. Deși concentrația serică a IgE este foarte mică (între 1 și 100 $\mu g/mL$), afinitatea receptorilor $Fc\epsilon RI$ ai mastocitului este atât de mare, încât sunt întotdeauna ocupați de IgE.

Aceste mastocite cu anticorpi sunt „sensibilizate” să reacționeze dacă antigenul se leagă de anticorpi. Bazofilele sunt echivalentele din circulație ale mastocitelor. Ele exprimă de asemenea FcεRI, dar rolul lor în reacțiile de hipersensibilitate imediată nu este stabilit (deoarece reacțiile au loc în țesuturi și nu în circulație). Al treilea tip de celule care exprimă FcεRI sunt eozinofilele, deseori prezente în aceste reacții și care au rol și în apărarea antiparazitara mediata de IgE, ce va fi descrisă mai târziu.

- **Activarea mastocitelor și eliberarea mediatorilor.** Atunci când o persoană care a fost sensibilizată prin expunere la un alergen vine în contact din nou cu alergenul, acesta se leagă de mai multe molecule de IgE specifice de pe mastocite, la locul de pătrundere al antigenului sau în apropiere. Legarea moleculelor de IgE declanșează o serie de semnale biochimice intracelulare, care duc la eliberarea mediatorilor din mastocite. În reacțiile hipersensibilității imediate intervin trei grupe principale de mediatori (Fig. 4-8):

- **Amine vasoactive eliberate din granulele de depozitare.** Granulele mastocitelor conțin histamină, care este eliberată în câteva secunde sau minute după activare. Histamina produce vasodilatație, crește permeabilitatea vasculară și determină contracția musculaturii netede și hipersecreție de mucus. Alți mediatori eliberați rapid includ adenoza (care produce bronhoconstricție și inhibă agregarea plachetară) și factori chemotactici pentru neutrofile și eozinofile. În granulele mastocitare sunt conținute și alte substanțe care pot fi secretate, de exemplu unele proteaze neutre (e.g. tripsina) care pot produce leziuni tisulare, generează kinine și clivează componentele complementului, contribuind la apariția unor factori chemotactici și inflamatori adiționali (e.g. C3a) (Capitolul 2). Granulele conțin de asemenea proteoglicani acizi (heparină, condroitin sulfat) a căror funcție principală este de matrice pentru depozitarea aminelor.

- **Mediatorii lipidici nou sintetizați.** Mastocitele sintetizează și secretă prostaglandine și leucotriene, pe aceleași căi ca și alte leucocite (Capitolul 2). Acești mediatori lipidici au mai multe acțiuni importante în reacțiile de hipersensibilitate imediată. Prostaglandina D₂ (PGD₂) este mediatorul secretat în cantitatea cea mai mare, generat pe calea ciclooxygenazei în mastocite. El produce bronhospasm intens și creșterea secreției de mucus. Leucotrienele LTC₄ și LTD₄ sunt cei mai potenți agenți vasoactivi și spasmogeni cunoscuți; comparativ cu histamina, sunt de câteva mii de ori mai activi în creșterea permeabilității vasculare și în producerea contracției musculaturii netede bronșice. LTB₄ are efect chemotactic intens pentru neutrofile, eozinofile și monocite.

- **Citokinele.** Activarea mastocitelor determină sinteza și secreția mai multor citokine importante pentru reacția de fază întârziată. Acestea includ TNF și chemokinele, care recrutează și activează leucocitele (Capitolul 2); IL-4 și IL-5, care amplifică reacția imunitară inițiată de T_H2; și IL-13, care stimulează secreția de mucus a celulelor epiteliale.

În concluzie, reacțiile de hipersensibilitate de tip I sunt mediate de o varietate de compuși ce acționează asupra vaselor sanguine, musculaturii netede și leucocitelor (Tabelul 4-2). Unii dintre aceștia sunt eliberați rapid din mastocitele sensibilizate și sunt responsabili pentru reacțiile

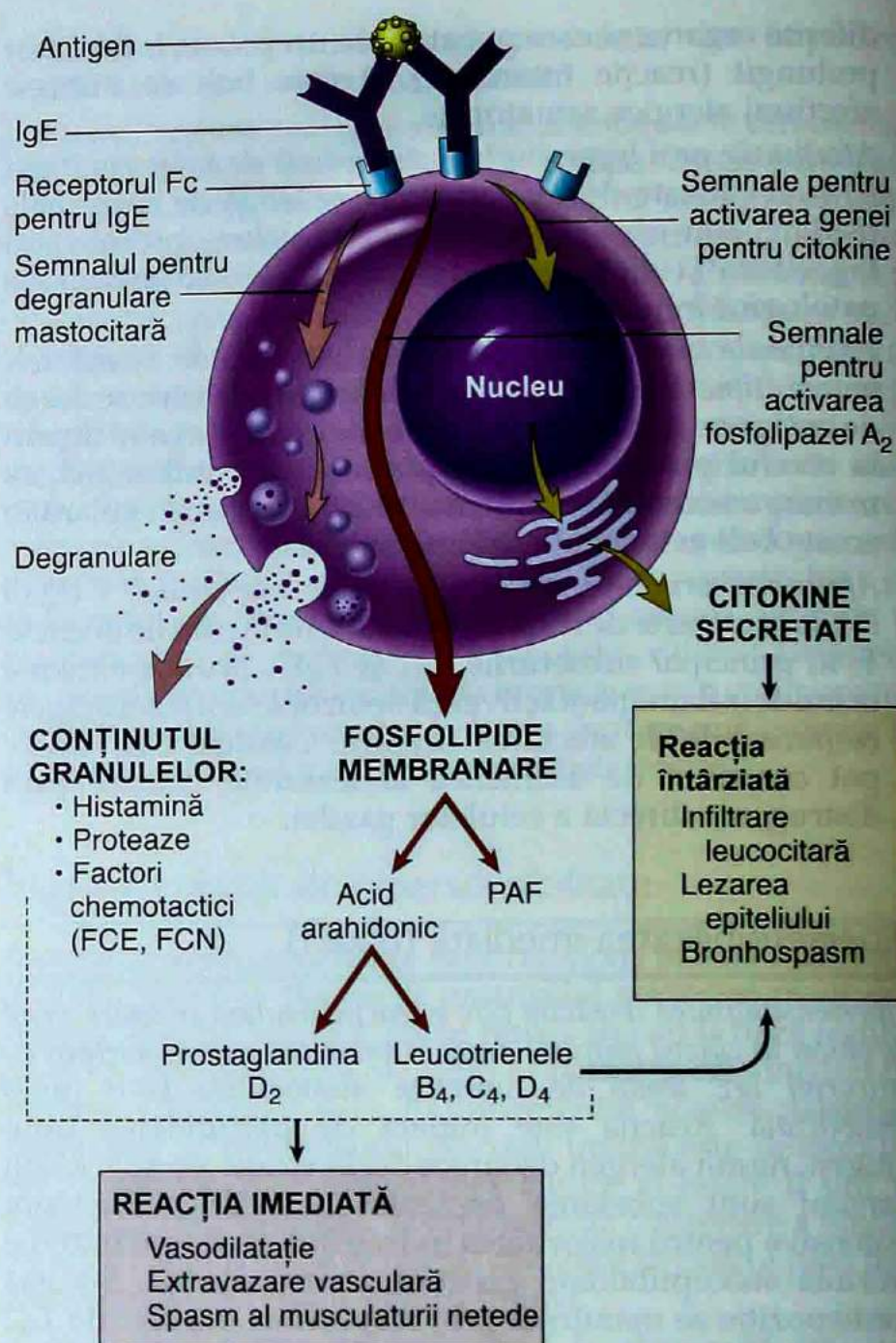


Figura 4-8 Mediatorii mastocitari. După activare, mastocitele eliberează diverse tipuri de mediatori care produc reacții imediate și întârziate. FCE, factorul chemotactic pentru eozinofile; FCN, factorul chemotactic pentru neutrofile (nici unul dintre acestea nu a fost definit din punct de vedere biochimic); PAF, factorul de activare plachetară.

imediate intense asociate unor afecțiuni cum este anafilaxia sistemică. Alții, cum sunt citokinele, sunt responsabili pentru inflamația din reacțiile de fază întârziată.

Deseori, reacția mediata de IgE are două faze bine definite (Fig. 4-9): (1) **răspunsul imediat**, caracterizat prin vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare și spasmul musculaturii netede, de obicei evidente în 5 până la 30 de minute după expunerea la un alergen; acesta cedează în 60 de minute; și (2) **o reacție întârziată**, secundară, ce apare la 2 până la 8 ore după prima și poate dura mai multe zile, fiind de asemenea caracterizată prin inflamație și leziuni tisulare, cum ar fi lezarea celulelor epiteliale mucoase. Celulele inflamatorii dominante în reacțiile de fază întârziată sunt neutrofilele, eozinofilele și limfocitele, în special subșetul T_H2. Neutrofilele sunt recrutate de diferite chemokine; rolurile lor în inflamație au fost descrise în Capitolul 2. Eozinofilele sunt atrase de eotaxină și de alte chemokine eliberate de celulele epiteliale activate de TNF, și au rol efector important în lezarea tisulară din cadrul reacției de fază întârziată. Eozinofilele produc proteina bazică majoră și proteina cationică eozinofilică, care sunt toxice pentru celulele epiteliale, precum și LTC₄ și factorul de activare plachetară, care promovează inflamația. Limfocitele T_H2 produc citokine cu acțiuni multiple, ce au

Tabelul 4-2 Acțiunea mediatorilor mastocitari în hipersensibilitatea de tip imediat (tipul I) - rezumat

Acțiune	Mediatori
Vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare	Histamina PAF Leucotrienele C ₄ , D ₄ , E ₄ Proteaze neutre care activează complementul și kininele Prostaglandina D ₂
Spasmul musculaturii netede	Leucotrienele C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamina Prostaglandine PAF
Infiltrat celular	Citokine (e.g., chemokine, TNF) Leucotriena B ₄ Factorii chemotactici ai eozinofilelor și neutrofilelor (ce nu sunt definiți din punct de vedere biochimic)

PAF, factorul de activare plachetară; TNF, factorul de necroză tumorală

fost descrise anterior. Aceste leucocite recrutate pot amplifica și susține răspunsul inflamator chiar și în absența unei expuneri continue la un alergen. În plus, leucocitele inflamatorii determină majoritatea leziunilor celulelor epiteliale în hipersensibilitatea de tip imediat. Deoarece inflamația este o componentă majoră a multor boli alergice, cum sunt astmul bronșic și dermatita atopică, tratamentul se realizează de obicei cu medicamente antiinflamatorii, cum sunt corticosteroizii.

Manifestări clinice și patologice

O reacție de hipersensibilitate imediată poate apărea ca o afecțiune sistemică sau ca un fenomen local. Natura ei este deseori determinată de calea de contact cu antigenul. Expunerea pe cale generală la antigene proteice (e.g. veninul de albine) sau la medicamente (e.g. penicilina) poate determina anafilaxie sistemică. În câteva minute de la contactul cu antigenul, la o gazdă sensibilizată apar prurit, urticarie (papule urticariene) și eritem cutanat,

urmate în scurt timp de insuficiență respiratorie marcată cauzată de bronhoconstricția pulmonară și accentuată de hipersecreția de mucus. Tabloul clinic poate fi agravat de edemul laringian prin obstrucția căilor aeriene superioare. În plus, musculatura întregului tract gastrointestinal poate fi afectată, cu apariția de vărsături, crampe abdominale și diaree. În absența intervenției imediate, se produce vasodilatație sistemică cu scăderea presiunii arteriale (șocul anafilactic), iar starea pacientului poate evolua către colaps circulator și moarte în câteva minute.

Reacțiile locale apar de obicei atunci când expunerea la antigen este localizată, de exemplu la nivelul tegumentului (expunere prin contact, ce produce urticarie), tractului gastrointestinal (expunere prin ingestie, ce determină diaree), sau plămânului (expunere prin inhalare, urmată de bronhoconstricție). Exemple de reacții alergice localizate sunt formele obișnuite de alergii alimentare și alergii cutanate, coriza alergică și anumite tipuri de astm. Totuși, trebuie reținut că ingestia sau inhalarea de alergeni poate declanșa și reacții sistemice.

Susceptibilitatea pentru reacții localizate de tipul I are o componentă genetică importantă, iar termenul *atopie* este utilizat pentru a desemna predispoziția familială la astfel de manifestări. Pacienții care suferă de alergie nazobronșică (incluzând coriza alergică și unele forme de astm) au adesea istoric familial de astfel de boli. Genele implicate în susceptibilitatea la astm și alte afecțiuni atopice le includ pe cele care codifică moleculele HLA (ceea ce determină un răspuns imun la anumiți alergeni), citokinele (care controlează răspunsurile T_H2), o componentă a FcεRI, și ADAM33, o metaloproteinază implicată în remodelarea tisulară a căilor aeriene.

Reacțiile hipersensibilității de tip imediat nu produc în mod exclusiv disconfort și boală. Răspunsul imun dependent de celulele T_H2 și IgE – în special reacția inflamatorie târzie – joacă un rol important în combaterea infecțiilor parazitare. Anticorpii IgE sunt sintetizați ca răspuns la multe infecții helmintice, când se leagă de acești paraziți, care sunt distruși ulterior de către eozinofile și mastocite. Mastocitele sunt implicate și în apărarea împotriva infecțiilor bacteriene. Mastocitele au rol și în

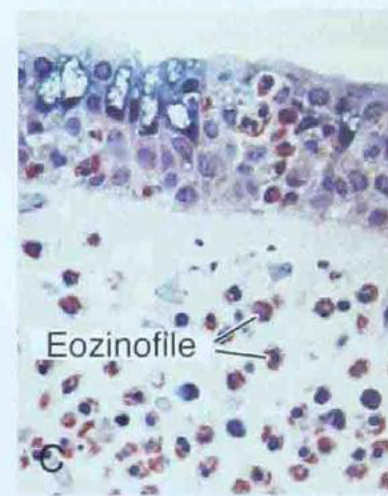
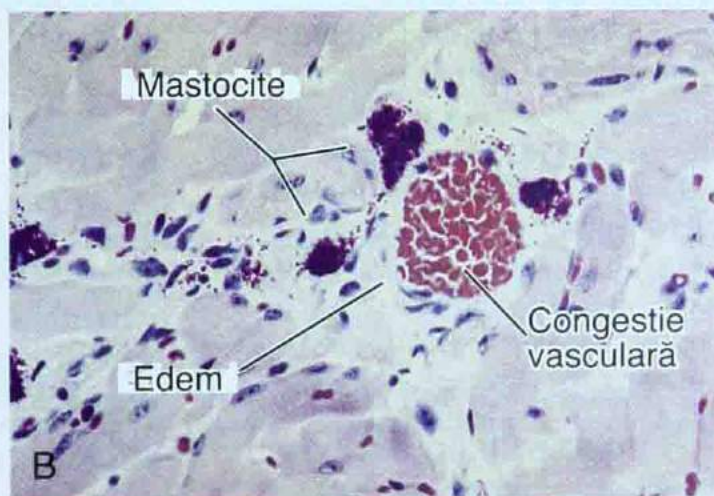
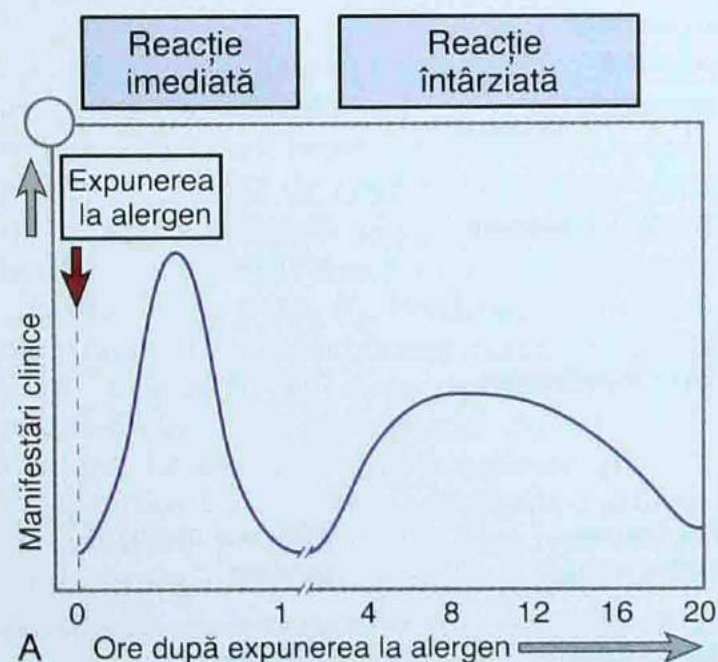


Figura 4-9 Hipersensibilitatea de tip imediat. **A**, Cinetica reacțiilor imediate și întârziate. Reacția imediată vasculară și a musculaturii netede apare în câteva minute după expunerea la alergen (la o persoană sensibilizată anterior), iar reacția întârziată apare în 2 până la 24 ore mai târziu. **B-C**, Morfologie: Reacția imediată (**B**) se caracterizează prin vasodilatație, congestie și edem, iar reacția tardivă (**C**) printr-un infiltrat inflamator bogat în eozinofile, neutrofile și limfocite T.

(B și C, prin amabilitatea Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

protecția împotriva unor tipuri de veninuri de șarpe, prin eliberarea din granule a unor proteaze care degradează toxinele. Motivul pentru care aceste răspunsuri benefice sunt activate inadecvat de antigene din mediu de altfel inofensive, dând naștere alergiilor, rămâne necunoscut.

REZUMAT

Hipersensibilitatea imediată (tipul I)

- Denumită și reacție alergică, sau alergie
- Determinată de antigene din mediu (alergene) care stimulează răspunsuri intense T_H2 și producția de IgE la indivizi cu susceptibilitate genetică
- IgE acoperă mastocitele prin legare de receptori $Fc\epsilon$; reexpunerea la alergen duce la cuplarea IgE cu $Fc\epsilon R1$, activarea mastocitelor și eliberarea de mediatori.
- Mediatorii principali sunt histamina, proteazele și alte substanțe conținute în granule; prostaglandinele și leucotrienele; și citokinele.
- Mediatorii determină atât reacție imediată la nivel vascular și al musculaturii netede, cât și reacție întârziată (inflamație).
- Manifestările clinice pot fi locale sau sistemice, și variază de la rinită ușoară până la anafilaxie fatală.

Afecțiunile mediate prin anticorpi (hipersensibilitatea tip II)

Afecțiunile prin hipersensibilitate mediată de anticorpi (tipul II) sunt cauzate de anticorpi îndreptați împotriva antigenelor țintă de pe suprafața celulelor sau a altor componente tisulare. Antigenele pot fi molecule normale intrinseci ale membranelor celulare sau din matricea extracelulară, sau pot fi substanțe exogene adsorbite (e.g. un metabolit al unui medicament). Anomaliile mediate de anticorpi sunt cauza primară a multor afecțiuni ale omului; în Tabelul 4-3 sunt enumerate mai multe exemple. În toate aceste boli, lezarea sau disfuncția tisulară sunt urmarea mai multor mecanisme.

Mecanismele afecțiunilor mediate prin anticorpi

Anticorpii determină apariția bolilor prin legarea de celule care astfel devin ținta fagocitozei, prin activarea sistemului complementului, și prin interferența cu funcțiile celulare normale (Fig. 4-10). În mod tipic sunt implicați anticorpii care au afinitate înaltă și sunt capabili să activeze complementul și să lege receptori Fc ai fagocitelor.

- *Opsonizarea și fagocitoza.* Atunci când celulele circulante, cum sunt eritrocitele sau trombocitele, sunt acoperite (opsonizate) cu autoanticorpi, cu sau fără proteine ale complementului, ele devin ținte pentru a fi fagocitate de către neutrofile și macrofage (Fig. 4-10, A). Aceste fagocite exprimă receptori pentru porțiunile Fc ale anticorpilor IgG și pentru produșii de scindare ai proteinei C3 a complementului, și folosesc acești receptori pentru a se lega și a ingera particulele

Tabelul 4-3 Exemple de afecțiuni mediate prin anticorpi (hipersensibilitate tip II)

Afecțiune	Antigen țintă	Mecanismul bolii	Manifestări clinico-patologice
Anemia hemolitică autoimună	Proteinele membranei eritrocitare (antigene de grup sanguin Rh, antigenul I)	Opsonizarea și fagocitoza eritrocitelor	Hemoliză, anemie
Purpura trombocitopenică autoimună	Proteinele membranei trombocitare (integrina $GpIIb/IIIa$)	Opsonizarea și fagocitoza trombocitelor	Hemoragie
Pemfigusul vulgar	Proteinele joncțiunilor intercelulare ale celulelor epidermice (desmogleina epidermică)	Activarea mediată prin anticorpi a proteazelor, dezintegrarea adeziunilor intercelulare	Vezicule cutanate (bule)
Vasculita produsă de ANCA	Proteinele din granulele neutrofilelor, eliberate probabil din neutrofilele activate	Degranularea neutrofilelor și inflamație	Vasculită
Sindromul Goodpasture	Proteinele de natură non-colagenică (NCI) din membranele bazale ale glomerulilor renali și ale alveolelor pulmonare	Inflamația mediată de complement și receptorul Fc	Nefrită, hemoragie pulmonară
Febra reumatismală acută	Antigenul peretelui celular al streptococului; anticorpul reacționează încrucișat cu antigenul miocardic	Inflamație, activarea macrofagelor	Miocardită
Miastenia gravis	Receptorul pentru acetilcolină	Anticorpul inhibă legarea acetilcolinei, scăzând numărul receptorilor	Slăbiciune musculară, paralizie
Boala Graves (hipertiroidismul)	Receptorul pentru TSH	Stimularea mediată de anticorpi a receptorilor pentru TSH	Hipertiroidism
Diabetul insulino-rezistent	Receptorul pentru insulină	Anticorpul inhibă legarea insulinei	Hiperglicemie, cetoacidoză
Anemia pernicioasă	Factorul intrinsec al celulelor parietale gastrice	Neutralizarea factorului intrinsec, scăderea absorbției vitaminei B_{12}	Mielopoieză anormală, anemie

ANCA (engl. antineutrophil cytoplasmic antibodies), anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor; TSH, (engl. thyroid-stimulating hormone), hormonul stimulator tiroidian

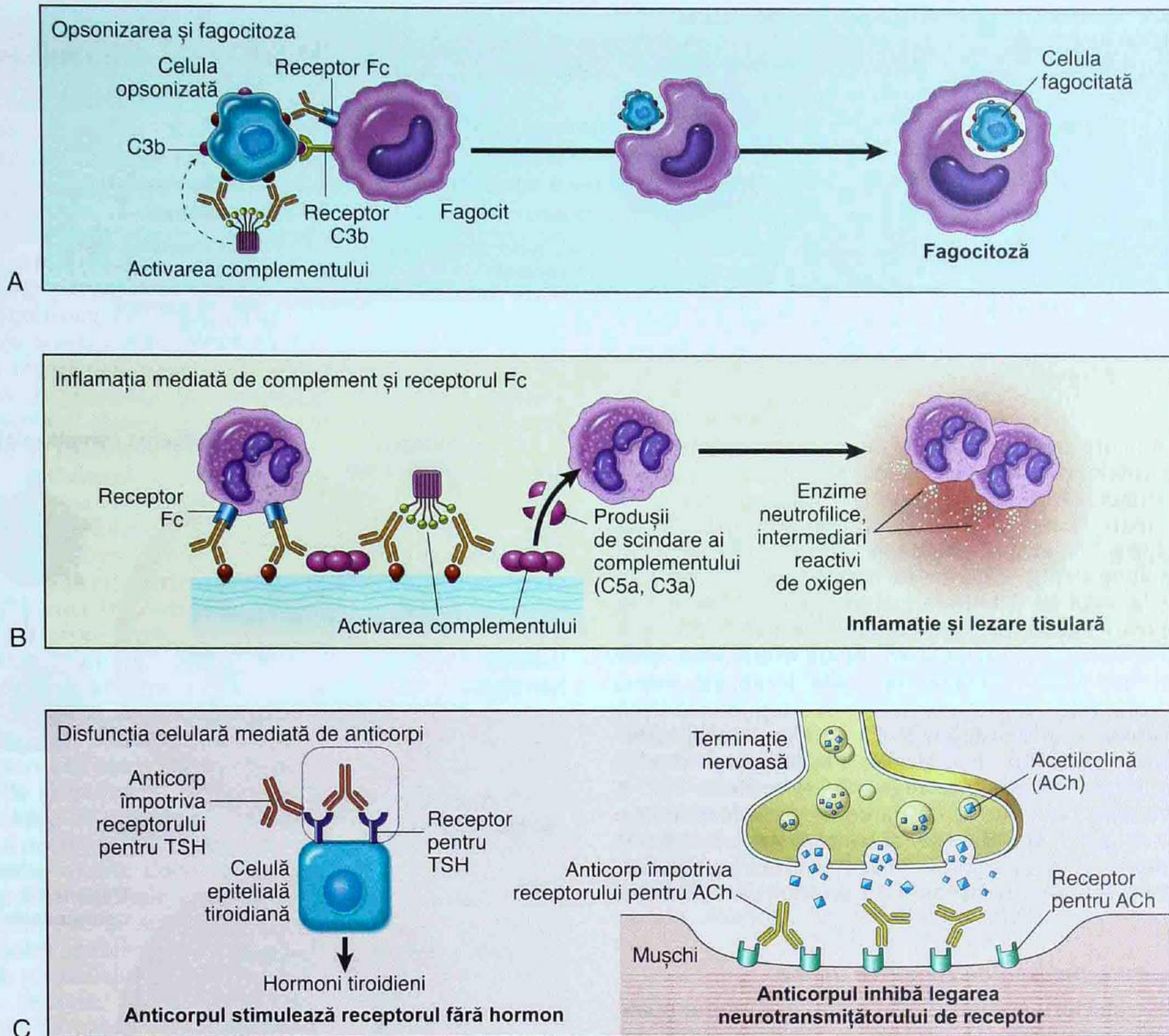


Figura 4-10 Mecanismele leziunilor mediate prin anticorpi. **A**, Opsonizarea celulelor de către anticorpi și componentele complementului, și ingestia lor de către fagocite. **B**, Inflamația indusă de legarea anticorpilor de receptorii Fc ai leucocitelor și de către produșii de scindare ai complementului. **C**, Anticorpul împotriva receptorului produce disfuncția receptorilor. În aceste exemple, anticorpul împotriva receptorului hormonului tireostimulant (TSH) activează celulele tiroidiene în boala Graves, iar anticorpul împotriva receptorului pentru acetilcolină (ACh) afectează transmiterea neuromusculară în miastenia gravis.

opsonizate. Celulele opsonizate sunt de obicei eliminate în splină, acesta fiind motivul pentru care splenectomia este un tratament benefic în trombocitopenia autoimună și în unele forme de anemie hemolitică autoimună.

- **Inflamația.** Anticorpul legați de antigenele celulare sau tisulare activează sistemul complementului pe calea „clasică” (Fig. 4-10, B). Produșii rezultați din activarea complementului îndeplinesc mai multe funcții (vezi Fig. 2-18, Capitolul 2), una dintre ele fiind recrutarea neutrofilelor și monocitelor, cu apariția inflamației tisulare. Leucocitele pot fi activate și prin implicarea receptorilor Fc, care recunosc anticorpul legați. Mecanismul producerii leziunii este exemplificat prin sindromul Goodpasture și pemfigusul vulgar.
- **Disfuncția celulară mediată prin anticorpi.** În unele cazuri, anticorpul îndreptați împotriva receptorilor de la suprafața celulelor produc disfuncție celulară dar fără leziuni celulare sau inflamație (Fig. 4-10, C). În miastenia gravis, anticorpul împotriva receptorilor pentru acetilcolină din plăcile terminale motorii ale mușchilor scheletici inhibă transmiterea neuromusculară, ceea ce

duce la slăbiciune musculară. De asemenea, anticorpul pot stimula în exces răspunsurile celulare. De exemplu, în boala Graves, anticorpul împotriva receptorului pentru hormonul stimulator tiroidian (TSH) stimulează secreția de hormoni tiroidieni din celulele epiteliale tiroidiene, cu apariția hipertiroidismului. Anticorpul împotriva hormonilor și a altor proteine esențiale pot neutraliza și bloca acțiunile acestor molecule, determinând alterări funcționale.

Bolile cu complexe imune (hipersensibilitatea tip III)

Complexele (imune) antigen-anticorp ce se formează în circulație se pot depune la nivelul vaselor sanguine, ceea ce duce la activarea complementului și inflamație acută. Antigenele din aceste complexe pot fi exogene, cum sunt proteinele microbiene, sau endogene, ca nucleoproteinele. Simpla formare a complexelor imune nu echivalează unei boli prin hipersensibilitate; niveluri mici de complexe

Tabelul 4-4 Exemple de afecțiuni mediate prin complexe imune

Afecțiune	Antigen implicat	Manifestări clinico-patologice
Lupusul eritematos sistemic	Antigene nucleare	Nefrită, leziuni cutanate, artrită, altele
Glomerulonefrita poststreptococică	Antigen(e) de perete streptococic; poate fi „plantat” în membrana bazală glomerulară	Nefrită
Poliarterita nodoasă	Antigenele virusului hepatitei B în unele cazuri	Vasculită sistemică
Artrita reactivă	Antigene bacteriene (e.g., <i>Yersinia</i>)	Artrită acută
Boala serului	Proteine diverse (e.g., proteine serice străine, cum ar fi globulina antitimocitară cabalină)	Artrită, vasculită, nefrită
Reacția Arthus (experimentală)	Diverse proteine străine	Vasculită cutanată

antigen-anticorp se pot forma și în cadrul răspunsurilor imune normale, dar de obicei sunt fagocitate și distruse. Numai atunci când aceste complexe sunt produse în cantitate mare, persistă și se depun în țesuturi, ele au semnificație patologică. Complexele imune se pot forma în circulație și se depun ulterior în vasele de sânge, sau se formează la locul de pătrundere al antigenului (complexe imune in situ). Afectarea produsă de complexe imune este sistemică atunci când acestea se formează în circulație și se depun în mai multe organe, sau este localizată într-o anumită zonă (e.g. rinichi, articulații, sau tegument) dacă ele se formează și se depozitează într-un loc specific. Mecanismul lezării tisulare este același indiferent de modul de distribuție; totuși, secvența evenimentelor și a circumstanțelor care duc la formarea de complexe imune sistemice și locale sunt diferite, și sunt prezentate separat în continuare. Afecțiunile cauzate de complexe imune sunt unele dintre cele mai frecvente boli imunologice (Tabelul 4-4).

Bolile sistemice mediate de complexe imune

Patogeneza afectării sistemice prin complexe imune poate fi împărțită în trei faze: (1) formarea complexelor antigen-anticorp în circulație și (2) depunerea complexelor imune în diverse țesuturi, inițiind astfel (3) o reacție inflamatorie cu diverse localizări în tot corpul (Fig. 4-11).

Boala serului acută este prototipul unei afecțiuni sistemice prin complexe imune. La om a fost descrisă prima dată atunci când au fost administrate cantități mari de ser străin pentru imunizare pasivă (e.g. la persoanele care au primit ser cabalin ce conținea anticorpi antidifterici); în prezent se întâlnește rar (e.g. la pacienți cărora li se injectează globulină antitimocitară de la iepure sau cal pentru tratamentul anemiei aplastice sau a rejetului de grefă, sau la pacienții tratați pentru mușcătură de șarpe care primesc anticorpi anti-venin obținuți de la animale). Deși boala serului nu mai apare frecvent, studiul patogenezei bolii a clarificat mecanismele bolilor prin complexe imune întâlnite la om. La aproximativ 5 zile după injectarea proteinei străine, sunt produși anticorpi specifici; aceștia reacționează cu antigenul prezent încă în circulație pentru a forma complexe antigen-anticorp. Aceste complexe se depun în vasele sanguine din diverse țesuturi și declanșează o reacție inflamatorie distructivă.

Mai multe variabile determină dacă formarea de complexe imune este urmată de depunerea lor în țesuturi și apariția bolii. Probabil că cel mai important dintre acești factori este dimensiunea complexelor. Cele foarte mari sau cu multe regiuni Fc ale IgG libere (când anticorpii sunt în exces) sunt rapid eliminate din circulație de către macrofagele din splină și ficat, și sunt de obicei inofensive. Complexele cele

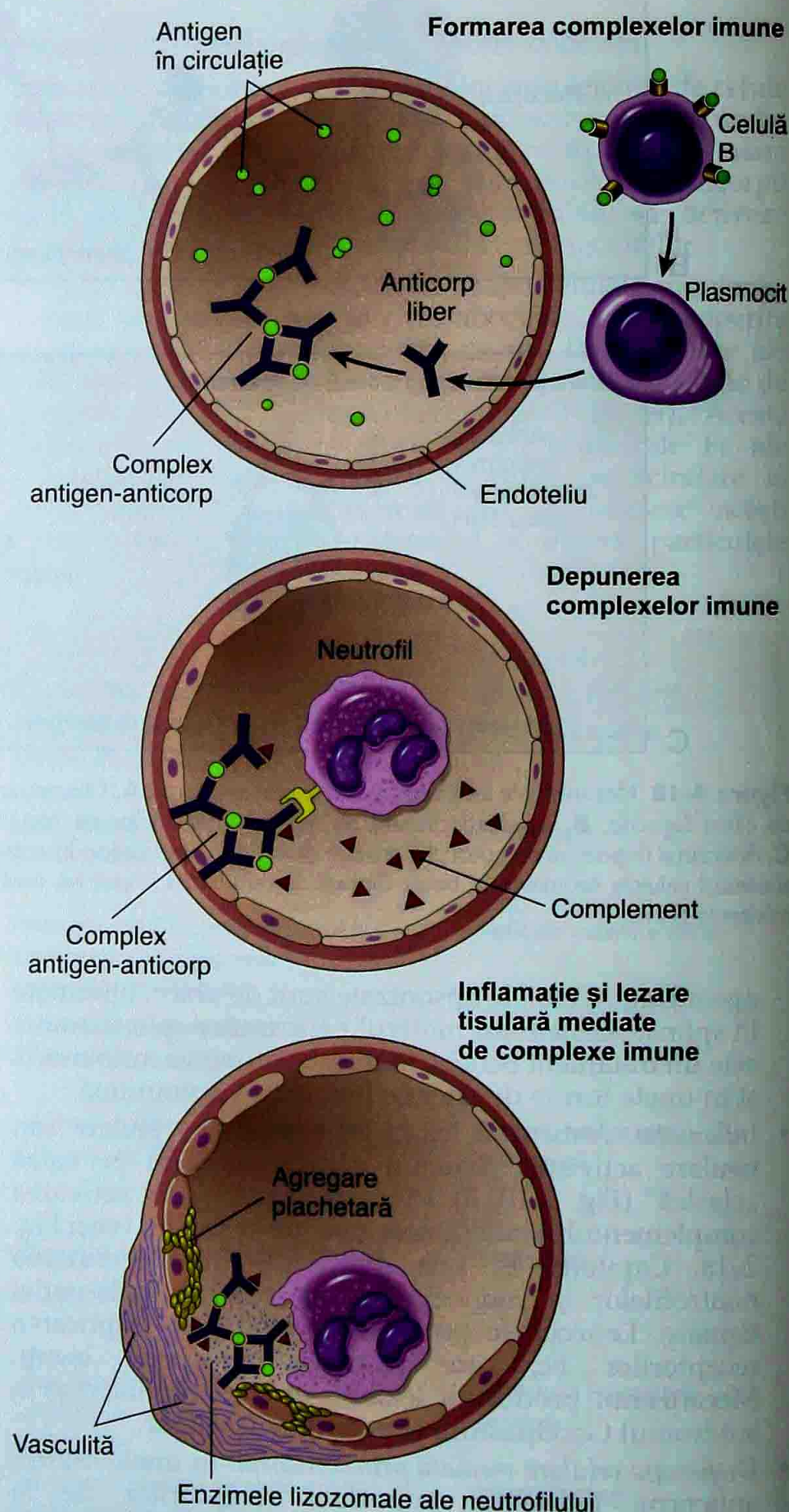


Figura 4-11 Boală cu complexe imune: succesiunea de etape în apariția bolilor sistemice mediate de complexe imune (hipersensibilitate tip III).

mai agresive din punct de vedere patogenic se formează atunci când antigenul este în exces, iar complexe au dimensiuni mici sau intermediare, eliminarea lor de către fagocite este mai redusă, deci implicit persistă mai mult în circulație. În plus, încărcătura complexului, valența antigenului, aviditatea anticorpului și hemodinamica unui anumit pat vascular, toate influențează tendința de a dezvolta boala. Locurile preferate pentru depunerea complexelor sunt rinichii, articulațiile și vasele sanguine mici din multe țesuturi. Depunerile la nivel renal și articular se explică parțial prin presiunile hemodinamice mari asociate cu funcția de filtrare a glomerulului și a sinovialei. Pentru ca aceste complexe să părăsească circulația și să se depună în peretele vasului de sânge sau în afara lui este necesară și creșterea permeabilității vasculare. Aceasta apare probabil atunci când complexe imune se leagă de leucocite și mastocite prin intermediul receptorilor Fc și C3b și stimulează eliberarea de mediatori care cresc permeabilitatea vasculară.

După ce complexe s-au depus în țesut, are loc a treia fază, *reacția inflamatorie*. În această fază (la aproximativ 10 zile de la administrarea antigenului) apar manifestări clinice precum febră, urticarie, artralgie, mărirea ganglionilor limfatici și proteinurie. În funcție de locul unde se depun complexe imune, apar leziuni tisulare specifice. Ansamblul antigen-anticorp activează sistemul complementului, ceea ce determină formarea de fragmente active biologic cum sunt anafilatoxinele (C3a și C5a), care cresc permeabilitatea vasculară și au rol chemotactic pentru neutrofile și monocite (Capitolul 2). Complexele se leagă de asemenea de receptorii Fcγ de pe neutrofile și monocite, activând aceste celule. Încercarea leucocitelor de a fagocita complexe imune duce la secreția unor substanțe pro-inflamatorii adiționale, care includ prostaglandine, peptide vasodilatatoare și substanțe chemotactice, ca și enzime lizozomale capabile să digere membrana bazală, collagenul, elastina, și cartilajul, și specii reactive de oxigen, ce produc leziuni tisulare. Complexele imune pot de asemenea produce agregare plachetară și activarea factorului Hageman; ambele reacții amplifică procesul inflamator și inițiază formarea de microtrombi, care contribuie la leziunea tisulară prin ischemia locală creată (Fig. 4-11). Leziunea patologică rezultată se numește *vasculită* dacă apare în vasele sanguine, *glomerulonefrită*, dacă interesează glomerulii renali, *artrită*, dacă afectează articulațiile, și așa mai departe.

Clasele de anticorpi care induc astfel de leziuni sunt anticorpii ce fixează complementul (adică IgG și IgM) și anticorpii ce se leagă de receptorii Fc ai fagocitelor (IgG). În timpul fazei active a bolii, consumarea complementului poate fi însoțită de scăderea nivelului seric al acestei proteine. Rolul inflamației dependente de complement și receptorul Fc în patogeniza lezării tisulare este susținut de observația că depleția experimentală a nivelurilor de complement seric sau blocarea receptorilor Fc la șoareci reduce semnificativ severitatea leziunilor, același efect având și depleția neutrofilelor.

MORFOLOGIE

Aspectul morfologic al lezării prin complexe imune este dominat de **vasculita necrozantă** acută, microtrombi, și necroza ischemică supraadăugată însoțită de inflamația acută a organelor lezate. Peretele vasului necrozat capătă un aspect șters cu eozinofile numit **necroză fibrinoidă**, cauzată de

depunerea de proteine (vezi Fig. 1-13, Capitolul 1). Complexele imune pot fi vizualizate în țesuturi, de obicei în peretele vascular (exemple de astfel de depozite în țesutul renal în lupus sunt ilustrate în Fig. 4-18, E). În timp, leziunile au tendință la vindecare spontană, în special dacă au apărut ca urmare a unei singure expuneri la antigen (e.g., în boala serului acută sau în glomerulonefrita acută poststreptococică) (Capitolul 13). Însă, dacă antigenemia este persistentă, sau dacă expunerea la antigen este repetată, se dezvoltă boala cronică prin complexe imune. Un astfel de exemplu este lupusul eritematos sistemic (LES). Adesea, deși modificările morfologice și alte elemente sugerează ferm o afectare prin complexe imune, antigenele care au declanșat boala nu sunt cunoscute.

Afectarea locală prin complexe imune

Un model pentru afectarea locală prin complexe imune este *reacția Arthus*, în care vasculita acută prin complexe imune determină o zonă de necroză tisulară. Reacția este produsă experimental prin injectarea unui antigen în tegumentul unui animal imunizat anterior (adică, anticorpii pre-formați împotriva antigenului sunt prezenți deja în circulație). Din cauza excesului inițial de anticorpi, complexe imune se formează pe măsură ce antigenul difuzează în peretele vascular; acestea precipită la locul injectiei și declanșează aceeași reacție inflamatorie și are același aspect histologic ca și boala sistemică prin complexe imune. Leziunile Arthus evoluează pe parcursul a câteva ore și ating un maxim la 4 până la 10 ore de la administrarea antigenului, când la locul injectării se dezvoltă edem vizibil cu hemoragie severă, ocazional urmată de ulceratie.

REZUMAT

Patogeneza afecțiunilor produse de anticorpi și de complexe imune

- Anticorpii pot acoperi (opsoniza) celulele, împreună cu proteinele complementului sau fără acestea, și astfel celulele devin ținta fagocitozei pentru macrofage, care exprimă receptori pentru porțiunile Fc ale moleculelor de IgG și pentru proteinele complementului. Rezultatul este eliminarea celulelor opsonizate.
- Anticorpii și complexe imune se pot depune în țesuturi sau în vasele sanguine și produc o reacție inflamatorie acută prin activarea complementului, cu eliberarea produșilor de scindare, sau prin activarea receptorilor Fc ai leucocitelor. Reacția inflamatorie produce lezare tisulară.
- Anticorpii se pot lega de receptorii de pe suprafața celulelor sau de molecule esențiale, și produc alterări funcționale (fie inhibiție fie activare aleatorie) fără lezare celulară.

Hipersensibilitatea mediată de celulele T (tipul IV)

Este cunoscut faptul că mai multe afecțiuni autoimune, ca și reacții patologice la substanțele chimice din mediu și la agenții microbieni persistenți, sunt produse de celulele T (Tabelul 4-5). Îmbunătățirea metodelor pentru detectarea și purificarea

Tabelul 4-5 Afecțiuni mediate celulare*

Afecțiune	Specificitatea celulelor T patogene	Mecanisme principale ale lezării tisulare	Manifestări clinico-patologice
Poliartrita reumatoidă	Colagenul?; proteinele proprii citrinate?	Inflamație mediată de citokinele secretate de T_H17 (și de T_H1 ?); rolul anticorpilor și al complexelor imune?	Artrita cronică însoțită de inflamație, distrugerea cartilajului articular și a osului
Scleroza multiplă	Antigenele proteice din mielină (e.g. proteina bazică a mielinei)	Inflamație mediată de citokinele secretate de T_H1 și T_H17 , distrugerea mielinei de către macrofagele activate	Demielinizarea SNC cu inflamație perivasculară; paralizie, leziuni oculare
Diabetul zaharat tip I	Antigenele celulelor β din insulele pancreatice (insulina, decarboxilaza acidului glutamic, altele)	Inflamație mediată de celulele T, distrugerea celulelor insulare de către LTC	Insulită (inflamația cronică a insulelor pancreatice), distrugerea celulelor β ; diabet
Tiroidita Hashimoto	Tireoglobulina, alte proteine ale tiroidei	Inflamație, distrugere mediată de LTC a celulelor epiteliale tiroidiene	Hipotiroidism
Boala inflamatorie a intestinului	Bacteriile enterice; antigenii proprii?	Inflamație mediată în special de citokinele secretate de T_H17	Inflamație cronică a intestinului, ulceratie, obstrucție
Miocardita autoimună	Proteina lanțului greu al miozinei	Distrugere mediată de LTC a celulelor miocardice; inflamație mediată de citokinele secretate de T_H1	Cardiomiopatie
Sensibilitatea de contact	Diverse substanțe chimice din mediu (e.g. urushiol din iedera otrăvitoare sau toxicodendron)	Inflamație mediată de citokinele secretate de T_H1 (și de T_H17 ?)	Necroză epidermică, inflamație dermică cu eritem cutanat și vezicule

*Exemple de boli mediate de celulele T, întâlnite în patologia umană. În multe cazuri, specificitatea celulelor T și mecanismele lezării tisulare au fost deduse pe baza similarității cu modelele experimentale ale bolii la animale. SNC, sistem nervos central; LTC, limfocit T citotoxic.

celulelor T din circulație și din leziuni a favorizat identificarea și studiul leziunilor tisulare mediate de limfocitele T. Acest grup de boli are importanță clinică majoră deoarece multe dintre terapiile biologice noi, destinate în special afecțiunilor inflamatorii mediate imun au fost create pentru a ținti reacțiile anormale ale celulelor T. Există două tipuri de astfel de reacții capabile să producă afectare tisulară și boală: (1) inflamația mediată de citokine, când citokinele sunt produse în principal de celulele T $CD4+$, și (2) citotoxicitatea celulară directă, mediată de limfocitele T $CD8+$ (Fig. 4-12). În inflamație, exemplificată prin reacția de hipersensibilitate întârziată, celulele T $CD4+$ ale subseturilor T_H1 și T_H17 secretă citokine, care recrutează și activează alte celule, în special macrofage, iar acestea au rolul efector principal în lezarea tisulară. În citotoxicitatea mediată celular, limfocitele T $CD8+$ citotoxice sunt cele care produc lezarea țesuturilor.

Reacții inflamatorii produse de celulele T $CD4+$

Secvența de evenimente în reacțiile inflamatorii mediate de celulele T începe la prima expunere la antigen și este în esență aceeași cu cea din imunitatea mediată celular (Fig. 4-4). Limfocitele T $CD4+$ naive recunosc antigenii peptidici ale proteinelor proprii sau microbiene asociate cu moleculele CMH clasa II de pe suprafața CD (sau a macrofagelor) care au procesat antigenii. Dacă CD produc IL-12, celulele T naive se diferențiază în limfocite efectoare, tipul T_H1 . Citokina IFN- γ , produsă de celulele NK și de celulele T_H1 , promovează în continuare diferențierea T_H1 , ceea ce constituie o ansă puternică de feedback pozitiv. Dacă CPA produc IL-1, IL-6 sau IL-23 în locul IL-12, celulele $CD4+$ se transformă în T_H17 efectoare. La expunerea ulterioară la antigen, celulele efectoare generate anterior sunt recrutate la locul expunerii și sunt activate de antigenul prezentat de către CPA locale. Limfocitele T_H1 secretă IFN- γ , care este cea mai potentă citokină activatoare a macrofagelor. Macrofagele activate au activitate fagocitară și microbicidă crescută. De asemenea, macrofagele activate

exprimă mai multe molecule ale CMH clasa II și costimulatori, ceea ce duce la o creștere a capacității de prezentare a antigenului, iar celulele secretă mai multă IL-12, stimulând astfel mai multe răspunsuri T_H1 . După activarea de către un antigen, celulele efectoare T_H17 secretă IL-17 și câteva alte citokine, care promovează recrutarea neutrofilelor (și a monocitelor) și induc astfel inflamația. Deoarece citokinele produse de celulele T amplifică recrutarea leucocitelor și activarea lor, aceste reacții inflamatorii devin cronice dacă agentul incriminat nu este eliminat, sau dacă nu se realizează întreruperea terapeutică a ciclului. De fapt, inflamația apare ca un răspuns precoce la agenți patogeni și celule moarte (Capitolul 2), dar este mult amplificată și prelungită atunci când sunt implicate limfocitele T.

Reacția de hipersensibilitate de tip întârziat, descrisă în continuare, este un model ilustrativ al inflamației mediate de celulele T și al lezării tisulare. Aceleași reacții se află la baza mai multor boli. *Dermatita de contact* este un exemplu al lezării tisulare produse de inflamația mediată de celulele T. Este cauzată de contactul cu pentadecilcatecol (numit și urushiol, componenta activă din iedera otrăvitoare și toxicodendron, care devine probabil antigenic prin legarea de o proteină a gazdei). La expunerea ulterioară a unei persoane care a mai venit în contact cu aceste plante, celulele T_H1 $CD4+$ se acumulează în derm și migrează către antigenul din epiderm. Aici, ele eliberează citokinele ce distrug cheratinocitele, producând separarea acestora și formarea de vezicule intraepidermice, precum și inflamație manifestată prin dermatită veziculară. S-a considerat că mai multe boli sistemice, cum sunt diabetul zaharat tip I și scleroza multiplă, produse de reacțiile T_H1 și T_H17 împotriva antigenelor proprii, dar și boala Crohn, pot fi cauzate de reacții necontrolate care implică aceleași celule T, dar îndreptate împotriva bacteriilor intestinale. Inflamația mediată de limfocitele T joacă de asemenea un rol în rejetul de transplant, descris ulterior în acest capitol.

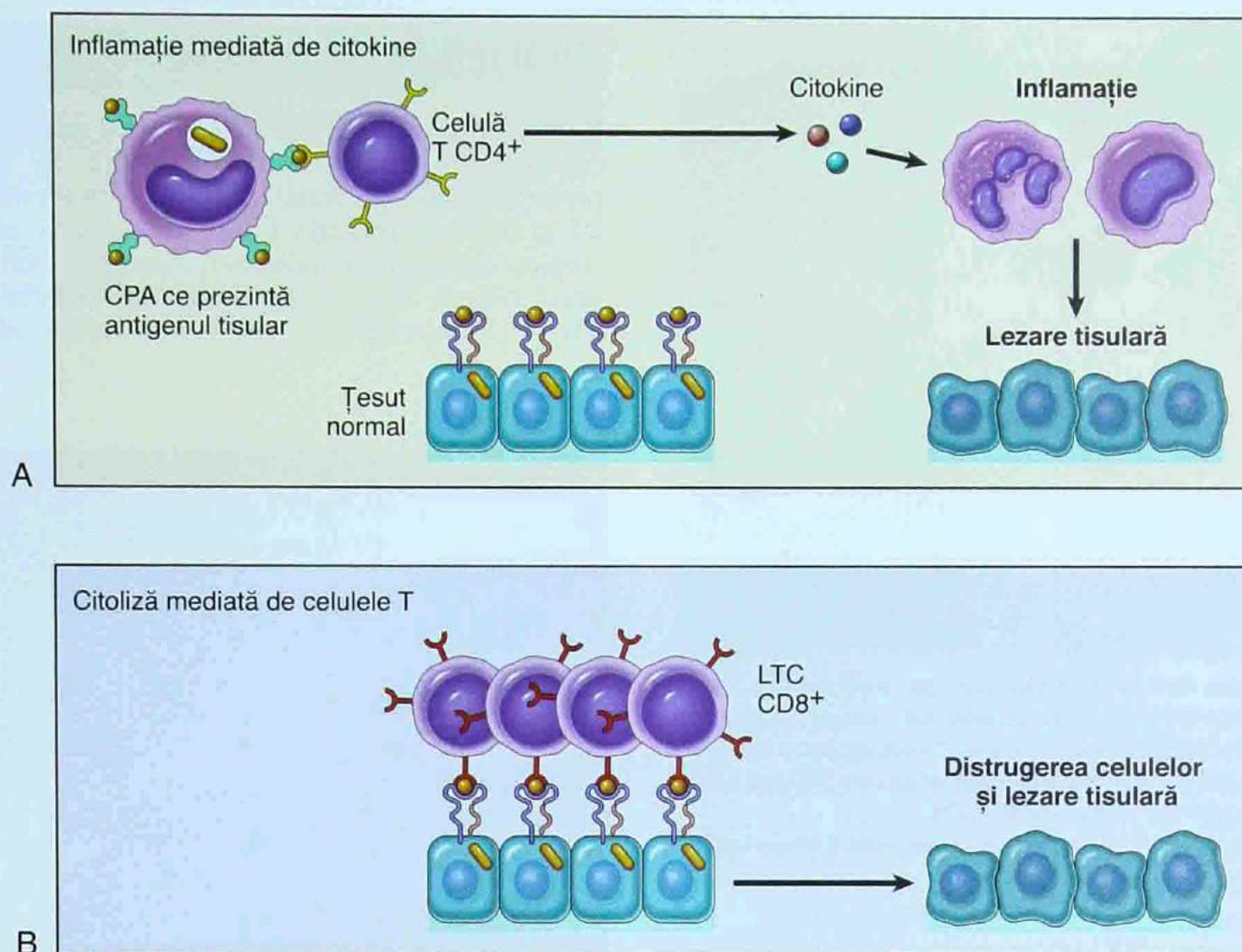


Figura 4-12 Mecanismele reacțiilor de hipersensibilitate mediate de celulele T (tipul IV). **A**, În reacțiile inflamatorii mediate de citokine, celulele T CD4⁺ răspund la antigenele tisulare prin secreția de citokine care stimulează inflamația și activează fagocitele, ducând la lezare tisulară. **B**, În unele boli, LTC CD8⁺ distrug direct celulele din țesuturi. CPA, celule prezentatoare de antigen; LTC, limfocite T citotoxice.

Hipersensibilitatea de tip întârziat

Hipersensibilitatea întârziată este o reacție mediată de celulele T, apărută ca răspuns la un antigen la o persoană sensibilizată anterior (expusă anterior la antigenul respectiv). În contrast cu hipersensibilitatea imediată, cea întârziată apare după un interval de 12 până la 48 de ore, acesta fiind timpul necesar pentru recrutarea celulelor T efectoare la locul expunerii la antigen și activarea lor pentru a secreta citokine. Exemplul clasic de reacție de hipersensibilitate întârziată este reacția la tuberculină produsă de expunerea la un extract proteic al *M. tuberculosis* (tuberculină) la o persoană care a fost expusă anterior la bacilul tuberculos. La 8 până la 12 ore de la injectarea intradermică a tuberculinei, la locul injectării apare o zonă eritematoasă și indurată, ce atinge un vârf (cu diametrul cuprins între 1 și 2 cm) la 24 până la 72 ore, după care se remite treptat. La examenul histologic, reacția de hipersensibilitate întârziată este caracterizată prin acumularea perivasculară („infiltrare”) de celule T helper CD4⁺ și macrofage (Fig. 4-13). Aceste celule secretă local citokine, care duc la creșterea permeabilității microvasculare, urmată de edem dermic și depunere de fibrină; depunerile de fibrină sunt cauza indurației țesutului. Reacțiile de hipersensibilitate întârziată sunt mediate în principal de limfocitele T_H1; contribuția celulelor T_H17 este neclară. Reacția la tuberculină este un test de screening utilizat pentru descoperirea persoanelor care au mai fost expuse la tuberculoză, și prin urmare au celule T cu memorie specifice pentru proteinele micobacteriei. Trebuie reținut că imunosupresia sau distrugerea limfocitelor T CD4⁺ (de exemplu ca urmare a infecției HIV) poate conduce la un răspuns negativ la tuberculină, chiar și în prezența unei infecții severe.

Reacțiile prelungite de hipersensibilitate întârziată împotriva antigenelor microbiene persistente sau a altor stimuli pot produce o afectare morfologică numită *inflamație granulomatoasă*. Infiltratul perivascular inițial cu celule T CD4⁺ este înlocuit progresiv de macrofage pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni. Aceste macrofage prezintă semne de activare, adică devin mari, plate, și eozinofilice, și sunt numite celule epitelioid. Ocazional, celulele epitelioid se unesc sub influența citokinelor (e.g. IFN- γ) și formează celule gigante multinucleate. Un agregat microscopic de celule epitelioid, înconjurat în mod caracteristic la periferie de limfocite, se numește granulom (Fig. 4-14, A). În esență procesul este o formă cronică de inflamație mediată de celulele T_H1 și de activare a macrofagelor (Fig. 4-14, B). Granuloamele mai vechi dezvoltă o bordură periferică de fibroblaste și țesut conjunctiv. Recunoașterea unui granulom are importanță diagnostică din cauza numărului mic de afecțiuni în care apare (Capitolul 2).

Citotoxicitatea mediată de celulele T

În această formă de lezare tisulară mediată de celulele T, LTC CD8⁺ distrug celulele țintă purtătoare de antigen. După cum s-a discutat anterior, moleculele CMH clasa I se leagă de antigenele peptidice intracelulare și le prezintă limfocitelor T CD8⁺, ceea ce stimulează diferențierea acestor celule în celule efectoare numite LTC. Acestea joacă un rol esențial în rezistența la infecții virale și unele tumori. Mecanismul principal al citolizei produse de LTC depinde de sistemul perforină-granzimă. Aceste substanțe sunt stocate în granulele LTC și sunt rapid eliberate atunci când LTC își întâlnesc țintele (celule care poartă peptidele legate

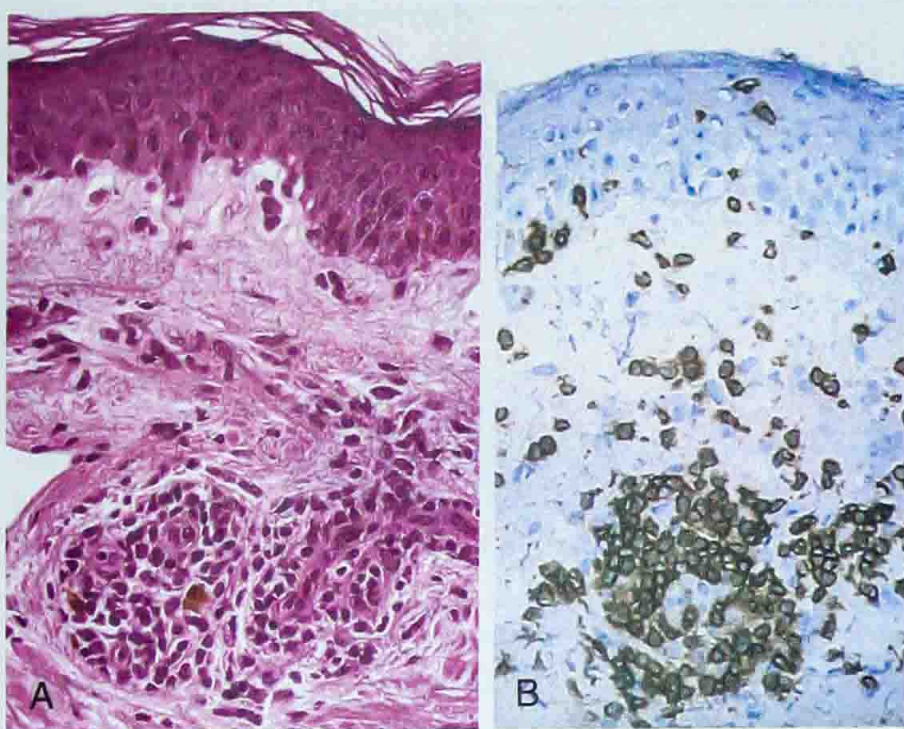


Figura 4-13 Reacția de hipersensibilitate tip întârziat la nivelul tegumentului. **A**, Acumularea perivasculară de celule inflamatorii mononucleare (limfocite și macrofage), cu edem dermic asociat și depunere de fibrină. **B**, Colorația cu imunoperoxidază arată un infiltrat celular perivascular marcat pozitiv cu anticorpi anti-CD4.

(Prin amabilitatea Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon).

de CMH clasa I). Perforina se atașează de membrana plasmatică a celulelor țintă și facilitează pătrunderea granzimelor, care sunt proteaze ce clivează specific și activează caspazele celulare. Aceste enzime induc moartea prin apoptoză a celulelor țintă (Capitolul 1). LTC joacă un rol important în rejetul transplantului de organe solide și pot contribui la multe afecțiuni imunologice, cum este diabetul tip 1 (în care celulele β pancreatice producătoare de insulină sunt distruse de o reacție autoimună a celulelor T). Limfocitele T CD8⁺ pot secreta de asemenea IFN- γ și pot contribui la inflamația mediata de citokine, dar mai puțin decât celulele CD4⁺.

REZUMAT

Mecanismele reacțiilor de hipersensibilitate mediate de celulele T

- Inflamația mediata de citokine: celulele T CD4⁺ sunt activate de expunerea la un antigen proteic și se diferențiază în limfocite efectoare T_H1 și T_H17. Expunerea ulterioară la antigen determină secreția de citokine. IFN- γ activează macrofagele care eliberează substanțe ce produc lezare tisulară și favorizează fibroza, iar IL-17 și alte citokine recrutează leucocite, favorizând inflamația.
- Citotoxicitatea mediata de celulele T: LTC CD8⁺ specifice pentru un anumit antigen recunosc celulele care îl exprimă și le distrug. Celulele T CD8⁺ secretă de asemenea IFN- γ .

Cunoscând bazele mecanismelor reacțiilor imune patologice, în continuare sunt prezentate două categorii de reacții cu importanță clinică: autoimunitatea și rejetul de transplant.

BOLILE AUTOIMUNE

Reacțiile imune la antigenle proprii (autoimunitatea) sunt cauza a numeroase boli ale omului. Se estimează că în prezent afecțiunile autoimune au o incidență cuprinsă între 2% și 5% în populația țărilor dezvoltate, aflată se pare în creștere. În unele boli dovezile că aceste boli sunt rezultatul unor reacții autoimune sunt mai concludente decât în altele. De exemplu, în multe din aceste afecțiuni au fost

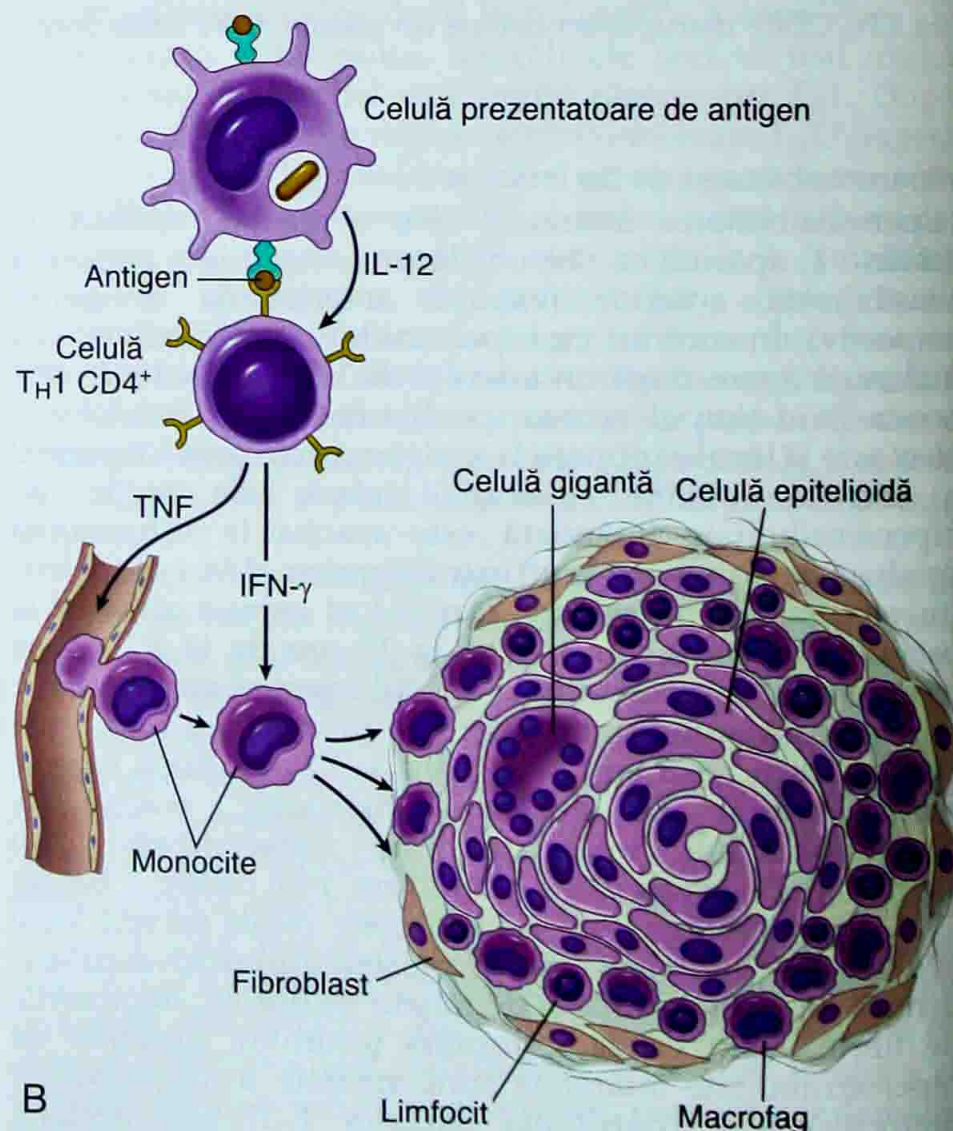
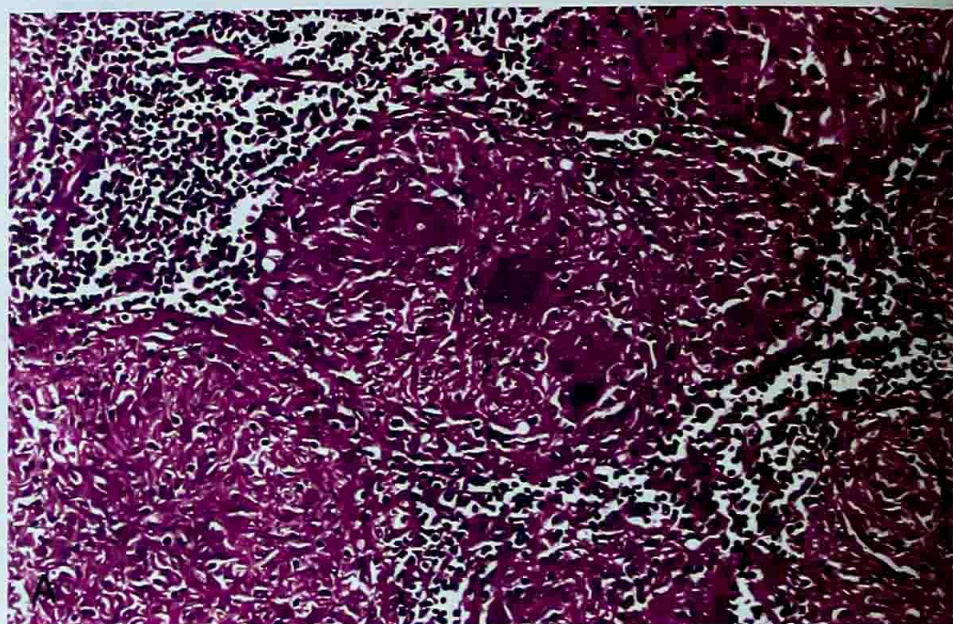


Figura 4-14 Inflamație granulomatoasă. **A**, O secțiune a unui ganglion limfatic ce prezintă mai multe granuloame, fiecare constituit dintr-un agregat de celule epitelioid înconjurat de limfocite. Granulomul din centru conține mai multe celule gigante multinucleate. **B**, Evenimentele care duc la formarea granuloamelor în reacțiile de hipersensibilitate tip IV. Se observă rolul jucat de citokinele secretate de celula T.

(A, prin amabilitatea Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Tabelul 4-6 Boli autoimune

Cu specificitate de organ	Sistemic
Afecțiuni mediate de anticorpi	
Anemia hemolitică autoimună	Lupusul eritematos sistemic
Trombocitopenia autoimună	
Gastrita atrofică autoimună asociată cu anemia pernicioasă	
Miastenia gravis	
Boala Graves	
Sindromul Goodpasture	
Afecțiuni mediate de limfocitele T*	
Diabetul zaharat tip I	Artrita reumatoidă
Scleroza multiplă	Scleroza sistemică (sclerodermia)
Tiroidita Hashimoto	Sindromul Sjögren
Boala Crohn	
Afecțiuni considerate cu origine autoimună†	
Ciroza biliară primitivă	Poliarterita nodoasă
Hepatita autoimună (cronică activă)	Miopatiile inflamatorii

*În aceste boli a fost demonstrat rolul celulelor T, dar în lezarea tisulară pot fi implicați și anticorpii.

†Pentru aceste boli se suspectează o etiologie autoimună, dar aceasta nu este susținută prin dovezi.

identificați mai mulți autoanticorpi cu afinitate înaltă, iar în unele cazuri se știe că aceștia produc anomalii patologice (Tabelul 4-6). În mod similar, odată cu progresele tehnologice s-a descoperit că în unele boli există o activare patogenă a celulelor T reactive împotriva structurilor proprii. În plus, modelele experimentale au adus dovezi suplimentare care susțin etiologia autoimună. Cu toate acestea, trebuie menționat că în cazul multor afecțiuni clasificate în mod tradițional ca fiind autoimune, această etiologie este bănuită, dar nu dovedită.

Bolile presupuse autoimune variază de la afecțiuni caracterizate prin răspunsuri imune specifice îndreptate împotriva unui organ sau unui tip celular țintă, ce determină leziune tisulară localizată, până la boli multisistemice caracterizate prin leziuni ale mai multor organe și asociate cu autoanticorpi multipli sau reacții mediate de celulele T împotriva mai multor antigene proprii. În multe dintre bolile sistemice cauzate de complexe imune și autoanticorpi, leziunile afectează în principal țesutul conjunctiv și vasele sanguine ale organelor implicate. De aceea, aceste afecțiuni sunt denumite „boli vasculare de colagen” sau „boli ale țesutului conjunctiv”, chiar dacă reacțiile imunologice nu sunt îndreptate direct împotriva constituenților țesutului conjunctiv sau a vaselor de sânge.

În mod normal, indivizii sunt toleranți (nu răspund) la antigenele proprii (self), iar autoimunitatea apare atunci când această toleranță dispăre. De aceea, pentru a înțelege patogenеза autoimunității, trebuie cunoscute mecanismele toleranței imunologice normale.

Toleranța imunologică

Toleranța imunologică reprezintă lipsa de răspuns la un antigen care este indusă de expunerea limfocitelor specifice la acel antigen. Toleranța la self se referă la absența unei reacții imune la propriile antigene tisulare. Miliarde de receptori antigenici

diferiți sunt generați aleator în timpul procesului de maturare a limfocitelor T și B, iar în această perioadă sunt produși receptori care pot recunoaște propriile antigene. Deoarece aceste antigene nu pot fi ascunse de sistemul imunitar, trebuie să existe mijloace pentru eliminarea sau controlul limfocitelor sensibilizate la structurile proprii. Există mai multe mecanisme care funcționează în asociere pentru a controla reactivitatea la self și pentru a preveni reacțiile imune împotriva antigenelor proprii ale corpului. Aceste mecanisme sunt împărțite în două grupe: toleranța centrală și toleranța periferică (Fig. 4-15).

Toleranța centrală. Mecanismul principal al toleranței centrale este distrugerea indusă de antigen (moartea) celulelor T și B reactive la structurile proprii în timpul procesului de maturare în organele limfoide centrale (generatoare) (adică, în timus pentru limfocitele T, și în măduva osoasă pentru limfocitele B). În timus, multe antigene proteice proprii (self, autologe) sunt procesate și prezentate de CPA din timus în asociere cu CMH proprii. Orice celulă T imatură care întâlnește un astfel de antigen propriu suferă apoptoză (un proces numit deleție, sau selecție negativă), iar printre limfocitele T care își definitivează maturarea nu există celule reactive la self (Fig. 4-15). Identificarea factorilor de transcripție ce induc expresia antigenelor tisulare periferice din timus a fost o descoperire captivantă, iar timusul a devenit o oglindă imunologică a selfului. Dintre acești factori, un exemplu este reglatorul autoimun (AIRE); mutațiile genei care codifică AIRE determină sindromul poliendocrin autoimun, în care celulele T specifice pentru mai multe antigene proprii eludează procesul de deleție (probabil deoarece aceste antigene proprii nu sunt exprimate în timus) și atacă țesuturile care exprimă antigenele self. Unele celule T care întâlnesc antigenele proprii la nivelul timusului nu sunt distruse, ci se diferențiază în limfocite T reglatorii, după cum se va discuta mai târziu.

Celulele B imature din măduva osoasă ce recunosc antigenele proprii cu afinitate înaltă pot suferi de asemenea un proces de apoptoză. Unele limfocite B reactive la self pot să nu fie eliminate, ci parcurg a doua rearanjare a genelor ce codifică receptorii antigenici și apoi exprimă noi receptori care nu mai reacționează la structurile proprii (un proces numit „editare a receptorului”).

Din păcate, procesul de deleție a limfocitelor reactive la self nu este perfect. Multe antigene proprii pot lipsi din timus, astfel încât celulele T care poartă receptori pentru astfel de autoantigene pot ajunge în periferie. Și în cazul sistemului celulelor B există un mecanism similar de „scăpare”, iar limfocitele B care poartă receptori pentru diverse antigene proprii, inclusiv tireoglobulina, colagenul și ADN, pot fi întâlnite la persoanele sănătoase.

Toleranța periferică. Celulele T reactive la self care evită selecția negativă în timus pot produce efecte nocive catastrofice dacă nu sunt distruse sau inactivate. În țesuturile periferice au fost identificate mai multe mecanisme care anihilează aceste celule T potențial autoreactive (Fig. 4-15):

- **Anergia:** Acest termen se referă la inactivarea funcțională (mai degrabă decât distrugerea) a limfocitelor activate de întâlnirea cu antigene în anumite condiții. După cum s-a descris anterior, pentru activarea celulelor T sunt necesare două semnale: recunoașterea antigenului peptidic în asociere cu moleculele CMH proprii de pe CPA, și un ansamblu de semnale costimulatorii secundare (e.g. prin moleculele B7) transmise de CPA. Dacă semnalele costimulatorii secundare nu sunt trimise,

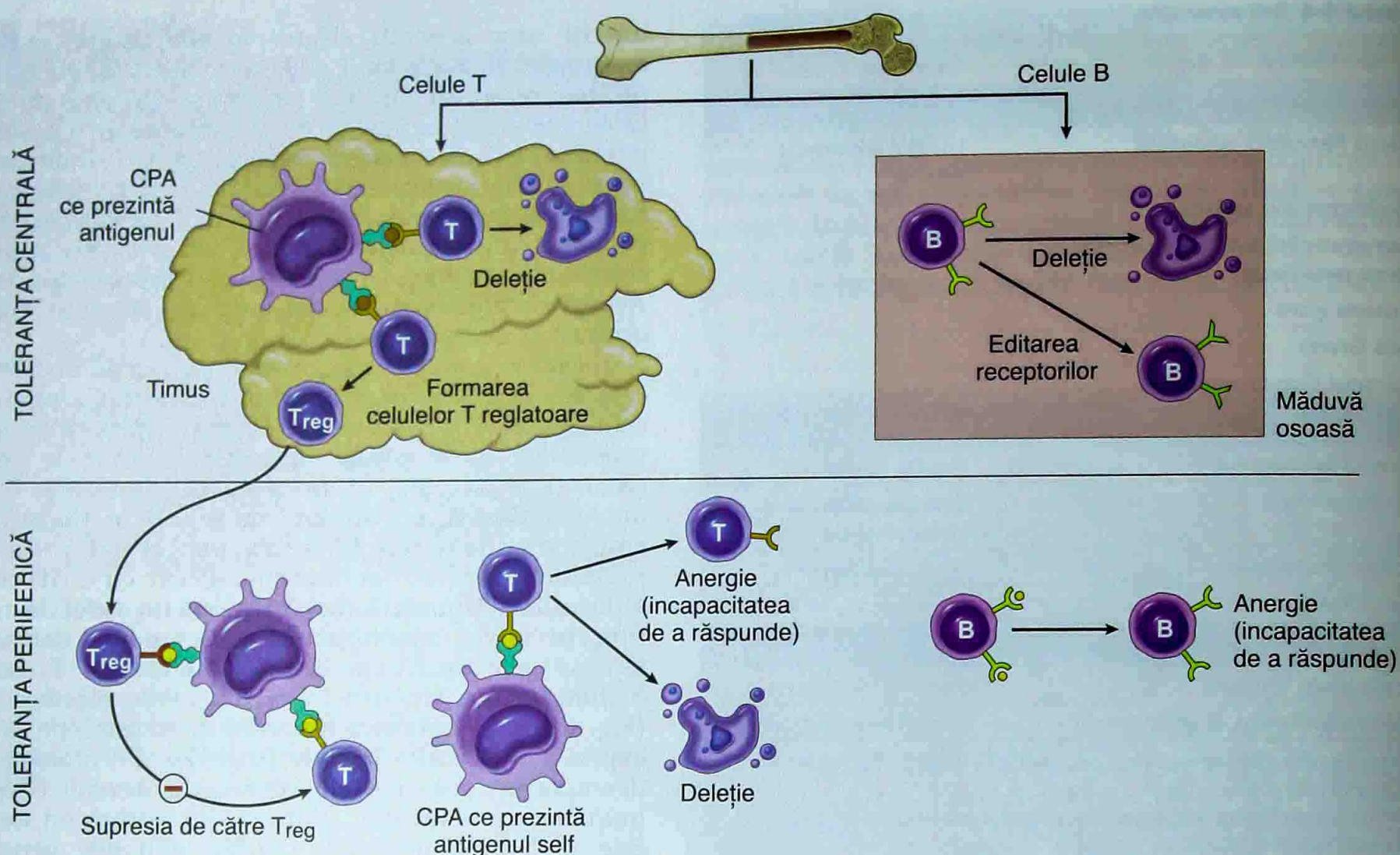


Figura 4-15 Toleranța imunologică la self: mecanismul principal al toleranței centrale și toleranței periferice la self al celulelor T și B.

sau dacă un receptor inhibitor al celulei T (mai degrabă decât un receptor costimulator) este ocupat atunci când celula întâlnește un antigen propriu, celula T devine anergică și nu poate răspunde la antigen (Fig. 4-15). Deoarece moleculele costimulatorii nu sunt exprimate puternic în majoritatea țesuturilor normale, întâlnirea dintre celulele T autoreactive și antigenele proprii din țesuturi poate determina anergie. Limfocitele B pot deveni de asemenea anergice dacă întâlnesc un antigen în absența celulelor T helper specifice.

- **Supresia de către celulele T reglatoare:** Răspunsurile limfocitelor T la antigenele proprii pot fi suprimate activ de către celulele T reglatoare. Cele mai bine definite populații de celule T reglatoare exprimă CD 25, unul dintre lanțurile receptorului pentru IL-2, și necesită IL-2 pentru generarea și supraviețuirea lor. Aceste celule exprimă de asemenea un factor de transcripție unic numit FoxP3. Această proteină este necesară pentru dezvoltarea celulelor reglatoare, iar mutațiile genei *FOXP3* sunt responsabile pentru boala autoimună sistemică numită IPEX (anomalii imunitare, poliendocrinopatie, enteropatie, sindromul X-linkat), care se asociază cu deficite ale limfocitelor T reglatoare. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica modul în care aceste celule controlează răspunsurile imune, printre care secreția de citokine cu rol imunosupresor (e.g. IL-10, factorul de creștere și transformare β [TGF- β]), care pot atenua o varietate de răspunsuri ale limfocitelor T și bloca prin competiție moleculele B7 de pe CPA.
- **Moartea celulară indusă prin activare:** Un alt mecanism al toleranței periferice este apoptoza limfocitelor mature ca rezultat al recunoașterii antigenelor proprii. Un mecanism al apoptozei implică receptorul morții Fas (un membru al familiei de receptori TNF), care poate fi

ocupat de ligandul său exprimat pe aceeași celulă sau pe celule din vecinătate. Aceeași cale este importantă pentru deleția celulelor B autoreactive prin ligandul Fas exprimat pe limfocitele T. Importanța acestui tip de autotoleranță este ilustrată de descoperirea mutațiilor genei *FAS*, care sunt responsabile pentru o boală autoimună numită sindromul limfoproliferativ autoimun (ALPS), caracterizat prin limfadenopatie și autoanticorpi multipli, inclusiv anti-ADN. Defectele Fas și ale ligandului Fas sunt cauza unei afecțiuni autoimune similare la șoareci. Calea mitocondrială a apoptozei, care nu depinde de receptorii Fas, poate fi implicată la rândul ei în eliminarea limfocitelor reactive la structurile proprii.

Mecanismele autoimunității

Plecând de la prezentarea de mai sus a principalelor mecanisme ale toleranței la self, se naște întrebarea „care este motivul dereglării acestor mecanisme și cum conduc la autoimunitatea patologică”. Din păcate, nu există răspunsuri simple la această întrebare, iar cauzele primare ale majorității bolilor autoimune la om rămân încă necunoscute. După cum s-a menționat anterior, unele mutații pot compromite una dintre căile toleranței la antigenele proprii și determină apariția autoimunității patologice. Studiarea mutațiilor unei singure gene oferă multe informații, care contribuie la stabilirea semnificației biologice a diferitelor căi ale toleranței la self. Afecțiunile produse de astfel de mutații sunt rare, iar majoritatea bolilor autoimune nu pot fi explicate prin defecte ale unei singure gene.

Se crede că *anularea toleranței la self* și dezvoltarea autoimunității apar ca rezultat al unei combinații dintre anumite gene moștenite ale susceptibilității, care influențează toleranța limfocitară, și factorii de mediu, cum sunt infecțiile sau leziunile tisulare, care alterează prezentarea antigenelor proprii (Fig. 4-16).

Factorii genetici în autoimunitate

Există numeroase dovezi că genele susceptibilității joacă un rol important în apariția bolilor autoimune.

- Afecțiunile autoimune au tendință la agregare familială; în plus, există o incidență mai mare a aceleași boli la gemenii monoziți față de cei diziziți.
- Unele boli autoimune se asociază cu un locus HLA, în special cu alelele clase II (HLA-DR, -DQ). Frecvența unei afecțiuni la o persoană cu o alelă HLA particulară, în comparație cu indivizii care nu moștesc acea alelă se numește *risc relativ estimat (odds ratio)* (Tabelul 4-7). Acesta variază de la 3 sau 4 pentru artrita reumatoidă (AR) și HLA-DR4, până la 100 sau mai mult pentru spondilita anchilozantă și HLA-B27. Totuși, modul în care genele CMH influențează dezvoltarea autoimunității este încă neclar, în special deoarece moleculele CMH nu pot diferenția antigenele peptidice proprii de cele străine. De asemenea, trebuie menționat că majoritatea indivizilor cu o alelă CMH cu susceptibilitate nu dezvoltă niciodată boala, și invers, boala poate apărea la indivizii fără gena CMH relevantă. De aceea, expresia unei gene particulare a CMH este doar una dintre variabilele care contribuie la autoimunitate.
- Studiile privind genomul și transmiterea ereditară intrafamilială au descoperit multe polimorfisme genetice care se asociază cu diverse boli autoimune (Tabelul 4-8). Se pare că unele dintre aceste polimorfisme sunt asociate cu mai multe boli, ceea ce sugerează că genele implicate influențează mecanismele generale ale toleranței la self și ale reglării imunologice. Altele sunt specifice pentru o boală și pot influența sensibilitatea unui organ țintă sau exprimarea unor antigene proprii particulare. În încercarea de elucidare a modului în care aceste gene contribuie la autoimunitate au fost propuse multe ipoteze plauzibile (Tabelul 4-8), dar rolul lor propriu-zis în apariția bolilor autoimune nu a fost stabilit.

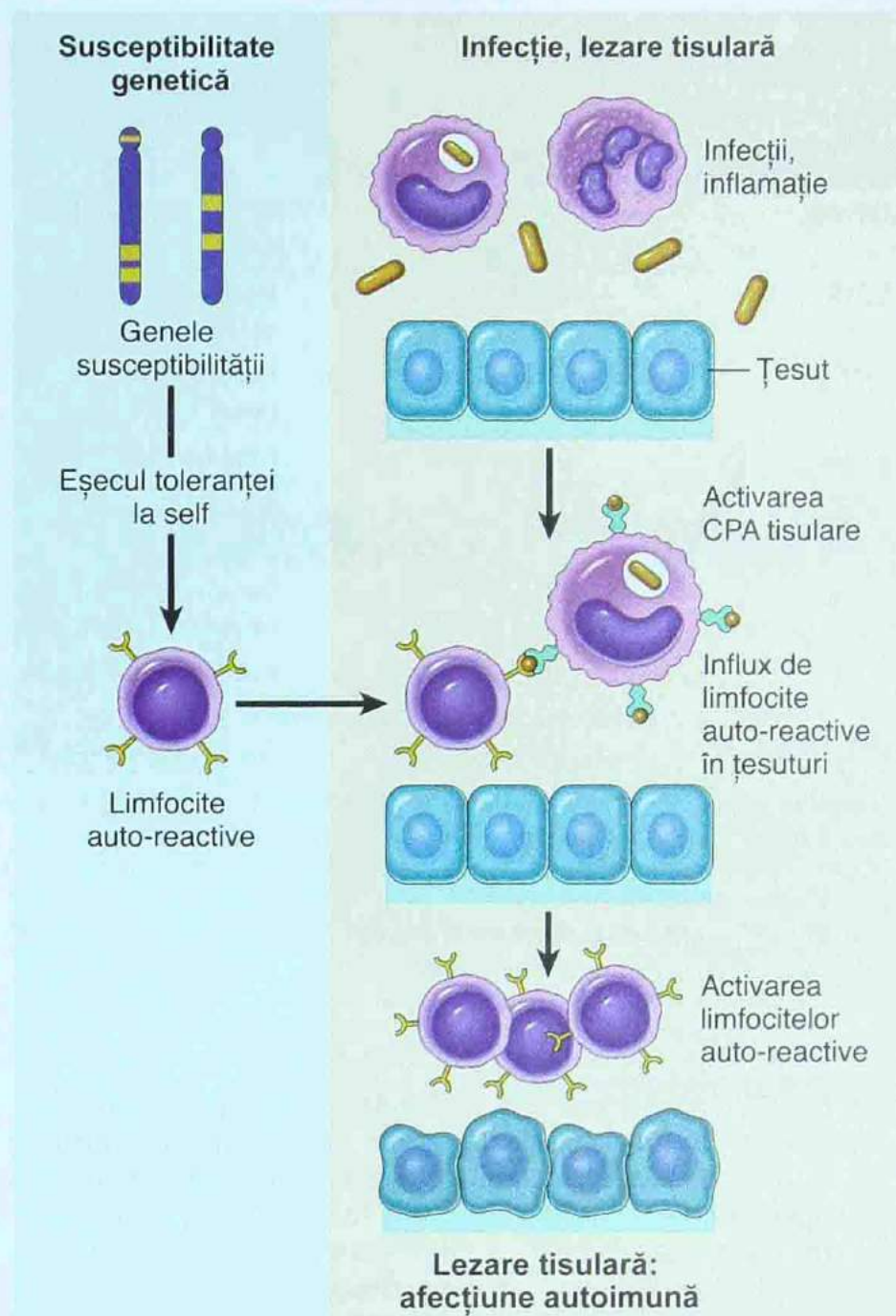


Figura 4-16 Patogeneza autoimunității. Autoimunitatea ia naștere ca urmare a moștenirii unor gene de susceptibilitate care pot interfera cu toleranța la self, în asociere cu factori de mediu (infecții, leziuni tisulară, inflamație) ce alterează prezentarea antigenelor proprii, promovează pătrunderea limfocitelor în țesuturi și stimulează activarea limfocitelor auto-reactive.

Rolul infecțiilor și al lezării tisulare

Diversi agenți microbieni, printre care bacterii, micoplasme și virusuri, au fost incriminați drept factori declanșatori ai autoimunității. Aceștia pot induce reacții autoimune prin câteva mecanisme:

Tabelul 4-7 Asocierea dintre alelele antigenelor leucocitare umane (HLA) și bolile autoimune

Afecțiune	Alela HLA	Risc relativ*
Artrita reumatoidă (Ac-anti-CCP pozitivi)†	DRB1	4-12
Diabet zaharat tip I	Haplotipul DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplotipul DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Heterozigoții haplotipului DRB1*0301/0401	35
Scleroză multiplă	DRB1*1501	3
Lupus eritematos sistemic	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Spondilită anchilozantă	B*27 (în principal B*2705 și B*2702)	100-200
Boala celiacă	Haplotipul DQA1*0501-DQB1*0201	7

*Riscul relativ (numit și *odds ratio*) este valoarea aproximativă a creșterii riscului de boală asociată cu moștenirea unei anumite alele HLA.

Datele sunt obținute de la populații europene.

†Ac-anti-CCP, anticorpi împotriva peptidelor ciclice citrinate. Datele provin de la pacienți cu rezultate pozitive la testul acestor anticorpi în ser.

Tabel reprodus prin amabilitatea Dr. Michelle Fernando, Imperial College London.

Tabelul 4-8 Genele non-HLA (antigenul leucocitar uman) asociate cu bolile autoimune

Gene posibil implicate*	Boli autoimune	Funcția postulată a proteinei codificate și rolul mutației/polimorfismului în boală
Genele implicate în reglarea imună		
PTPN22	AR, DZI, BII	Proteina tirozin-fosfataza, poate afecta semnalarea în limfocite și poate altera selecția negativă sau activarea celulelor T auto-reactive
IL23R	BII, PS, SA	Receptorul pentru citokina IL-23 care induce T_H17 ; poate altera diferențierea celulelor T CD4+ în celule efectoare T_H17 patogene
CTLA4	DZI, AR	Inhibă răspunsurile celulelor T prin oprirea activării și promovarea activității celulelor T reglatorii; poate interfera cu toleranța la self
IL2RA	SM, DZI	Lanțul α al receptorului pentru IL-2, care este un factor de creștere și supraviețuire pentru celulele T activate și reglatorii; poate afecta formarea celulelor efectoare și/sau reglarea răspunsurilor autoimune
Genele implicate în răspunsurile imune la antigenele microbiene		
NOD2	BII	Senzorul citoplasmatic pentru bacterii exprimat în celulele Paneth și în alte celule epiteliale intestinale; poate controla rezistența la bacteriile intestinale comensuale
ATG16	BII	Implicată în autofagie; posibil rol în apărarea împotriva microbilor și menținerea funcției de barieră epitelială
IRF5, IFIH1	LES	Rol în producerea IFN tip I, implicat în patogenizarea LES (vezi în text)

*Legătura probabilă dintre aceste gene și diferite boli autoimune a fost stabilită prin studii genomice largi de asociere (GWAS) și prin alte metode pentru studiul polimorfismelor asociate bolilor.

BII, boala inflamatorie a intestinului; DZI, diabet zaharat tip I; IFN, interferon; LES, lupus eritematos sistemic; AR, artrită reumatoidă; PS, psoriazis; SA, spondilită anchilozantă; SM, scleroză multiplă.

Adaptat după Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 140:791, 2010.

- *Virusurile și alți patogeni pot avea epitopi ce reacționează încrucișat cu antigenele self*, astfel încât răspunsurile pot fi induse de microorganism, dar sunt atacate țesuturile proprii. Acest fenomen se numește mimetism molecular. Este cauza probabilă a anumitor boli, cel mai bun exemplu fiind boala cardiacă reumatică, în care un răspuns imun împotriva streptococului reacționează încrucișat cu antigenele cardiace. Nu se cunoaște dacă există un mimetism mai subtil care joacă un rol în alte boli autoimune.
- *Infecțiile microbiene care produc inflamație și necroză tisulară pot determina creșterea numărului de molecule costimulatorii de pe CPA din țesuturi*, favorizând astfel anularea anergiei celulelor T și activarea lor consecutivă.

În prezent nu există dovezi care să implice în mod cert un agent microbial în etiologia bolilor autoimune la om. Mai mult, există date recente care sugerează (pe baza unor studii epidemiologice extinse) că infecțiile ar putea în mod paradoxal proteja persoanele afectate de unele afecțiuni autoimune, în special de diabetul zaharat tip 1 și scleroza multiplă. Mecanismele posibile ale acestui efect nu sunt înțelese.

Prezentarea antigenelor tisulare poate fi alterată de o varietate de factori din mediu, nu doar de infecții. După cum se va discuta mai târziu, radiația ultravioletă (UV) produce moarte celulară și poate determina expunerea antigenelor nucleare, care declanșează răspunsul imun patogen în lupus; acest mecanism este explicația propusă pentru exacerbarea bolii indusă de expunerea la soare. Fumatul este un factor de risc pentru PAR, probabil deoarece induce modificarea chimică a antigenelor self. Lezarea tisulară locală de orice cauză poate determina eliberarea de antigene self și răspunsuri autoimune.

Nu în ultimul rând, există o puternică influență a sexului asupra autoimunității, multe dintre aceste boli fiind mai frecvente la femei față de bărbați. Mecanismele sunt neclare și pot include efectele hormonilor și alți factori.

Un răspuns autoimun poate el însuși promova mai departe un atac autoimun. Lezarea tisulară produsă de reacția autoimună sau de orice altă cauză poate duce la expunerea de epitopi antigenici self care au fost anterior ascunși, dar acum sunt prezentați celulelor T sub o formă imunogenică. Activarea unor astfel de limfocite T autoreactive se numește „propagarea epitopului”, deoarece răspunsul imun „se propagă” către epitopii ce nu au fost inițial recunoscuți. Acesta este unul dintre mecanismele care poate contribui la caracterul cronic al bolilor autoimune.

REZUMAT

Toleranța imunologică și autoimunitatea

- **Toleranța** (lipsa de răspuns) la antigenele proprii (self) este o proprietate fundamentală a sistemului imunitar, și dispariția toleranței stă la baza instalării bolilor autoimune.
- **Toleranța centrală:** Limfocitele imature ce recunosc antigenele proprii în organele limfoide centrale (generatoare) sunt distruse prin apoptoză; în linia celulară B, unele dintre limfocitele auto-reactive își schimbă receptorii pentru noi antigene care nu sunt auto-reactive.
- **Toleranța periferică:** Limfocitele mature ce recunosc antigenele proprii în țesuturile periferice devin inactive funcțional (anergice) sau sunt suprimate de limfocitele T reglatorii, sau mor prin apoptoză.
- **Factorii care determină abolirea auto-toleranței și dezvoltarea autoimunității** includ (1) moștenirea unor gene susceptibile ce pot distruge căile toleranței și (2) infecțiile și leziunile tisulare ce pot expune antigenele proprii și activează CPA și limfocitele din țesuturi.

După discutarea principiilor generale ale toleranței și autoimunității, vor fi prezentate unele dintre cele mai frecvente și importante boli autoimune. Deși fiecare afecțiune este discutată separat, caracteristicile lor clinice, serologice și morfologice se pot suprapune considerabil. În acest capitol sunt discutate numai bolile autoimune sistemice; cele care afectează un singur sistem de organe sunt prezentate în capitolele destinate organelor specifice.

Lupusul eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună care afectează mai multe sisteme, având manifestări multiple și evoluție clinică variabilă. Este imprevizibilă, evoluează cu acutizări și remisiuni cu debut insidios sau brusc, și poate afecta practic orice organ al corpului; totuși, boala afectează în special tegumentul, rinichii, membranele seroase, articulațiile și cordul. Din punct de vedere imunologic, boala se asociază cu o gamă foarte mare de autoanticorpi, dintre care clasici sunt anticorpii antinucleari (ANA). Tabloul clinic al bolii este atât de variat, și are caracteristici comune numeroase cu alte boli autoimune (AR, polimiozita, și altele), încât a fost necesară stabilirea unor criterii de diagnostic pentru LES (Tabelul 4-9). Prezența a patru sau mai multe dintre aceste criterii stabilește diagnosticul.

Se estimează că incidența și prevalența LES variază între grupele rasiale și etnice; unele studii arată o prevalență de până la 0,2% în anumite populații. La fel ca și în cazul altor

boli autoimune, există o preponderență mare a afectării sexului feminin (aproximativ 9:1), iar boala afectează 1 din 700 de femei la vârsta fertilă. LES este mai frecvent și are evoluție mai severă la populația de culoare din SUA, afectând 1 din 245 femei din acest grup. În mod tipic, debutul bolii este în a doua sau a treia decadă a vieții, dar se poate manifesta la orice vârstă, inclusiv timpuriu în copilărie.

PATOGENEZĂ

Defectul fundamental în LES este incapacitatea de menținere a toleranței la self, ceea ce duce la producerea unui număr mare de autoanticorpi ce produc leziuni tisulare direct sau sub forma depunerilor de complexe imune. Ca și în alte boli autoimune, în patogenеза LES intervin atât factori genetici cât și de mediu. Studii recente au descoperit indicii importante despre patogenеза acestei afecțiuni enigmatice (Fig. 4-17).

Factori genetici. Există mai multe tipuri de dovezi care susțin predispoziția genetică pentru LES.

- **Agregarea familială.** Membrii familiei unui pacient cu LES au un risc crescut pentru a dezvolta boala, și până la 20% din rudele de gradul întâi fără afectare clinică pot avea autoanticorpi. Există o concordanță crescută la gemenii monoziгоți (25%) față de cei dizigoți (1% până la 3%).

Tabelul 4-9 Criterii de diagnostic pentru lupusul eritematos sistemic (create în 1997 și revizuite)*

Criteriu	Definiție
1. Eritem (rash) malar	Eritem fix, neted sau supradenivelat, la nivelul eminențelor malare, cu cruțarea șanțurilor nazo-labiale
2. Eritem discoid	Placarde eritematoase supradenivelate cu scuame cheratozice aderente și dopuri foliculare; în leziunile mai vechi pot apărea cicatrici atroifice
3. Fotosensibilitate	Eritem ce apare ca o reacție neobișnuită la lumina solară, menționat în anamneza pacientului sau observat de medic
4. Ulcerații orale	Ulcerații orale sau nazo-faringiene, de obicei nedureroase, observate de medic
5. Artrită	Artrita neerozivă ce afectează două sau mai multe articulații periferice, caracterizată prin durere, edem sau exsudat
6. Serozită	Pleurită – istoric sugestiv pentru durere sau frecătură pleurală auzită de medic, sau semne de revărsat pleural sau Pericardită – documentată prin electrocardiogramă sau frecătură sau semne de revărsat pericardic
7. Afectare renală	Proteinurie persistentă >0,5 g/dL sau >3+ dacă nu s-a efectuat dozarea cantitativă sau Cilindrii celulari – pot fi eritrocitari, de hemoglobină, granulari, tubulari sau micști
8. Afectare neurologică	Convulsii – care nu sunt cauzate de un tratament medicamentos sau de tulburări metabolice cunoscute (e.g., uremie, cetoacidoză, sau dezechilibru electrolitic) sau Psihoză – care nu sunt cauzate de un tratament medicamentos sau de tulburări metabolice cunoscute (e.g., uremie, cetoacidoză, sau dezechilibru electrolitic)
9. Afectare hematologică	Anemie hemolitică – cu reticulocitoză sau Leucopenie – <4,0 × 10 ⁹ /L (4000/mm ³) total la două sau mai multe determinări sau Limfopenie – <1,5 × 10 ⁹ /L (1500/mm ³) la două sau mai multe determinări sau Trombocitopenie – <100 × 10 ⁹ /L (100 × 10 ³ /mm ³) care nu este cauzată de medicamente
10. Afectare imunologică	Anticorpi anti-ADN sau ADN nativ în titru anormal sau Anti-Sm – prezența anticorpilor împotriva antigenului nuclear Sm sau Pozitivarea anticorpilor antifosfolipidici bazat pe (1) un nivel seric anormal al anticorpilor anticardiolipină IgG sau IgM, (2) un rezultat pozitiv pentru anticoagulantul lupic utilizând un test standard, sau (3) un test serologic fals-pozitiv pentru sifilis cunoscut a fi pozitiv pentru cel puțin 6 luni și confirmat de testul de imobilizare a <i>Treponema pallidum</i> sau testul de absorbție fluorescentă a anticorpilor antitreponemici negativ
11. Anticorpi antinucleari	Un titru anormal de anticorpi antinucleari detectați prin imunofluorescență sau un test echivalent în orice moment în timp, în absența medicamentelor care determină sindromul de lupus indus medicamentos

*Clasificarea propusă se bazează pe 11 criterii. Un individ este diagnosticat cu lupus eritematos sistemic dacă prezintă oricare 4 sau mai multe din cele 11 criterii, consecutiv sau simultan, în timpul oricărei perioade de observare.

Preluat din Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; and Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

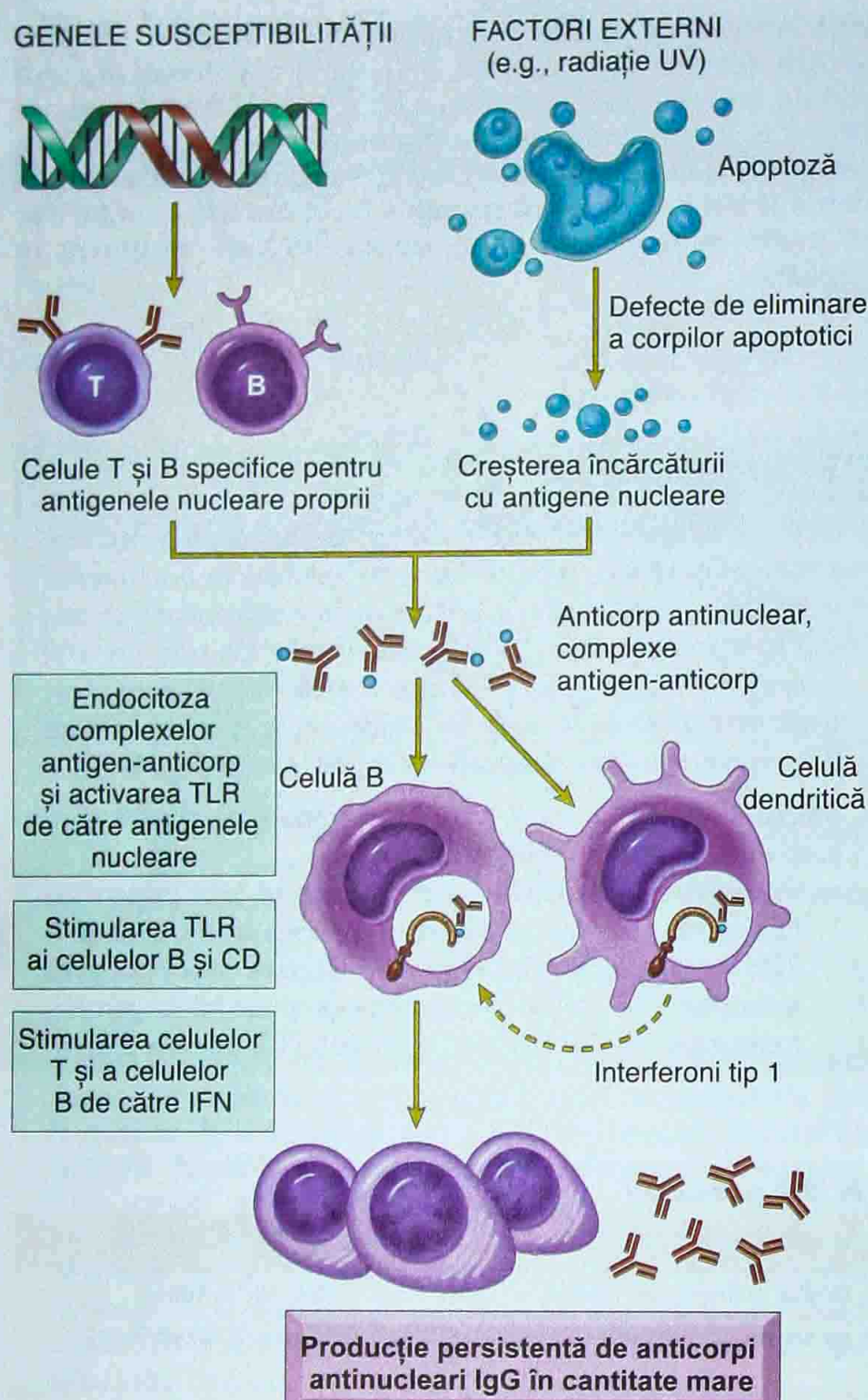


Figura 4-17 Modelul patogenezei lupusului eritematos sistemic. Susceptibilitatea genetică și expunerea conduc la defecte ale toleranței la self și la persistența antigenelor nucleare. Autoanticorpii contribuie la internalizarea componentelor nucleare, care activează TLR și stimulează producția de IFN. IFN stimulează răspunsurile celulelor B și T la antigenele nucleare. IFN, interferon; IgG, imunoglobulina G; CMH, complexul major de histocompatibilitate; TLR, receptori toll-like; UV, ultraviolete.

- **Asocierea cu HLA.** Riscul relativ (odds ratio) al indivizilor cu HLA-DR2 sau HLA-DR3 este 2 până la 3, iar dacă sunt prezente ambele haplotipuri, riscul este aproximativ 5.
- **Alte gene.** Deficiențele genetice ale căii clasice a complementului, în special C1q, C2 sau C4, sunt prezente la aproximativ 10% din pacienții cu LES. Aceste deficiențe conduc la anomalii de eliminare a complexelor imune și a celulelor apoptotice, și la dispariția toleranței limfocitelor B. La unii pacienți a fost descris un polimorfism al receptorului Fc inhibitor, FcγRIIb, ce poate contribui la anomalii ale activării celulelor B. Studiile genomice au identificat multe alte gene, dar contribuția lor la apariția bolii rămâne neclară.

Factori de mediu. În patogeneza LES sunt implicați și factorii de mediu.

- **Radiația ultravioletă (UV)** (expunerea la soare) exacerbează leziunile din LES. Mecanismul postulat al acestui efect este următorul: radiația UV produce apoptoza celulelor gazdă, urmată de creșterea numărului de fragmente nucleare și amplificarea reacțiilor inflamatorii la produșii de degradare.
- **Fumatul de țigarete** a fost asociat cu apariția LES. Deși mecanismul acestei asocieri este necunoscut, se știe că tutunul poate modula producția de autoanticorpi.
- **Hormonii sexuali** au fost considerați un factor important în apariția bolii, deoarece LES este de 10 ori mai frecvent la femei în decadele de vârstă reproducătoare comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, și în schimb este de numai 2-3 ori mai frecvent în timpul copilăriei sau după 65 ani la persoanele de sex feminin. Totuși, tratamentul femeilor cu contraceptive orale ce conțin doze mari de estrogen și progesteron nu a influențat frecvența sau severitatea acutizărilor bolii, ceea ce sugerează că alți factori decât cei hormonal pot explica riscul crescut al afecțiunii la persoanele de sex feminin.
- **Medicamentele** cum sunt procainamida sau hidralazina pot induce afecțiuni asemănătoare LES, deși glomerulonefrita caracteristică nu apare. Aceste medicamente produc demetilarea ADN-ului, ceea ce ar putea influența expresia unei varietăți de gene implicate în dezvoltarea autoimunității, sau capacitatea ADN de a activa celulele gazdă.

Anomalii imunologice în LES. Studiile au arătat că mai multe componente ale sistemului imunitar înăscut și dobândit sunt implicate în patogeneza LES.

- **Interferonii tip I.** Celulele sanguine prezintă o caracteristică moleculară ce indică expunerea la interferon-α (IFN-α), un interferon tip I produs în principal de CD plasmocitoide. Unele studii au arătat că astfel de celule de la pacienții cu LES produc de asemenea cantități anormal de mari de IFN-α.
- **Semnalele TLR.** Studiile efectuate pe modele animale au arătat că TLR care recunosc ADN și ARN, în special TLR-9 ce recunoaște ADN și TLR-7 ce recunoaște ARN, emit semnale care activează celulele B specifice pentru antigenele nucleare proprii.
- **Defecte ale toleranței celulelor B.** Studiul celulelor B provenite de la pacienții cu LES sugerează prezența unor defecte atât ale toleranței periferice cât și ale toleranței centrale, asociate cu o frecvență mai mare a celulelor B autoreactive față de persoanele sănătoase.

Pe baza acestor indicii a fost propus un model pentru patogeneza LES (Fig. 4-17). Conform acestui model, radiațiile UV și alți agresori din mediu duc la apoptoza celulelor. Eliminarea inadecvată a nucleilor acestor celule, parțial din cauza defectelor mecanismelor de clearance reprezentate de proteinele și receptorii complementului, determină acumularea unui exces de antigene nucleare. Polimorfismele genelor de susceptibilitate pentru lupus determină alterarea capacității de menținere a toleranței la self a celulelor B și T, iar ca urmare limfocitele autoreactive rămân funcționale. Celulele B reactive la self sunt stimulate de antigenele nucleare proprii, și împotriva antigenelor sunt produși anticorpi. Complexele antigen-anticorp se leagă de receptorii Fc ai

celulelor B și CD și pot fi internalizate. Componentele acizilor nucleici activează TLR și stimulează limfocitele B (care produc autoanticorpi) și activează CD, în particular CD plasmocitoide (care secretă IFN- α), care amplifică în continuare răspunsul imun și produce apoptoză. Se creează astfel un ciclu în care antigenii eliberați determină activare imunitară manifestată prin producerea de autoanticorpi cu afinitate înaltă.

Tipuri de autoanticorpi în LES

Au fost identificați anticorpi împotriva componentelor nucleare sau citoplasmice ale celulelor gazdei, ce nu au specificitate de organ sau specie. Un alt grup de anticorpi este îndreptat împotriva antigenelor de suprafață ale celulelor sanguine, în timp ce un altul reacționează cu proteinele care formează complexe cu fosfolipidele (anticorpii antifosfolipidici) (Capitolul 3).

- **Anticorpii antinucleari (ANA).** ANA sunt îndreptați împotriva mai multor antigene nucleare și pot fi împărțiți în patru categorii: (1) anticorpi împotriva ADN, (2) anticorpi împotriva histonelor, (3) anticorpi împotriva proteinelor non-histonice legate de ARN, și (4) anticorpi împotriva antigenelor nucleolare. În Tabelul 4-10 sunt prezentați mai mulți autoanticorpi, inclusiv ANA, și asocierea lor cu LES, ca și cu alte boli autoimune, ce vor fi discutate mai târziu. Metoda folosită pe scară largă pentru detectarea ANA este testul de imunofluorescență indirectă (IFI), care evaluează prezența autoanticorpilor ce se leagă de diverse antigene nucleare, inclusiv ADN, ARN și proteine. Există patru tipuri de marcaj (colorare) în IFI: omogen sau difuz, în inel sau periferic, granular, și nucleolar. În timp ce fiecare model poate fi sugestiv pentru prezența unor autoanticorpi specifici, aceste asocieri sunt limitate și nu sunt diagnostice. *Măsurarea titrului de ANA prin IFI este un test cu sensibilitate înaltă,*

deoarece peste 95% din pacienții cu LES vor avea rezultate pozitive, dar specificitatea testului este limitată, deoarece rezultatele vor fi pozitive și la pacienții cu alte boli autoimune, infecții cronice și cancer. Mai mult, ANA sunt prezenți la aproximativ 5% până la 15% din persoanele sănătoase, iar incidența crește odată cu vârsta. Recent, IFI a fost înlocuită în multe laboratoare de teste imunologice bazate pe citometrie de flux multiplă, care pot detecta simultan prezența mai multor tipuri de autoanticorpi specifici, dar aceste teste nu au sensibilitatea IFI. *Anticorpii împotriva ADN dublu-catenar (ADNdc) și antigenul Smith (Sm) pot fi detectați prin reacția ELISA sau prin citometrie de flux multiplă și sunt specifici pentru LES.*

- **Alți autoanticorpi.** Anticorpii împotriva celulelor sanguine (hematii, trombocite și limfocite) sunt prezenți la mulți pacienți. Anticorpii antifosfolipidici sunt descoperiți la 40% până la 50% din bolnavii cu lupus și reacționează cu diverse proteine care formează complexe cu fosfolipidele. Unii se leagă de antigenul cardiolipinic, utilizat în testele serologice pentru sifilis, astfel încât pacienții cu lupus pot avea rezultate fals-pozitive pentru sifilis. Anticorpii antifosfolipidici contribuie la apariția anomaliilor de coagulare, care sunt descrise mai jos.

Mecanisme lezării tisulare

Indiferent de secvența exactă prin care se formează autoanticorpii, ei reprezintă mediatorii lezării tisulare, care are loc prin mai multe mecanisme.

- **Majoritatea leziunilor organice în LES este cauzată de depunerea complexelor imune.** Biopsiile cutanate și renale de la pacienții cu LES evidențiază depuneri granulare masive și difuze de complement și imunoglobuline. Pot fi detectați și autoanticorpi care formează complexe cu ADN. S-a considerat că aceste depozite de complexe imune produc leziuni tisulare prin activarea căii clasice a complementului (hipersensibilitate tip III); 75% din pacienți au niveluri serice scăzute de C3 și C4 în perioadele de acutizare a LES, probabil deoarece complementul este activat și consumat mai repede decât

Tabelul 4-10 Bolile cu posibilă etiologie autoimună și autoanticorpii asociați

Autoanticorp (specificitate)	Afecțiune(i) asociată(e)	Rolul(urile) probabil(e) în boală
Anti-ADNdc (ADN dublu catenar)	LES*	Formarea de complexe imune
Anti-Sm (ribonucleoproteină, antigenul Sm)	LES*	Formarea de complexe imune
Anti-UI RNP (ribonucleoproteină)	LES, boala mixtă de țesut conjunctiv	Formarea de complexe imune
Anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La) (ribonucleoproteine)	Sindromul Sjögren, LES	Rolul în sindromul Sjögren este necunoscut
Anti-Scl-70 (topoizomeraza I ADN)	Scleroza sistemică*	Necunoscut
Anti-histone (proteinele histone)	LES	Formarea de complexe imune
Anti-centromer (proteinele centromerului)	Sclerodermia limitată, scleroza sistemică*	Necunoscut
Antifosfolipidici (complexele proteine-fosfolipide implicate în coagularea vasculară)	Sindromul antifosfolipidic, LES	Episoade trombotice
Anti-Jo-1 (ligaza histidil-ARNt)	Miopatii inflamatorii*	Necunoscut
Anti-mitochondrial	Ciroza biliară primitivă*	Necunoscut
Anti-eTg (transglutaminaza)	Dermatita herpetiformă	Necunoscut
Anticorp anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA) (proteinele din citoplasma neutrofilelor)	Diferite vasculite*	Formarea de complexe imune? Degranularea neutrofilelor?
Anti-fibră musculară nededă	Hepatita autoimună cronică	Necunoscut

Specificitatea fiecărui anticorp este detectată la 30% până la 90% din pacienții cu o anumită boală. Asteriscurile indică o corelație înaltă între specificitatea anticorpului și boală.

LES, lupus eritematos sistemic.

poate fi produs. Totuși, s-a constatat că atât la om cât și la rozătoare cu deficit de C1q nu există protecție împotriva LES și aceștia pot dezvolta spontan boala, ceea ce arată că la distrucția tisulară pot contribui mecanisme independente de complement.

- *Autoanticorpii cu specificități diferite contribuie la patologia și manifestările clinice ale LES (hipersensibilitate tip II). Autoanticorpii împotriva eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor opsonizează aceste celule și determină fagocitoza lor, cu apariția de citopenii. Autoanticorpii împotriva diverselor fosfolipide produc creșterea potențialului trombotic, cu consecințe clinice variate, printre care avort spontan și episoade trombotice. Aceste tulburări fac parte din *sindromul antifosfolipidic*. Paradoxal, acești anticorpi interferează cu testele de coagulare și se numesc „anticoagulanți lupici”. Autoanticorpii sunt produși și împotriva factorilor de coagulare cum este trombina, și astfel contribuie la tulburările de coagulare. Autoanticorpii împotriva receptorilor pentru diverși neurotransmițători din sistemul nervos central au fost incriminați în complicațiile neuropsihiatrice ale bolii.*
- Nu există nicio dovadă că ANA pot pătrunde în celulele normale. Totuși, dacă nucleii celulari sunt expuși, ANA se pot lega de ei. În țesuturi, nucleii celulelor distruse reacționează cu ANA, își pierd tiparul cromatinei și devin omogeni, transformându-se în *corpi LE* sau *corpi hematoxilini*. Echivalentul in vitro este *celula LE*, un neutrofil sau un macrofag care a înglobat nucleul denaturat al unei alte celule afectate. În cadrul procesului de prelevare și agitare a sângelui, un număr de leucocite lezate își expun nucleii la ANA, cu activarea secundară a complementului; acești nuclei opsonizați de anticorpi și complement sunt fagocitați imediat. Deși testul celulei LE este pozitiv la 70% din pacienții cu LES, în prezent este doar de interes istoric.

MORFOLOGIE

LES este o afecțiune sistemică cu manifestări multiple (Tabelul 4-9). Modificările morfologice în LES sunt extrem de variate și depind de tipul autoanticorpilor, țesutul în care se depun complexe imune, și de evoluția și durata bolii. Anomaliile morfologice cele mai caracteristice apar ca urmare a depunerii de complexe imune în diverse țesuturi.

Vasele sanguine. Vasculita necrozantă acută poate afecta arterele mici și arteriolele din orice țesut. Această arterită este caracterizată prin necroză și depozite fibrinoide în pereții vaselor ce conțin anticorpi, ADN, fragmente ale complementului, și fibrinogen; frecvent este prezent și un infiltrat leucocitar transmural și perivascular. În stadiile cronice, vasele prezintă îngroșare fibroasă și îngustarea lumenului.

Rinichii. Afectarea renală este una din manifestările clinice cele mai importante în LES, iar insuficiența renală este cea mai obișnuită cauză de mortalitate. Patologia este predominant glomerulară, deși în LES au fost observate și leziuni interstițiale și tubulare.

Patogeneza tuturor formelor de **glomerulonefrită** în LES implică depunerea de complexe ADN-anti-ADN la nivelul glomerulilor. Aceste complexe declanșează un răspuns inflamator ce poate cauza proliferarea celulelor endoteliale,

mezangiale și/sau epiteliale, iar în cazurile severe, necroza glomerulilor. Deși în 25-30% din cazuri rinichiul are aspect normal la examinarea prin microscopie optică, aproape toate cazurile de LES prezintă anomalii renale dacă examinarea se efectuează cu imunofluorescență și prin microscopie electronică. Conform clasificării morfologice actuale a International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, există șase tipuri de afectare glomerulară în LES (niciuna nefiind specifică bolii): **clasa I**, nefrită lupică mezangială minimă; **clasa II**, nefrită lupică proliferativă mezangială; **clasa III**, nefrită lupică focală; **clasa IV**, nefrită lupică difuză; **clasa V**, nefrită lupică membranoasă; și **clasa VI**, nefrită lupică sclerozantă avansată.

- **Nefrita lupică mezangială minimă (clasa I)** este rareori întâlnită în biopsiile renale. Complexele imune sunt prezente în mezangiu, dar nu există modificări structurale care pot fi observate prin microscopie optică.
- **Nefrita lupică proliferativă mezangială (clasa II)** este prezentă în 10-20% din cazuri și se asociază cu simptomatologie clinică ușoară. În mezangiu există depozite de complexe imune, cu o creștere ușoară până la moderată a matricei și a celularității mezangiale.
- **Nefrita lupică focală (clasa III)** apare în 20-35% din cazuri. Leziunile sunt prezente în mai puțin de jumătate din glomeruli și pot fi distribuite segmentar sau global în fiecare glomerul. Leziunile active se caracterizează prin edem și proliferare a celulelor endoteliale și mezangiale, infiltrate cu neutrofile, și/sau depozite fibrinoase cu trombi capilari (Fig. 4-18, A). Manifestările clinice pot varia de la hematurie și proteinurie microscopică ușoară, până la sediment urinar cu cilindrii eritrocitari și insuficiență renală acută, severă.
- **Nefrita lupică difuză (clasa IV)** este cea mai gravă formă a leziunilor renale din LES. De asemenea este cel mai frecvent întâlnită în biopsiile renale, la 35-60% din pacienți. Se diferențiază de nefrita lupică focală (clasa III) prin afectarea a jumătate sau mai mult dintre glomeruli. Majoritatea glomerulilor prezintă proliferări endoteliale și mezangiale, ce determină hiper celularitate difuză a acestor structuri (Fig. 4-18, B) și uneori depuneri semilunare epiteliale care umplu spațiul Bowman. Atunci când nefrita este extinsă, complexe imune subendoteliale produc o îngroșare circumferențială a peretelui capilar, care la microscopia optică au aspectul unor „anse de sârmă” rigide (Fig. 4-18, C). Microscopia electronică pune în evidență complexe imune subendoteliale proeminente electronodense (între endoteliu și membrana bazală) (Fig. 4-18, D), dar complexe imune sunt prezente și în alte zone ale peretelui capilar și în mezangiu. Complexele imune pot fi vizualizate prin marcarea cu anticorpi fluorescenți îndreptați împotriva imunoglobulinelor sau complementului, ceea ce conferă un aspect fluorescent granular (Fig. 4-18, E). În evoluția bolii, leziunile glomerulare duc la formarea de cicatrici (glomeruloscleroză). Majoritatea pacienților cu acest tip de nefrită au hematurie cu proteinurie moderată sau severă, hipertensiune și insuficiență renală.
- **Nefrita lupică membranoasă (clasa V)** apare în 10-15% din cazuri și definește afectarea glomerulară caracterizată prin îngroșarea diseminată a peretelui capilar ca urmare a depunerii de complexe imune subepiteliale. Glomerulonefrita membranoasă din LES este foarte asemănătoare cu cea întâlnită în nefropatia membranoasă idiopatică (Capitolul 13). Îngroșarea pereților capilari este

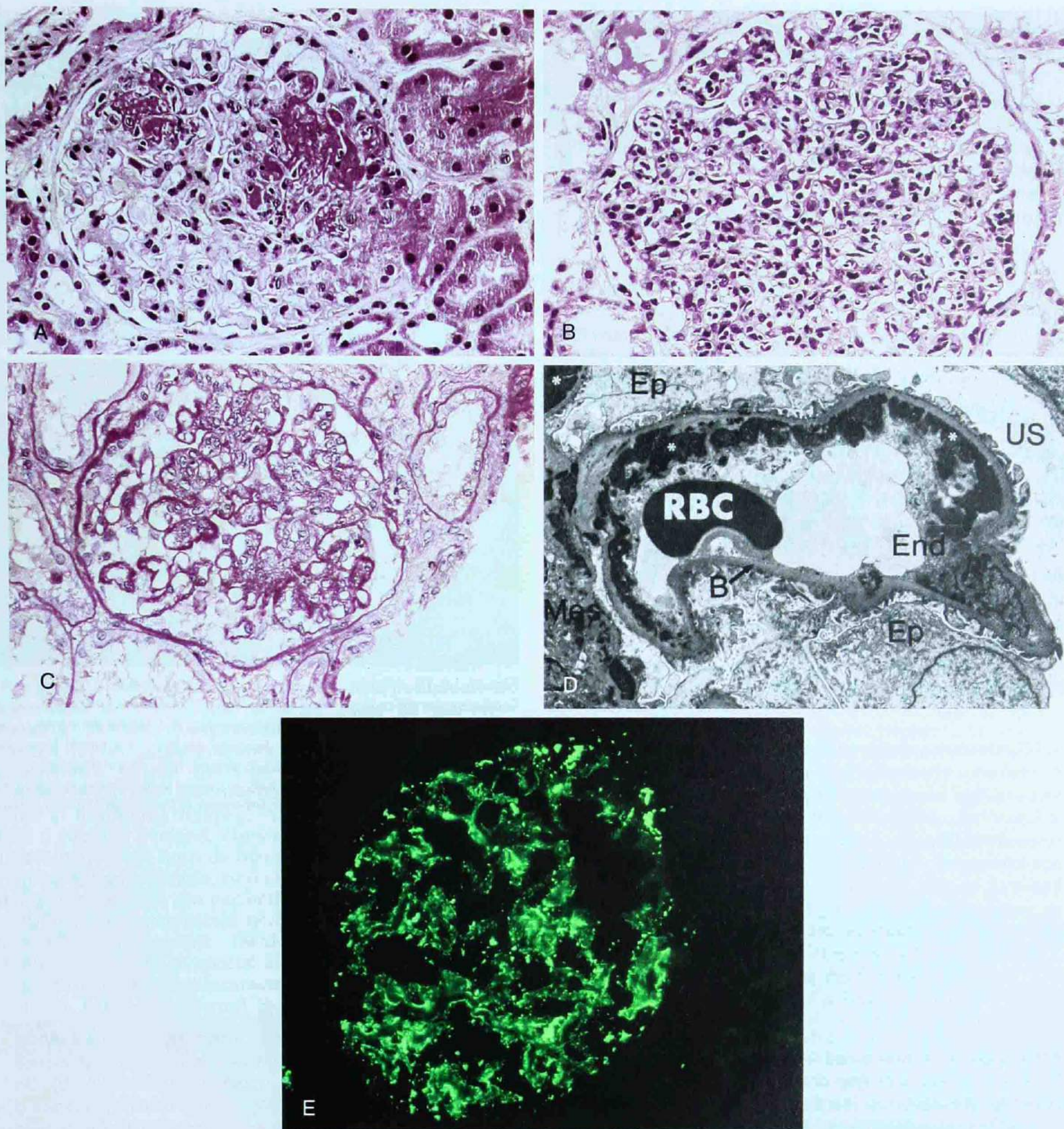


Figura 4-18 Nefrită lupică. **A**, Nefrită lupică focală, cu două leziuni necrozante într-un glomerul (distribuție segmentară) (colorație H&E). **B**, Nefrită lupică difuză. Se observă creșterea globală marcată a celularității la nivelul întregului glomerul (colorație H&E). **C**, Nefrită lupică ce arată un glomerul cu mai multe leziuni în „anse de sârmă” ce reprezintă depozite subendoteliale masive de complexe imune (colorație cu acid periodic-Schiff). **D**, Imagine de microscopie electronică a unei anse capilare glomerulare renale de la un pacient cu nefrită lupică. Depozitele dense subendoteliale confluențe corespund „anselor de sârmă” observate la microscopia optică. **E**, Depunere de anticorpi IgG într-un model granular, observat prin imunofluorescență. B, membrană bazală; End, endoteliu; Ep, celulă epitelială cu pseudopode; Mes, mezangiu; RBC, eritrocit în lumenul capilar; US, spațiu urinar; *, depozite electrono-dense cu localizare subendotelială.

(A-C, prin amabilitatea Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D, prin amabilitatea Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas. E, prin amabilitatea Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)

determinată de depunerile masive de material asemănător membranei bazale, ca și de acumularea complexelor imune. Acești pacienți prezintă aproape întotdeauna proteinurie severă cu sindrom nefrotic manifest (Capitolul 13).

- **Nefrita lupică sclerozantă avansată (clasa VI)** este caracterizată prin **scleroza completă** a peste 90% din glomeruli și corespunde stadiului clinic terminal al bolii renale.

Tegumentul. Boala afectează **tegumentul** la majoritatea pacienților; în aproximativ jumătate din cazuri se observă o erupție eritematoasă sau maculo-papulară caracteristică la nivelul eminențelor malare și a rădăcinii nasului („erupție în fluture”). Expunerea la lumina solară (lumina UV) exacerbează eritemul (**fotosensibilitate**), iar o erupție similară poate fi prezentă în alte zone ale corpului, pe extremități sau trunchi, de obicei pe zonele expuse la soare. Modificările histopatologice includ spongioza stratului bazal al epidermului, edem la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, și infiltrate mononucleare perivascularare și la nivelul structurilor anexe ale tegumentului (Fig. 4-19, A). Microscopia cu imunofluorescență evidențiază depunerile de imunoglobuline și complement la nivelul joncțiunii dermo-epidermice (Fig. 4-19, B); depozite similare pot exista și în tegumentul aparent normal.

Articulațiile. Afectarea articulațiilor este frecventă, dar de obicei nu este însoțită de modificări anatomice evidente sau deformări articulare. Atunci când este prezentă, se manifestă prin edem și infiltrat cu celule mononucleare nespecifice în membranele sinoviale. Eroziunea membranelor și distrugerea cartilajului articular, leziuni care apar în artrita reumatoidă, sunt extrem de rare.

SNC. Afectarea sistemului nervos central (SNC) este de asemenea frecventă, manifestată prin deficite neurologice focale și/sau simptome neuropsihiatrice. Este consecința leziunilor vasculare ce produc ischemie sau microinfarcte cerebrale multifocale. Angiopatia vaselor mici cu proliferare non-inflamatorie a intimei este leziunea patologică cea mai frecventă; vasculita propriu-zisă este rară. Tromboza produsă de anticorpii antifosfolipidici poate fi o cauză a angiopatiei. Pacienții pot prezenta ateroscleroză prematură, care contribuie la ischemia SNC. Un alt mecanism postulat pentru afectarea SNC este lezarea determinată de anticorpii antineuronali care produc disfuncție neurologică, dar această ipoteză nu a fost demonstrată.

Alte organe. Splina poate fi moderat mărită. Îngroșarea fibroasă a capsulei este frecventă, ca și hiperplazia foliculară cu numeroase plasmocite în pulpa roșie. Arteriiolele penicilate prezintă în mod caracteristic îngroșare și fibroză perivasculară, care conferă aspectul de **leziuni în bulb de ceapă**.

Dintre **membranele seroase**, pericardul și pleura sunt afectate de modificări inflamatorii în LES: acestea variază (în faza acută) de la revărsate seroase până la exsudate fibrinoase, care în stadiul cronic pot evolua către opacifiere fibroasă.

Afectarea cardiacă se manifestă în principal sub forma pericarditei. Miocardita, cauzată de un infiltrat celular mononuclear nespecific, și leziunile valvulare, cunoscute sub denumirea de **endocardită Libman-Sacks**, pot apărea, dar sunt mai puțin frecvente în epoca actuală a corticoterapiei agresive. **Endocardita verucoasă nebacteriană** se caracterizează prin depozite neregulate, cu dimensiune de

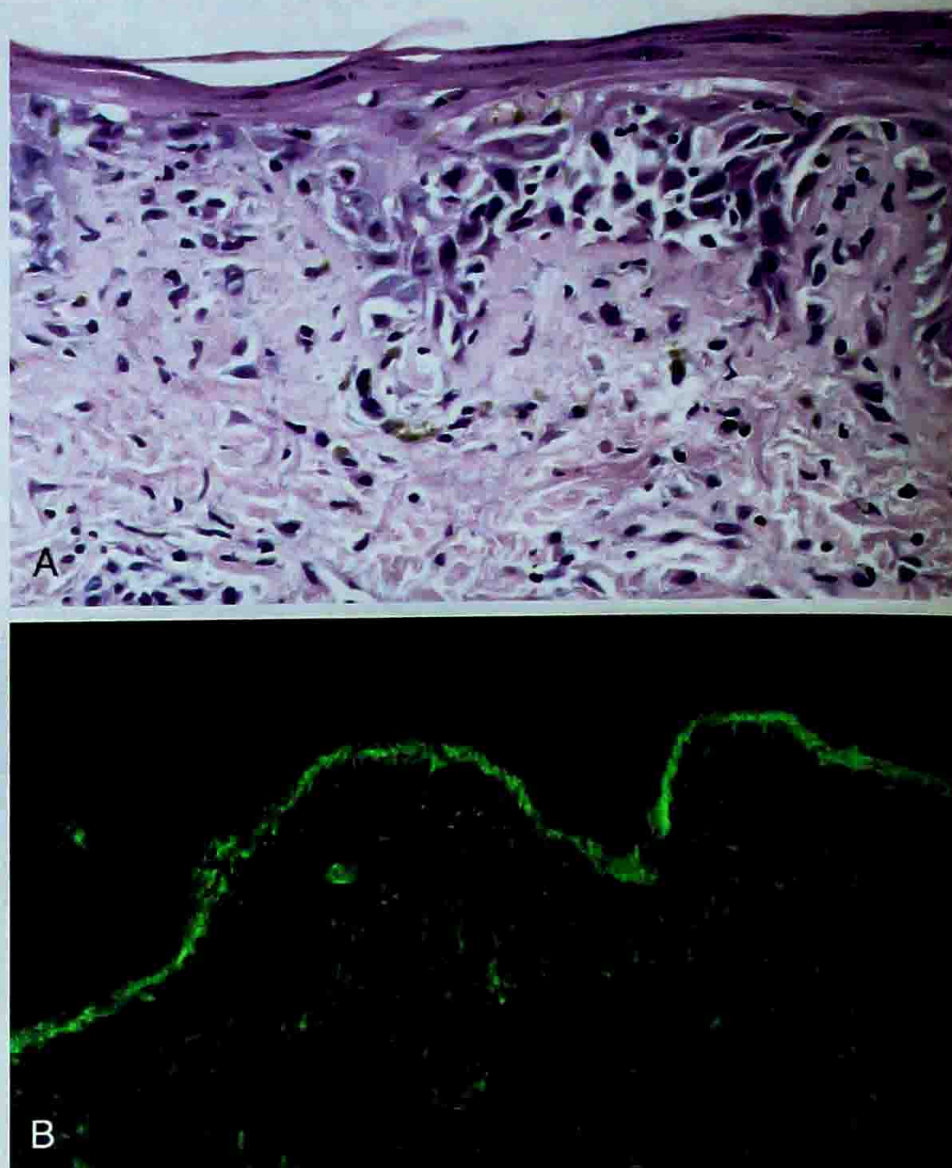


Figura 4-19 Afectare cutanată în lupusul eritematos sistemic. **A**, Secțiune colorată cu H&E care arată spongioza stratului bazal al epidermului și edem la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. **B**, Imagine de microscopie cu fluorescență care evidențiază depozite de IgG de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice. H&E, hematoxină-eozină; IgG, imunoglobulină G.

(A, prin amabilitatea Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. B, prin amabilitatea Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

1-3 mm, similare unor vegetații, prezente ca leziuni distincte pe oricare din fețele foițelor valvulare (pe suprafața expusă fluxului sanguin sau pe cea opusă) (vezi Capitolul 10). Un număr tot mai mare de pacienți prezintă manifestări clinice și anatomice ale bolii coronariene. Mecanismul aflat la baza aterosclerozei accelerate nu este clar, dar se pare că procesul este multifactorial; în mod cert, complexe imune se pot depune în vasele coronare, ceea ce duce la distrugerea endoteliului. Mai mult, tratamentul cu glucocorticoizi produce alterări ale metabolismului lipidic, iar afectarea renală (frecventă în LES) determină hipertensiune; ambele sunt factori de risc pentru ateroscleroză (Capitolul 9).

LES poate afecta multe **alte organe și țesuturi**. În esență, modificările constau în vasculita acută a vaselor mici, focare de infiltrate mononucleare, și depuneri de fibrină. În plus, în **plămâni** poate exista fibroză interstițială, ca și inflamație pleurală; **ficatul** poate prezenta inflamație nespecifică a tracturilor portale.

Manifestări clinice

LES este o afecțiune multiorganică cu manifestări clinice foarte variate. În mod caracteristic, pacientul este o femeie tânără, cu unele dintre următoarele manifestări (rareori toate): un eritem în formă de fluture la nivelul feței, durere și tumefacția uneia sau mai multor articulații periferice (mâini sau articulația pumnului, genunchi, picioare, glezne, coate, umeri), durere toracică pleurală, și fotosensibilitate. La mulți pacienți, însă, debutul LES este subtil și neclar, luând forma unor afecțiuni febrile de origine necunoscută, anomalii urinare, sau afectare articulară ce mimează AR sau reumatismul articular acut. ANA sunt prezenți practic la 100% din pacienți, dar aceștia nu sunt specifici (Tabelul 4-10). Unele manifestări clinice pot indica afectare renală, fiind prezentă hematurie, cilindrii eritrocitari, proteinurie, și în unele cazuri sindrom nefrotic clasic (Capitolul 13). Frecvent există modificări ale testelor de laborator ce indică afectare hematologică, iar la unii pacienți anemia sau trombocitopenia pot fi manifestările de debut, dar și problema clinică dominantă. La alții, tabloul clinic al bolii poate fi dominat de manifestări neuropsihiatrice, care includ psihoză sau convulsii, sau de boala coronariană. Pacienții cu LES sunt de asemenea predispuși la infecții, probabil din cauza disfuncției imunitare și a tratamentului cu medicamente imunosupresoare. Strategiile recente de tratament includ depleția celulelor B cu anticorpi anti-CD20 (Rituximab) și prin blocarea factorilor de creștere. Evoluția bolii este variabilă și imprevizibilă. Rareori, în cazurile acute boala poate conduce la deces în săptămâni sau luni. De obicei, dacă se administrează un tratament adecvat, boala evoluează cu acutizări și remisiuni pe perioade de ani sau chiar zeci de ani. În perioadele de exacerbare a bolii, creșterea depunerilor de complexe imune și activarea complementului sunt considerate a fi cauza hipocomplementemiei. În aceste perioade, tratamentul constă de regulă în administrarea de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. Chiar și în absența terapiei, la unii pacienți boala poate avea o evoluție benignă, numai cu manifestări cutanate și ușoară hematurie timp de mai mulți ani. Prognosticul s-a îmbunătățit semnificativ, cu o rată de supraviețuire la 5 ani la aproximativ 95% din pacienți. *Cele mai frecvente cauze de mortalitate sunt insuficiența renală, infecțiile intercurrente și afectarea cardiovasculară.* Incidența cancerului este de asemenea crescută, în special a limfoamelor cu celule B, o asociere frecventă la bolile caracterizate prin hiperstimularea celulelor B (e.g. sindromul Sjögren, prezentat mai jos). Pacienții tratați cu steroizi și medicamente imunosupresoare suportă riscurile obișnuite asociate acestor terapii.

REZUMAT

Lupusul eritematos sistemic

- LES este o boală sistemică autoimună, cauzată de autoanticorpi produși împotriva a numeroase antigene proprii și de formarea complexelor imune.
- Autoanticorpii principali, responsabili de formarea complexelor imune circulante, sunt îndreptați împotriva antigenelor nucleare. Alți autoanticorpi reacționează cu eritrocitele, trombocitele și diverse complexe ale fosfolipidelor cu proteinele.

- Manifestările clinice includ nefrită, leziuni tegumentare și artrită (cauzate de depunerea de complexe imune), precum și anomalii hematologice și neurologice.
- Cauza primară a alterării toleranței la self în LES este necunoscută; poate include excesul sau persistența de antigene nucleare, mai multe gene ale susceptibilității, și factori de mediu (e.g. radiația UV, care determină apoptoza celulară și eliberarea de proteine nucleare).

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie cronică, sistemică, ce afectează multe țesuturi, dar în principal afectează articulațiile și produce o sinovită proliferativă nesupurativă, cu evoluție progresivă, care duce la distrugerea cartilajului articular și a osului subiacent, cu instalarea artritei degenerative. Deoarece leziunile principale afectează articulațiile și oasele, această boală, ca și forma ei juvenilă și alte afecțiuni inflamatorii ale articulațiilor vor fi discutate în Capitolul 20.

Sindromul Sjögren

Sindromul Sjögren este o entitate clinico-patologică caracterizată prin xeroza ochilor (*cheratoconjunctivita sicca*) și uscăciunea gurii (*xerostomie*), cauzate de distrugerea prin mecanisme mediate imun a glandelor lacrimale și salivare. Apare ca o afecțiune izolată (forma primară), cunoscută și ca *sindromul sicca*, sau mai frecvent în asociere cu alte boli autoimune (forma secundară). Dintre bolile asociate, AR este cea mai frecventă, dar unii pacienți au LES, polimiozită, scleroză sistemică, vasculită sau tiroidită.

PATOGENEZĂ

Există dovezi care sugerează că sindromul Sjögren este o boală autoimună produsă de reacția celulelor T CD4+ împotriva unor antigene necunoscute din celulele epiteliale ductale ale glandelor exocrine. De asemenea, există hiperactivitate sistemică a limfocitelor B, fapt dovedit de prezența ANA și a factorului reumatoid (FR) (chiar și în absența AR asociate). Majoritatea pacienților cu sindrom Sjögren primar au autoanticorpi împotriva antigenelor ribonucleoproteinelor (RNP) SS-A (Ro) și SS-B (La); de notat că acești anticorpi sunt prezenți și la unii pacienți cu LES, și de aceea nu au valoare diagnostică pentru sindromul Sjögren (Tabelul 4-10). Deși pacienții cu un titru mare de anticorpi anti-SS-A au mai frecvent manifestări sistemice (extraglandulare), nu există nicio dovadă că autoanticorpii produc leziuni tisulare primare. A fost sugerat și un posibil factor declanșator viral, dar nu a fost identificat nici un agent concludent. Variabilele genetice joacă un rol în patogeniza sindromului Sjögren. La fel ca în cazul LES, transmiterea ereditară a unor alele ale CMH clasa II predispune la apariția autoanticorpilor RNP specifici.

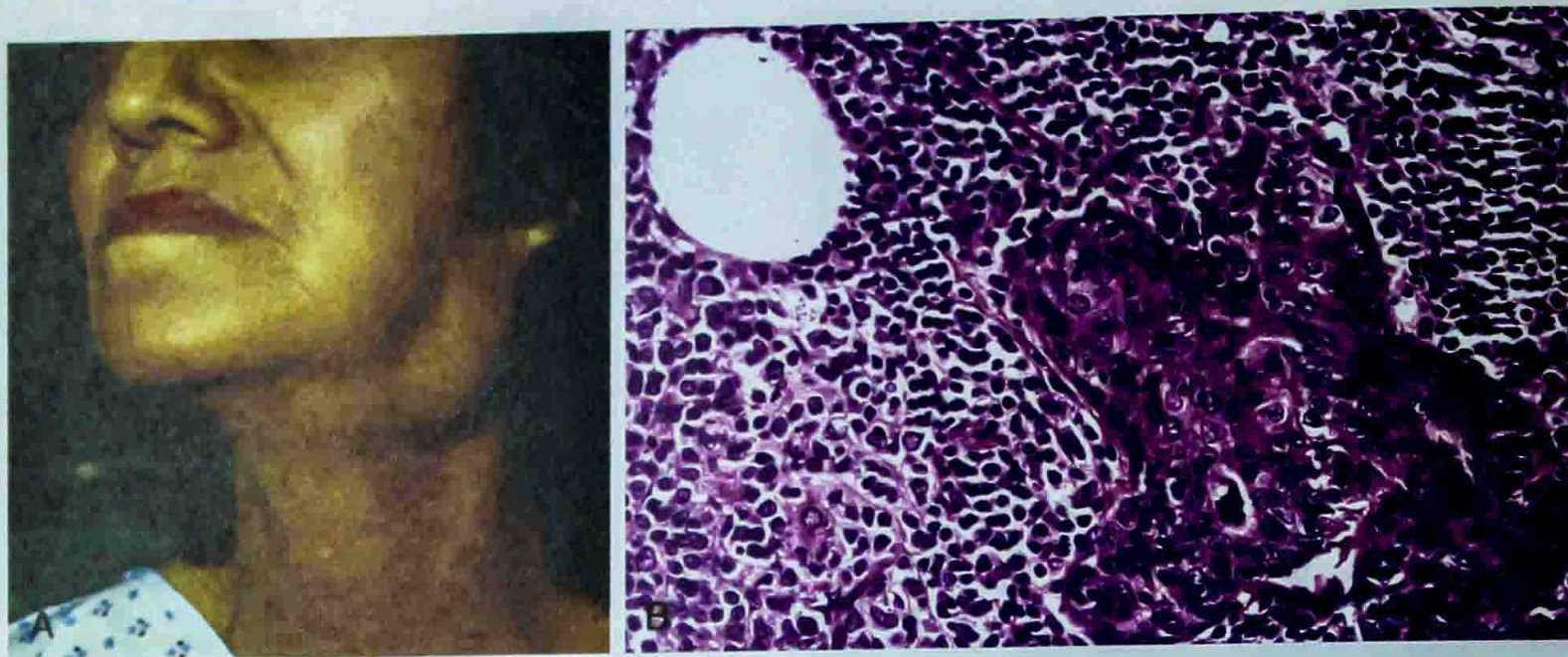


Figura 4-20 Sindromul Sjögren. **A**, Hipertrofie de glandă salivară. **B**, Modificările histopatologice includ infiltrat bogat cu limfocite și plasmocite, și hiperplazie epitelială ductală.

(A, prin amabilitatea Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B, prin amabilitatea Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGIE

Boala afectează predominant glandele lacrimale și salivare, dar pot fi afectate și alte glande secretorii, cum ar fi cele din nazofaringe, căile respiratorii superioare și din vagin. Examenul histologic arată un infiltrat bogat în limfocite (în principal celule T CD4+ activate) și plasmocite, cu formarea ocazională de foliculi limfoizi cu centrul germinali. Este prezentă și distrugerea arhitecturii normale a glandei (Fig. 4-20).

Distrugerea glandelor lacrimale determină lipsa lacrimilor, urmată de uscarea epitelului cornean, cu inflamație, eroziune și ulcerare (**cheratoconjunctivită**). Modificări similare pot apărea la nivelul mucoasei bucale ca urmare a scăderii secreției glandelor salivare, ceea ce determină atrofia mucoasă, cu fisuri inflamatorii și ulcerare (**xerostomie**). Uscăciunea și formarea de cruste la nivelul nasului pot duce la ulcerări și chiar la perforarea septului nazal. Atunci când boala afectează căile respiratorii, pot apărea laringita, bronșita și pneumonita secundară. La aproximativ 25% din pacienți (în special cei cu anticorpi anti-SS-A) boala afectează structuri extraglandulare, respectiv SNC, tegumentul, rinichii și mușchii. Leziunile renale se manifestă prin nefrită interstițială ușoară asociată cu defecte ale transportului tubular; spre deosebire de LES, glomerulonefrita este rară.

Evoluție clinică

Aproximativ 90% din cazurile de sindrom Sjögren apar la femei cu vârsta între 35 și 45 ani. La prezentare, tabloul clinic include uscăciunea gurii, lipsa lacrimilor și complicațiile descrise mai sus. Glandele salivare sunt deseori mărite ca urmare a infiltratelor limfocitare (Fig. 4-20). Manifestările extraglandulare includ sinovită, fibroză pulmonară și neuropatie periferică. Aproximativ 60% din pacienții cu sindrom Sjögren au o altă afecțiune autoimună cum este AR. De reținut că există un risc de 40 de ori mai mare pentru apariția unui limfom non-Hodgkin cu celule B, cauzat de proliferarea masivă policlonală inițială a celulelor B. Aceste așa-numite limfoame de zonă marginală sunt discutate în Capitolul 11.

REZUMAT

Sindromul Sjögren

- Sindromul Sjögren este o boală inflamatorie care afectează în principal glandele salivare și lacrimale, și produce uscăciunea mucoasei bucale și oculare.
- Se crede că boala este cauzată de o reacție autoimună a celulelor T împotriva unuia sau a mai multor antigene proprii exprimate în aceste glande, sau a reacțiilor imune împotriva antigenelor unui virus care infectează țesuturile.

Scleroza sistemică (sclerodermia)

Scleroza sistemică (SS) este o afecțiune imunologică caracterizată prin fibroză excesivă la nivelul mai multor țesuturi, boală vasculară obliterantă și manifestări autoimune induse de producția mai multor tipuri de autoanticorpi. Boala este denumită și sclerodermie deoarece afectează predominant tegumentul, dar este mai corect etichetată ca „sistemică” deoarece leziunile sunt prezente în tot corpul. De obicei, afectarea cutanată este prima manifestare a bolii, iar în final este prezentă la aproximativ 95% din cazuri, dar afectarea viscerală – a tractului gastrointestinal, plămânilor, rinichilor, inimii și mușchilor scheletici – este responsabilă pentru morbiditatea și mortalitatea asociate.

SS poate fi clasificată în două grupe, în funcție de evoluția clinică:

- *Sclerodermia difuză*, caracterizată prin afectare cutanată diseminată, cu evoluție rapidă și afectare viscerală timpurie.
- *Sclerodermia limitată*, cu afectare cutanată relativ ușoară, deseori restrânsă la degete și față. Afectarea organelor apare mai târziu, astfel încât la acești pacienți boala are o evoluție relativ benignă. Această prezentare clinică este numită și sindromul CREST, care cuprinde calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie.

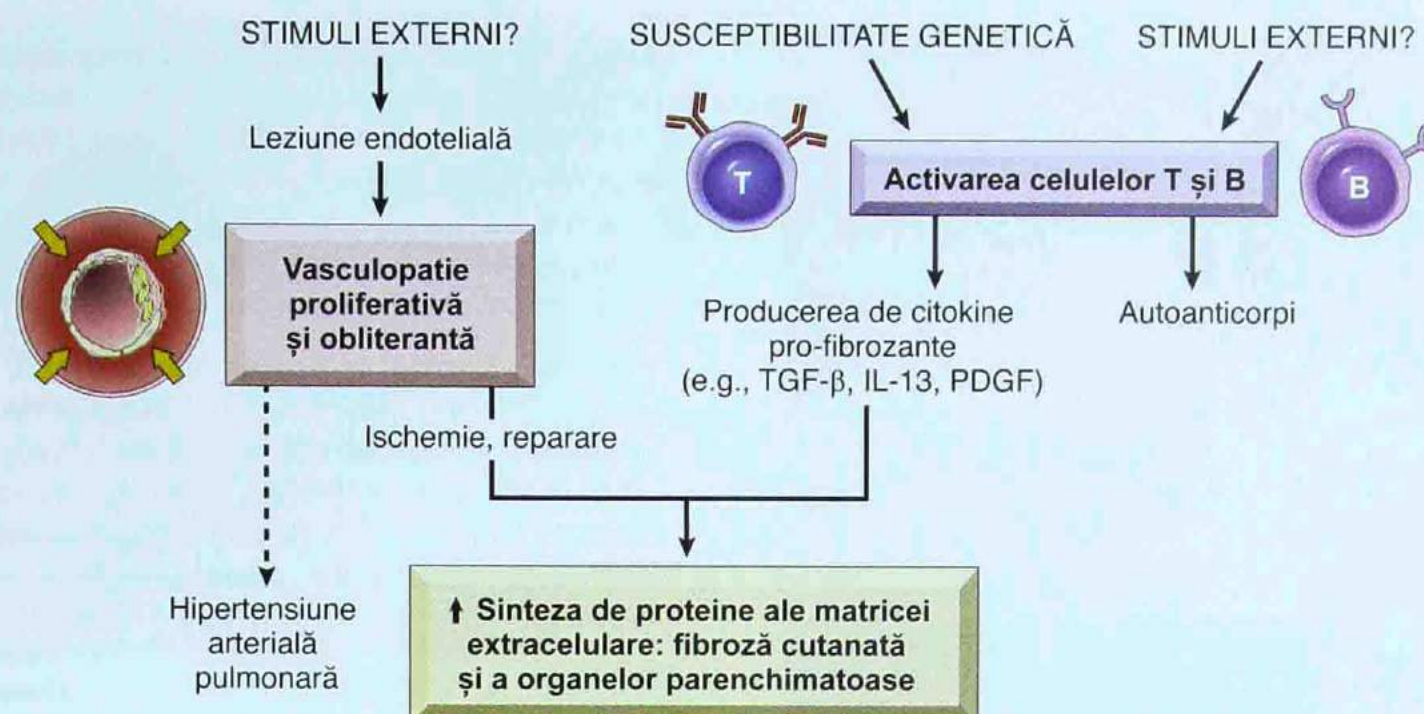


Figura 4-21 Un model pentru patogeneza sclerozei sistemice. Stimuli externi necunoscuți produc anomalii vasculare și activarea mecanismelor imune la indivizii cu susceptibilitate genetică, și ambele contribuie la fibroza excesivă.

PATOGENEZĂ

Cauza bolii este necunoscută, dar contribuie probabil factori genetici și de mediu. Se consideră că la baza bolii stă următoarea secvență de evenimente (Fig. 4-21).

- **Lezarea celulelor epiteliale** ale arterelor mici prin mecanisme necunoscute duce la activare endotelială, creșterea expresiei moleculelor de adeziune și migrarea celulelor T activate în țesuturile perivasculare. Reacția limfocitelor T locale poate produce în continuare activarea și lezarea celulelor endoteliale.
- **Celulele T** răspund la unele antigene self și produc citokine. S-a sugerat că limfocitele T dominante sunt celulele T_H2 și că citokinele lor induc activarea alternativă a macrofagelor și depunerea de collagen. Celulele T activate și macrofagele produc **citokine care activează fibroblaștii și stimulează producerea de collagen**, cu apariția fibrozei. Aceste citokine includ TGF- β , IL-13, factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), și altele.
- Episoadele repetate de lezare endotelială urmate de agregare plachetară duc la **proliferare endotelială și fibroza intimei**, care, în asociere cu fibroza periadventiceală, determină îngustarea vaselor mici, și în final **leziuni ischemice**. Reacția ulterioară de reparare se asociază cu accentuarea fibrozei, și astfel se creează un ciclu auto-întreținut.
- Are loc și **activarea limfocitelor B**, indicată de prezența hipergamaglobulinemiei și a ANA. Deși nu există nicio dovadă că imunitatea umorală joacă un rol semnificativ în patogeneza SS, două tipuri de ANA sunt unici în această boală, deci utili pentru diagnostic (Tabelul 4-10). Unul dintre aceștia, îndreptat **împotriva topoizomerazei ADN I** (anti-Scl 70), are specificitate înaltă; este prezent la 70% din pacienții cu sclerodermie difuză (și la mai puțin de 1% din cei cu alte boli ale țesutului conjunctiv) și este un marker ce indică prezența unei afecțiuni mai agresive cu fibroză pulmonară și modificări vasculare periferice. Celălalt tip de ANA este un **anticorp anticentromer**, prezent la 90% din pacienții cu sclerodermie limitată (sindromul CREST); indică o evoluție relativ benignă.

MORFOLOGIE

Scleroza sistemică poate afecta practic orice organ, dar modificările cele mai evidente sunt la nivelul tegumentului, sistemului musculoscheletic, tractului gastrointestinal, plămânilor, rinichilor și inimii.

Tegumentul. Marea majoritate a pacienților prezintă atrofie sclerotică difuză a tegumentului, ce afectează inițial degetele și regiunile distale ale extremităților superioare, iar apoi se extinde proximal la brațe, umeri, gât și față. În stadiile incipiente ale bolii, tegumentul afectat este relativ edemațiat și are consistență păstoasă. Modificările histopatologice includ edem și infiltrate perivasculare ce conțin celule T CD4+. Capilarele și arteriolele mici (cu diametrul de până la 500 μ m) pot prezenta îngroșarea laminei bazale, lezarea celulelor endoteliale, și ocluzie parțială. Treptat, faza edematoasă este înlocuită de fibroza progresivă a dermului, care devine strâns atașat de structurile subcutanate. Are loc creșterea marcată a collagenului compact de la nivelul dermului, însoțită de subțierea epidermului, atrofia structurilor dermice și îngroșarea hialină a pereților arteriolelor și capilarelor din derm (Fig. 4-22, A, B). Se pot forma calcificări subcutanate focale și uneori difuze, în special la pacienții cu sindrom CREST. În stadiile avansate ale bolii, degetele dobândesc aspect efilat, de gheară, mișcările articulare ale mâinilor sunt limitate (Fig. 4-22, C), iar fața devine imobilă și are aspect de mască. Pierderea aportului vascular poate determina ulceratii cutanate și modificări atrofile la nivelul falangelor terminale, inclusiv autoamputarea.

Tractul gastrointestinal. Boala afectează tractul gastrointestinal la aproximativ 90% din pacienți. Atrfia progresivă și înlocuirea cu fibre de collagen a stratului muscular pot apărea la orice nivel al intestinului, dar sunt cele mai severe la nivelul esofagului, în cele două treimi inferioare ale acestuia, care devin inflexibile, asemeni unui furtun de cauciuc. Disfuncția sfincterului esofagian inferior determină reflux gastroesofagian, care se poate complica cu metaplazie Barrett (Capitolul 14) și stricturi esofagiene. Mucoasa este subțiată și poate prezenta ulceratii, iar în lamina propria și submucoasă

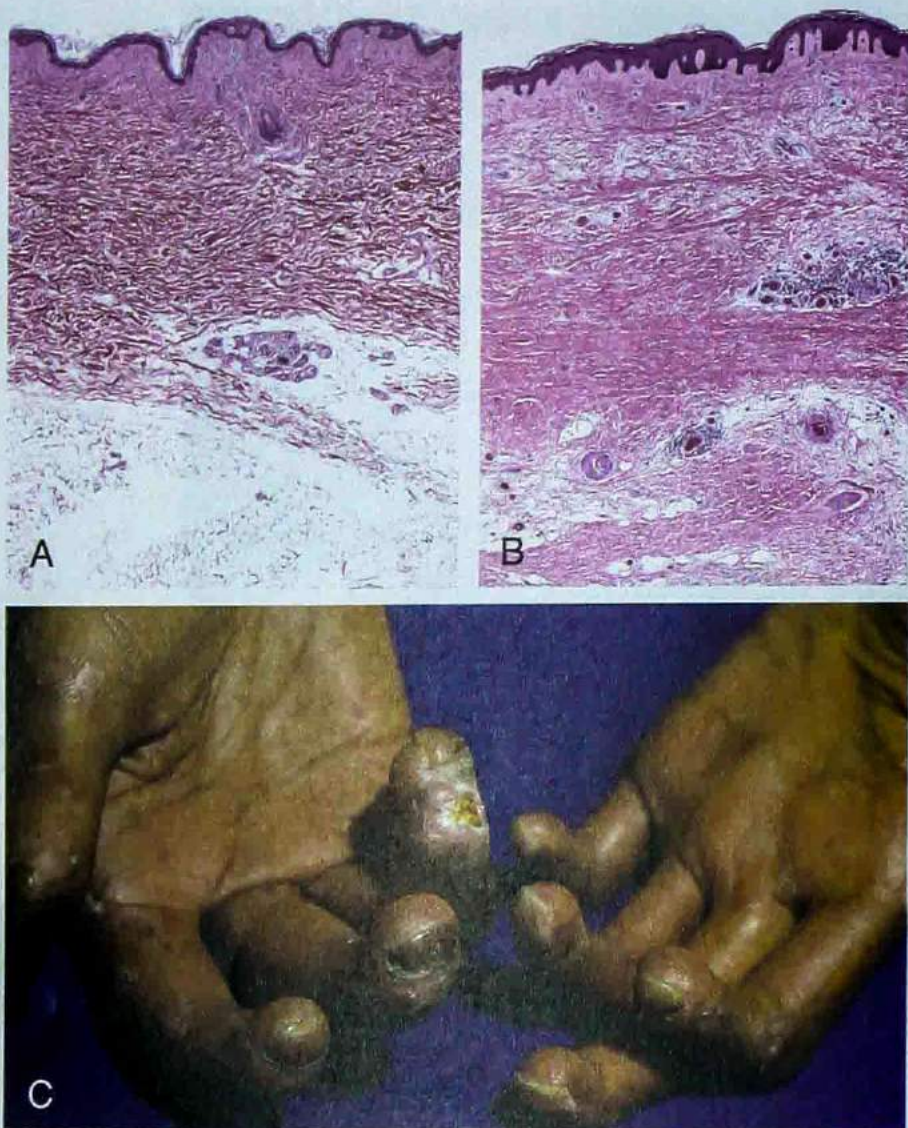


Figura 4-22 Scleroză sistemică. **A**, Tegument normal. **B**, Depunere extinsă de collagen dens în derm. **C**, Fibroza subcutanată extinsă a produs imobilizarea și deformarea în flexie a degetelor (aspect de gheară). Întreruperea aportului vascular a determinat ulceratii cutanate.

(A-C, prin amabilitatea Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

există depuneri excesive de collagen. Pierderea vilozităților și a microvilozităților din intestinul subțire stă la baza apariției sindromului de malabsorbție întâlnit uneori la pacienții cu SS.

Sistemul musculoscheletic. Hiperplazia și inflamația sinovială sunt frecvente în stadiile incipiente; fibroza apare mai târziu. Deși aceste modificări sunt reminiscențe ale PAR, distrugerea articulară nu este des întâlnită în SS. La un număr mic de pacienți (aproximativ 10%) poate exista miozită inflamatorie ce nu poate fi deosebită de polimiozită.

Plămânii. Afectarea pulmonară este prezentă la peste 50% din pacienți, sub formă de hipertensiune pulmonară și/sau fibroză interstițială. Vasospasmul pulmonar indus de disfuncția endotelială vasculară pulmonară este considerat important în patogeneza hipertensiunii pulmonare. Atunci când este prezentă, fibroza pulmonară nu poate fi diferențiată de cea din fibroza pulmonară idiopatică (Capitolul 12).

Rinichii. Afectarea renală este prezentă la două treimi din pacienții cu SS, cel mai frecvent cauzată de îngroșarea pereților vasculari ai arterelor interlobulare (cu diametrul între 150 și 500 μm). În pereții lor se constată proliferarea celulelor întimei și depuneri de glicoproteine și mucopolizaharide. Deși sunt similare cu modificările din hipertensiunea malignă, leziunile din SS sunt limitate la vasele cu diametrul cuprins între 150 și 500 μm și nu se asociază întotdeauna cu hipertensiunea. Aceasta este prezentă la 30% din pacienți, iar

la 20% din ei are evoluție malignă (hipertensiune malignă). La pacienții hipertensivi, leziunile vasculare sunt mai pronunțate și deseori sunt asociate cu necroza fibrinoidă a arteriolelor, însoțită de tromboză și infarct. La acești pacienți, moartea se produce prin insuficiență renală, responsabilă pentru aproximativ jumătate din decesele secundare SS. Nu există leziuni glomerulare specifice.

Inima. Fibroza miocardică neuniformă, împreună cu îngroșarea arteriolelor intramiocardice, este prezentă la o treime din pacienți; fibroza este probabil cauzată de leziunile microvasculare și ischemia secundară (sindrom Raynaud cardiac). Din cauza modificărilor pulmonare, hipertrofia și insuficiența ventriculară dreaptă (cordul pulmonar) sunt frecvente.

Evoluție clinică

SS afectează de trei ori mai frecvent femeile decât bărbații, având o incidență maximă la vârste cuprinse între 50-60 de ani. Manifestările clinice inițiale ale SS se suprapun substanțial cu cele ale altor boli precum AR, LES, și dermatomiozita (vezi în continuare); *trăsătura distinctivă a SS este afectarea cutanată frapantă*. Aproape toți pacienții prezintă fenomen Raynaud, o afecțiune vasculară caracterizată prin vasospasm reversibil al arterelor. În mod tipic, fenomenul Raynaud se manifestă prin albirea mâinilor când sunt expuse la frig, ceea ce reflectă vasospasmul, urmată de colorarea mâinilor în albastru, pe măsură ce se instalează ischemia și cianoza. În cele din urmă, culoarea mâinilor devine roșie ca urmare a vasodilatației reactive. Depunerea cutanată progresivă de collagen duce la atrofia mâinilor, cu creșterea rigidității și în final imobilizarea completă a articulațiilor. Fibroza esofagiană și hipomotilitatea secundară determină dificultăți ale deglutiției. În timp, distrugerea pereților esofagului duce la atonie și dilatare. Malabsorbția poate apărea dacă atrofia și fibroza submucoasei și a muscularei afectează intestinul subțire. Dispneea și tusea cronică reflectă leziunile pulmonare; în leziunile pulmonare avansate există *hipertensiune pulmonară secundară*, conducând la insuficiență cardiacă dreaptă. Disfuncția renală secundară atât evoluției SS cât și hipertensiunii maligne concomitente este adeseori marcată.

Evoluția clinică în cazul SS difuze este dificil de prezis. La majoritatea pacienților boala are evoluție constantă, cu agravare lentă dar sigură pe parcursul mai multor ani, dar în absența afectării renale durata de viață poate fi normală. Rata supraviețuirii la 10 ani variază între 35% și 70%. Șansele de supraviețuire sunt semnificativ mai bune pentru pacienții cu sclerodermie localizată decât pentru cei cu boală progresivă difuză. Sclerodermia limitată, sau sindromul CREST, debutează frecvent prin fenomenul Raynaud. Se asociază cu afectare cutanată limitată la degete și față, iar aceste două caracteristici pot fi prezente timp de zeci de ani înaintea apariției leziunilor viscerale.

REZUMAT

Scleroza sistemică

- SS (numită frecvent sclerodermie) este caracterizată prin fibroză progresivă a tegumentului, tractului gastrointestinal și altor țesuturi.

- Fibroza poate fi rezultatul activării fibroblaștilor de către citokinele produse de celulele T, dar stimulul care declanșează răspunsul limfocitelor T nu se cunoaște.
- Lezarea endotelială și boala microvasculară sunt frecvente în SS, și produc ischemie cronică, dar patogeniza afecției vasculare nu este cunoscută.

Miopatii inflamatorii

Miopatiile inflamatorii constituie un grup heterogen de boli rare caracterizate prin afectare musculară mediată imun și inflamație. Pe baza caracteristicilor clinice, morfologice și imunologice, au fost descrise trei entități – polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpi de incluziune. Aceste boli sunt prezentate în Capitolul 21.

Boala mixtă de țesut conjunctiv

Termenul de *boală mixtă de țesut conjunctiv* se referă la ansamblul de procese patologice prezente la pacienții care au manifestări clinice sugestive pentru LES, polimiozită, sau SS; ei au de asemenea titruri crescute de anticorpi împotriva antigenului RNP numit U1RNP. Alte două caracteristici ale bolii mixte de țesut conjunctiv sunt afectarea renală minimă sau absentă și un răspuns foarte bun la corticosteroizi, ambele sugerând un prognostic favorabil pe termen lung.

Boala mixtă de țesut conjunctiv se poate manifesta prin artrită, edem al mâinilor, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, miozită, leucopenie și anemie, febră, limfadenopatie, și/sau hipergamaglobulinemie. Din cauza suprapunerii acestor caracteristici, nu este clar dacă boala mixtă de țesut conjunctiv constituie o entitate clinică distinctă sau dacă aceste tulburări reprezintă forme distincte de LES, scleroză sistemică și polimiozită; totuși, în general nu este considerată a fi o entitate specifică.

Poliarterita nodoasă și alte vasculite

Poliarterita nodoasă aparține unui grup de boli caracterizate prin inflamație necrozantă a pereților vaselor sanguine, cel mai probabil produsă de depunerea complexelor imune. Termenul general de *vasculită necrozantă neinfecțioasă* diferențiază aceste afecțiuni de cele cauzate de infecția directă a vaselor de sânge (e.g. un abces) și pune în evidență faptul că orice tip de vas sanguin poate fi afectat – artere, arteriole, vene, sau capilare. Clasificarea și descrierea detaliată a vasculitelor sunt prezentate în Capitolul 9.

Maladia sclerozantă asociată IgG4

Maladia sclerozantă asociată IgG4 (MSA-IgG4) este o afecțiune fibro-inflamatorie recent identificată, caracterizată prin tendința de formare a unor leziuni de tip tumoral în mai multe organe. Boala se asociază frecvent, dar nu întotdeauna, cu concentrații crescute de IgG4 în ser. Totuși, creșterea numărului de plasmocite ce produc IgG4 (sau un raport crescut IgG4:IgG totale) în țesuturi este o condiție sine qua non a acestei afecțiuni. Deși a fost recunoscută

recent pe baza manifestărilor extra-pancreatice la pacienții cu pancreatită autoimună, MSA-IgG4 a fost descrisă practic în orice sistem de organe: arborele biliar, glandele salivare, țesuturile periorbitare, rinichi, plămâni, ganglioni limfatici, meninge, aortă, sân, prostată, tiroidă, pericard și tegument. Indiferent de localizarea bolii, trăsăturile histopatologice sunt extrem de similare între organe. Acestea includ un infiltrat mixt de celule limfoide (celule T, celule B, plasmocite), fibroză storiformă, flebită obliterantă, și eozinofilie tisulară ușoară sau moderată. Celulele B sunt în mod caracteristic organizate în centrii germinali, dar limfocitele T – tipul celular predominant – sunt distribuite difuz în leziune. Raportul dintre IgG4 și IgG (determinat prin imunohistochimie semicantitativă) este în mod caracteristic mai mare sau egal cu 50%.

Multe afecțiuni medicale care au fost considerate timp îndelungat a fi limitate la un singur organ aparțin bolii MSA-IgG4. Acestea includ sindromul Mikulicz (hipertrofia și fibroza glandelor salivare și lacrimale), tiroidita Riedel, fibroza retroperitoneală idiopatică, pancreatita autoimună, și pseudotumorile inflamatorii ale orbitei, plămânilor și rinichilor, pentru a numi doar câteva.

Rolul IgG4 în patogeniza acestei afecțiuni nu este bine înțeles. Totuși, rolul cheie al celulelor B este susținut de studiile inițiale, în care depleția celulelor B de către agenți anti-celulă B (ca Rituximab) au produs beneficiu clinic. Este neclar dacă boala este în totalitate autoimună, și nu au fost identificate autoantigene țintă.

REJETUL ORGANELOR TRANSPLANTATE

Bariera majoră în calea transplantării organelor de la un individ la altul din aceeași specie (numite alogrefe) este rejetul imunologic al țesutului transplantat. Rejetul este un fenomen complex în care intervin reacții mediate celular și umoral, care distrug grefa. Pentru a asigura succesul transplantului, au fost create terapii care previn sau minimizează rejetul. În continuare este prezentat mecanismul prin care grefele sunt recunoscute ca străine și respinse.

Recunoașterea imunitară a alogrefelor

Rejetul alogrefelor reprezintă un răspuns la moleculele CMH, care au un polimorfism atât de mare încât majoritatea indivizilor dintr-o populație deschisă diferă prin cel puțin câteva molecule ale CMH pe care le exprimă (cu excepția, desigur, a gemenilor identici). Există două mecanisme principale prin care sistemul imunitar al gazdei recunoaște moleculele CMH ale grefei și reacționează la acestea (Fig. 4-23):

- *Recunoașterea directă.* Celulele T ale gazdei recunosc direct moleculele CMH alogenice (străine) care sunt exprimate pe celulele grefei. Se pare că recunoașterea directă a CMH străine încalcă regula restricției CMH, conform căreia la fiecare individ toate celulele T recunosc antigenele străine exprimate doar de către moleculele CMH ale gazdei. Se presupune că moleculele CMH alogenice (cu orice peptide legate) mimează structural CMH propriu și peptide străină, și astfel recunoașterea directă a CMH alogenic este în esență o reacție imunologică încrucișată. Deoarece CD ale grefei exprimă niveluri crescute ale CMH ca și moleculele costimulatorii,

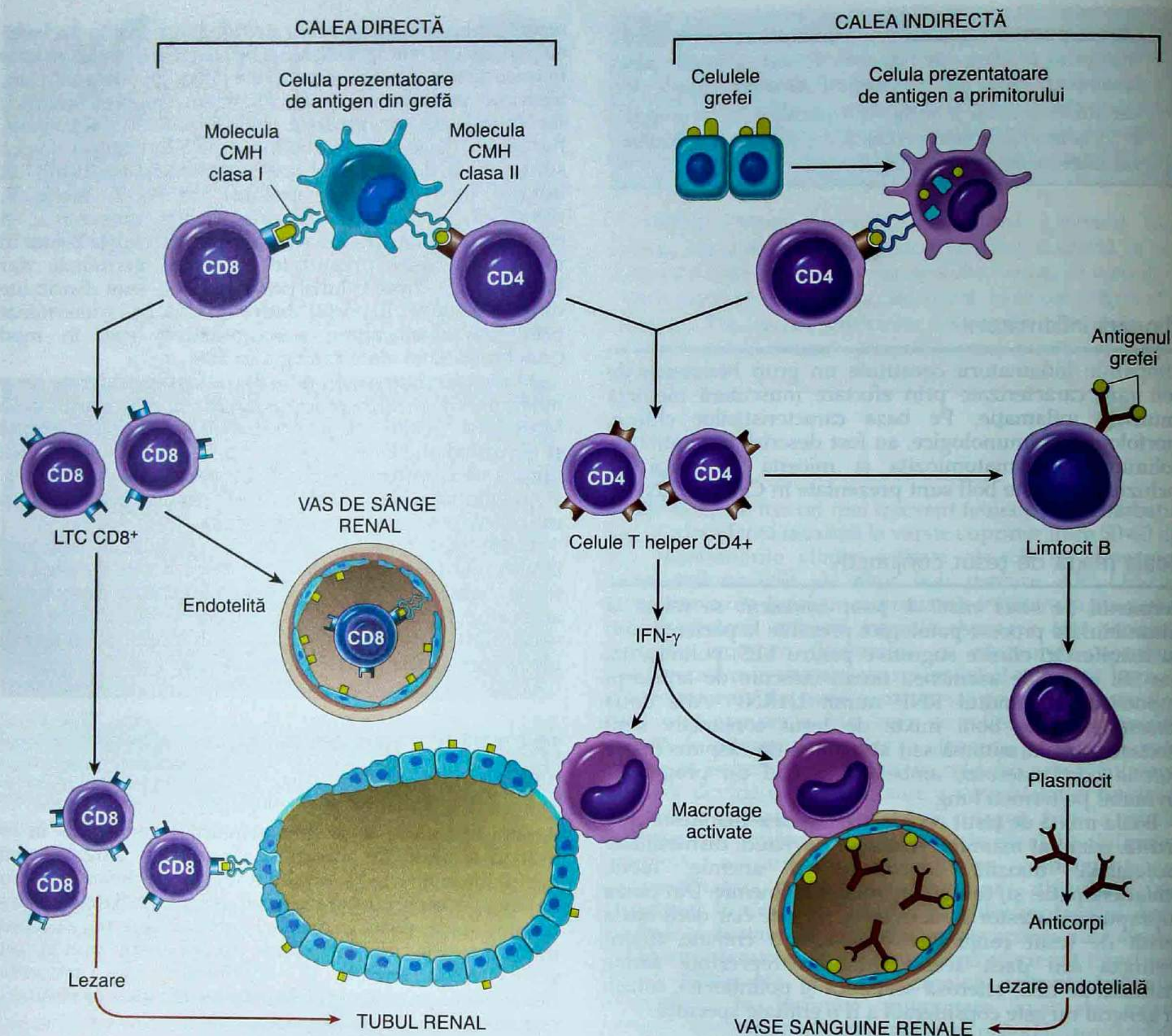


Figura 4-23 Recunoașterea și rejețul alogrefelor. În calea directă, antigenele CMH clasa I și II ale donatorului de pe celulele prezentatoare de antigen (CPA) din grefă (împreună cu moleculele costimulatorii, care nu sunt ilustrate) sunt recunoscute de către celulele T citotoxice CD8+ și, respectiv, de către celulele T helper CD4+ ale gazdei. Celulele T helper CD4+ proliferază și secretă citokine (e.g. interferon- γ), care produc leziuni tisulare printr-o reacție de hipersensibilitate locală de tip întârziat. Celulele CD8+ ce răspund antigenelor grefei se diferențiază în LTC care distrug celulele grefei. În calea indirectă, antigenele grefei sunt exprimate de către CPA ale gazdei și activează celulele T CD4+, care distrug grefa printr-o reacție de hipersensibilitate locală de tip întârziat și stimulează limfocitele B care produc anticorpi. IFN- γ , interferon γ ; CMH, complexul major de histocompatibilitate.

ele sunt considerate a fi factorii principali ce contribuie la recunoașterea directă. Consecința cea mai importantă a recunoașterii directe este activarea celulelor T CD8+ ale gazdei ce recunosc moleculele CMH clasa I (HLA-A, -B) din grefă. Limfocitele T se diferențiază în LTC, care distrug celulele grefei. Prin recunoașterea moleculelor CMH clasa II (HLA-D) ale donatorului, limfocitele T helper CD4+ ale gazdei proliferază și produc citokine, și astfel declanșează un răspuns inflamator.

- **Recunoașterea indirectă.** Pe această cale, celulele T CD4+ ale gazdei recunosc moleculele CMH ale donatorului

după ce acestea au fost preluate, procesate și prezentate de către CPA proprii ale gazdei. Această secvență este similară procesării și prezentării fiziologice a altor antigene străine (e.g. microbiene). Celulele T CD4+ activate recunosc apoi CPA care exprimă antigenele grefei și secretă citokine ce induc inflamația și distrugerea grefei. Calea indirectă este implicată și în producerea de anticorpi împotriva aloantigenelor grefei; dacă aceste antigene sunt proteine, ele sunt preluate de către celulele B ale gazdei, iar peptidele sunt prezentate limfocitelor T helper, care stimulează sinteza de anticorpi.

Mecanismele efectoare ale rejetului de grefă

În rejetul majorității alogrefelor de organe solide intervin atât celulele T cât și anticorpii reactivi la grefă (Fig. 4-23).

Rejetul mediat de celulele T

LTC ucide celulele din țesutul transplantat, producând moartea celulelor parenchimatoase și endoteliale (cele din urmă determină tromboza și ischemia grefei). Limfocitele T CD4+ secretoare de citokine declanșează reacții inflamatorii asemănătoare reacției de hipersensibilitate întârziată din țesuturi și vasele sanguine, cu acumulare locală de celule mononucleare (limfocite și macrofage). Microfagele activate produc lezarea celulelor și vascularizației grefei. Leziunile microvasculare determină ischemie tisulară, ce contribuie la distrugerea grefei.

Rejetul mediat de anticorpi

Deși celulele T au un rol foarte important în rejetul grefei, în anumite tipuri de rejet intervin și anticorpii. Aloanticorpii îndreptați împotriva moleculelor CMH ale grefei și altor aloantigene se leagă de endoteliul țesutului transplantat și determină afectare vasculară prin activarea complementului și recrutarea leucocitelor. La lezarea și disfuncția endotelială se adaugă tromboza, care contribuie la leziunile preexistente prin ischemie.

Rejetul hiperacut este o formă specială de respingere ce apare dacă în circulația gazdei sunt prezenți anticorpi anti-donator pre-formați înaintea efectuării transplantului. Situația este întâlnită la femeile multipare care au anticorpi anti-HLA împotriva antigenelor paterne întâlnite în timpul sarcinii, sau la indivizii expuși la HLA străine (de pe trombocite sau leucocite) în timpul transfuziilor de sânge anterioare. Evident, astfel de anticorpi există și la un pacient care a avut în antecedente un rejet de transplant. Deoarece anticorpii circulanți se leagă rapid de endoteliul grefei, urmată de activarea complementului și tromboză vasculară, transplantarea ulterioară la astfel de pacienți va determina rejetul imediat (în câteva minute sau ore). În practică se

efectuează testarea potențialilor beneficiari pentru anticorpi anti-HLA pre-formați și testarea compatibilității imunologice (testarea primitorului pentru a depista prezența anticorpilor îndreptați împotriva limfocitelor donatorului). Ca urmare a practicării acestor teste preliminare, rejetul hiperacut apare la mai puțin de 0,4% din indivizii care primesc un transplant.

MORFOLOGIE

În funcție de momentul producerii în timp și morfologia reacțiilor de respingere, acestea au fost clasificate în hiperacute, acute și cronice (Fig. 4-24). Această împărțire este utilă pentru înțelegerea mecanismelor rejetului, deoarece fiecare tip este produs de o reacție imunologică dominantă diferită. Morfologia acestor modele este descrisă mai jos în contextul transplantului renal; totuși, modificări similare sunt întâlnite și în cazul altor organe vascularizate transplantate.

Rejetul hiperacut

Rejetul hiperacut apare în câteva minute până la câteva ore după transplantare la o gazdă ce a fost sensibilizată în prealabil, și este recunoscut de chirurg imediat după terminarea anastomozelor vasculare. În contrast cu o grefă renală care nu este respinsă, care își recapătă culoarea roz normală și turgescența tisulară și excretă prompt urină, în cazul rejetului hiperacut rinichiul devine rapid cianotic, marmorat și flacid și poate excreta numai câteva picături de fluid hemoragic. Aspectul histologic este caracterizat prin arterită și arteriolită acută întinsă, tromboză vasculară și necroză ischemică, toate rezultând din legarea anticorpilor preformați de endoteliul grefei. Practic, toate arteriolele și arterele prezintă necroză fibrinoidă acută caracteristică la nivelul pereților, cu îngustarea sau ocluzia completă a lumenelor prin precipitate de fibrină și detritus celular (Fig. 4-24, A).

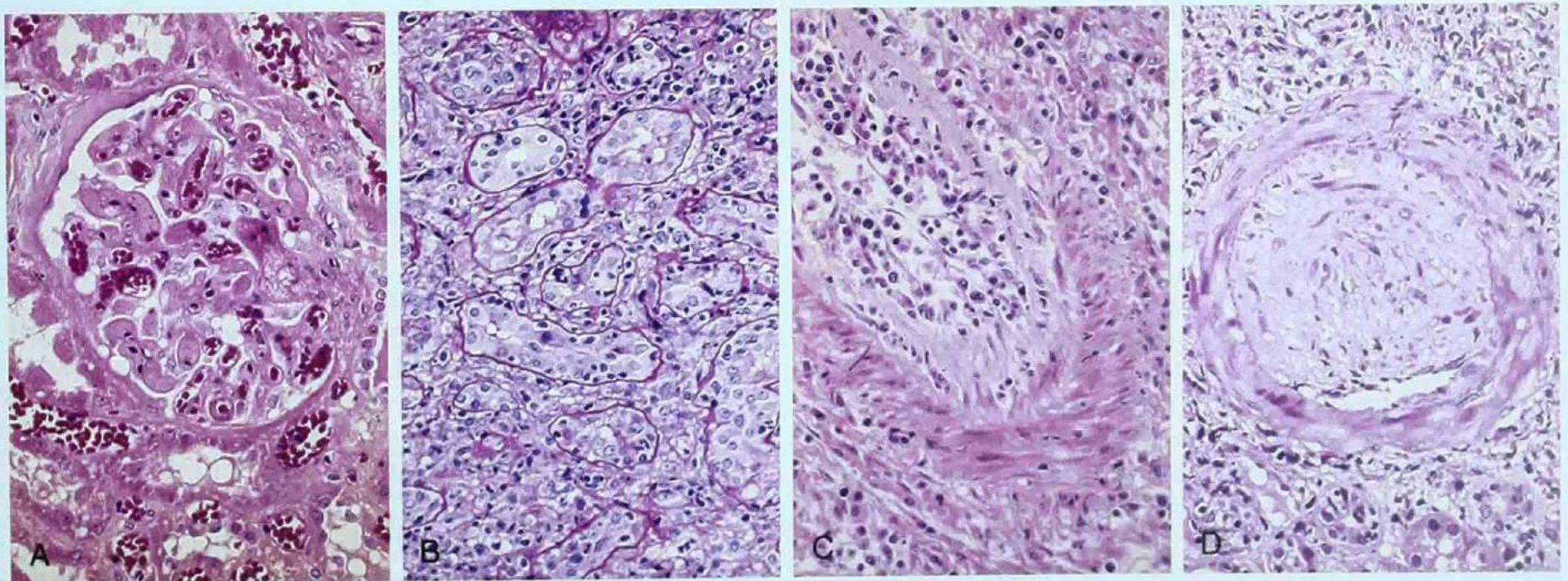


Figura 4-24 Caracteristici morfologice ale rejetului grefei. **A**, Rejetul hiperacut al unei alogrefe renale este asociat cu leziuni endoteliale și trombi la nivelul unui glomerul. **B**, Rejetul celular acut al unei grefe de rinichi cu celule inflamatorii în interstițiu și între celulele epiteliale ale tubulilor. **C**, Rejetul umoral acut al unei alogrefe renale (vasculita de rejet) cu celule inflamatorii și proliferarea celulelor musculare netede de la nivelul intimei. **D**, Rejetul cronic al unei alogrefe renale cu arterioscleroza grefei. Lumenul arterial este înlocuit prin acumularea de celule musculare netede și țesut conjunctiv la nivelul intimei.

(A-D, prin amabilitatea Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)

Rejetul acut

Rejetul acut poate apărea la câteva zile sau săptămâni de la transplant la o gazdă care nu a primit tratament imunosupresiv, sau după mai multe luni sau ani chiar dacă s-a administrat terapie imunosupresoare corectă. Rejetul este cauzat atât de mecanismele imunității celulare cât și umorale, și la orice pacient poate predomina una dintre cele două, sau pot fi prezente ambele. La examinarea histologică, rejetul celular este caracterizat prin infiltrat interstițial cu celule mononucleare, asociat cu edem și leziuni tisulare, pe când cel umoral se asociază cu vasculită.

Rejetul celular acut apare cel mai frecvent în primele luni după transplant, și în mod tipic este însoțit de manifestări clinice ale insuficienței renale. Examenul histologic arată de obicei infiltrat interstițial bogat cu celule T CD4+ și CD8+, edem și hemoragie interstițială ușoară (Fig. 4-24, B). Capilarele glomerulare și peritubulare conțin numeroase celule mononucleare, care pot invada și tubulii, ducând la necroză tubulară focală. Limfocitele T CD8+ pot afecta și endoteliul, producând endotelită. Ciclosporina (un agent imunosupresor frecvent utilizat) este nefrotoxic și determină formarea de depozite hialine arteriolare. Biopsia renală este efectuată pentru a diferenția rejetul de toxicitatea medicamentoasă. Recunoașterea corectă a rejetului celular este importantă, deoarece răspunsul la amplificarea tratamentului imunosupresor este prompt.

Rejetul umoral acut (vasculita de rejet) produs de anticorpii antidonor poate, de asemenea, participa la rejetul acut al grefei. Leziunile histologice pot fi variate și includ: vasculită necrozantă cu necroză celulară endotelială; infiltrat neutrofilic; depunere de anticorpi, complement, și fibrină; și tromboză. Astfel de leziuni pot fi asociate cu necroza ischemică a parenchimului renal. Leziunile subacute mai vechi sunt caracterizate prin îngroșarea marcată a intimei prin proliferarea fibroblastilor, a miocitelor și a macrofagelor spumoase (Fig. 4-24, C). Îngustarea secundară a arteriolelor poate determina infarctul sau atrofia corticalei renale. Leziunile vasculare proliferative mimează îngroșarea aterosclerotică și sunt considerate a fi cauzate de citokine care stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare. Depunerea locală a produsilor de degradare a complementului (în special C4d) este utilă pentru a detecta rejetul mediat de anticorpi al alogrefelor renale.

Rejetul cronic

Rejetul cronic apare târziu după transplant (la câteva luni sau ani) și se manifestă printr-o creștere progresivă a nivelurilor serice de creatinină (un parametru al funcției renale) pe o perioadă de 4-6 luni. Rejetul cronic este dominat de modificări vasculare, fibroză interstițială, și distrugerea parenchimului renal; în mod tipic infiltratele celulare parenchimatoase sunt ușoare sau absente. Modificările vasculare apar predominant în artere și arteriole, unde se constată proliferarea celulelor musculaturii netede ale intimei și sinteza matricei extracelulare (Fig. 4-24, D). Aceste leziuni compromit în cele din urmă perfuzia vasculară și determină ischemie renală manifestată prin distrugerea sau hialinizarea glomerulilor, fibroză interstițială și atrofie tubulară. Leziunea vasculară poate fi produsă de citokinele eliberate de limfocitele T activate ce influențează celulele peretelui vascular, și poate constitui stadiul final al arteritei proliferative descrise anterior.

REZUMAT

Recunoașterea și rejetul organelor transplantate (alogrefele)

- Reacția de respingere a grefei este inițiată în principal de celulele T ale gazdei ce recunosc antigenele HLA străine ale organului transplantat, fie direct (pe CPA ale grefei), fie indirect (după preluarea și prezentarea de către CPA ale gazdei).
- Tipurile și mecanismele rejetului de transplant sunt următoarele:
 - **Rejetul hiperacut:** Anticorpii antidonator pre-formați se leagă de endoteliul grefei imediat după transplant, producând tromboză, leziuni ischemice și distrugerea rapidă a grefei.
 - **Rejetul celular acut:** Celulele T distrug parenchimul (și vasele) grefei prin reacții de citotoxicitate și inflamatorii.
 - **Rejetul umoral acut:** Anticorpii distrug vascularizația grefei.
 - **Rejetul cronic:** Acest tip de respingere, dominat de ateroscleroză, este produs probabil de reacția celulelor T și secreția de citokine ce induc proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare, alături de fibroza parenchimului.

Metode pentru îmbunătățirea supraviețuirii grefei

Deoarece moleculele HLA sunt țintele principale în rejetul organelor transplantate, o potrivire imunologică mai bună între donator și primitor crește șansele de supraviețuire a grefei. Beneficiile unei compatibilități imunologice sunt evidente în cazul transplantului de rinichi de la donator în viață înrudit, iar supraviețuirea crește odată cu creșterea numărului de locusuri identice. Totuși, deoarece medicamentele folosite pentru imunosupresie au evoluat, potrivirea HLA nu este nici măcar încercată în unele situații, cum ar fi transplantul cardiac, pulmonar, hepatic și de insule pancreatice; în astfel de cazuri, primitorul necesită urgent un transplant, și din punct de vedere practic primează alte caracteristici, cum ar fi compatibilitatea atomică (dimensiunea).

Imunosupresia primitorului este o necesitate practică în toate transplanturile de organe, cu excepția gemenilor identici. În prezent sunt utilizate medicamente precum ciclosporină, FK506, micofenolat mofetil (MMF), rapamicină, azatioprină, corticosteroizi, globulina antitimocitară, și anticorpii monoclonali (e.g. anti-CD3 monoclonal). Ciclosporina și FK506 suprimă imunitatea mediată de celulele T prin inhibarea transcripției genelor citokinelor, în particular gena pentru IL-2. Deși imunosupresia a făcut posibilă transplantarea multor organe, terapia nu este lipsită de efecte adverse. Imunosupresia globală se asociază cu creșterea susceptibilității la infecții oportuniste fungice, virale și altele. Acești pacienți au un risc crescut pentru a dezvolta limfoame cauzate de virusul Epstein-Barr (EBV), carcinoame cu celule scuamoase induse de virusul papilomatozei umane, și sarcom Kaposi. Pentru a împiedica efectele nedorite ale imunosupresiei, se încearcă inducerea celulelor T ale gazdei toleranța specifică a donatorului. În prezent se încearcă împiedicarea limfocitelor T ale gazdei să primească semnale costimulatorii de la CD ale donatorului în timpul fazei inițiale de sensibilizare. În acest scop se administrează

agenți care întrerup interacțiunea dintre moleculele B7 de pe CD ale grefei cu receptorii CD28 ai limfocitelor T ale gazdei. Astfel se întrerupe semnalul secundar pentru activarea celulei T și se induce apoptoza sau se creează celule T inactive funcțional. Această îmbunătățire a terapiei imunosupresoare a condus la creșterea duratei de supraviețuire a grefelor, iar rejetul acut nu mai este un motiv de îngrijorare, în special pentru grefele de rinichi și cord. Rejetul cronic rămâne totuși o problemă serioasă, deoarece răspunde mai puțin eficient decât rejetul acut la agenții imunosupresori disponibili.

Transplantul celulelor stem hematopoietice

Transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este utilizat ca tratament în cancerle hematopoietice și de altă natură, anemiile aplastice și unele boli ereditare, în special stările de imunodeficiențe și formele severe de talasemie. În trecut, CSH erau obținute doar din măduva osoasă a donatorului, dar în prezent sunt recoltate tot mai frecvent din sângele periferic după mobilizarea lor prin administrarea factorilor de creștere hematopoietici, sau din sângele din cordonul ombilical al nou-născuților, o sursă bogată de CSH. Primitorul este tratat prin chimioterapie și/sau radioterapie pentru a distruge celulele maligne (e.g. în leucemie) și pentru a crea un pat pentru grefă; apoi CSH sunt transfuzate în sângele periferic, de unde ajung în nișele lor din măduva osoasă. Rejetul transplantului de CSH alogene se pare că este mediat de o combinație între celulele T și celulele NK ale gazdei ce sunt rezistente la chimioterapie și la radioterapie. Două probleme majore complică această formă de transplant: boala grefă-contră-gazdă și deficitul imunitar. **Boala grefă-contră-gazdă (BGCG).** Aceasta apare atunci când celulele T competente imunologic (sau precursorii lor) sunt transplantate la primitori cu sistem imunitar compromis. Deși BGCG apare cel mai frecvent în transplantul alogenic de CSH (care de obicei implică incompatibilități minore între donator și primitor), poate apărea și după transplantul de organe bogate în celule limfoide (e.g. ficatul) sau după transfuzia de sânge care nu a fost iradiat. Atunci când o gazdă imunocompromisă primește CSH alogene, nu poate respinge grefa, dar celulele T prezente în grefa donatorului percep țesutul primitorului ca „străin” și reacționează împotriva lui. Aceasta determină activarea atât a celulelor T CD4+ cât și CD8+, producând în cele din urmă inflamație și distrugerea celulelor gazdă.

- **BGCG acută** (apare în câteva zile până la săptămâni după transplant) produce necroza celulelor epiteliale în trei organe țintă principale: ficat, tegument și tract gastrointestinal. Distrugerea ductelor biliare mici determină icter, iar ulcerarea mucoasei digestive se manifestă prin scaune diareice hemoragice. Afectarea cutanată ia forma unui eritem generalizat.
- **BGCG cronică** poate urma sindromului acut sau poate apărea insidios. Apar leziuni cutanate asemănătoare celor din SS (prezentate anterior) și manifestări care mimează alte boli autoimune.

BGCG este o complicație cu potențial letal ce poate fi minimalizată, dar nu eliminată prin asigurarea compatibilității HLA. O altă soluție este eliminarea celulelor T ale donatorului înaintea transplantului medular. Acest protocol s-a dovedit a fi o sabie cu două tăișuri: riscul de BGCG scade, dar incidența eșecului grefei

și (la cei cu boală) recurența leucemiei cresc. Se pare că celulele T multifuncționale nu doar mediază BGCG dar sunt necesare și pentru grefarea eficientă a CSH transplantate și eliminarea celulelor leucemice (numit efect grefă-contră-leucemie).

Imunodeficiențele. Acestea au de obicei durată lungă la primitorii de transplante de CSH. Una dintre cauzele acestei complicații este refacerea lentă a sistemului imunitar dobândit al primitorului, care este distrus sau suprimat în prealabil pentru a permite grefarea, și necesită mai multe luni pentru a se reface. În această perioadă vulnerabilă, primitorii sunt susceptibili la diverse infecții, în mare majoritate virale, cum sunt cele cauzate de citomegalovirus (CMV) și EBV.

IMUNODEFICIENȚE

Imunodeficiențele pot fi cauzate de defecte ereditare ce afectează dezvoltarea sistemului imunitar, sau pot apărea ca efecte secundare ale altor boli (e.g. infecții, malnutriție, îmbătrânire, imunosupresie, autoimunitate, sau chimioterapie). *Din punct de vedere clinic, pacienții cu deficiențe ale imunității au o susceptibilitate crescută la infecții, dar și la anumite forme de cancer.* Tipul de infecții care apar la un pacient depinde în mare de componenta sistemului imunitar care este afectată. Pacienții cu defecte ale imunoglobulinelor, complementului, sau ale celulelor fagocitare prezintă în mod caracteristic infecții recurente cu bacterii piogene, pe când cei cu defecte ale imunității mediate celular sunt predispuși la infecții produse de virusuri, fungi și bacterii intracelulare. În continuare sunt prezentate câteva dintre cele mai importante deficiențe imunitare primare (congenitale), urmate de o descriere detaliată a sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA), cel mai devastator exemplu de deficiență imunitară secundară (dobândită).

Imunodeficiențe primare (congenitale)

Din fericire, imunodeficiențele primare sunt boli rare, dar studiul lor a contribuit în mare măsură la înțelegerea mecanismelor de dezvoltare și funcționare a sistemului imunitar. Majoritatea imunodeficiențelor primare sunt determinate genetic și afectează fie imunitatea dobândită (umorală sau celulară) fie mecanismele de apărare înăscute ale gazdei, care includ proteinele complementului și celule precum fagocitele și celulele NK. Defectele imunității dobândite sunt clasificate la rândul lor în funcție de componenta primară afectată (celulele T sau celulele B, sau ambele); totuși, din cauza interacțiunilor dintre limfocitele T și B, aceste clasificări nu sunt bine definite. De exemplu, defectele celulelor T sunt însoțite frecvent de afectarea sintezei de anticorpi, și ca urmare deficitul izolat ale limfocitelor T nu pot fi diferențiate de deficiențele combinate ale celulelor T și B. Majoritatea imunodeficiențelor primare se manifestă timpuriu în viață (între vârsta de 6 luni și 2 ani), deoarece de obicei copiii respectivi sunt susceptibili la infecții recurente. Una dintre cele mai impresionante realizări ale biologiei moleculare moderne a fost identificarea bazei genetice pentru multe imunodeficiențe primare (Fig. 4-25), ceea ce va permite crearea în viitor a terapiei de substituție genică.

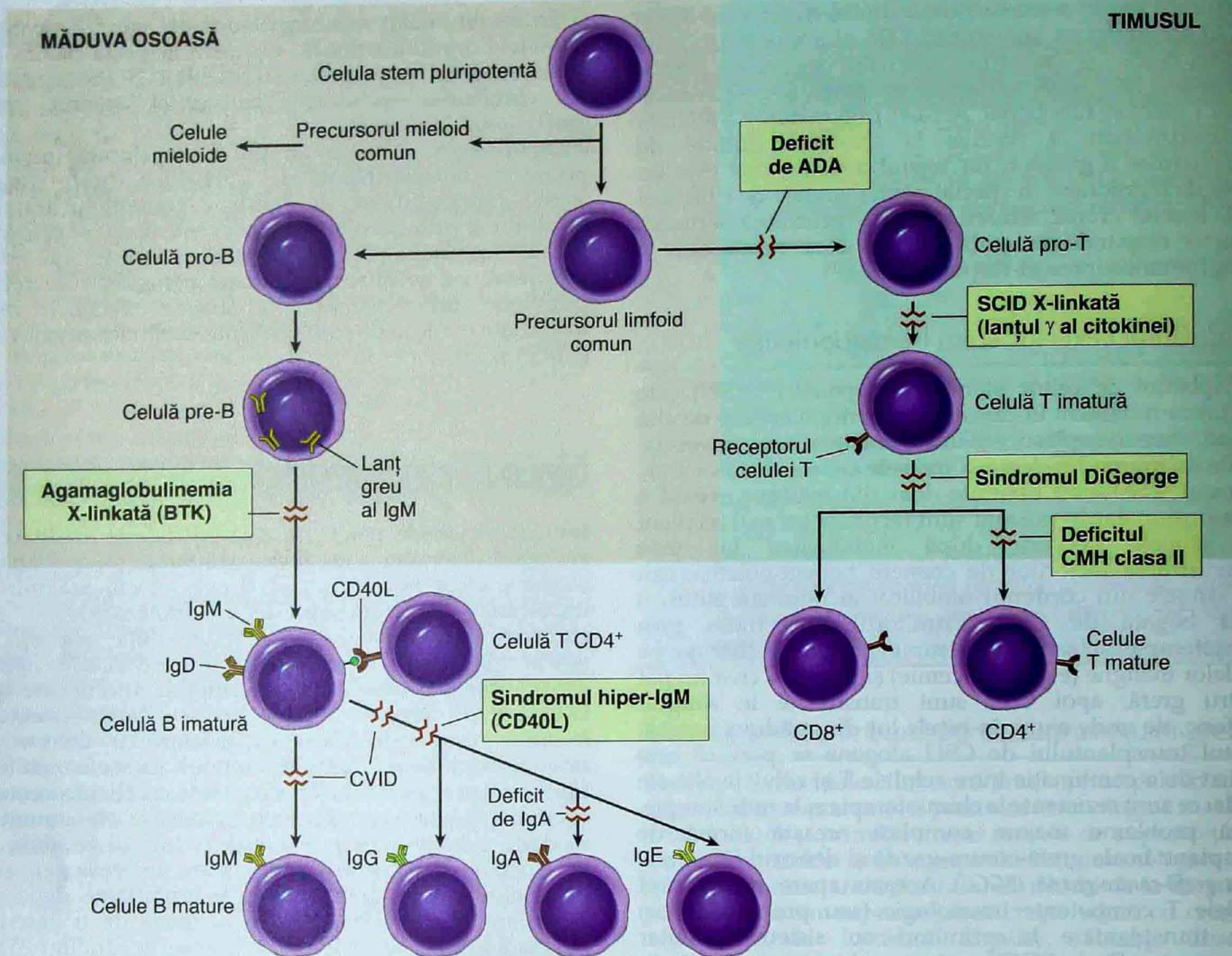


Figura 4-25 Imunodeficiențe primare. Sunt ilustrate principalele căi ale formării limfocitelor și blocajele care apar în aceste căi și duc la imunodeficiențe primare. Genele afectate sunt indicate în paranteze pentru unele boli. ADA, adenzin deaminază; CD40L, ligandul CD40 (cunoscut și ca CD154); CVID, imunodeficiență comună variabilă; SCID, imunodeficiență severă combinată.

Agamaglobulinemia X-linkată: boala Bruton

Agamaglobulinemia X-linkată (XLA [engl. X-linked agammaglobulinemia]), sau boala Bruton, este caracterizată prin incapacitatea celulelor pre-B de a se diferenția în celule B și, așa cum sugerează și numele, se manifestă prin absența anticorpilor (gamaglobulinelor) în sânge. Are o frecvență de 1 la 100.000 copii de sex masculin. În timpul maturării normale a celulelor B, genele pentru lanțurile grele ale imunoglobulinelor sunt rearanjate primele, urmate de rearanjarea celor pentru lanțurile ușoare. În fiecare stadiu, se primesc semnale de la componentele exprimate ale receptorului antigenic ce conduc maturarea către stadiul următor; aceste semnale controlează calitatea procesului și asigură producerea unor proteine receptor corecte. În XLA, maturarea celulei B se oprește după rearanjamentul inițial al genelor lanțurilor grele din cauza mutațiilor unei tirozin kinaze care este asociată unui receptor al celulei pre-B și este implicată în transducția semnalului celulei pre-B. Această enzimă se numește tirozin kinaza Bruton (BTK). Când nu este funcțională, receptorul celulei pre-B nu poate transmite celulelor semnalul pentru continuarea procesului de maturare. Ca rezultat, nu sunt produse lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor, iar molecula completă de

imunoglobulină ce conține lanțuri grele și ușoare nu poate fi asamblată și transportată în membrana celulară, deși în citoplasmă pot fi întâlnite lanțuri grele libere. Deoarece gena BTK se găsește la nivelul cromozomului X, afecțiunea apare doar la băieți.

În mod clasic, boala are următoarele caracteristici:

- Celule B absente sau în număr foarte redus în circulație, cu scăderea nivelurilor serice ale tuturor claselor de imunoglobuline. Numărul celulelor pre-B în măduva osoasă poate fi normal sau redus.
- Centrii germinali subdezvoltați sau rudimentari în țesuturile limfoide periferice, precum ganglionii limfatici, plăcile Peyer, apendice și amigdale
- Absența plasmocitelor în tot organismul
- Răspunsurile mediate de celulele T sunt normale

XLA nu se manifestă clinic decât atunci când sugarul împlinește vârsta de aproximativ 6 luni, moment care corespunde epuizării anticorpilor materni transplacentari. În majoritatea cazurilor, infecțiile recurente bacteriene cum sunt faringita acută și cronică, sinuzita, otita medie, bronșita și pneumonia sugerează un defect imunitar subiacent. Microorganismele cauzale tipice sunt patogenii bacterieni

care în mod normal ar fi eliminați prin opsonizare mediată de anticorpi și fagocitoză (e.g. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, și *Staphylococcus aureus*). Deoarece anticorpii intervin și în neutralizarea virusurilor, pacienții cu XLA sunt de asemenea susceptibili la unele infecții virale, în special cele cauzate de enterovirusuri. *Giardia lamblia*, un protozoar intestinal neutralizat de obicei de IgA, nu poate fi eliminat eficient și produce infecții persistente. Din fericire, terapia de substituție cu imunoglobuline intravenoase (IVIG) din ser uman asigură în majoritatea cazurilor combaterea infecțiilor bacteriene. Organismul pacienților cu XLA combate anumite infecții virale, fungice și cu protozoare deoarece mecanismele imunității mediate de celulele T sunt intacte. Din motive necunoscute, afecțiunile autoimune (cum sunt AR și dermatomiozita) apar la 20% din pacienții cu această boală.

Imunodeficiența comună variabilă

Imunodeficiența comună variabilă este un termen global pentru un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin hipogamaglobulinemie, răspunsuri deficitare prin anticorpi la infecții (sau vaccinare), și susceptibilitate crescută la infecții. Manifestările clinice sunt similare în plan superficial cu cele din XLA, dar imunodeficiența comună variabilă este o boală care afectează în mod egal atât băieții cât și fetele, iar debutul simptomelor este mai tardiv, în decada a doua sau a treia de viață. De obicei diagnosticul este unul de excludere (după ce au fost eliminate alte cauze de imunodeficiențe). Prevalența estimată a bolii este aproximativ 1 la 50.000. Deși majoritatea pacienților au număr normal de celule B mature, plasmocitele sunt absente, ceea ce sugerează un blocaj în calea de diferențiere a celulelor B stimulată de antigen. Producția deficitară de anticorpi a fost atribuită defectelor intrinseci ale celulelor B, deficiențelor limfocitelor T, sau activității supresive excesive a celulelor T. Paradoxal, acești pacienți au predispoziție pentru diverse boli autoimune (anemie hemolitică, anemie pernicioasă), ca și pentru tumori limfoide. Mecanismul primar al deficitului de anticorpi este variabil (de unde și numele bolii). Unii pacienți cu această boală au mutații ale receptorilor celulei B pentru anumiți factori de creștere, sau ale moleculelor implicate în interacțiunile celulă T-celulă B. Totuși, în majoritatea cazurilor baza genetică a bolii nu este cunoscută.

Deficitul izolat de IgA

Deficitul de IgA este cea mai frecventă dintre imunodeficiențele primare, și afectează aproximativ 1 din 700 persoane în populația albă. După cum s-a discutat, IgA este o componentă majoră în secrețiile mucoase, fiind implicată în mecanismele de apărare ale căilor aeriene și tractului gastrointestinal. Deși în majoritatea cazurilor boala este asimptomatică, deficitul imunitar predispune pacienții la infecții recurente sinusale și pulmonare, și la diaree. Există de asemenea o asociere importantă (dar inexplicabilă) cu afecțiunile autoimune. Se pare că patogenizarea deficitului de IgA implică un blocaj în diferențierea terminală a celulelor B secretoare de IgA în plasmocite; subclasele de anticorpi IgM și IgG sunt prezente în cantități normale sau crescute. Baza moleculară a acestei boli este necunoscută.

Sindromul hiper-IgM

În răspunsul imun normal la un antigen proteic, anticorpii IgM sunt produși primii, urmați de sinteza secvențială a

anticorpilor IgG, IgA și IgE. După cum s-a discutat anterior în acest capitol, apariția ordonată a diferitelor tipuri de anticorpi se numește schimbarea clasei de lanțuri grele (izotip) și este importantă pentru generarea tipurilor de anticorpi care pot activa eficient complementul și/sau opsoniza patogenii bacterieni. Capacitatea celulelor B producătoare de IgM de a activa transcripția genelor ce codifică alte izotipuri de imunoglobuline depinde de anumite citokine, ca și de semnalele mediate prin contact de la celulele T helper CD4+. Semnalele dependente de contact sunt induse de interacțiunea dintre moleculele CD40 de pe celulele B și CD40L (cunoscut și ca CD154), exprimate pe celulele T helper activate. Pacienții cu sindrom hiper-IgM produc cantități normale (sau chiar crescute) de anticorpi IgM împotriva antigenelor, dar nu au capacitatea de a produce izotipurile IgG, IgA și IgE; defectul primar este incapacitatea celulelor T de a induce schimbarea izotipului celulei B. Anomalia genetică cea mai frecventă este mutația genei ce codifică CD40L. Această genă este localizată pe cromozomul X; în consecință, la aproximativ 70% din cazuri, sindromul hiper-IgM este X-linkat. La ceilalți pacienți, mutațiile afectează CD40 sau alte molecule implicate în schimbarea clasei, în special o enzimă numită deaminaza indusă de activare. Pe lângă defectul de modificare a clasei, indivizii cu mutații ale CD40 sau CD40L prezintă adesea un defect în producția de anticorpi cu afinitate înaltă, deoarece același mecanism este responsabil pentru maturarea afinității răspunsului prin anticorpi.

Deși boala este diagnosticată și denumită în concordanță cu tipul de anticorpi anormali, la pacienții cu mutații ale CD40 sau CD40L există și un defect al imunității mediate celular pentru că interacțiunea CD40-CD40L este esențială pentru activarea macrofagelor mediată de limfocitele T helper, reacția centrală a imunității celulare. Pacienții de sex masculin cu forma X-linkată a sindromului hiper-IgM prezintă infecții piogene recurente cauzate de nivelurile scăzute ale anticorpilor IgG cu rol de opsonizare. Acești pacienți sunt de asemenea susceptibili la infecții cu diverși patogeni intracelulari, care în mod normal ar fi neutralizați de imunitatea mediată celular, un exemplu fiind *Pneumocystis jiroveci* (numit în trecut *Pneumocystis carinii*).

Hipoplasia timusului: sindromul DiGeorge

Sindromul DiGeorge este cauzat de un defect congenital în dezvoltarea timusului ce duce la maturarea deficitară a celulelor T. Celulele T sunt absente în ganglionii limfatici, splină și sângele periferic, iar copiii cu acest defect sunt foarte vulnerabili la infecții virale, fungice și cu protozoare. Pacienții sunt susceptibili și la infecții cu bacterii intracelulare, din cauza deficienței imunității mediate de celulele T. În general, limfocitele B și imunoglobulinele serice nu sunt afectate.

Boala este o consecință a unei malformații produse în perioada de dezvoltare ce afectează al treilea și al patrulea arc branhial, structuri ce dau naștere timusului, glandelor paratiroide și unor porțiuni ale feței și arcului aortic. Astfel, pe lângă defecte ale timusului și ale celulelor T, poate apărea hipoplasia glandei paratiroide, asociată cu tetanie hipocalcemică, dar și anomalii de dezvoltare ale liniei mediane. În 90% din cazuri, în sindromul DiGeorge există o deleție ce afectează regiunea cromozomului 22q11, așa cum se va discuta în Capitolul 6. Transplantul de țesut timic a fost realizat cu succes la unii copii. La pacienții cu defecte parțiale, imunitatea se poate îmbunătăți spontan cu vârsta.

Imunodeficiența severă combinată

Imunodeficiența severă combinată (SCID [engl. severe combined immunodeficiency]) reprezintă o constelație de sindroame distincte din punct de vedere genetic ce au o trăsătură comună, și anume defecte ale imunității umorale și ale imunității celulare. Copiii afectați sunt susceptibili la infecții recurente severe date de numeroși agenți patogeni, care includ bacterii, virusuri, fungi și protozoare, și infecții oportuniste cu *Candida*, *Pneumocystis*, CMV, și *Pseudomonas*. Acești patogeni produc boli grave (și ocazional letale). Prevalența bolii este de aproximativ 1 la 65.000 până la 1 la 100.000, iar frecvența este de 20-30 ori mai mare la unele populații amerindiene.

În ciuda caracteristicile clinice comune, defectele primare sunt destul de diverse de la un pacient la altul. Unele forme de SCID sunt cauzate de un singur defect ce afectează atât celulele T cât și B, iar altele pot fi consecința unui deficit primar al limfocitului T cu afectarea secundară a imunității umorale. *Aproximativ jumătate din cazuri sunt X-linkate; acestea sunt produse de mutații ale genei ce codifică lanțul γ comun împărțit de receptorii pentru citokinele IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 și IL-15. Dintre aceste citokine, IL-7 este cea mai importantă în această boală deoarece este factorul de creștere responsabil destimularea supraviețuirii și expansiunii precursorilor imaturi ai celulelor B și T din organele limfoide generatoare. Alte 40-50% din cazurile de SCID apar prin transmitere autozomal recesivă, iar aproximativ jumătate din ele sunt produse de mutații ale adenozin deaminazei (ADA), o enzimă implicată în metabolismul purinelor. Deficitul de ADA determină acumularea de metaboliți ai adenozinei și deoxiadenozin trifosfatului, care inhibă sinteza ADN și sunt toxici pentru limfocite. Celelalte cazuri autozomal recesive de SCID sunt atribuite defectelor altei căi a metabolizării purinelor, în principal insuficienței expresiei CMH clasa II, sau mutațiilor genelor care codifică recombinaza responsabilă de rearanjamentul genelor pentru receptorul antigenic al limfocitelor.*

În cele mai frecvente forme de SCID (mutația lanțului γ comun al receptorului pentru citokine, și deficitul de ADA) timusul este hipoplazic. Ganglionii limfatici și țesuturile limfoide (e.g. amigdale, intestin și apendice) sunt atrofici și lipsite de centrul germinal și de celulele T paracortice. Pacienții afectați pot prezenta limfopenie marcată, cu deficite atât ale celulelor T cât și B; alții pot avea celule T imature în număr mare și/sau numeroase celule B nefuncționale, ca o consecință a defectelor limfocitelor T. Tratamentul actual al pacienților cu SCID este transplantul de măduvă osoasă. X-SCID este prima boală în care terapia genică a fost utilizată cu succes pentru a înlocui gena cu mutație, dar metoda este reevaluată deoarece unii dintre pacienții tratați au dezvoltat leucemii cu celule T, probabil deoarece gena introdusă a fost poziționată în apropierea unei oncogene celulare.

Defecte ale activării limfocitelor

Au fost identificate cazuri rare de pacienți cu mutații ale genelor necesare pentru activarea celulelor T, manifestate prin deficiențe ale imunității celulare sau un fenotip asemănător SCID. Una dintre cele interesante este o mutație a factorului de transcripție necesar pentru răspunsul T_H17 . Manifestările acestei boli includ infecții cutanate fungice (și ocazional bacteriene) și candidoza cronică cutaneomucoasă. În schimb, mutații ale genelor

implicate în răspunsurile T_H1 determină susceptibilitate la infecții cu micobacterii atipice. Aceste observații evidențiază importanța celulelor T_H17 în mecanismele de apărare împotriva infecțiilor fungice și a celulelor T_H1 în combaterea infecțiilor cu bacterii intracelulare. Au fost descrise și mutații ale genelor care codifică proteinele canalelor de calciu, și ale altor componente ale semnalizării celulei T.

Imunodeficiența cu trombocitopenie și eczemă: sindromul Wiskott-Aldrich

Sindromul Wiskott-Aldrich este o afecțiune cu transmitere recesivă X-linkată, caracterizată prin trombocitopenie, eczemă, și vulnerabilitate marcată la infecții recurente, cu evoluție letală rapidă; singurul tratament este transplantul de măduvă osoasă. Este un sindrom neobișnuit deoarece manifestările clinice și deficitele imunologice sunt dificil de explicat pe baza unui defect genetic subiacent cunoscut. Inițial timusul este normal, dar are loc o depleție progresivă legată de vârstă a limfocitelor T din sângele periferic și din ganglionii limfatici, urmată de abolirea imunității celulare. În plus, pacienții prezintă defecte ale secreției de anticorpi la antigenii polizaharidici, și ca urmare sunt susceptibili la infecții cu bacterii piogene încapsulate. De asemenea, au predispoziție pentru dezvoltarea limfoamelor maligne. Gena responsabilă codifică o proteină (proteina sindromului Wiskott-Aldrich) ce leagă mai mulți receptori membranari de citoschelet. Deși mecanismul nu este cunoscut, un defect al acestei proteine ar putea determina morfologia celulară anormală (inclusiv modificarea formei trombocitelor) sau semnale incorecte de activare dependente de citoschelet ale limfocitelor și altor leucocite, cu anomalii ale adeziunii celulă-celulă și ale migrării leucocitelor.

Deficite genetice ale componentelor imunității înnăscute

S-a demonstrat că există unele defecte genetice care afectează moleculele sau celulele ce dețin roluri importante în intervenția imunității înnăscute împotriva agenților microbieni.

Proteinele complementului

După cum s-a discutat anterior în acest capitol și în Capitolul 2, componentele complementului joacă roluri importante în răspunsurile inflamatorii și imunologice. Deci, deficitul ereditar de C3 (esențial atât pentru calea clasică cât și cea alternativă) determină o susceptibilitate crescută la infecții cu bacterii piogene. Deficitele ereditare de C1q, C2 și C4 nu se asociază cu susceptibilitate la infecții, dar cresc riscul de afecțiuni mediate imunitar (e.g. LES), posibil prin alterarea eliminării celulelor apoptotice sau a complexelor antigen-anticorp din circulație. Deficitele ultimelor componente ale căii clasice a complementului (de la C5 la C9) se asociază cu infecții recurente cu *Neisseria* (gonococi, meningococi), dar nu și cu alți microbi, deoarece microorganismele *Neisseria* au pereți celulari subțiri și sunt susceptibili la liza cauzată de complexul de atac membranar, produsul ultimelor etape ale activării complementului. Lipsa inhibitorului proteinei C1 permite activarea neantagonizată a lui C1, cu generarea de mediatorii vasoactivi ai complementului; rezultatul este angioedemul ereditar, caracterizat prin episoade recurente de edem localizat ce afectează tegumentul și/sau membranele mucoase.

Fagocitele

Sunt cunoscute mai multe defecte congenitale ale fagocitelor. Acestea includ anomalii ale enzimei oxidaza fagocitară (NADPH oxidaza), cauza bolii granulomatoase cronice, și defecte ale liganzilor integrine și selectine, ce produc deficiențe ale adeziunii leucocitare. Aceste afecțiuni au fost descrise în Capitolul 2.

Alte anomalii genetice ale imunității înăscute

Mutații ale TLR și ale căilor lor de semnalizare sunt destul de rare. Surprinzător, studiul acelor boli a descoperit că deficitul imunitar este foarte restrâns. De exemplu, pacienții cu mutații care afectează TLR3, ce recunoaște ARN-ul viral, dezvoltă encefalită recurentă cu virusul herpes simplex, iar cei cu mutații ce afectează MyD88, proteina semnal a multor TLR, sunt susceptibili la infecții bacteriene, în special la boala pulmonară pneumococică severă, dar niciunul dintre cele două grupuri de pacienți nu prezintă infecții multiple diseminate.

REZUMAT

Imunodeficiențele primare (congenitale)

- Sunt cauzate de mutații ale genelor implicate în maturarea sau funcția limfocitelor, sau în imunitatea înăscută
- Unele dintre afecțiunile frecvente:
 - XLA: eșecul maturării celulelor B, absența anticorpilor; cauzată de mutații ale genei BTK, care codifică o tirozin kinază necesară pentru semnalele de maturare de la celulele pre-B și receptorii celulei B
 - Imunodeficiența comună variabilă: defecte ale producerii de anticorpi; cauză necunoscută în majoritatea cazurilor
 - Deficitul selectiv de IgA: eșecul sintezei de IgA; cauză necunoscută
 - X-SCID: eșecul maturării celulelor T și B; mutația la nivelul lanțului comun γ al unui receptor pentru citokine conduce la lipsa semnalului IL-7 și limfopoieză deficitară
 - SCID autozomală: incapacitatea formării celulelor T, defect secundar în sinteza de anticorpi; aproximativ 50% din cazuri sunt cauzate de mutației genei ce codifică ADA, ceea ce determină acumulare de metaboliți toxici în timpul maturării și proliferării limfocitelor
 - Sindromul hiper-IgM X-linkat: incapacitatea de a produce anticorpi cu afinitate înaltă cu alt izotip (IgG, IgA, IgE); mutații la nivelul genei ce codifică CD40L
- Tablou clinic: creșterea susceptibilității la infecții în primele luni de viață.

Imunodeficiențe secundare (dobândite)

Imunodeficiențele secundare altor boli sau tratamentelor sunt mult mai frecvente decât cele primare (moștenite). Imunodeficiențele secundare pot fi întâlnite la pacienții cu malnutriție, infecții, cancer, boală renală, sau sarcoidoză. Totuși, cea mai frecventă cauză a deficitelor imunitare este supresia indusă de tratament a măduvei osoase sau a funcției limfocitelor.

În continuare este prezentată poate cea mai importantă boală prin imunodeficiență secundară, SIDA, care a devenit unul din marile flageluri ale omenirii.

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)

SIDA este o afecțiune retrovirală determinată de virusul imunodeficienței umane (HIV). Este caracterizată prin infecția și depleția limfocitelor T CD4+, și imunosupresie profundă, ceea ce duce la infecții oportuniste, neoplasme secundare și manifestări neurologice. Deși SIDA a fost descrisă inițial în SUA, în prezent este întâlnită practic în toată lumea. La sfârșitul anului 2009, peste 33 milioane de oameni erau infectați cu HIV și aveau SIDA, din care aproximativ 70% erau în Africa și 20% în Asia; în acel an au fost diagnosticate aproape 2 milioane de cazuri și aproape 2 milioane mureau din cauza bolii, cu un total de peste 22 milioane de decese de când epidemia a fost recunoscută în 1981. Deși cel mai mare număr de infecții este în Africa, creșterea cea mai rapidă a infecției HIV în ultima decadă a fost în țările din sud-estul Asiei, respectiv în Thailanda, India și Indonezia. În țările vestice statisticile sunt doar ușor mai bune; de exemplu, în SUA sunt infectați aproximativ 1 milion de cetățeni (1 din 300). Mai mult, decesele cauzate de SIDA în rândul americanilor (peste 50.000) au depășit numărul deceselor din ambele războaie mondiale. Rata deceselor cauzate de SIDA a continuat să scadă din 1995, când a atins un vârf.

Datorită efortului comun al cercetătorilor și clinicienilor, s-au acumulat cunoștințe explozive despre această plagă modernă. Ritmul cercetărilor privind biologia HIV este atât de rapid, încât orice text care descrie boala va fi probabil depășit la momentul tipăririi. Totuși, în continuare este prezentat un rezumat al informației cunoscute în prezent despre epidemiologia, etiologia, patogeneza și manifestările clinice ale infecției cu HIV.

Epidemiologie

Studiile epidemiologice din SUA au identificat cinci grupuri care au risc pentru SIDA, iar acestea sunt similare și în alte țări, cu excepția situațiilor listate mai jos. *Transmiterea HIV are loc în condiții care facilitează schimbul de sânge sau fluide ale corpului ce conțin virusul sau celule infectate viral.* Astfel, căile principale de transmitere a infecției sunt contactul sexual, inocularea parenterală și pasajul virusului de la mame infectate la nou-născuții lor. În aproximativ 10% din cazuri, factorii de risc sunt necunoscuți sau nu sunt raportați. Datele citate se referă la distribuția cazurilor pentru Statele Unite.

- Bărbații care întrețin raporturi sexuale cu alți bărbați constituie cel mai mare grup de persoane infectate, ceea ce reprezintă 48% din cazurile raportate în perioada 2001-2004 și 56% din bărbații infectați (din care aproximativ 4% practică și consumul de droguri injectabile). Totuși, transmiterea SIDA în această categorie este în scădere, cu mai puțin de 50% de cazuri noi care pot fi atribuite contactului homosexual masculin.
- Contactele heterosexuale ale membrilor altor grupe cu risc înalt a constituit aproximativ 34% din infecțiile înregistrate în intervalul 2001 până în 2004. În Africa și Asia, acesta este de departe cel mai mare grup de pacienți nou infectați, iar majoritatea cazurilor noi sunt femei infectate de către partenerii de sex masculin.

- Utilizatorii de droguri intravenoase fără istoric de comportament homosexual reprezintă cel de-al treilea grup ca mărime, constituind aproximativ 17% din toți pacienții.
- Primitorii de transfuzii de sânge sau componente ale sângelui (dar nu persoanele cu hemofilie) cărora li s-a administrat produs infectat cu HIV (e.g. trombocite, plasmă) reprezintă aproximativ 1% din pacienți.
- Persoanele cu hemofilie, în special cele care primeau în cantitate mare concentrat de factor VIII sau IX înainte de anul 1985, constituie mai puțin de 1% din toate cazurile.
- Epidemiologia infecției cu HIV și SIDA este destul de diferită la copii (diagnosticați sub vârsta de 13 ani). Aproximativ 1% din toate cazurile de SIDA apar la această populație, și marea majoritate (aproximativ 90%) sunt urmarea transmiterii verticale a virusului de la mamă la făt sau la nou-născut.

Transmiterea pe cale sexuală. Transmiterea pe cale sexuală este de departe modalitatea principală de infectare pe tot globul, reprezentând peste 75% din toate cazurile de transmitere a HIV. Deși cea mai mare parte a cazurilor cu transmitere sexuală în Statele Unite este încă din cauza contactelor homosexuale între bărbați, în restul lumii vasta majoritate a infecțiilor HIV transmise pe cale sexuală este ca urmare a relațiilor heterosexuale. Chiar și în Statele Unite, creșterea ratei de infectare prin transmitere heterosexuală a depășit celelalte modalități; această extindere este responsabilă de creșterea dramatică a infecției cu HIV la partenerile de sex feminin ale utilizatorilor de droguri intravenoase de sex masculin.

Virusul este prezent în materialul seminal, atât extracelular cât și în celulele inflamatorii mononucleare, și pătrunde în organismul primitorului prin dilacerări sau abraziuni ale mucoasei. Transmiterea virusului la nou-născuți se face fie prin pătrunderea directă a virusului sau a celulelor infectate în vasele de sânge rupte prin leziuni traumatiche, fie prin captarea de către CD din mucoase. În mod cert, toate formele de transmitere sexuală sunt favorizate de prezența concomitentă a altor boli cu transmitere sexuală ce produc ulcerări ale mucoasei genitale, respectiv sifilis, șancru și infecție cu virusul herpes simplex. Gonoreea și infecția cu chlamydia sunt de asemenea cofactori pentru transmiterea HIV, în principal prin creșterea conținutului fluidului seminal în celule inflamatorii (care probabil sunt purtătoare de HIV). Pe lângă transmiterea de la un bărbat la altul și de la bărbat la femeie, HIV este prezent în celulele vaginale și cervicale ale femeilor infectate și poate fi transferat de la femei la bărbați, deși rata transmiterii este de opt ori mai redusă.

Transmiterea parenterală. Transmiterea parenterală a HIV a fost bine studiată la trei grupuri populaționale diferite: utilizatorii de droguri intravenoase (cel mai mare grup), bolnavii cu hemofilie care primesc concentrate de factor VIII sau IX, și persoane care primesc transfuzii de sânge. La cei din primul grup, transmiterea se face prin utilizarea de ace, seringi sau alte accesorii în comun, contaminate cu sânge infectat cu HIV.

Transmiterea HIV prin transfuzia de sânge sau produse de sânge precum concentratele de factor VIII liofilizate a fost practic eliminată din 1985. Acest lucru a fost posibil datorită implementării a patru măsuri de sănătate publică: testarea sângelui donat și a plasmei pentru prezența anticorpilor împotriva HIV, pentru antigenul p24 asociat HIV (care poate fi detectat înaintea apariției anticorpilor), tratamentul la cald a concentratelor de factor de coagulare și screeningul donatorilor pe baza anamnezei. Cu toate

aceste măsuri, în prezent se estimează că una din 1,5 milioane de pungi de sânge donat este infectat cu HIV, și că 20 componente sanguine HIV-pozitive derivate de la 11 donări infectate sunt eliberate în fiecare an, cu potențial de a infecta primitorii. Odată cu apariția testului pentru acid nucleic, se așteaptă ca acest mic risc să scadă în continuare. *Transmiterea de la mamă la făt.* După cum s-a menționat deja, transmiterea verticală de la mamă la făt este cauza majoră a SIDA în populația pediatrică. Sunt posibile trei căi de transmitere: în utero, pe cale transplacentară; intrapartum, în timpul nașterii; și prin ingestia de lapte matern contaminat cu HIV. Dintre acestea, primele două căi determină cele mai multe îmbolnăviri. Ratele transmiterii verticale variază în lume de la 25% la 35%, cu o rată raportată în Statele Unite între 15% și 25%; rate mai mari de infecție apar în cazul unei încărcături virale mari a mamei și/sau în prezența corioamniotitei, probabil prin creșterea acumulării placentare de celule inflamatorii.

Din cauza prognosticului nefavorabil al SIDA, este justificată îngrijorarea publicului privind diseminarea infecției cu HIV în afara grupurilor recunoscute a avea risc înalt. Multe dintre îngrijorări sunt nejustificate, deoarece studii extinse au arătat că infecția cu HIV nu se poate transmite prin contactul personal obișnuit la domiciliu, la locul de muncă, sau la școală, și nu există dovezi concludente care să susțină transmiterea prin mușcături de insecte. Există un risc foarte mic, dar confirmat, de transmitere a infecției cu HIV la personalul sanitar. Au fost documentate cazuri de seroconversie după înțeparea accidentală cu un ac sau expunerea tegumentului cu leziuni la sânge infectat în incidente din laboratoare, cu o rată de aproximativ 0,3% din expunerile accidentale. Comparativ, rata seroconversiei după contactul cu sânge infectat cu virusul hepatitei B este de aproximativ 6% până la 30%.

Etiologie și patogeneză

SIDA este cauzată de HIV, un retrovirus uman ce aparține familiei lentivirusurilor (care include de asemenea virusul imunodeficienței feline, virusul imunodeficienței simiene, virusul visna al ovinelor și virusul anemiei infecțioase ecvine). La pacienții cu SIDA au fost izolate două forme ale HIV, diferite din punct de vedere genetic, dar înrudite antigenic, numite HIV-1 și HIV-2. HIV-1 este tipul asociat mai frecvent cu SIDA în Statele Unite, Europa și Africa Centrală, pe când HIV-2 determină o afecțiune similară predominant în Africa de Vest. În prezent sunt disponibile teste specifice pentru HIV-2, iar sângele prelevat pentru transfuzii este testat de rutină pentru depistarea HIV-2. În continuare este discutată boala cauzată de HIV-1, dar discuția este valabilă și în cazul HIV-2.

Structura HIV

Ca majoritatea retrovirusurilor, virionul HIV-1 este sferic și conține un miez electrono-dens, de formă conică, înconjurat de o anvelopă lipidică derivată din membrana celulei gazdă (Fig. 4-26). Nucleul virusului conține (1) proteina majoră a capsidului p24, (2) proteina nucleocapsidului p7/p9, (3) două copii ale ARN-ului genomic, și (4) trei enzime virale – proteaza, revers-transcriptaza și integraza. Proteina p24 este antigenul viral cel mai ușor de detectat, fiind ținta pentru anticorpii utilizați în diagnosticul infecției HIV în cadrul testelor sanguine. Miezul viral este înconjurat de o proteină a matricei numită p17, situată sub anvelopa virionului. Anvelopa este împânzită cu două glicoproteine virale (gp120 și gp41), esențiale pentru infectarea cu HIV a

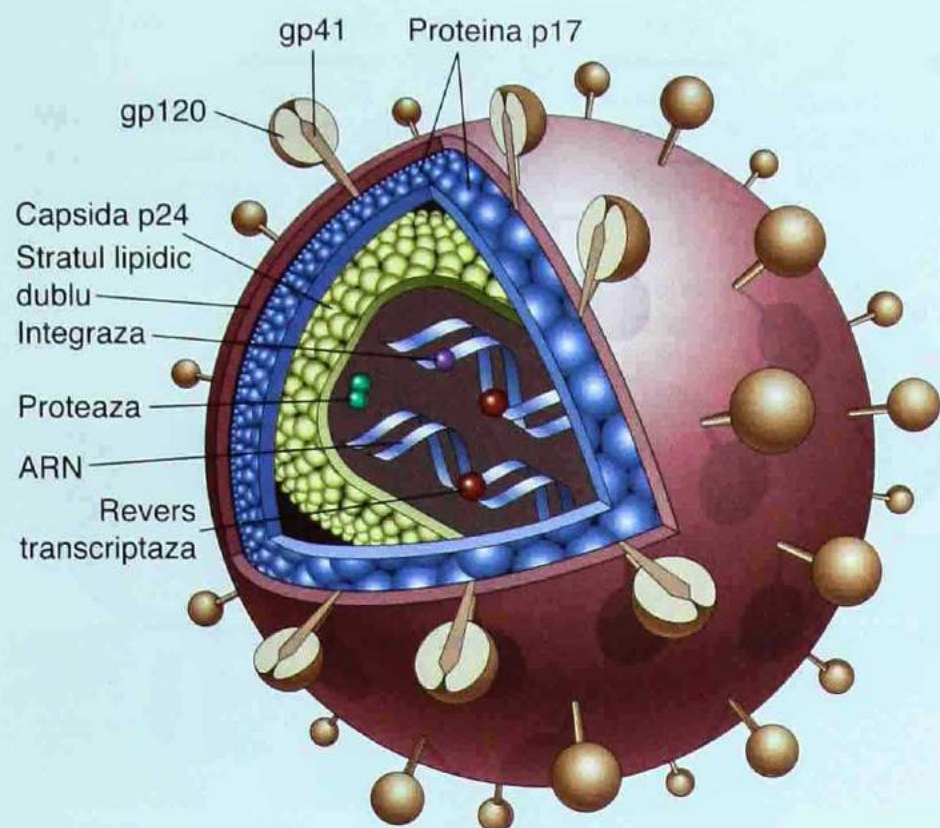


Figura 4-26 Structura virusului imunodeficienței umane (HIV). Virionul HIV-1. Particula virală este acoperită de un strat lipidic dublu derivat din celula gazdă și împânzit cu glicoproteinele virale gp41 și gp120.

celulelor. Genomul proviral HIV-1 conține genele gag, pol și env, care codifică diferite proteine virale. Inițial, produșii genelor gag și pol suferă un proces de translație în precursori proteici mari care trebuie clivați de proteaza virală pentru a produce proteinele mature. Medicamentele antivirale care inhibă proteaza HIV-1 împiedică asamblarea virusului prin inhibarea formării de proteine mature virale.

Pe lângă aceste trei gene retrovirale standard, HIV conține multe alte gene (denumite prin trei litere, ca de exemplu tat, rev, vif, nef, vpr și vpu) ce reglează sinteza și asamblarea particulelor infecțioase virale. De exemplu, produsul genei tat (transactivatoare) este esențial pentru replicarea virală, determinând o creștere de 1000 de ori a transcripției genelor virale. Proteina nef stimulează activitatea kinazei intracelulare (afectând activarea celulelor T, replicarea și infectivitatea virală) și reduce suprafața de expresie a moleculelor CD4 și a CMH de pe celulele infectate. Progresia infecției HIV in vivo depinde de nef; tulpini ale virusului imunodeficienței simiene cu gene nef cu mutații produc SIDA la maimuțe cu o rată net scăzută, iar oamenii infectați cu o tulpină HIV-1 cu nef deficientă prezintă o încărcătură virală redusă, și debutul SIDA are loc mult mai lent comparativ cu virusurile fără mutații. Produșii diferitelor gene reglatoare sunt importante pentru patogenitatea HIV, de aceea se încearcă stabilirea unor terapii pentru a le bloca acțiunile.

Secvența acizilor nucleici din diferite izolate virale arată o variabilitate considerabilă a multor părți ale genomului HIV. Variabilitatea înaltă este urmarea fidelității relativ scăzute a polimerazei virale, estimându-se o greșală la fiecare 10^5 nucleotide replicate. Majoritatea variantelor de secvențe se grupează în părți ale genomului ce codifică glicoproteinele anvelopei. Deoarece răspunsul imun împotriva HIV-1 este îndreptat împotriva anvelopei, o astfel de variabilitate extremă a structurii antigenice ridică o barieră extraordinară în calea creării unui vaccin.

Pe baza analizei genomului, HIV-1 poate fi împărțit în două grupuri, denumite M (major) și O („outlier”). Virusurile din grupul M, cea mai frecventă formă din lume, sunt la rândul lor împărțite în subtipuri sau încrângături,

notate de la A la J. Acestea diferă din punct de vedere al distribuției geografice, subtipul B fiind cea mai frecventă formă din Europa de Vest și din Statele Unite, iar E cel mai des întâlnită în Thailanda. Dincolo de asemănările moleculare, încrângăturile se deosebesc prin modalitatea de transmitere. Astfel, subtipul E se răspândește predominant prin contact heterosexual (de la bărbat la femeie), probabil datorită proprietății de a infecta CD subepiteliale vaginale. În schimb, subtipul B crește greu în CD și poate fi transmis de către monocite și limfocite.

Ciclul de viață al HIV

Cele două ținte majore ale infecției cu HIV sunt sistemul imunitar și SNC. Ciclul de viață al virusului este cel mai bine explicat prin prisma interacțiunilor sale cu sistemul imunitar.

Pătrunderea HIV în celule necesită molecula CD4, care acționează ca un receptor cu afinitate înaltă pentru virus (Fig. 4-27). Această necesitate explică tropismul virusului pentru limfocitele T CD4+, și capacitatea lui de a infecta și alte celule CD4+, în special macrofage și CD. Totuși, legarea de CD4 nu este suficientă pentru infecție; gp120 din anvelopei HIV trebuie de asemenea să se lege de alte molecule de la suprafața celulei (coreceptori) pentru a facilita pătrunderea în celulă. Doi receptori pentru chemokine de la suprafața celulei, CCR5 și CXCR4, îndeplinesc această funcție. Gp120 a anvelopei HIV (legată necovalent de gp41 transmembranară) se atașează inițial de moleculele CD4 (Fig. 4-27). Această legare determină modificări conformaționale ce expun un nou situs de recunoaștere pe gp120 pentru coreceptorii CXCR4 (majoritatea pe celulele T) sau CCR5 (majoritatea pe macrofage). Gp41 suferă o transformare conformațională ce îi permite să se insereze în membrana țintă, iar acest proces facilitează fuziunea virusului cu celula. După fuziune, miezul virusului care conține genomul HIV pătrunde în citoplasma celulară.

Coreceptorii sunt componente esențiale ale procesului de infectare cu HIV, iar descoperirea lor a explicat unele nelămuriri privind tropismul virusului. Se știa că tulpinile HIV pot fi clasificate în funcție de capacitatea lor relativă de a infecta macrofagele și/sau celulele T CD4+. Tulpinile cu tropism pentru macrofage (virusul R5) infectează atât monocitele/macrofagele cât și proaspăt izolatele celule T din sângele periferic, pe când tulpinile cu tropism pentru limfocitele T (virusul X4) infectează numai liniile celulelor T activate. Această selectivitate se explică în prezent prin utilizarea selectivă a coreceptorilor. Tulpinile R5 folosesc CCR5 drept coreceptor, și deoarece CCR5 este exprimat atât pe monocite cât și pe limfocitele T, aceste celule sunt susceptibile a fi infectate cu tulpinile R5. În schimb, tulpinile X4 se leagă de CXCR4, care este exprimat pe liniile celulare T (și nu pe monocite/macrofage), astfel încât doar limfocitele T activate sunt susceptibile. Interesant este că aproximativ 90% din infecțiile HIV sunt transmise inițial de către tulpinile R5. Totuși, în evoluția infecției, virusurile X4 se acumulează treptat; acestea sunt foarte virulente și sunt responsabile pentru depleția celulelor T în faza finală a evoluției bolii. Se consideră că în timpul progresiei infecției HIV, tulpinile R5 evoluează în tulpini X4, ca rezultat al mutațiilor genelor ce codifică gp120. Persoanele cu defecte ale receptorilor CCR5 (în populația albă a S.U.A., 20% sunt heterozigoți și 1% homozigoți pentru CCR5 mutant) sunt relativ rezistente la dezvoltarea SIDA, în ciuda expunerii repetate la HIV in vivo. Din cauza semnificației interacțiunii HIV-coreceptor în patogeneza SIDA, împiedicarea acestei interacțiuni poate avea valoare terapeutică semnificativă.

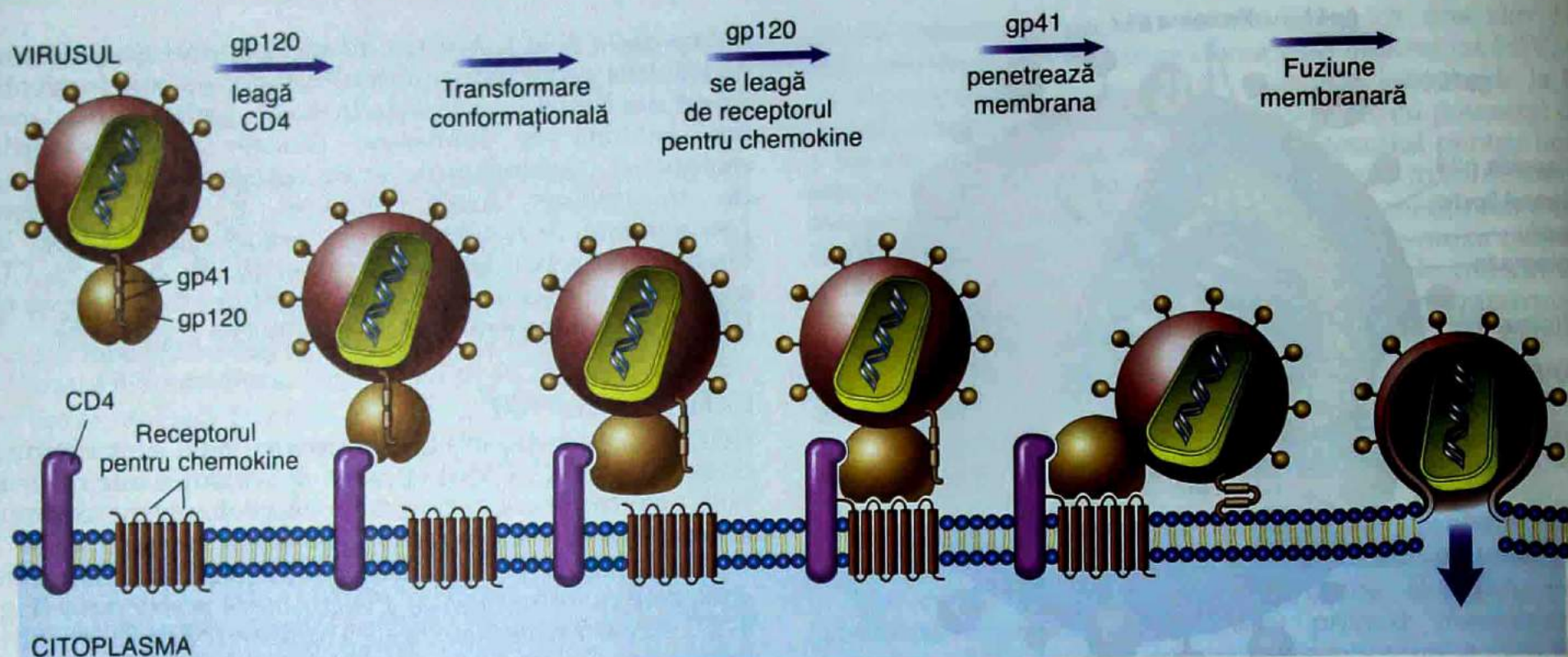


Figura 4-27 Baza moleculară a pătrunderii virusului imunodeficienței umane (HIV) în celulele gazdă. Interacțiunile cu CD4 și un receptor pentru chemokine ("coreceptor").

(Adaptat cu permisiunea Macmillan Publishers Ltd., după Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, copyright 1996.)

După ce a fost internalizat, genomul viral suferă un proces de reverstranscripție, care duce la formarea de ADN complementar (ADNc). În celulele T aflate în repaus (inactive), ADNc proviral al HIV poate rămâne în citoplasmă sub formă de epizom linear. Însă, în celulele T aflate în diviziune, ADNc pătrunde în nucleu și devine integrat în genomul gazdei. După integrare, provirusul poate rămâne în această formă timp de luni sau ani, iar infecția devine latentă; sau, poate avea loc transcripția ADN-ului proviral și formarea de particule virale complete care înmuguresc pe membrana celulară. Aceste infecții active, asociate cu înmuguriri virale extinse, duc la moartea celulei gazdă. Este important de notat că, deși HIV-1 infectează celulele T aflate în repaus, inițierea transcripției ADN-ului proviral (și implicit infecția activă) are loc doar atunci când celula infectată este activată prin expunere la antigene sau citokine. Deci, în mod ironic, răspunsurile fiziologice la infecții și alți stimuli promovează moartea celulelor T infectate cu HIV.

Evoluția infecției cu HIV

Boala determinată de HIV începe prin infecție acută, care este doar parțial controlată de răspunsul imun al gazdei, și avansează către infecția progresivă cronică a țesuturilor limfoide periferice (Fig. 4-28). Primele tipuri celulare care vor fi infectate sunt limfocitele T CD4+ cu memorie (care exprimă CCR5) în țesuturile limfoide din mucoase. Deoarece mucoasele reprezintă rezervorul cel mai mare cu celule T din organism și un situs principal de localizare a celulelor T cu memorie, moartea acestora determină o depleție considerabilă de limfocite.

Tranziția de la faza acută la faza cronică a infecției este caracterizată prin diseminarea virusului, viremie și declanșarea răspunsurilor imune ale gazdei. La locul de pătrundere a virusului, CD din epiteliu sechestrează virusul și apoi migrează în ganglionii limfatici. Odată ajunse în țesuturile limfoide, CD pot transmite HIV limfocitelor T CD4+ prin contact direct celulă-celulă. La câteva zile după prima

expunere la HIV, replicarea virală poate fi detectată în ganglionii limfatici. Replicarea virală conduce la viremie, manifestată prin numărul mare de particule HIV în sângele pacientului, și însoțită de un sindrom HIV acut care include diverse semne și simptome nespecifice, caracteristice mai multor afecțiuni virale. Virusul diseminează în tot corpul și infectează celulele T helper, macrofagele și CD din țesuturile limfoide periferice. Pe măsură ce infecția se extinde, sistemul imunitar activează atât reacții umorale cât și celulare îndreptate împotriva antigenelor virale. Aceste reacții imune combat parțial infecția și producția virală, fapt reflectat de o scădere a viremiei la niveluri mici, dar detectabile, la aproximativ 12 săptămâni după prima expunere.

În următoarea fază a bolii, cea cronică, ganglionii limfatici și splina devin situsurile de replicare continuă a HIV și de distrugere celulară (Fig. 4-28). În această perioadă a bolii, sistemul imunitar își menține competența în combaterea majorității infecțiilor cu patogeni oportuniști, iar manifestările clinice ale infecției cu HIV sunt minore sau absente. De aceea, această fază a bolii se numește *perioada de latență clinică*. Deși majoritatea limfocitelor T din sângele periferic nu conțin virusul, distrugerea celulelor T CD4+ în țesuturile limfoide progresează constant în perioada de latență, iar numărul lor în sângele circulant scade permanent. Peste 90% din cele circa 10^{12} celule T ale organismului se găsesc în mod normal în țesuturile limfoide, și se estimează că HIV distruge până la $1-2 \times 10^9$ celule T CD4+ în fiecare zi. În faza incipientă a bolii, organismul poate continua să producă noi celule T CD4+, care le înlocuiesc la fel de rapid pe cele distruse. În acest stadiu, până la 10% din celulele T CD4+ din organele limfoide pot fi infectate, dar numărul limfocitelor T CD4+ circulante care pot fi infectate în orice moment poate fi sub 0,1% din totalul lor. În cele din urmă, după o perioadă de câțiva ani, ciclul continuu al infecției virale și moartea celulelor T conduce la o scădere constantă a numărului limfocitelor T CD4+ din țesuturile limfoide și din circulație.

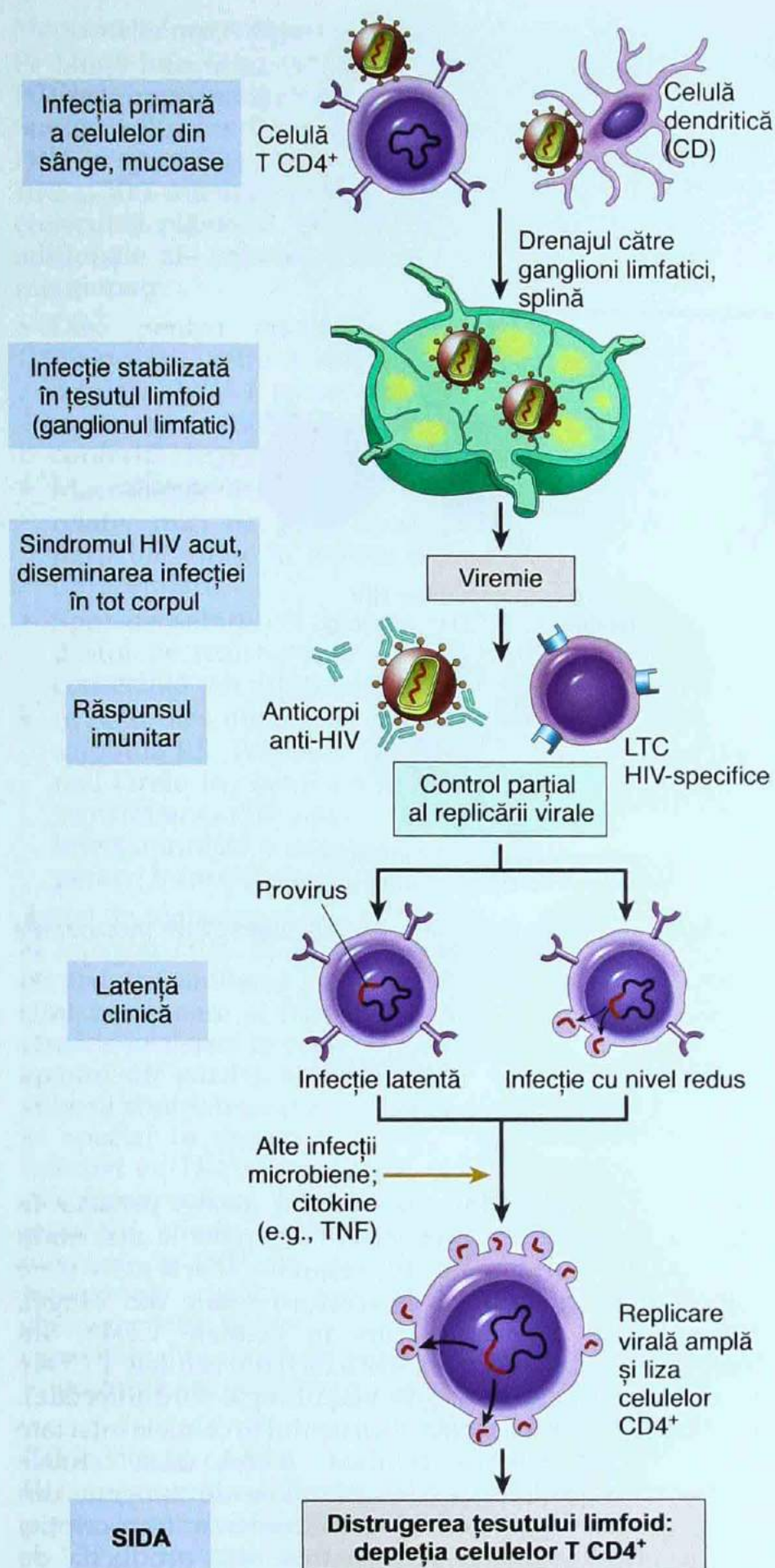


Figura 4-28 Patogeneza infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Inițial, HIV infectează celulele T și macrofagele direct, sau este transportat către acestea de celulele Langerhans. Replicarea virală în ganglionii limfatici regionali duce la viremie și însămânțarea largă a țesutului limfoid. Viremia este controlată de răspunsul imunitar al gazdei (nu este ilustrat aici) și boala trece în faza de latență clinică. În această perioadă, replicarea virală atât în celulele T cât și în macrofage continuă, dar există o oarecare limitare a virusului (nu este ilustrată). Are loc o afectare gradată a celulelor CD4+ de către infecția activă (sau prin alte mecanisme, care nu sunt ilustrate). În cele din urmă, numărul celulelor CD4+ scade, iar pacientul manifestă simptomele clinice ale SIDA. Și macrofagele sunt parazitare timpuriu de către virus; ele nu sunt lizate de HIV, pe care îl transportă în țesuturi, în special la creier.

Pe lângă depleția celulelor T, au fost descrise anomalii ale multor componente ale sistemului imunitar, prezentate în Tabelul 4-11. În continuare sunt discutate defectele majore ale imunității celulare în timpul infecției cu HIV.

Mecanismul depleției celulelor T în infecția cu HIV

Mecanismul principal al distrugerii limfocitelor T CD4+ este infecția celulară litică cu HIV, și moartea celulelor în timpul replicării virale și producerii de virioni (Fig. 4-29). La fel ca alte virusuri citopate, HIV determină disfuncții celulare suficiente pentru a cauza moartea celulelor infectate. Pe lângă liza celulară directă, există și alte mecanisme care pot produce dispariția celulelor T:

- Pierderea precursorilor imaturi ai celulelor T, fie prin infecția directă a progenitorilor din timus, fie prin infecția celulelor accesorii ce secretă citokinele esențiale pentru maturarea limfocitelor TCD4+. Rezultatul este scăderea producției de celule T CD4+ mature.
- Activarea cronică a celulelor care nu sunt infectate de antigenele HIV sau de alți agenți infecțioși poate duce la apoptoza limfocitelor T. Din cauza acestei „morți-induse-prin-activare” a celulelor sănătoase, numărul limfocitelor T care mor poate fi mult mai mare decât cel al celulelor infectate cu HIV.
- Infecția celulelor care alcătuiesc țesuturile limfoide poate distruge arhitectura normală, conducând la alterarea răspunsurilor imune.
- Fuziunea celulelor infectate cu cele neinfectate determină formarea de sinciții (celule gigante). În culturile de țesuturi, gp120 exprimată pe celulele infectate active se leagă de moleculele CD4 de pe celulele neinfectate, urmate de fuziunea lor, balonizare și moarte în decurs de câteva ore. Această proprietate de a forma sinciții este caracteristică tulpinii X4 a HIV.

Tabelul 4-11 Anomalii majore ale funcției imunitare în SIDA

Limfopenie

Cauzată predominant de pierderea selectivă a subsetului de celule T helper CD4+; scăderea raportului CD4+/CD8+

Funcționarea redusă a celulelor T in vivo

Pierderea preferențială a celulelor T activate și cu memorie
Scăderea hipersensibilității de tip întârziat
Susceptibilitate la infecții oportuniste
Susceptibilitate la neoplasme

Alterarea funcției celulelor T in vitro

Scăderea răspunsului proliferativ la agenți mitogeni, aloantigene și antigene solubile
Citotoxicitate scăzută
Reducerea funcției de stimulare a producției de anticorpi de către celulele B
Scăderea producției de interleukină-2 și interferon- γ

Activarea policlonală a celulelor B

Hipergamaglobulinemie și complexe imune circulante
Incapacitatea de a iniția sinteza de anticorpi de novo la un antigen nou
Răspunsuri slabe la semnale normale pentru activarea celulei B in vitro

Afectarea funcțiilor monocitelor și a macrofagelor

Scăderea chemotactismului și a fagocitozei
Scăderea expresiei antigenelor HLA clasa II
Diminuarea capacității de a prezenta antigenul celulelor T
Creșterea secreției spontane de interleukină-1, factor de necroză tumorală, interleukină-6

HLA, antigenul leucocitar uman.

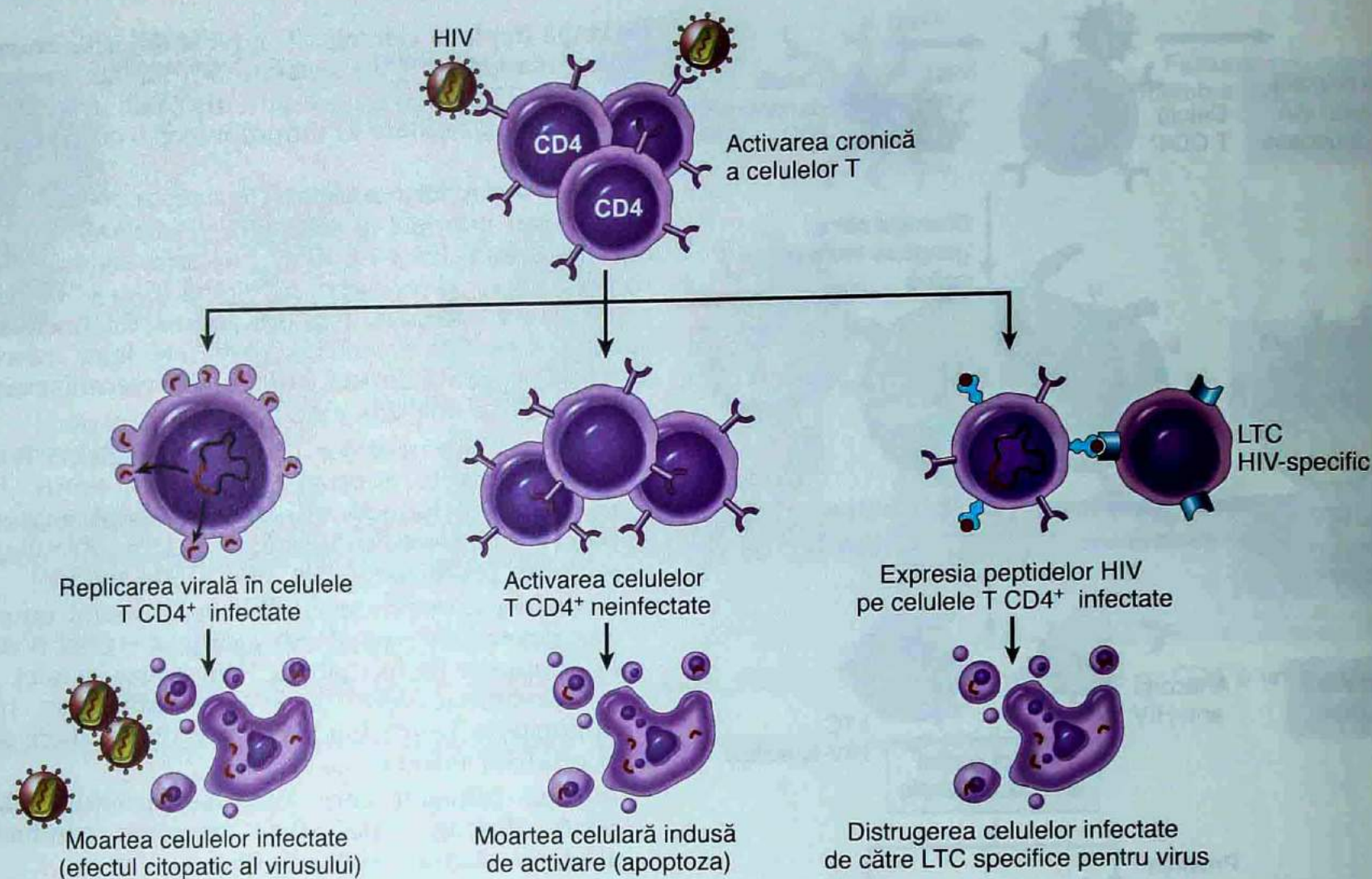


Figura 4-29 Mecanismul pierderii celulelor T CD4⁺ în infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Sunt ilustrate unele dintre mecanismele principale cunoscute de depleție a limfocitelor T după infecția cu HIV.

- Celulele T CD4⁺ neinfectate pot lega gp120 solubilă de molecula CD4, ceea ce duce la semnalizare aberantă și apoptoză.
- Celulele T CD4⁺ infectate pot fi distruse de LTC CD8⁺ HIV-specifice.

Pierderea celulelor CD4⁺ determină o inversare a raportului CD4⁺/CD8⁺ în sângele periferic. Astfel, în timp ce în mod normal acest raport este de 1 la 2, la pacienții cu SIDA este 0,5 sau mai mic. O astfel de inversare este o descoperire frecventă în SIDA, dar poate apărea și în alte infecții virale, deci nu are valoare diagnostică.

Deși reducerea marcată a celulelor T CD4⁺ este o caracteristică a SIDA, și poate fi responsabilă de deficitul imunitar prezent în faza avansată a infecției cu HIV, există dovezi despre defectele calitative ale funcției limfocitelor T ce pot fi descoperite chiar și la persoanele asimptomatice purtătoare de HIV. Astfel de defecte includ reducerea proliferării induse de antigen a celulelor T, afectarea producerii de citokine T_H1 și semnalizare intracelulară anormală. De asemenea, are loc o pierdere selectivă a celulelor T CD4⁺ cu memorie timpuriu în evoluția bolii, posibil din cauza abundenței acestora în țesuturile mucoase și creșterii expresiei CCR5 în subșetul de celule T.

Infecția cronică redusă sau latentă a celulelor T (și a macrofagelor) este o caracteristică importantă a infecției HIV. Deși în faza timpurie a evoluției bolii doar câteva celule T CD4⁺ exprimă virusul infecțios, până la 10% din limfocitele T din ganglionii limfatici adăpostesc genomul HIV. În general, se crede că provirusul integrat, fără

producție de virus (infecția latentă) poate persista în interiorul celulelor timp de câteva luni până la mai mulți ani. Chiar și sub tratament anti-retroviral foarte activ (care poate elimina majoritatea încărcăturii virale din sânge), virusul latent persistă ascuns în celulele CD4⁺ din ganglionii limfatici (aproximativ 0,05% din celulele T CD4⁺ aflate în repaus, cu durată de viață lungă, sunt infectate). Parcurgerea ciclului de viață al virusului în celulele infectate latente necesită activare celulară. Astfel, dacă celulele CD4⁺ cu infecție latentă sunt stimulate de antigene din mediu, o consecință nefastă este creșterea transcripției ADN a provirusului HIV. Urmarea este producția de virioni, iar în cazul limfocitelor T, are loc și liza celulară. În plus, TNF, IL-1 și IL-6 secretate de către macrofagele activate în timpul reacțiilor imune normale pot la rândul lor determina creșterea transcripției genei HIV (Fig. 4-28). Astfel, se pare că HIV prosperă atunci când macrofagele și celulele T ale gazdei sunt activate fiziologic (de exemplu, prin infecție intercurrentă cu alți agenți microbieni). Stilul de viață al majorității pacienților din SUA îi plasează la risc crescut pentru expunere repetată la alte boli cu transmitere sexuală; în Africa, condițiile socio-economice determină probabil o pondere mai mare a infecțiilor microbiene cronice. Astfel, în cazul pacienților cu SIDA se creează un cerc vicios al distrugerii celulelor T; din cauza diminuării funcției celulelor T helper, pacienții sunt predispuși la infecții care duc la creșterea producției de citokine pro-inflamatorii, care la rândul lor stimulează în continuare producerea de HIV, urmată de infecția și pierderea altor celule T CD4⁺.

Monocitele/macrofagele în infecția cu HIV

Pe lângă infectarea celulelor T CD4+, în patogeniza bolii HIV este importantă și afectarea monocitelor și macrofagelor. Similar celulelor T, majoritatea macrofagelor infectate cu HIV se găsesc în țesuturi și nu în sângele periferic. Între 10% și 50% din macrofagele din anumite țesuturi, cum sunt creierul și plămânii, pot fi infectate. Există câteva aspecte adiționale ale infecției macrofagelor cu HIV care merită menționate:

- Deși pentru integrarea și replicarea ulterioară a majorității retrovirusurilor este necesară diviziunea celulară, HIV-1 poate infecta și se poate multiplica în macrofagele diferențiate, care nu se divid, o proprietate conferită de gena *vpr* a virusului.
- Macrofagele infectate prezintă înmuguriri cu cantități relativ mici de virus la suprafața celulei, dar conțin particule virale în număr mare localizate în veziculele intracelulare.
- Spre deosebire de celulele T CD4+, macrofagele sunt destul de rezistente la efectele citopate ale HIV, și în consecință pot adăposti virusul perioade lungi de timp.
- În peste 90% din cazuri, infecția cu HIV se transmite prin tulpinile R5. Tulpinile X4 mai virulente care evoluează mai târziu în cursul infecției cu HIV sunt ineficiente în transmiterea HIV către monocite. Aceasta sugerează că infecția inițială a macrofagelor (sau a CD) este esențială pentru transmiterea HIV.

Astfel, în toate cazurile, macrofagele dețin rolul de paznici ai infecției HIV. Pe lângă faptul că reprezintă un portal pentru transmiterea inițială, monocitele și macrofagele sunt rezervoare și fabrici de virusuri, a căror producție rămâne protejată în cea mai mare parte de mecanismele de apărare ale gazdei. Monocitele din circulație constituie un vehicul pentru transportul HIV în diferite părți ale corpului, în special în sistemul nervos. În stadiile avansate ale infecției cu HIV, atunci când numărul celulelor T CD4+ este foarte scăzut, macrofagele rămân un loc principal al replicării virale continue. Deși numărul monocitelor infectate cu HIV din circulație este redus, deficitul lor funcțional (e.g. activitate microbicidă alterată, chemotactism redus, producție anormală de citokine, capacitate diminuată de prezentare a antigenului) au efecte importante asupra mecanismelor de apărare a gazdei.

CD în infecția cu HIV

Pe lângă macrofage, două tipuri de CD sunt ținte importante pentru inițierea și menținerea infecției cu HIV: CD mucoase și CD foliculare. După cum s-a discutat anterior, CD mucoase captează virusul și îl transportă la ganglionii limfatici regionali, unde infectează celulele T CD4+. CD foliculare din centrul germinali ai ganglionilor limfatici sunt rezervoare importante de HIV. Deși unele dintre CD foliculare sunt infectate cu HIV, majoritatea particulelor virale se găsesc pe suprafața prelungirilor lor dendritice, inclusiv cele legate de receptorii Fc prin complexe HIV-anticorp anti-HIV. Virionii acoperiți de anticorpi localizați în CD foliculare își păstrează proprietatea de a infecta celulele T CD4+. Infecția cu HIV a macrofagelor și a CD poate afecta și funcțiile acestor populații celulare, cu efecte secundare asupra răspunsului limfocitelor T.

Celulele B și alte limfocite în infecția cu HIV

Deși mare parte a atenției a fost acordată celulelor T și macrofagelor, pacienții cu SIDA prezintă și anomalii marcate ale funcției limfocitelor B. Paradoxal, acești pacienți au hipergamaglobulinemie și complexe imune circulante

ca rezultat al activării policlonale a celulelor B. Aceasta poate fi rezultatul mai multor factori, printre care infecția cu CMV sau EBV, ambele fiind activatori policlonali ai celulelor B. Gp41 a HIV poate promova ea însăși creșterea și diferențierea limfocitelor B, iar macrofagele infectate cu HIV produc cantități mari de IL-6, care stimulează proliferarea celulelor B. Pacienții cu SIDA nu au capacitatea de a reacționa prin producerea de anticorpi la antigenele nou întâlnite, chiar dacă prezintă celule B activate spontan. Cauza nu este numai deficitul intervenției limfocitelor T, ci și faptul că sinteza de anticorpi împotriva antigenelor independente de celulele T sunt suprimate, ceea ce sugerează defecte adiționale ale limfocitelor B. Din cauza alterării imunității umorale, acești pacienți sunt susceptibili la infecții cu bacterii încapsulate (e.g. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), pentru a căror opsonizare și eliminare sunt necesari anticorpi.

Celulele T CD4+ joacă un rol esențial în reglarea răspunsurilor imune: ele produc o mare varietate de citokine, factori chemotactici și factori de creștere hematopoietici (e.g. factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage). De aceea, pierderea acestei „celule comandant” are efecte masive asupra tuturor celorlalte celule ale sistemului imunitar, după cum este rezumat în Tabelul 4-11.

Patogeneza afectării SNC

Patogeneza manifestărilor neurologice în SIDA merită o mențiune specială deoarece, în afară de sistemul limfatic, sistemul nervos este o țintă principală a infecției cu HIV. Macrofagele și celulele ce aparțin liniei monocit-macrofag (celulele microgliale) sunt tipurile celulare predominante din creier infectat cu HIV. Virusul este cel mai probabil transportat la acest nivel de către monocitele infectate (astfel, tulpinile HIV izolate cel mai frecvent din creier aparțin tipului R5). Mecanismul leziunilor cerebrale induse de HIV rămâne totuși necunoscut. Deoarece neuronii nu sunt infectați de HIV, și extensia modificărilor neuropatologice este adesea mai redusă decât cea care ar corespunde severității simptomelor neurologice, majoritatea experților cred că deficitul neurologic este cauzat indirect de producția virală și de factorii solubili (e.g. citokine cum este TNF) secretați de macrofage și celulele microgliale. În plus, alte mecanisme postulate sunt lezarea celulelor neuronale de către oxidul nitric indus de gp41 și distrugerea neuronală directă de către gp120 solubilă a HIV.

REZUMAT

Ciclul de viață al virusului imunodeficienței umane și patogeniza SIDA

- Pătrunderea virusului în celule: necesită CD4 și co-receptori, care sunt receptori pentru chemokine; implică legarea gp120 virale și fuziunea cu celula gazdă mediată de proteina gp41 virală; țintele celulare principale: limfocitele T helper CD4+, macrofagele, CD
- Replicarea virală: integrarea genomului provirusului în ADN-ul celulei gazdă; declanșarea expresiei genei virale prin stimuli ce activează celulele infectate (e.g. agenți microbieni infecțioși, citokinele produse în cadrul reacțiilor imunitare normale)
- Progresia infecției: infecția acută a celulelor T și a CD din mucoase; viremie cu diseminarea virusului; infecția latentă a celulelor din țesutul limfoid; replicarea virală continuă și pierderea progresivă a celulelor T CD4+

• Mecanismele deficitului imunitar:

- Pierderea celulelor T CD4+: moartea limfocitelor T în timpul replicării virale și înmuguririi (similar cu alte infecții cu virusuri citopate); apoptoza produsă ca rezultat al stimulării cronice; eliberare scăzută din timus; defecte funcționale
- Disfuncții ale macrofagelor și ale CD
- Distrugerea arhitecturii țesuturilor limfoide (tardiv)

Evoluție naturală și clinică

Evoluția clinică a infecției cu HIV are la bază interacțiunile dintre HIV și sistemul imunitar. Există trei faze ce reflectă dinamica interacțiunii virus-gazdă: (1) faza acută inițială, (2) faza cronică intermediară, și (3) faza finală de criză (Fig. 4-30).

- **Faza acută** reprezintă răspunsul inițial al unui adult imunocompetent la infecția cu HIV. Din punct de vedere clinic, această fază se manifestă sub formă de boală autolimitată ce apare la 50-70% din persoanele afectate la 3-6 săptămâni după infecție; este caracterizată prin simptome nespecifice care includ dureri faringiene, mialgii, febră, eritem cutanat, și uneori meningită aseptică. De asemenea, în această fază există o producție virală masivă, viremie și înșămânțarea extinsă a țesuturilor limfoide periferice, însoțită de obicei de o reducere modestă a celulelor T CD4+. Totuși, la scurt timp se produce un răspuns imun specific anti-viral, evidențiat prin seroconversie (de obicei în 3 până la 17 săptămâni după expunere) și prin formarea unor LTC CD8+ specifice pentru virus. Pe măsură ce viremia scade, numărul celulelor T CD4+ revine la valori aproape

normale. Cu toate acestea, scăderea viremiei plasmatice nu înseamnă sfârșitul replicării virale, care continuă în celulele T CD4+ și în macrofagele tisulare (în special în organele limfoide).

- **Faza cronică**, intermediară, reprezintă un stadiu de relativă contenție a virusului. Sistemul imunitar este în mare parte indemn în acest moment, dar există o replicare continuă a HIV ce poate dura mai mulți ani. Pacienții sunt fie asimptomatici, fie dezvoltă limfadenopatie persistentă, și infecții oportuniste „minore” cum este candidoza (*Candida*) sau herpes zoster. În această fază, replicarea virală în țesuturile limfoide continuă; aceasta înseamnă că nu există o latență microbiologică adevărată a infecției cu HIV. Turnover-ul viral amplu se asociază cu o pierdere continuă a celulelor CD4+, dar o mare parte din ele este înlocuită, iar scăderea lor în sângele periferic este modestă. După o perioadă îndelungată și variabilă, numărul celulelor CD4+ începe să scadă, crește proporția celulelor CD4+ infectate cu HIV care supraviețuiesc, iar mecanismele de apărare ale gazdei încep să se epuizeze. Limfadenopatia persistentă și simptomele fizice (febră, eritem, fatigabilitate) reflectă începutul decompensării sistemului imunitar, escaladarea replicării virale, și debutul fazei de „criză”.
- **Faza de criză**, finală, este caracterizată prin prăbușirea catastrofală a mecanismelor de apărare ale gazdei, creșterea marcată a viremiei și boală manifestă clinic. Tabloul clinic tipic include febră cu durată de peste o lună, fatigabilitate, scădere ponderală și diaree; numărul celulelor CD4+ este redus sub 500 celule/ μ L. După un interval de timp variabil, apar infecții oportuniste grave, neoplasme secundare, și/sau manifestări neurologice (numite tulburări care definesc SIDA), iar pacientul este considerat a avea SIDA complet manifestă. Chiar dacă

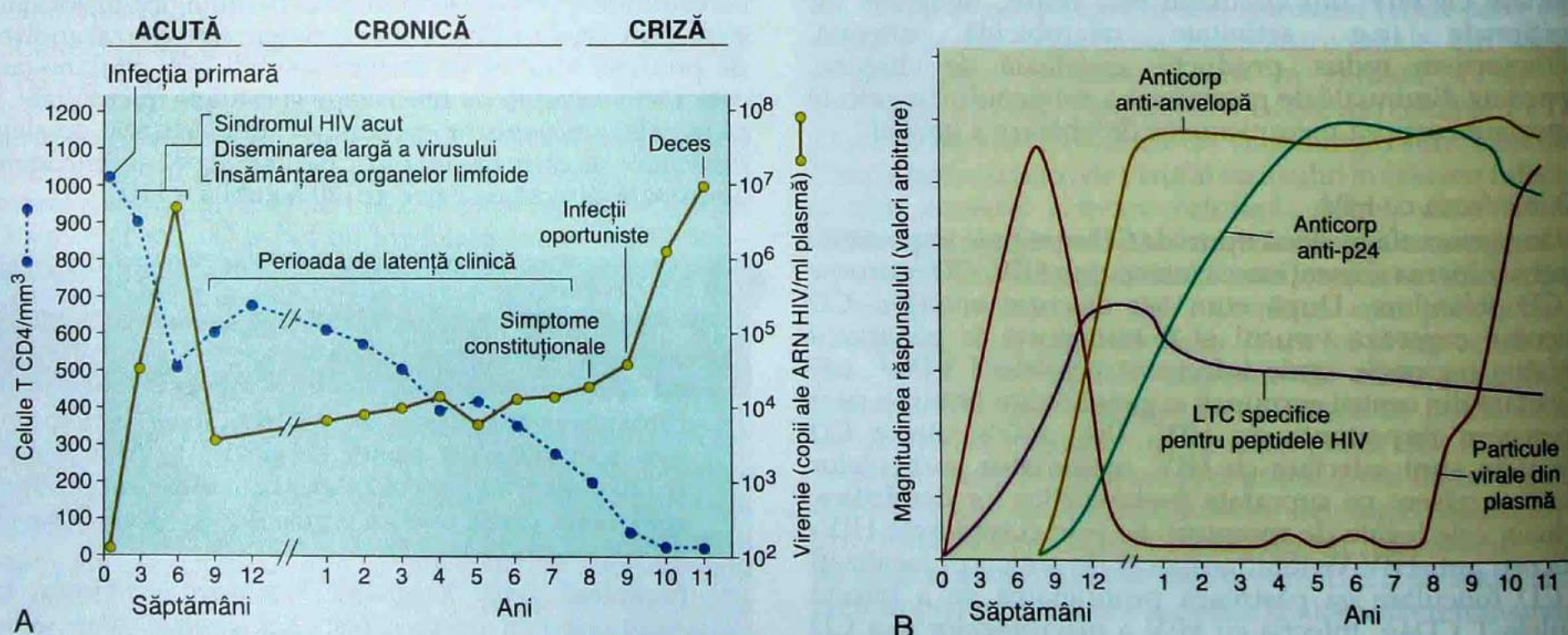


Figura 4-30 Răspunsul clinic și imunitar la infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). **A**, Evoluția clinică. Perioada incipientă după infecția primară este caracterizată prin diseminarea virusului, declanșarea unui răspuns imunitar la HIV, și frecvent un sindrom viral acut. În perioada de latență clinică, replicarea virală continuă, iar numărul celulelor T CD4+ scade treptat până când atinge un nivel critic sub care există un risc substanțial pentru bolile asociate SIDA. **B**, Răspunsul imunitar la infecția cu HIV. Răspunsul prin limfocite T citotoxice (LTC) la HIV poate fi detectat după 2-3 săptămâni de la infecția inițială și atinge un maxim la 9-12 săptămâni. Expansiunea marcată a clonelor celulelor T CD8+ specifice pentru virus apare în acest interval, iar după 12 săptămâni până la 10% din LTC ale pacientului pot avea specificitate pentru HIV. Răspunsul imunitar umoral la HIV atinge un maxim la aproximativ 12 săptămâni. (A, redesenat după Fauci AS, Lane HC: Human Immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791).

nu sunt prezente afecțiunile obișnuite care însoțesc SIDA, conform ghidurilor CDC (Centers for Disease Control and Prevention) orice persoană infectată cu HIV care are un număr de celule CD4+ de 200/ μ L sau mai mic este considerată a avea SIDA.

În absența tratamentului, majoritatea pacienților cu infecție HIV dezvoltă SIDA după o fază cronică ce durează între 7 și 10 ani. Există și excepții de la acest tipar: cazurile cu evoluție rapidă, și cazurile în care boala rămâne neprogresivă timp îndelungat. În cazurile de boală cu evoluție rapidă, faza cronică intermediară este scurtă și durează 2-3 ani de la infecția primară. Prin definiție, indivizii la care evoluția bolii este de lungă durată (mai puțin de 5% din persoanele infectate) sunt pacienții care rămân asimptomatici timp de 10 ani sau mai mult, cu valori ale CD4+ stabile și niveluri scăzute ale viremiei plasmatice; de notat că SIDA se dezvoltă în cele din urmă la majoritatea acestor indivizi, chiar dacă perioada de latență clinică este mult prelungită. În ciuda studiilor extensive, cauza evoluției lente este necunoscută.

Deoarece pierderea conținutului imunitare a virusului este asociată cu scăderea numărului de limfocite T CD4+, clasificarea CDC a infecției cu HIV împarte pacienții în trei categorii în funcție de numărul limfocitelor T CD4+: peste 500 celule/ μ L, între 200 și 500 celule/ μ L, și sub 200 celule/ μ L. Pacienții din primul grup sunt în general asimptomatici; cei care au sub 500 celule/ μ L prezintă simptome timpurii, iar scăderea numărului de limfocite T CD4+ sub 200 celule/ μ L se asociază cu imunosupresie severă. În stabilirea planului terapeutic se țin cont de doi parametri: numărul celulelor CD4+ și încărcătura virală HIV. Semnificația acestor doi parametri este însă diferită: în timp ce numărul celulelor CD4+ indică statusul bolii pacientului la momentul determinării, încărcătura virală oferă informații despre direcția în care evoluează afecțiunea.

Deși acest scurt rezumat al evoluției clinice este corect pentru cazurile netratate sau refractare, terapia anti-retrovirală a modificat evoluția bolii și a redus substanțial incidența infecțiilor oportuniste severe (cum este pneumonia cu *Pneumocystis*) și a tumorilor (ca de exemplu, sarcomul Kaposi). Tratamentul disponibil la ora actuală nu elimină virusul în totalitate, iar boala este recurentă dacă medicația este întreruptă. În plus, nu se cunoaște dacă tulpinile virale rezistente la medicamente vor avea o răspândire largă.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecției cu HIV variază de la o afecțiune acută ușoară până la boală severă. Deoarece simptomele caracteristice ale fazei acute și ale fazei cronice intermediare ale infecției cu HIV au fost descrise mai sus, în continuare sunt prezentate doar manifestările clinice ale fazei terminale, faza de boală SIDA.

În SUA, tabloul clinic al pacientului adult cu SIDA cuprinde febră, scădere ponderală, diaree, limfadenopatie generalizată, infecții oportuniste multiple, boală neurologică și (în multe cazuri) neoplasme secundare. Infecțiile și tumorile sunt prezentate în Tabelul 4-12 și sunt incluse în definiția SIDA.

Infecțiile oportuniste. Infecțiile oportuniste au reprezentat cauza a aproximativ 80% din decesele pacienților cu SIDA. Spectrul lor este în schimbare constantă, iar incidența a scăzut semnificativ ca rezultat al terapiei anti-retrovirale eficiente. În continuare sunt prezentate pe scurt cele mai frecvente infecții oportuniste.

Pneumonia determinată de fungul oportunist *P. jiroveci* (ce reprezintă reactivarea unei infecții latente anterioare) este afecțiunea cu care se prezintă numeroși pacienți, deși

Tabelul 4-12 Infecțiile oportuniste și neoplasmele care definesc SIDA la pacienții cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Infecții
Infecțiile cu protozoare și cu helminți
Criptosporidioza sau izosporidioza (enterită)
Pneumocistoza (pneumonie sau infecție diseminată)
Toxoplasmoza (pneumonie sau infecție SNC)
Infecții cu fungi
Candidoza (esofagiană, traheală, sau pulmonară)
Criptococoza (infecție SNC)
Coccidioidomicoza (diseminată)
Histoplasmoza (diseminată)
Infecții bacteriene
Micobacterioza („atipică”, e.g., <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , diseminată sau extrapulmonară; <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmonară sau extrapulmonară)
Nocardioza (pneumonie, meningită, diseminată)
Infecții cu <i>Salmonella</i> , diseminate
Infecții virale
Citomegalovirus (infecție pulmonară, intestinală, retinită, sau a SNC)
Virusul herpes simplex (infecție localizată sau diseminată)
Virusul varicella-zoster (infecție localizată sau diseminată)
Leucoencefalopatia multifocală progresivă
Neoplasme
Sarcom Kaposi
Limfom cerebral primar
Cancer invaziv al colului uterin

SNC, sistem nervos central.

incidența ei este în scădere ca urmare a terapiei profilactice. Riscul de dezvoltare a acestei infecții este foarte mare la indivizii cu număr de celule T CD4+ sub 200/ μ L. În multe cazuri, pacienții se prezintă cu o infecție oportunistă, alta decât pneumonia cu *P. jiroveci* (Tabelul 4-12). Printre cele mai frecvente sunt candidoza mucoasă recurentă, infecția diseminată cu CMV (în special enterită și retinită), infecția ulcerativă severă orală și perianală cu herpes simplex, și infecția diseminată cu *M. tuberculosis* și micobacterii atipice (*Mycobacterium avium-intracellulare*). Epidemia de SIDA a produs o recrudescență a tuberculozei active în Statele Unite. Deși în majoritatea cazurilor ea reprezintă o reactivare, frecvența infecțiilor noi este de asemenea în creștere. În timp ce *M. tuberculosis* se manifestă timpuriu în evoluția SIDA, infecțiile cu micobacterii atipice apar mai târziu, de obicei la pacienții cu număr de celule CD4+ mai mic de 100/ μ L. Toxoplasmoza este cea mai frecvent întâlnită infecție secundară a SNC. Meningita criptococică apare destul de frecvent. Diareea persistentă, comună la pacienții cu SIDA, este cauzată de infecția cu *Cryptosporidium* sau *Isospora belli*, dar patogeni bacterieni ca *Salmonella* și *Shigella* pot fi de asemenea implicați. Din cauza imunității umorale alterate, pacienții cu SIDA sunt susceptibili la infecții cu *S. Pneumoniae* și *H. influenzae*.

Neoplasmele. Pacienții cu SIDA au o incidență crescută a anumitor tumori, în special sarcomul Kaposi, limfoamele non-Hodgkin și cancerul de col uterin la femei. Trăsătura comună a tuturor acestor neoplasme este aceea că celulele tumorale sunt infectate cu un virus oncogen. Creșterea riscului de cancer asociat infecției cu HIV are bază multifactorială, dar se crede că disfuncția imunității celulare T este factorul principal.

Sarcomul Kaposi, o tumoră vasculară rară în Statele Unite (Capitolul 9), era în trecut cel mai frecvent neoplasm la pacienții cu SIDA, dar incidența lui a scăzut semnificativ odată cu introducerea terapiei anti-retrovirale. Tumora este mult mai frecventă la bărbații homosexuali sau bisexuali decât la utilizatorii de droguri intravenoase sau la pacienții care aparțin altor grupuri de risc. Leziunile pot apărea timpuriu, înainte ca sistemul imunitar să fie compromis, sau în stadiile avansate ale infecției cu HIV. Spre deosebire de leziunile din cazurile sporadice de sarcom Kaposi, cele care apar la pacienții cu SIDA sunt multicentrice și au caracter mai agresiv; ele pot afecta tegumentul, mucoasele, tractul gastrointestinal, ganglionii limfatici și plămânii. Leziunile conțin celule fusiforme care au trăsături comune cu celulele endoteliale și celulele musculare netede, și sunt considerate a fi celule endoteliale limfatice sau celule mezenchimale care pot forma canale vasculare. Leziunile variază de la un pacient la altul, adică sunt monoclonale sau oligoclonale, sau chiar policlonale, o caracteristică neobișnuită întâlnită în alte proliferații determinate de virusuri oncogene, cum sunt unele proliferații ale celulelor B stimulate de EBV.

Sarcomul Kaposi este cauzat de un herpesvirus numit herpesvirusul sarcomului Kaposi (KSHV), sau herpesvirusul uman-8 (HHV-8). Mecanismele prin care virusul produce proliferarea vasculară sunt neclare. O ipoteză este aceea că KSHV infectează celulele endoteliale limfatice sau alte celule, și în asociere cu citokinele produse de celulele imunitare infectate cu HIV, stimulează proliferarea celulelor endoteliale. Genomul KSHV conține omoloage ale mai multor oncogene umane și citokine ce pot contribui la creșterea și supraviețuirea vaselor care proliferază.

Limfoamele non-Hodgkin cu celule B constituie al doilea tip (ca frecvență) de tumoră asociată cu SIDA. Sunt tumori foarte agresive, apar cel mai frecvent la pacienții cu imunosupresie severă și au multiple localizări extranodale (în afara ganglionilor limfatici). Creierul reprezintă cea mai frecventă localizare extranodală în stadiile avansate ale infecției cu HIV, și deci limfomul cerebral primar este considerat o condiție care definește SIDA. Aproape 100% din aceste tumori cerebrale sunt determinate de EBV. Prin comparație, doar 30-40% din limfoamele care apar timpuriu în evoluția bolii sunt asociate cu EBV, ceea ce indică faptul că alți factori, cum ar fi hiperstimularea cronică a celulelor B, contribuie la creșterea riscului de limfom al indivizilor infectați cu HIV. Un alt limfom mai rar întâlnit la pacienții cu SIDA este limfomul cu revărsat primar, care se dezvoltă exclusiv în cavitățile corpului și se manifestă prin revărsate pleurale, peritoneale sau pericardice. Această tumoră rară este asociată întotdeauna cu KSHV, și în multe cazuri celulele neoplazice sunt co-infectate atât cu KSHV, cât și cu EBV.

Carcinomul de col uterin are de asemenea incidență crescută la pacienții cu SIDA. Această corelație poate fi atribuită prevalenței înalte a infecției cu papilomavirusul uman la pacienții cu SIDA, al căror sistem imunitar este compromis. Se crede că acest virus este strâns asociat cu carcinomul cu celule scuamoase al colului uterin dar și cu leziunile precanceroase, displazia cervicală și carcinomul in situ (Capitolul 18). Deci, examenul ginecologic ar trebui să facă parte din evaluarea de rutină a femeilor infectate cu HIV.

În general, incidența „cancerelor care definesc SIDA” – sarcomul Kaposi, tumorile asociate EBV și neoplasmul de col uterin – a scăzut semnificativ după introducerea terapiei anti-retrovirale, dar incidența relativă a altor tumori

considerate „cancere care nu definesc SIDA” este de fapt în creștere. Acest grup include neoplasmul hepatic, cancerul anal și limfomul Hodgkin, toate fiind tumori asociate cu diferite infecții virale.

Afectarea SNC. Afectarea SNC este o manifestare frecventă și importantă a SIDA. La autopsie se descoperă că 90% din pacienți au o formă de afectare neurologică, și 40-60% au disfuncții neurologice evidente. Este important de menționat că la unii pacienți manifestările neurologice pot fi singura sau prima manifestare a infecției cu HIV. Pe lângă infecțiile oportuniste și neoplasme, infecția virală determină mai multe modificări neuropatologice. Acestea includ meningită aseptică ce apare la momentul seroconversiei, mielopatie vacuolară, neuropatii periferice, și (cel mai frecvent) o encefalopatie progresivă denumită clinic complexul demenței SIDA (Capitolul 22).

MORFOLOGIE

Modificările anatomice ale țesuturilor (cu excepția leziunilor cerebrale) nu sunt nici specifice și nu au nici valoare diagnostică. În general, caracteristicile anatomo-patologice ale SIDA sunt cele specifice pentru infecțiile oportuniste extinse, sarcom Kaposi, și limfom. Majoritatea acestor leziuni sunt prezentate în altă parte, deoarece ele apar și la pacienții care nu au infecție cu HIV. Pentru a evidenția natura distinctă a leziunilor din SNC, ele sunt discutate în contextul altor afecțiuni care afectează creierul (Capitolul 22). Aici sunt discutate modificările din organele limfoide.

Specimenele de biopsie prelevate de la nivelul adenopatiilor în stadiul timpuriu al infecției cu HIV evidențiază **hiperplazie foliculară marcată** (Capitolul 11). Medulara conține un număr mare de **plasmocite**. Aceste modificări, care afectează în special zonele cu celule B ale ganglionului limfatic, sunt echivalentele morfologice ale activării policlonale a limfocitelor B și a hipergamaglobulinemiei observate la pacienții cu SIDA. Pe lângă aceste modificări la nivelul foliculilor limfoizi, sinusurile prezintă celularitate crescută, în principal din cauza creșterii numărului de macrofage, la care contribuie și limfoblaștii celulei B și plasmocitele. Particulele HIV pot fi vizualizate în centrul germinali, concentrate pe prelungirile CD foliculare. ADN-ul viral poate fi detectat și în macrofage și în celulele T CD4+.

Pe măsură ce boala avansează, proliferarea celulelor B determină involuție foliculară severă și depleție limfocitară generalizată. Rețeaua organizată de CD foliculare este distrusă, iar foliculii pot deveni hialinizați. Acești ganglioni limfatici „epuizați” sunt atrofici și mici și pot adăposti numeroși agenți patogeni oportuniști. Din cauza imunopresiei profunde, răspunsul inflamator la infecții atât în ganglionii limfatici cât și în localizări extranodale este diminuat sau atipic. De exemplu, în cadrul imunopresiei severe, micobacteriile nu determină formarea de granuloame deoarece lipsesc celulele T CD4+. În ganglionii limfatici aparent goi și în alte organe, prezența agenților infecțioși nu poate fi descoperită fără colorații speciale. După cum este de așteptat, depleția limfoidă nu este limitată la ganglioni; în stadiile avansate ale SIDA, splina și timusul pot părea „pusti”.

Limfoamele non-Hodgkin, care au adesea localizări extranodale, de exemplu creierul, sunt neoplasme primare cu celule B agresive (Capitolul 11).

De la apariția SIDA în 1981, eforturile comune ale specialiștilor în epidemiologie, imunologie și biologie moleculară au dus la descoperiri spectaculoase care au contribuit la înțelegerea acestei afecțiuni. Totuși, în pofida acestor progrese, prognosticul pacienților cu SIDA rămâne rezervat. Deși rata mortalității a scăzut ca urmare a tratamentului cu asocieri potente de medicamente anti-retrovirale, toți pacienții tratați continuă să fie purtători de ADN viral în țesuturile limfoide. Iar întrebarea firească ar fi: este vindecarea posibilă atunci când virusul persistă? Deși au fost făcute eforturi considerabile pentru a crea un vaccin, rămân multe obstacole de depășit înainte ca profilaxia prin vaccinare sau tratament să devină o realitate. Studiile de analiză moleculară au arătat un grad alarmant al variației izolatelor virale de la diferiți pacienți, ceea ce face mult mai dificilă crearea unui vaccin. Această sarcină este complicată și de faptul că natura răspunsului imun protector nu este complet clară. În prezent, căile principale de combatere a SIDA sunt prevenția și măsurile eficiente de sănătate publică, în asociere cu terapia anti-retrovirală.

AMILOIDOZA

Amiloidoza este o afecțiune asociată cu diverse boli ereditare și inflamatorii caracterizate prin depozite extracelulare de proteine fibrilare care produc leziuni tisular și tulburări funcționale. Aceste fibrile anormale sunt produse prin agregarea proteinelor cu anomalii de pliere (care sunt solubile atunci când au configurație pliată normală) sau a unor fragmente proteice. Depozitele fibrilare leagă numeroși proteoglicani și glicozaminoglicani, printre care heparansulfat și dermatansulfat, și proteine plasmatice, în special componenta P a amiloidului seric (SAP). Prezența numărului mare de grupări glucidice încărcate la nivelul acestor agregate proteice conferă depozitelor o colorație caracteristică similară amidonului (amiloză). De aceea depozitele au fost denumite „amiloid”, un nume bine înrădăcinat, chiar dacă este evident că nu au legătură cu amidonul.

PATOGENEZA DEPUNERII AMILOIDULUI

Amiloidoza este în esență o afecțiune cauzată de anomalii de pliere ale proteinelor. Amiloidul nu este o proteină omogenă structural, deși are întotdeauna același aspect morfologic. De fapt, peste 20 (conform ultimelor raportări, 23) proteine diferite se pot agrega pentru a forma fibrile cu aspect de amiloid. Indiferent de derivația lor, toate depozitele de amiloid sunt compuse din fibrile neramificate, cu diametrul cuprins între 7,5 și 10 nm, fiecare formată din lanțuri polipeptidice de foi β întrepătrunse (Fig. 4-31). Colorantul roșu de Congo se leagă de aceste fibrile și produce un dicroism roșu-verde (birefrință), fiind utilizat frecvent pentru a identifica depozitele de amiloid din țesuturi.

Amiloidoza apare ca urmare a plierii anormale a proteinelor, care sunt depuse ca fibrile în țesuturile extracelulare și produc tulburări funcționale. În mod fiziologic, aceste proteine pliate greșit sunt degradate intracelular în proteazomi, sau extracelular de către macrofage. Se pare că în amiloidoză, aceste mecanisme de control sunt depășite, ceea ce permite

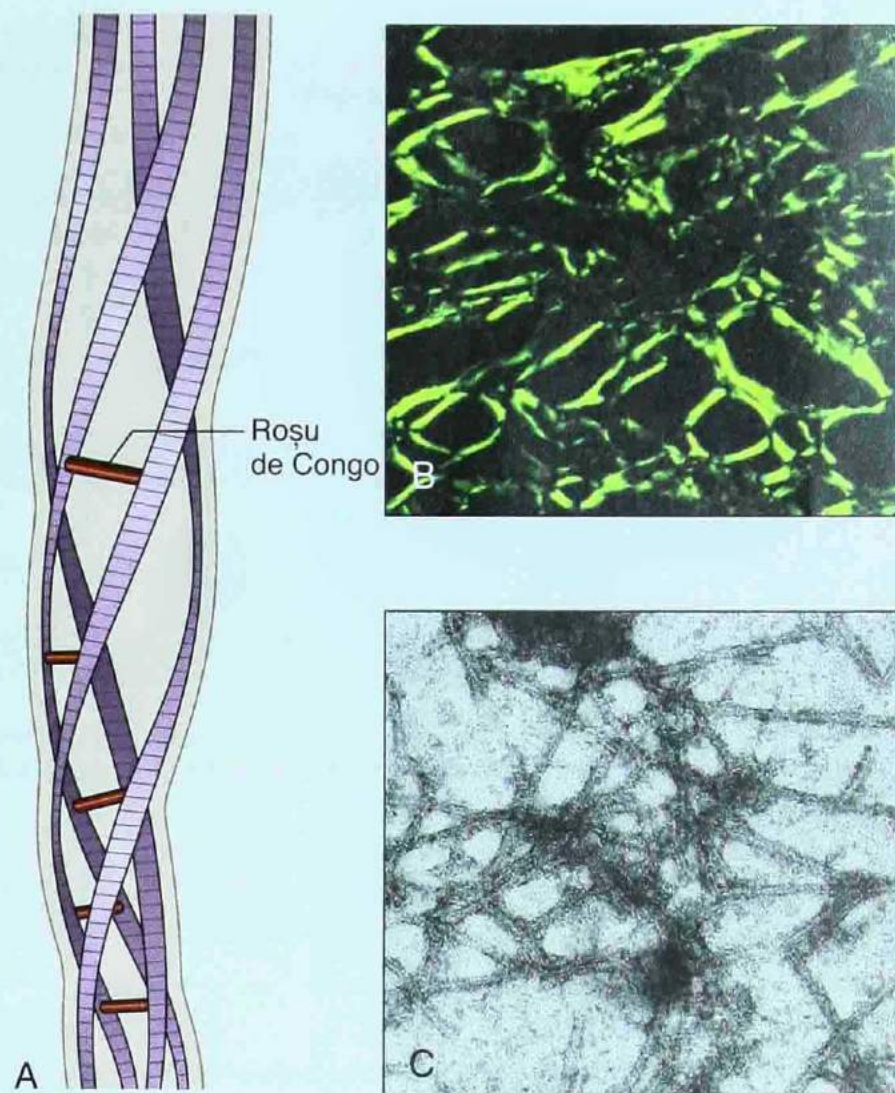


Figura 4-31 Structura amiloidului. **A**, Reprezentare schematică a unei fibre de amiloid compusă din fibrile (sunt ilustrate patru; pot fi prezente până la șase) ce se împletesc una în jurul celeilalte, legate la intervale spațiale regulate de colorantul roșu de Congo. **B**, Colorația roșu de Congo produce o birefrință verde intens în lumină polarizată, o caracteristică diagnostică pentru amiloid. **C**, Imagine de microscopie electronică a fibrilelor de amiloid cu diametru cuprins între 7,4-10-nm.

(Reprodus din Merlini G, Belotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583-596, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

acumularea extracelulară a proteinelor cu anomalii de pliere. Aceste proteine sunt deseori instabile și se asociază între ele, iar în final duc la formarea de oligomeri și fibrile care se depun în țesuturi. Bolile care se asociază cu amiloidoza au la bază un defect care determină producție excesivă de proteine cu anomalii de pliere (Fig. 4-32). Proteinele care alcătuiesc amiloidul se împart în două categorii: (1) proteine normale cu tendință intrinsecă la pliere anormală și asociere pentru a forma fibrile, și se comportă astfel atunci când sunt sintetizate în cantități mari, și (2) proteine mutante cu predispoziție la pliere incorectă și agregare. Există numeroase forme distincte biochimic de proteine ale amiloidului, dintre care cele mai frecvente sunt următoarele trei:

- **Proteina AL (lanțul ușor al amiloidului)** este produsă de plasmocite și este formată din lanțuri ușoare complete ale imunoglobulinelor, fragmentele amino-terminale ale lanțurilor ușoare, sau din ambele. Din motive necunoscute, doar câteva tipuri ale acestor lanțuri ușoare au tendința de a forma agregate. Depunerea de fibrile proteice de amiloid de tipul AL se asociază cu o formă de proliferare monoclonală a celulelor B. La baza formării fibrilelor stă probabil un defect de degradare, și probabil unele lanțuri ușoare sunt rezistente la proteoliza completă. Totuși, în depozitele de amiloid nu a fost descoperită nicio secvență de mozaicuri specifice lanțurilor ușoare ale imunoglobulinelor.

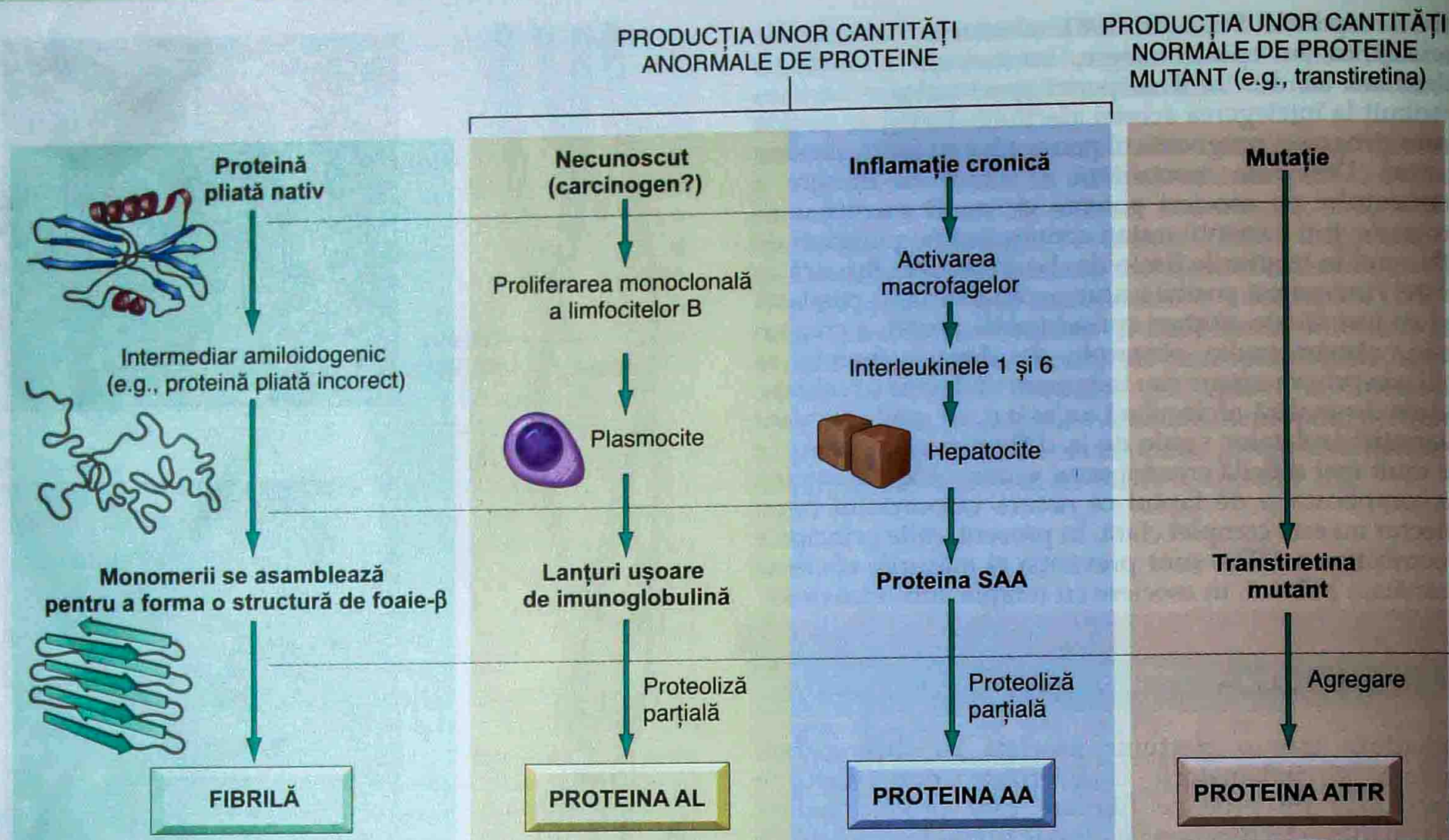


Figura 4-32 Patogeneza amiloidozei. Mecanismele propuse subiacente depunerii formelor majore ale fibrilelor de amiloid.

- **Fibrila AA (asociată amiloidului)** este o proteină unică ce nu este de natură imunoglobulinică, derivată dintr-un precursor seric mai mare (12 kDa) numit proteina SAA (asociată amiloidului seric) ce este sintetizată în ficat. SAA este sintetizată de hepatocite sub influența citokinelor precum IL-6 și IL-1 secretate în inflamație; astfel, inflamația de lungă durată conduce la niveluri crescute ale SAA, și în final la depozite de amiloid de tip AA. Totuși, doar creșterea producției de SAA nu este suficientă pentru depunerea amiloidului. Nivelurile mari de SAA serică sunt frecvent întâlnite în stările inflamatorii, dar în majoritatea cazurilor ele nu conduc la amiloidoză. Există două explicații posibile. Una susține că SAA este în mod normal degradată la produși terminali solubili sub acțiunea enzimelor derivate din monocite. Teoretic, persoanele care dezvoltă amiloidoză au un defect enzimatic ce determină scindarea incompletă a SAA, cu apariția de molecule AA insolubile. A doua ipoteză susține că o anomalie structurală determinată genetic în molecula de AAS propriu-zisă îi conferă rezistență la degradarea de către macrofage.
- **Amiloidul A β** se găsește în leziunile cerebrale din boala Alzheimer. A β este un peptid de 4 kDa ce constituie miezul plăcilor cerebrale și al depozitelor de amiloid din vasele sanguine cerebrale în această afecțiune. Proteina A β derivă dintr-o glicoproteină transmembranară mult mai mare numită proteina precursoră a amiloidului (APP) (Capitolul 22).

Au fost identificate și alte proteine în depozitele de amiloid din diverse afecțiuni:

- **Transtiretina (TTR)** este o proteină serică normală care leagă și transportă tiroxina și retinolul, de unde provine și numele. Mutațiile genei care codifică TTR pot modifica

structura proteinei, care dezvoltă tendință la anomalii de pliere, agregare și rezistență la proteoliză. Consecința este formarea de agregate ce se depun ca amiloid. Bolile rezultante se numesc polineuropatii amiloide familiale. La persoanele în vârstă, TTR se depune de asemenea la nivelul cordului (amiloidoza sistemică senilă); în aceste cazuri proteina are structură normală, dar se acumulează în concentrații mari. Unele cazuri de amiloidoză familială se asociază cu depozite de lizozim mutant.

- **β 2-microglobulina**, o componentă a moleculelor CMH clasa I și o proteină serică normală, a fost identificată ca subunitate a fibrilei de amiloid (A β 2m) în amiloidoza care complică evoluția pacienților cu hemodializă timp îndelungat. Fibrele A β 2m au structură similară cu proteina β 2m normală. Aceasta este prezentă în concentrații mari în serul pacienților cu boală renală și este reținută în circulație deoarece nu este eficient filtrată prin membranele de dializă. În unele studii, până la 60-80% din pacienții cu dializă pe termen lung au dezvoltat depozite de amiloid în membranele sinoviale, articulații și tecile tendoanelor.
- Au fost identificate și depozite de amiloid derivate din diverși precursori cum sunt hormonii (procalcitonina) și cheratina.

Clasificarea amiloidozei

Deoarece un anumit tip de amiloid (e.g. AA) poate fi întâlnit în depunerile de amiloid din diverse afecțiuni, se va realiza o clasificare combinată biochimică și clinică

Tabelul 4-13 Clasificarea amiloidozei

Categorie clinico-patologică	Boală (boli) asociată (e)	Proteina fibrilară majoră	Precursor proteic înrudit chimic
Amiloidoza sistemică (generalizată)			
Discraziile imunocitare cu amiloidoză (amiloidoza primară)	Mielomul multiplu și alte proliferări monoclonale ale plasmocitelor	AL	Lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor, în special tipul λ
Amiloidoza sistemică reactivă (amiloidoza secundară)	Boli inflamatorii cronice	AA	SAA
Amiloidoza asociată hemodializei	Insuficiența renală cronică	A β_2 m	β_2 -Microglobulina
Amiloidoza ereditară			
Febra mediteraneană familială		AA	SAA
Neuropatii amiloide familiale (mai multe tipuri)		ATTR	Transtiretina
Amiloidoza senilă sistemică		ATTR	Transtiretina
Amiloidoza localizată			
Cerebrală senilă	Boala Alzheimer	A β	APP
Endocrină			
Carcinomul medular al tiroidei		A Cal	Calcitonina
Insulele Langerhans	Diabetul zaharat tip 2	AIAPP	Peptidul amiloid al insulelor
Amiloidoza atrială izolată		AANF	Factorul natriuretic atrial

(Tabelul 4-13). Depunerile de amiloid pot fi sistemice (generalizate), când afectează mai multe organe și sisteme, sau pot fi localizate la un singur organ, cum este inima. Din punct de vedere clinic, forma sistemică sau generalizată poate fi subîmpărțită în *amiloidoza primară* atunci când este asociată unei proliferări monoclonale a plasmocitelor, și *amiloidoza secundară* când apare ca o complicație a unui proces inflamator cronic sau distructiv tisular. Amiloidoza ereditară sau familială constituie un grup separat, deși heterogen, cu câteva aspecte distincte ale afectării organelor.

Amiloidoza primară: discraziile imunocitare cu amiloidoză

În această categorie, amiloidoza este sistemică, iar amiloidul este de tip AL. În SUA se înregistrează anual aproximativ 3000 cazuri noi, aceasta fiind cea mai frecventă formă de amiloidoză. În unele dintre aceste cazuri, există o proliferare monoclonală a plasmocitelor ușor de identificat; cea mai bine definită este amiloidoza sistemică prezentă la 5-15% din pacienții cu mielom multiplu, o tumoră plasmocitară caracterizată de leziuni osteolitice multiple la nivelul întregului sistem osos (Capitolul 11). Plasmocitele maligne sintetizează cantități anormale ale unei singure imunoglobuline (gamapatia monoclonală), care la electroforeza serică determină apariția unui vârf proteic M (mielom). Pe lângă sinteza unor molecule întregi de imunoglobulină, plasmocitele pot produce și secreta lanțuri ușoare λ sau κ , cunoscute sub denumirea de proteine Bence Jones. Datorită dimensiunii lor moleculare mici, aceste proteine sunt frecvent excretate în urină. Aproape toți pacienții cu mielom care dezvoltă amiloidoză au proteine Bence Jones în ser sau în urină, sau în ambele. Totuși, amiloidoza apare doar la 6-15% din pacienții cu mielom care au lanțuri ușoare libere. Evident, prezența proteinelor Bence Jones, deși este necesară, nu este suficientă pentru a cauza amiloidoza. Alți factori, cum sunt tipul de lanț ușor și catabolizarea acestuia, contribuie la „potențialul amiloidogenic” și influențează depozitarea proteinelor Bence Jones.

Marea majoritate a pacienților cu amiloid tip AL nu au mielom multiplu clasic sau orice alt neoplasm cu celule B;

totuși, astfel de cazuri sunt clasificate ca amiloidoză primară deoarece caracteristicile lor clinice derivă din efectele depozitării amiloidului, fără altă boală asociată. În toate cazurile, pacienții au o creștere modestă a numărului de plasmocite în măduva osoasă, iar imunoglobulinele monoclonale sau lanțurile ușoare libere sunt prezente în ser sau în urină. În mod clar, la acești pacienți există o proliferare monoclonală primară a plasmocitelor, în care manifestarea predominantă este producția unei proteine anormale, și nu formarea unor mase tumorale.

Amiloidoza sistemică reactivă

În această categorie, depozitele de amiloid au distribuție sistemică și sunt formate din proteine tip AA. Această categorie era numită în trecut amiloidoză secundară, deoarece este *secundară unei afecțiuni inflamatorii asociate*. De fapt, punctul comun al majorității cazurilor de amiloidoză sistemică reactivă este inflamația cronică. În mod clasic, tuberculoza, bronșiectazia, și osteomieliita cronică erau cauzele cele mai frecvente; odată cu perfecționarea tratamentelor antimicrobiene, în prezent amiloidoza sistemică reactivă este întâlnită cel mai frecvent în contextul inflamației cronice din bolile autoimune (e.g. AR, spondilita anchilozantă, boala intestinală inflamatorie). Pacienții cu AR au predispoziție particulară la amiloidoză, iar depunerea de amiloid a fost constatată până la 3% din cazurile de AR. Infecțiile cutanate cronice cauzate de administrarea subcutanată a narcoticelor se asociază de asemenea cu depuneri de amiloid. Amiloidoza sistemică reactivă poate apărea și în asociere cu tumori care nu sunt derivate din celulele imunitare, două dintre cele mai frecvente fiind carcinomul renal și limfomul Hodgkin.

Amiloidoza familială (ereditară)

Au fost descrise mai multe forme familiale de amiloidoză; majoritatea sunt rare și apar în zone geografice limitate. Cel mai bine descrisă este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă numită febra mediteraneană familială. Aceasta este o boală febrilă caracterizată prin episoade febrile însoțite de inflamația suprafețelor seroase, care includ

peritoneul, pleura și membrana sinovială. Afecțiunea este întâlnită frecvent la persoanele de origine armeană, arabă și la evreii sefarzi. Se asociază cu afectare tisulară extinsă, care nu poate fi deosebită de amiloidoza sistemică reactivă. Fibrilele de amiloid sunt formate din proteine tip AA, ceea ce sugerează că această formă a bolii este asociată cu episoadele recurente de inflamație. Gena pentru febra mediteraneană familială se numește *pyrin* și codifică o proteină care este o componentă a inflamazomului (Capitolul 2). Pacienții prezintă mutații ale genei *pyrin* ce îi amplifică funcția, reflectată în creșterea constitutivă a producției de citokină pro-inflamatorie IL-1 și inflamație persistentă.

Spre deosebire de febra mediteraneană familială, un grup de afecțiuni familiale cu transmitere autozomal dominantă este caracterizat prin depunere de amiloid predominant în nervii periferici și autonomi. Aceste polineuropatii amiloide familiale au fost descrise la persoane înrudite în diferite părți ale lumii – de exemplu, în Portugalia, Japonia, Suedia și Statele Unite ale Americii. După cum s-a menționat anterior, în aceste polineuropatii familiale fibrilele sunt constituite din forme mutante ale transtiretinei (ATTR).

Amiloidoza localizată

Uneori depunerea de amiloid este limitată la un singur organ sau țesut, fără afectarea altui loc din corp. Depozitele pot produce mase nodulare mari, vizibile macroscopic, sau formațiuni care pot fi depistate numai prin examinare microscopică. Acumulările nodulare (care formează tumori) de amiloid sunt cel mai frecvent întâlnite în plămâni, laringe, tegument, vezică urinară, limbă și regiunea perioculară. Frecvent există acumulări de limfocite și plasmocite la periferia acestor mase de amiloid, ridicând întrebarea dacă infiltratul mononuclear apare ca reacție la depunerea de amiloid, sau este responsabil de aceasta. Cel puțin în unele cazuri, amiloidul este constituit din proteine AL și de aceea poate reprezenta o formă localizată de amiloid derivat din plasmocite.

Amiloidul endocrin

Depozite microscopice localizate de amiloid pot fi descoperite în anumite tumori endocrine, cum sunt carcinomul medular al glandei tiroide, tumorile insulelor pancreatice, feocromocitoamele și carcinoamele gastrice nediferențiate, dar și în insulele Langerhans ale pacienților cu diabet zaharat tip 2. În aceste cazuri, se pare că proteinele amiloidogenice derivă fie din hormoni polipeptidici (carcinomul medular), fie din proteine unice (e.g. polipeptidul amiloid al insulelor).

Amiloidul asociat vârstei avansate

Au fost descrise mai multe forme de depunere de amiloid care apar la vârste avansate. Amiloidoza sistemică senilă se referă la depunerea sistemică de amiloid la persoanele vârstnice (de obicei în decadele 8 și 9 de viață). Din cauza afectării predominante a cordului și a disfuncției secundare (manifestată prin cardiomiopatie restrictivă și aritmii), această formă este numită și *amiloidoza cardiacă senilă*. În această entitate, amiloidul este compus din transtiretină normală. În plus, o altă formă care afectează tipic doar cordul apare ca urmare a depunerii de forme mutante de TTR. Aproximativ 4% din populația de culoare din SUA este purtătoare a unei alele mutante, iar cardiomiopatia a fost identificată atât la pacienții homozigoți cât și cei heterozigoți.

MORFOLOGIE

Nu există tipare consecvente sau specifice ale distribuției depozitelor de amiloid în organe sau țesuturi în nici una din categoriile prezentate. Totuși, se pot face câteva generalizări. În amiloidoza secundară afecțiunilor inflamatorii cronice, sunt afectate în mod caracteristic rinichii, ficatul, splina, ganglionii limfatici, glandele suprarenale și tiroida, dar și multe alte țesuturi. Deși amiloidoza primară (AL) nu poate fi deosebită cu certitudine de formele secundare doar pe baza distribuției la nivelul organelor, ea afectează mai frecvent inima, tractul gastrointestinal, tractul respirator, nervii periferici, tegumentul și limba. Totuși, aceleași organe afectate de amiloidoza sistemică reactivă (amiloidoza secundară), care includ rinichii, ficatul și splina, pot conține depozite de amiloid și în amiloidoza asociată discraziilor imunocitare. Localizarea depozitelor de amiloid în sindroamele ereditare este variată. În febra mediteraneană familială, amiloidoza poate fi extinsă, și poate afecta rinichii, vasele sanguine, splina, tractul respirator și (rareori) ficatul. Localizarea amiloidului în celelalte sindroame ereditare poate fi dedusă după denumirea acestor entități.

Indiferent de contextul clinic în care apare, amiloidoza poate fi sau nu vizibilă macroscopic. Deseori depozitele mici nu sunt observate până când suprafața organului secționat nu este colorată cu iod și acid sulfuric. Această colorație conferă un aspect maro-mahon depozitelor de amiloid. Când depozitele de amiloid sunt în cantități mai mari, organul este mărit de volum, iar țesutul are aspect cenușiu și consistență fermă, de ceară. **La examenul microscopic, depozitul de amiloid este întotdeauna extracelular și începe între celule,** adiacent membranelor bazale. Pe măsură ce se acumulează, amiloidul înglobează celulele, le înconjoară și le distruge în timp. În amiloidoza AL, localizările perivasculară și vasculară sunt frecvente.

Diagnosticul histologic de amiloidoză se bazează aproape în întregime pe caracteristicile la colorare. Tehnica cel mai frecvent utilizată folosește roșu de Congo, care sub lumină normală conferă o culoare roz sau roșie depozitelor de amiloid. Sub lumină polarizată, amiloidul colorat cu roșu de Congo prezintă birefringență verde intens (Fig. 4–33). Această reacție apare în toate formele de amiloidoză și este cauzată de configurația încrucișată a fibrilelor de amiloid β -pliate. Confirmarea diagnosticului se face prin microscopie electronică, care evidențiază fibrile subțiri, amorfe, dezorientate. Tipurile AA, AL și ATTR de amiloid pot fi deosebite unul de celălalt prin colorație imunohistochimică specifică.

Deoarece modelul de afectare organică în diferitele forme clinice de amiloidoză este variabil, fiecare organ major implicat este descris separat.

Rinichiul. Amiloidoza renală este cea mai frecventă și mai gravă manifestare a bolii. Macroscopic, organul poate părea nemodificat, sau poate fi anormal de mare, palid, cenușiu și ferm; în cazurile cu evoluție îndelungată, rinichiul poate fi de dimensiuni reduse. Microscopic, **depozitele de amiloid se găsesc în principal la nivelul glomerulilor,** dar sunt prezente și în țesutul peritubular interstițial, ca și în pereții vaselor sanguine. Inițial, în glomerul se formează depozite focale în matricea mezangială și îngroșări difuze sau nodulare ale membranelor bazale ale anșelor capilare. Odată cu progresia bolii, depozitul de amiloid se mărește, ocupă lumenul capilar și în final conduce la obliterarea totală a patului vascular

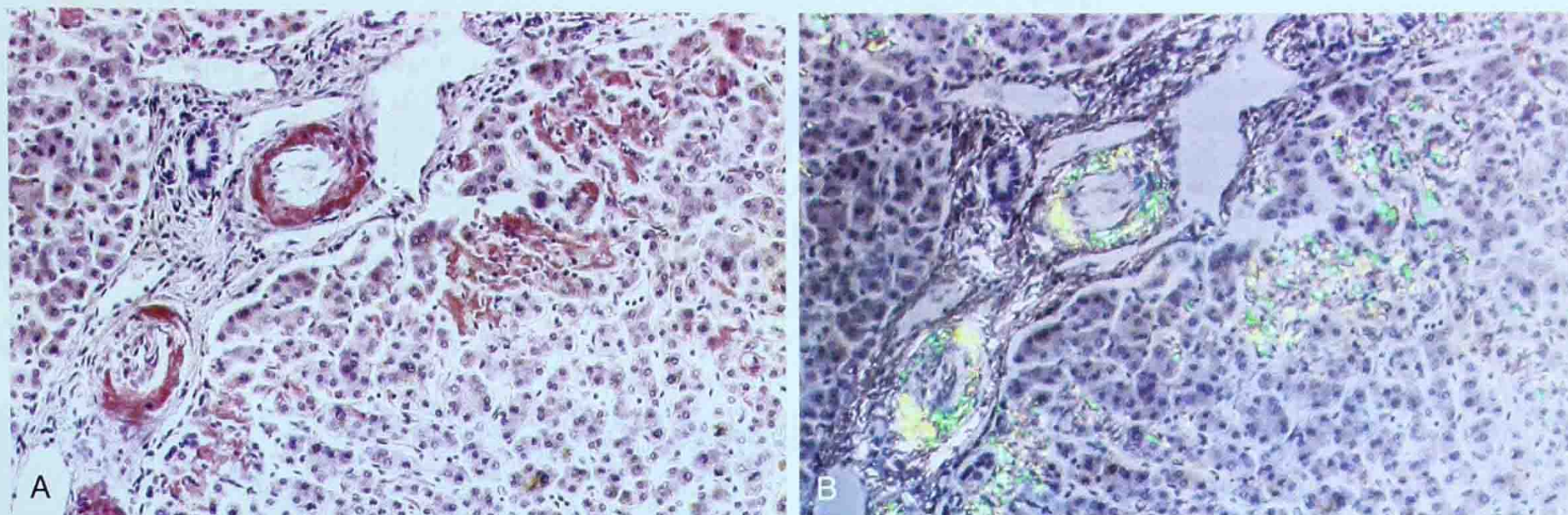


Figura 4-33 Amiloidoză: afectare hepatică. **A**, Colorația unei secțiuni hepatice cu roșu de Congo arată depozite roz-roșii de amiloid în pereții vaselor sanguine și de-a lungul sinusoidelor. **B**, Se observă birefringența galben-verde a depozitelor atunci când sunt vizualizate la microscopul cu lumină polarizată. (Prin amabilitatea Dr. Trace Worrell și Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

(Fig. 4-34, A). Depozitele peritubulare interstițiale au frecvent aspectul de cilindrii eozinofili amorfi în lumenele tubulare, probabil de natură proteică. Depozitele de amiloid se pot forma în pereții tuturor vaselor sanguine indiferent de dimensiunea lor, determinând îngustarea marcată a acestora.

Splina. Amiloidoza splinei duce frecvent la mărirea moderată sau chiar marcată a splinei (200 până la 800 grame). Din motive necunoscute, pot apărea oricare din următoarele două tipuri de amiloidoză. Depozitele de amiloid pot fi limitate la foliculii splenici, producând granule asemănătoare celor de tapioca la examinarea macroscopică („splina sagu”), sau amiloidoza poate afecta în principal sinusurile splenice, cu extindere ulterioară la pulpa splenică, și formarea de depozite mari („splina amiloidotică”). În ambele tipuri, splina are consistență fermă. Prezența sângelui în sinusurile splenice dă o nuanță roșiatică depozitelor ceroase, friabile.

Ficatul. Amiloidoza ficatului poate determina creșterea masivă a greutateii lui (până la 9000 grame). În astfel de cazuri avansate, ficatul este extrem de palid, cenușiu, cu consistență ceroasă pe ambele fețe externe și în secțiune. Examenul histologic arată că **depozitele de amiloid apar inițial în**

spațiul Disse, iar apoi se măresc progresiv și cuprind parenchimul hepatic adiacent și sinusoidale (Fig. 4-33). Hepatocitele înglobate în rețeaua de fibrile de amiloid suferă un proces de compresie și atrofie și sunt în final înlocuite de plaje de amiloid; de remarcat că funcția normală a ficatului se poate menține chiar și în condițiile unei afectări severe.

Cordul. Amiloidoza cordului poate apărea ca o afectare izolată a organului, sau în cadrul amiloidozei sistemice. De obicei în a doua situație este vorba despre tipul AL. Forma izolată (amiloidoza senilă) este de obicei limitată la persoanele în vârstă. La examinarea macroscopică depozitele pot lipsi sau pot produce o mărire cardiacă minimă sau moderată. Semnul macroscopic specific este reprezentat de supradenivelări subendocardice asemeni picăturilor de rouă, de culoare roz-cenușie, evidente în special în cavitățile atriale. Examinarea microscopică pune în evidență depozite de amiloid în tot miocardul, care debutează **între fibrele miocardice**, se extind și în final produc atrofie prin presiune (Fig. 4-34, B).

Alte organe. Amiloidoza altor organe este întâlnită de obicei în afectarea sistemică. Glandele suprarenale, tiroida și hipofiza sunt localizări frecvente. Și în aceste cazuri depunerea de amiloid începe la nivelul celulelor stromale și endoteliale,

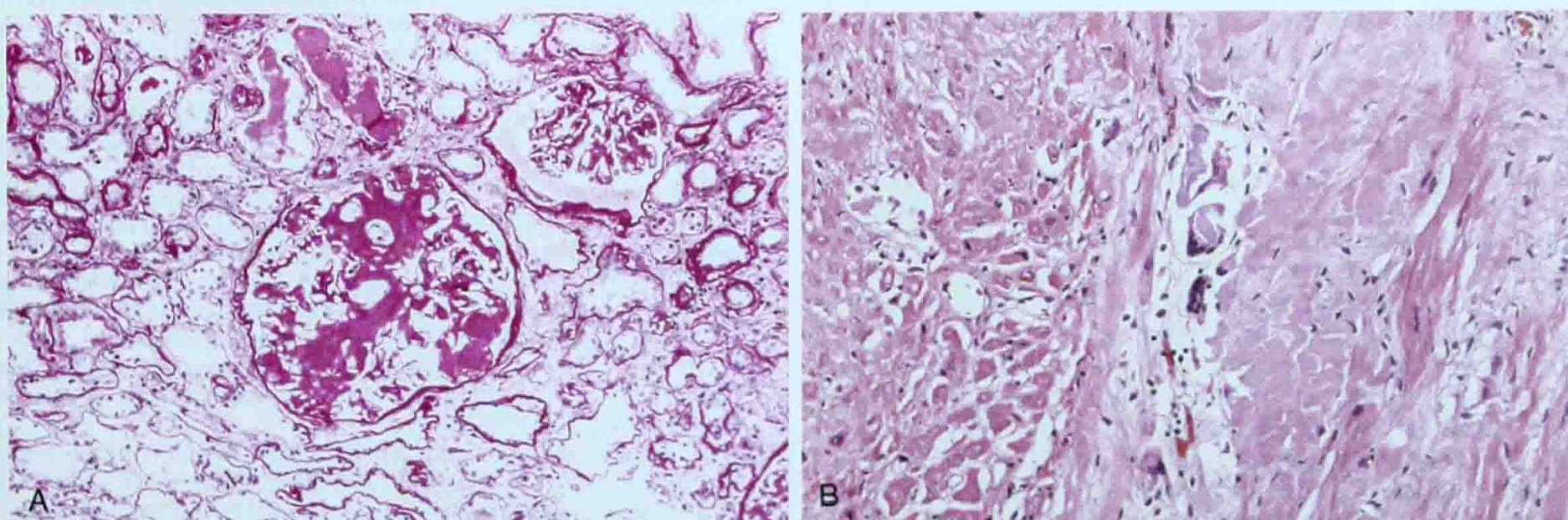


Figura 4-34 Amiloidoză: afectare renală și cardiacă. **A**, Amiloidoză renală. Arhitectura glomerulară este aproape în totalitate ștearsă din cauza acumulării masive de amiloid. **B**, Amiloidoză cardiacă. Fibrele miocardice atrofile sunt separate de amiloid amorf, eozinofil.

iar odată cu evoluția bolii depunerile cuprind celulele parenchimatoase. În oricare din aceste glande endocrine pot fi prezente cantități surprinzător de mari de amiloid, fără disfuncție glandulară aparentă. În tractul gastrointestinal, unde depozitele sunt frecvente, amiloidul se poate găsi la orice nivel, uneori producând mase tumorale care trebuie diferențiate de neoplasme. Depunerile nodulare la nivelul limbii pot determina **macroglisie**. Deoarece în boala sistemică afectarea tractului gastrointestinal este frecventă, pentru stabilirea diagnosticului în cazurile suspecte se efectuează biopsii gingivale, intestinale și rectale. Depunerea de amiloid tip β_2 -microglobulină la pacienții cu dializă îndelungată are loc cel mai frecvent în **ligamentele carpiene**, ceea ce determină compresia nervului median (cu apariția sindromului de tunel carpian).

Evoluție clinică

Amiloidoza poate fi o descoperire întâmplătoare în timpul autopsiei la un pacient fără nicio manifestare clinică aparentă, sau poate produce disfuncții clinice severe și chiar deces. Evoluția clinică depinde de organele afectate și de severitatea bolii. Tulburări nespecifice precum slăbiciune, fatigabilitate și scădere ponderală sunt manifestările de debut cel mai des întâlnite. Mai târziu în evoluție, amiloidoza se manifestă în mai multe moduri: prin afectare renală, hepatomegalie, splenomegalie sau anomalii cardiace. Afectarea renală este însoțită de proteinurie severă (sindromul nefrotic) (Capitolul 13) și este deseori cauza principală a simptomatologiei în amiloidoza sistemică reactivă. Progresia afectării renale poate duce la insuficiență renală, care este o cauză importantă de deces în amiloidoză. Hepatosplenomegalia produce rareori disfuncție clinică semnificativă, dar poate fi manifestarea de debut. Amiloidoza cardiacă se poate manifesta sub forma tulburărilor de conducere sau drept cardiomiopatie restrictivă (Capitolul 10). Aritmiile sunt o cauză importantă de deces în amiloidoza cardiacă. Într-un studiu extins, la 40% din pacienții cu amiloid AL cauza decesului a fost boala cardiacă.

Diagnosticul de amiloidoză poate fi suspionat pe baza semnelor și simptomelor clinice și în funcție de unele descoperiri menționate mai sus; totuși, de obicei trebuie efectuate teste specifice pentru a stabili diagnosticul definitiv. Biopsia urmată de colorarea cu roșu de Congo este metoda cea mai importantă pentru diagnosticul amiloidozei. În general, biopsia se prelevează din organul care se suspicionează că este afectat de amiloidoză. De exemplu, când sunt prezente anomalii urinare, se efectuează biopsie renală. Specimenele de biopsie de la nivel gingival și rectal conțin amiloid în 75% din cazurile cu amiloidoză sistemică. Examinarea unui aspirat de țesut adipos abdominal colorat cu roșu de Congo este o metodă simplă, cu risc scăzut. În cazurile suspectate de amiloidoză AL, trebuie efectuate electroforeza proteinelor serice și urinare și imunelectroforeza. Examinarea măduvei osoase în aceste cazuri arată de obicei plasmocitoză, chiar dacă nu sunt prezente leziuni osoase de mielom multiplu. În prezent, analiza proteică a țesutului afectat este utilizată pe scară largă pentru detectarea cantităților mici de amiloid (din aspiatele de grăsime) și pentru identificarea tipului de amiloid.

Perspectiva pentru pacienții cu amiloidoză generalizată este sumbră, iar perioada medie de supraviețuire după diagnostic variază între 1 și 3 ani. În amiloidoza AA, prognosticul depinde într-o oarecare măsură de controlul bolii subiacente. Pacienții cu amiloidoză asociată mielomului au un prognostic nefavorabil, deși pot răspunde la medicația citostatică utilizată pentru tratamentul bolii primare. Resorbția amiloidului după tratamentul afecțiunii asociate a fost raportată, dar este foarte rară.

REZUMAT

Amiloidoza

- Amiloidoza este o afecțiune caracterizată prin depozite extracelulare de proteine cu erori de pliere, care agregă și formează fibrile insolubile.
- Depunerea acestor proteine poate avea mai multe cauze: producția excesivă de proteine cu tendință la erori de pliere și agregare; mutații care produc proteine ce nu se pliază corect și au tendință la agregare; degradare proteolitică incompletă sau defectuoasă a proteinelor extracelulare.
- Amiloidoza poate fi localizată sau sistemică. Apare în asociere cu diverse afecțiuni primare: proliferări monoclonale de plasmocite (în care depozitele de amiloid constau din lanțuri ușoare de imunoglobuline); boli inflamatorii cronice precum AR (depozite de amiloid A, derivat din proteinele de fază acută produse în inflamație); boala Alzheimer (depozite de amiloid B); boli familiale în care depozitele de amiloid se formează prin mutații ale proteinelor normale (e.g. transtiretina în polineuropatiile amiloide familiale); amiloidoza asociată dializei (depozite de β_2 -microglobulină, a căror eliminare este deficitară).
- Depozitele de amiloid produc lezare tisulară și disfuncție prin presiunea exercitată asupra celulelor și țesuturilor. Ele nu determină un răspuns inflamator.

BIBLIOGRAFIE

- Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25:383, 2006. [A review of the recently discovered role of interferons in SLE and other autoimmune diseases, and the potential for targeting this family of cytokines for therapy.]
- Campbell DJ, Koch MA: Phenotypic and functional specialization of FoxP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 11:119, 2011. [A current review of the properties and functions of regulatory T cells.]
- Chervonsky A: Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol* 11:28, 2010. [A summary of the role of microbes and other environmental factors in the development of autoimmunity.]
- Cunningham-Rundles C, Ponda PP: Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 5:880, 2006. [Excellent, up-to-date review of primary immunodeficiencies.]
- Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:340, 2001. [A readable overview of the etiology, pathogenesis, and therapy for autoimmune diseases.]
- Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 60:471, 2009. [A balanced discussion of the pathogenesis of AIDS, and the still unresolved issues.]
- Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 92:1, 2006. [A comprehensive review of the

- genetics of SLE in humans and animal models, and the pathogenic mechanisms deduced from identification of susceptibility genes.]
- Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 28:835, 2008. [An excellent summary of primary immunodeficiencies affecting the innate and adaptive immune systems.]
- Galli SJ: The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008. [An excellent review of the mechanisms of inflammation in allergic diseases.]
- Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 5:69, 2005. [A discussion of the pathogenesis of HIV-associated dementia.]
- Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130:25, 2007. [An excellent discussion of the checkpoints that prevent autoimmunity and why these might fail.]
- Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol* 26:48, 2005. [A summary of the mechanisms of immune complex-mediated tissue injury.]
- Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK: The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol* 6:509, 2011. [An excellent review of the pathogenesis of systemic sclerosis, and the many unanswered questions.]
- Kay AB: Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 344:30, 2001. [Excellent two-part review of the mechanisms and manifestations of immediate hypersensitivity.]
- Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol* 24:571, 2006. [A discussion of the mechanisms of central tolerance, with a focus on T cells.]
- Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003. [Good review of the general pathogenic mechanisms in various forms of systemic amyloidosis.]
- Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. [A review of the mechanisms that lead to vascular disease in chronic graft rejection.]
- Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011. [A discussion of current concepts of the mechanisms by which HIV causes immunodeficiency.]
- Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol* 11:21, 2010. [A discussion of the mechanisms of peripheral tolerance, with an emphasis on T cells.]
- Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 363:1451, 2010. [Good review of the mechanisms of recognition and rejection of allografts and the development of new strategies for treating rejection.]
- Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 125:S182, 2010. [An update on congenital immunodeficiencies and their molecular basis.]
- O'Shea JJ, Paul WE: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 327:1098, 2010. [An excellent review of the development and functions of helper T cell subsets, and the uncertainties in the field.]
- Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineage. *Nat Immunol* 11:36, 2010. [A thoughtful discussion of the central role of CD4+ T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases.]
- Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 57:223, 2006. [An excellent review of the pathogenesis, clinical features and therapeutic approaches in amyloidosis.]
- Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 358:929, 2008. [An excellent review of the pathogenesis and genetics of SLE.]
- Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 10:490, 2010. [An excellent discussion of the properties and role of regulatory T cells in humans.]
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M: Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133:775, 2008. [An excellent review of the properties and functions of regulatory T cells.]
- Stone J, Zen Y, Deshpande V: IgG4-related disease. *New Engl J Med*, in press, 2011. [A comprehensive discussion of the features and likely pathogenesis of this recently recognized entity.]
- Vercelli D: Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 8:169, 2008. [A summary of the known susceptibility genes for asthma and other allergic diseases.]
- Voulgarelis M, Tzioufas AG: Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 6:529, 2010. [A good discussion of what is known and not known about the pathogenesis of Sjögren's syndrome.]
- Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 140:791, 2010. [An update on susceptibility genes for autoimmune diseases, how these are identified, and their significance.]