

4. přednáška


Progresivní změny

Pseudotumory

Poruchy embryonálního vývoje



# 1. Progresivní změny

- Regenerace
  - Reparace
  - Hojení ran
  - Hypertrofie, hyperplasie
  - Metaplasie
  - Dysplasie
- 




# Regenerace



- ▶ Proces náhrady plnohodnotnou tkání stejné struktury.
- ▶ Podle schopnosti regenerace dělíme buňky na:
  - ▶ 1. labilní (neustále regenerující) – např.: kůže, erytrocyty a další krevní elementy, střevní epitel,..
  - ▶ 2. stabilní (s omezenou regenerační schopností) – např.: játra, ledviny
  - ▶ 3. trvalé buňky (buňky neschopné regenerace) – např.: mozkové buňky, kardiomyocyty, buňky čočky



# Reparace

- Náhrada tkáně méně hodnotnou tkání
  - Navazuje na proliferativní zánět nebo se jedná o proliferativní zánět
  - Hojení ran a vředových defektů
  - Organizace trombů, hematomů a specialisovaných tkání
- 




# Hojení ran a defektů

- ▶ Hojení je proces obnovy tkání.
- ▶ Patří mezi základní děje, které zajišťují přežití organismů.
- ▶ Je to komplexní děj, jehož průběh ovlivňuje celá řada faktorů.
  - ▶ Lokální: porucha krevního zásobení, stav okolních tkání, působení tlaku, přítomnost infekce, pohyb v ráně, otok, teplota a pH v ráně
  - ▶ Celková: stáří a celkový zdravotní stav, stav imunitního systému, anémie, ztráta krve, vliv léků, hromadění dusíkatých látek, podvýživa, dehydratace, hypovitaminóza, imobilita, psychický stav



# Akutní rána

- ▶ porušení integrity tkání těla vzniklé v důsledku fyzikálního, mechanického nebo termického poškození.
  - ▶ Akutní rány vznikají ve zdravé kožní tkáni, hojí se obvykle v krátkém čase a bez komplikací.
  - ▶ Jejich příčinou je nejčastěji úraz nebo chirurgický zákrok.
- 




# Fáze hojení

## ➤ 1. EXSUDATIVNÍ FÁZE

- začíná již v okamžiku vzniku poranění
- Organismus na poranění reaguje odstartováním kaskády krevní srážlivosti. Zátky z krevních destiček a fibrin staví krvácení z drobných cév. Aktivované destičky zároveň uvolňují tkáňové působky (cytokiny), způsobující prvotní stažení cév.
- Další působení zánětu způsobí naopak rozšíření cév a změnu průchodnosti jejich stěny.
- Do poraněné tkáně putují imunitní buňky připravené čistit ránu od zbytků tkáně, případných bakterií a cizorodého materiálu.




## ➤ 2. PROLIFERAČNÍ FÁZE

- Po několika málo dnech přechází rána v případě nekomplikovaného hojení do další fáze.
  - Působky uvolněné z krevních destiček, bílých krvinek a dalších imunitních buněk stimulují poraněnou tkáň k hojení.
  - V ráně se množí buňky produkující kolagen, který zajišťuje pevnější spojení okrajů rány.
  - Tvoří se nové cévy, zajišťující průtok krve ránou.
- 

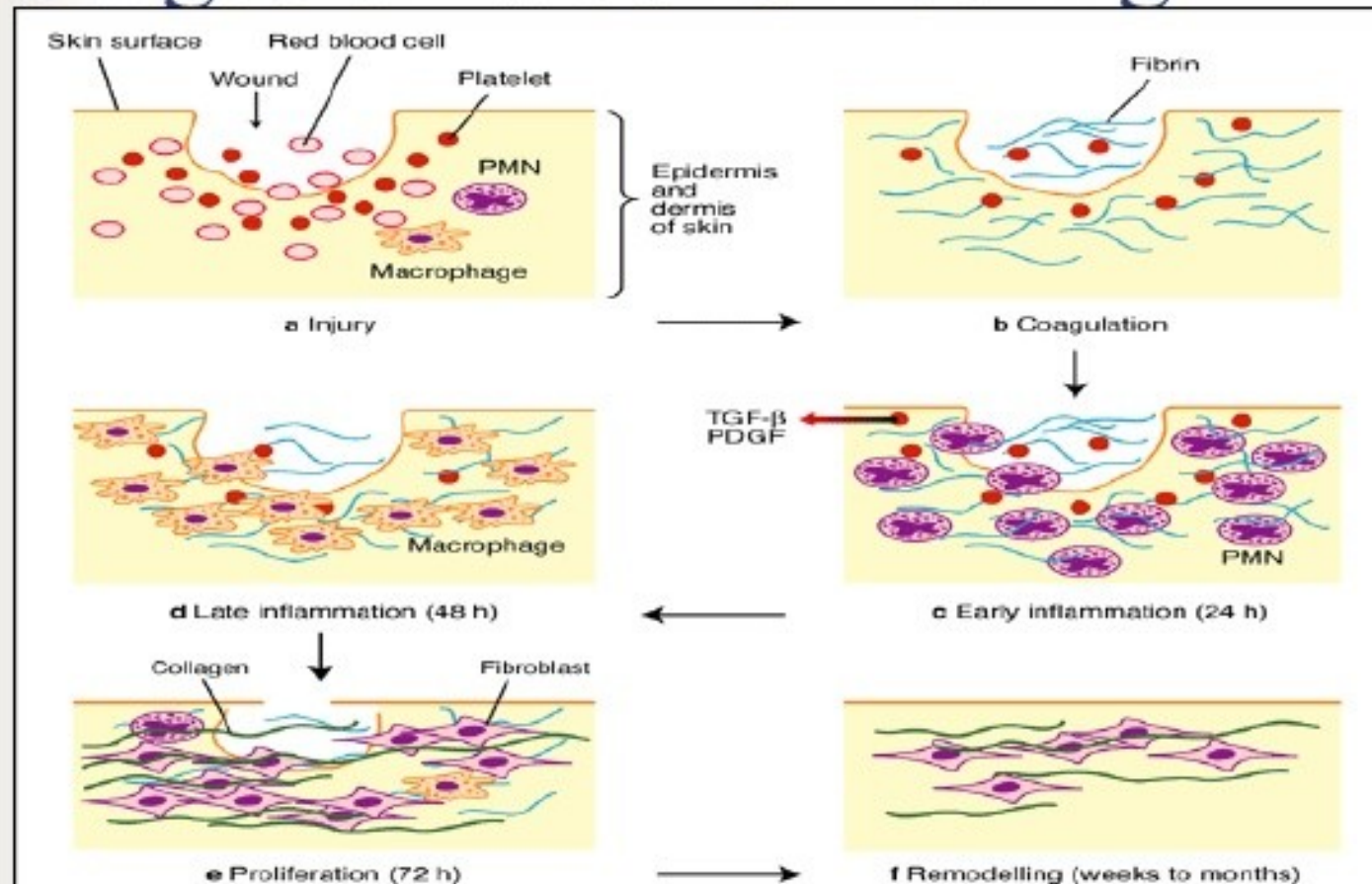




### ➤ **3. DIFERENCIAČNÍ FÁZE**

- Konečná fáze hojení nastupuje přibližně 7. až 8. den.
  - Povrch rány zarůstá kůží (epitelizuje) a vyvíjí se jizva. Postupná přestavba a dozrávání jizvy probíhá ještě po dobu dalších 12 až 18 měsíců.
  - Při správném přiblížení okrajů rány a nekomplikovaném hojení probíhá exsudativní i proliferační fáze nepozorovaně.
- 

# Stages of Wound Healing





The phases of cutaneous wound healing

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press



# Chronické rány

- ▶ sekundárně se hojící rána, která i přes adekvátní léčbu nemá po dobu 4 týdnů tendenci se hojit.
  - ▶ Chronické rány se hojí výstavbou nové tkáně (hojení „per secundam“) s odpovídající anatomickou strukturou, proto doba hojení je zpravidla dlouhá a individuálně podmíněná příčinou a rozsahem poškozené tkáně.
- 

- 
- ▶ Chronické rány mohou vzniknout i z ran akutních.
  - ▶ Častou příčinou komplikací hojení akutní rány a vzniku rány chronické je působení infekce nebo neadekvátní ošetřování.
  - ▶ Chronické rány se také objevují v terénu patologicky změněných tkání.
  - ▶ Za jejich vznikem pak stojí nejčastěji lokální poruchy výživy kůže, působení tlaku, poškození cévního systému (tepén nebo žil) nebo systémové onemocnění (infekční, nádorové, krevní apod.).

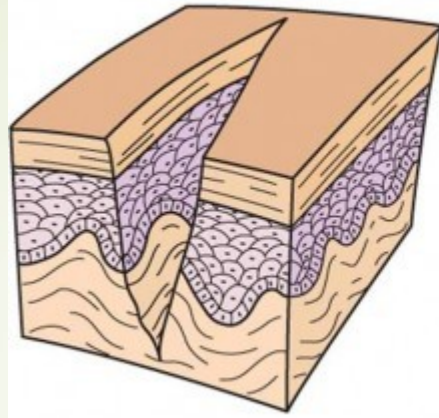


# Fáze hojení

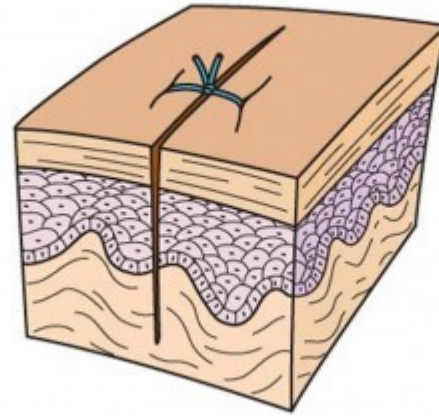


- **1. FÁZE ČIŠTĚNÍ** V první fázi hojení je třeba zajistit odloučení poškozených a odumřelých tkání v ráně. Léčba směřuje k podpoře samočisticích procesů v ráně v kombinaci s chirurgickým ošetřováním.
- **2. FÁZE GRANULACE**
- Po vyčištění rány jsou vytvořeny podmínky pro růst a dělení nových buněk. Vzniká tzv. granulační tkáň.
- **3. FÁZE EPITELIZACE**
- V konečné fázi hojení rány dochází k dělení a pohybu kožních buněk. Z okrajů rány (nebo do defektu uměle aplikovaných ostrůvků kůže) přerůstá epitel a pokrývá granulační tkáň novotvořenou kůží.

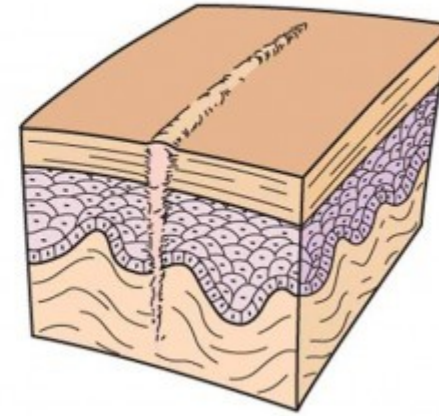
## Primary intention



Clean incision

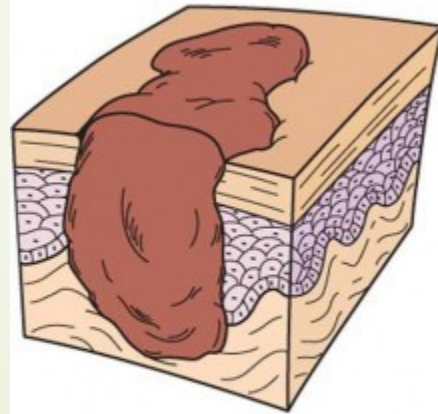


Early suture

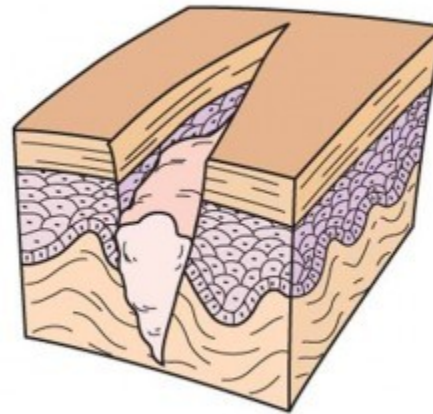


"Hairline" scar

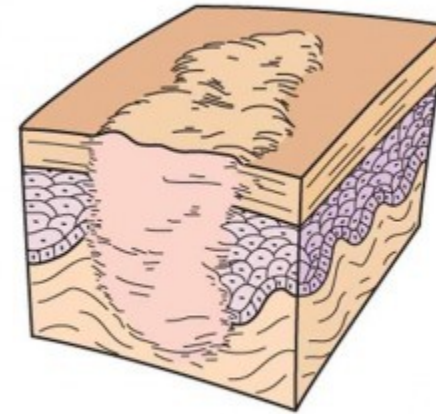
## Secondary intention



Gaping wound  
with blood clot



Granulation tissue  
fills in wound

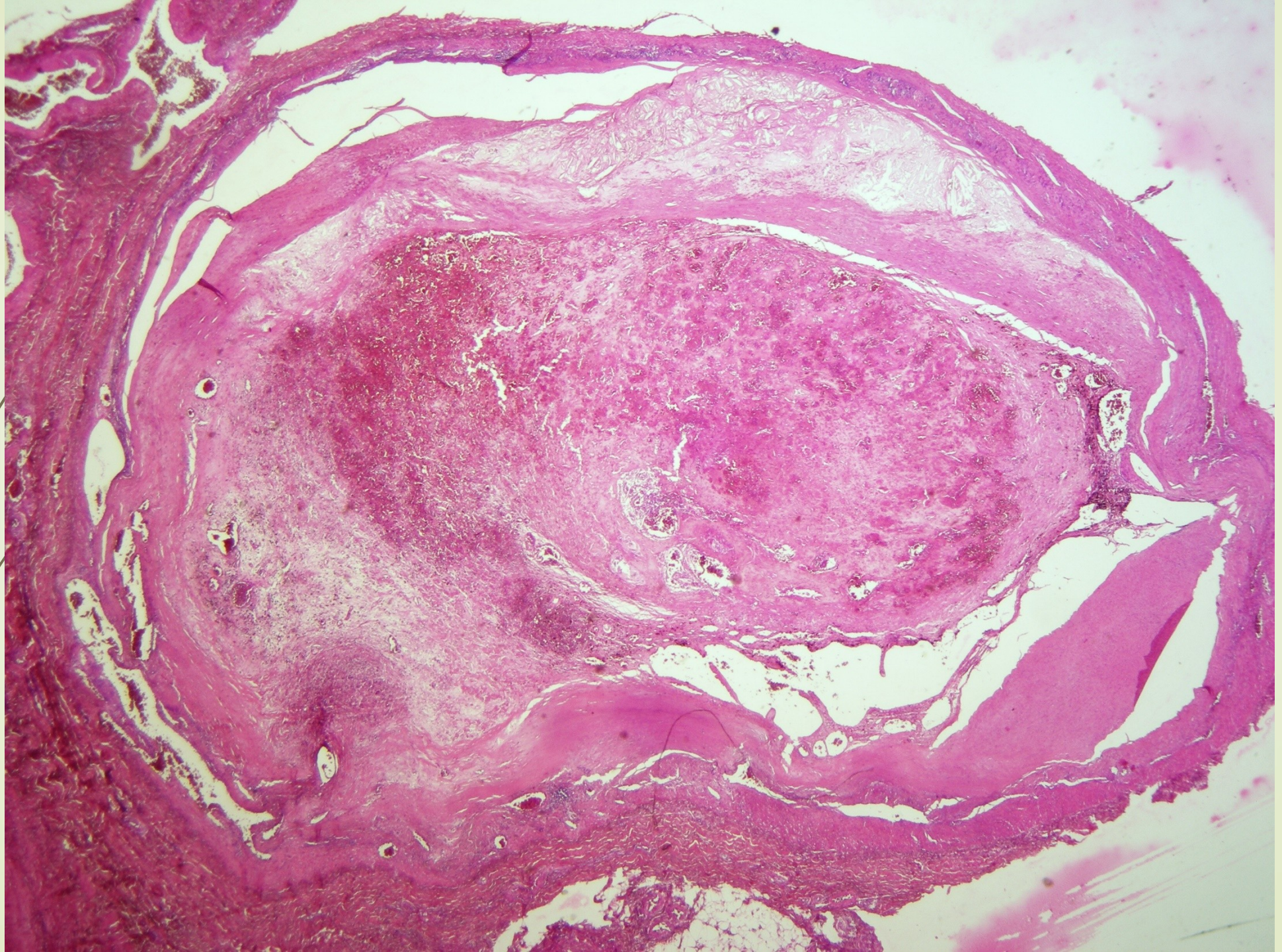


Large scar

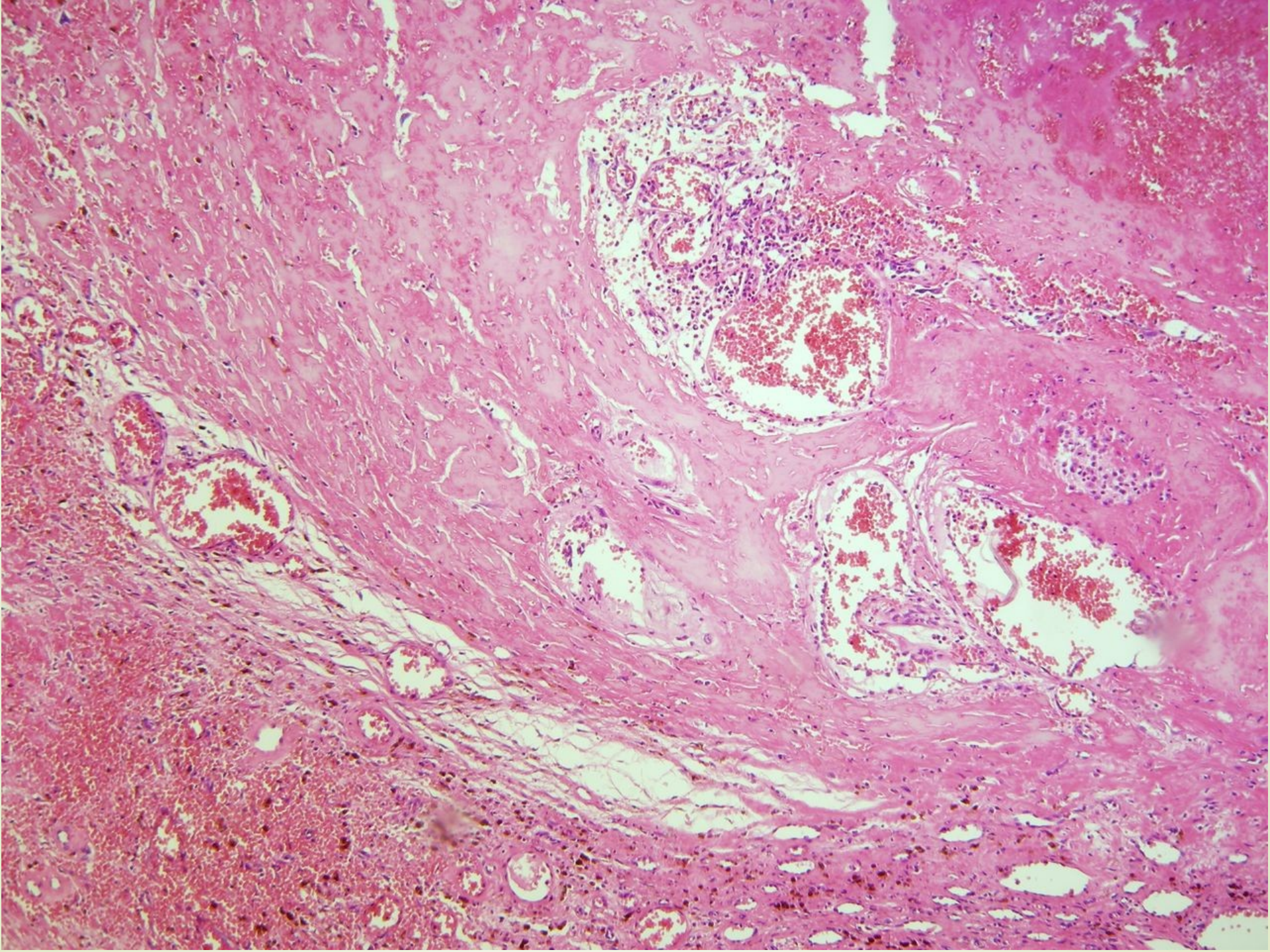


# Hojení hematomu, trombu

- ▶ Malé intraparenchymatózní hematomy se mohou resorbovat ad integrum
- ▶ U větších hematomů dojde k hemokagulaci a ke vzniku krevní sraženiny a poté k organizaci granulační tkáně a výsledkem je jizva
- ▶ U značně velkých hematomů dojde v centru hematomu k autolytické kolikvaci a postupně ke vzniku tzv. posthemoragické pseudocysty
  
- ▶ Nástěnné tromby – hojí se vrůstáním granulační tkáně ve stěnu postižené cévy – jizvení a zduření stěny
- ▶ Obturační tromby – vrůstání granulační tkáně, tlak stagnující krve vede k rekanalizaci trombu



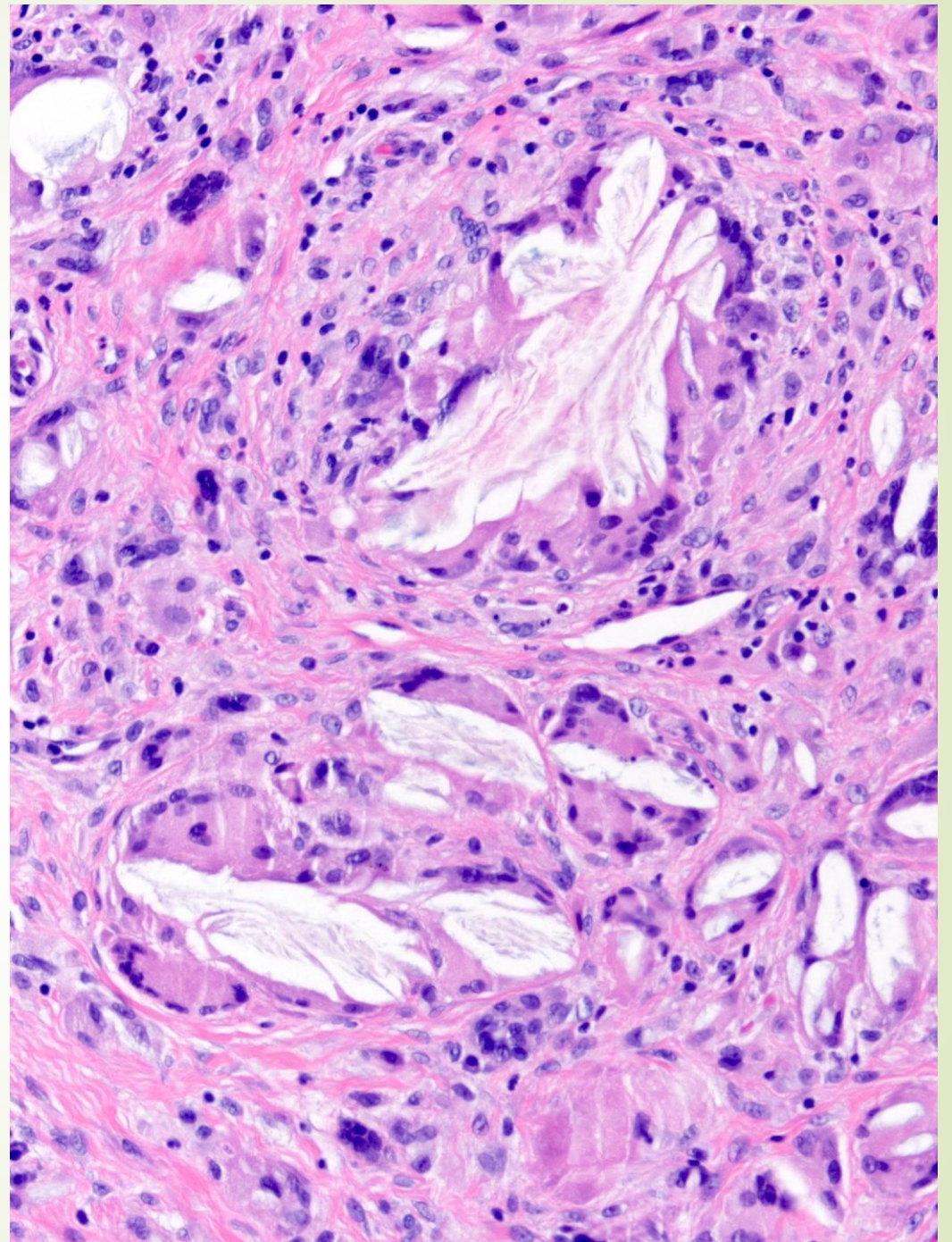
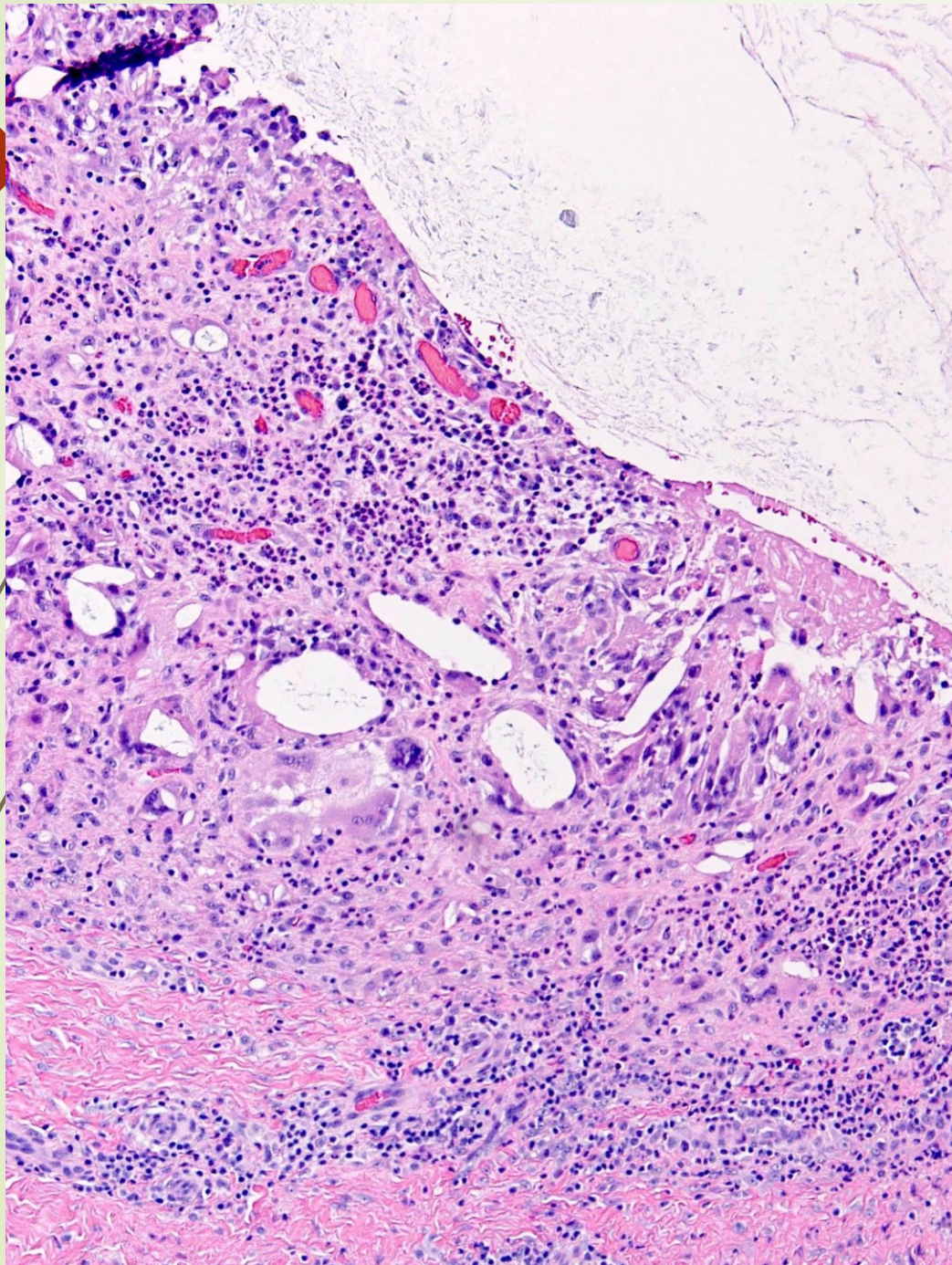


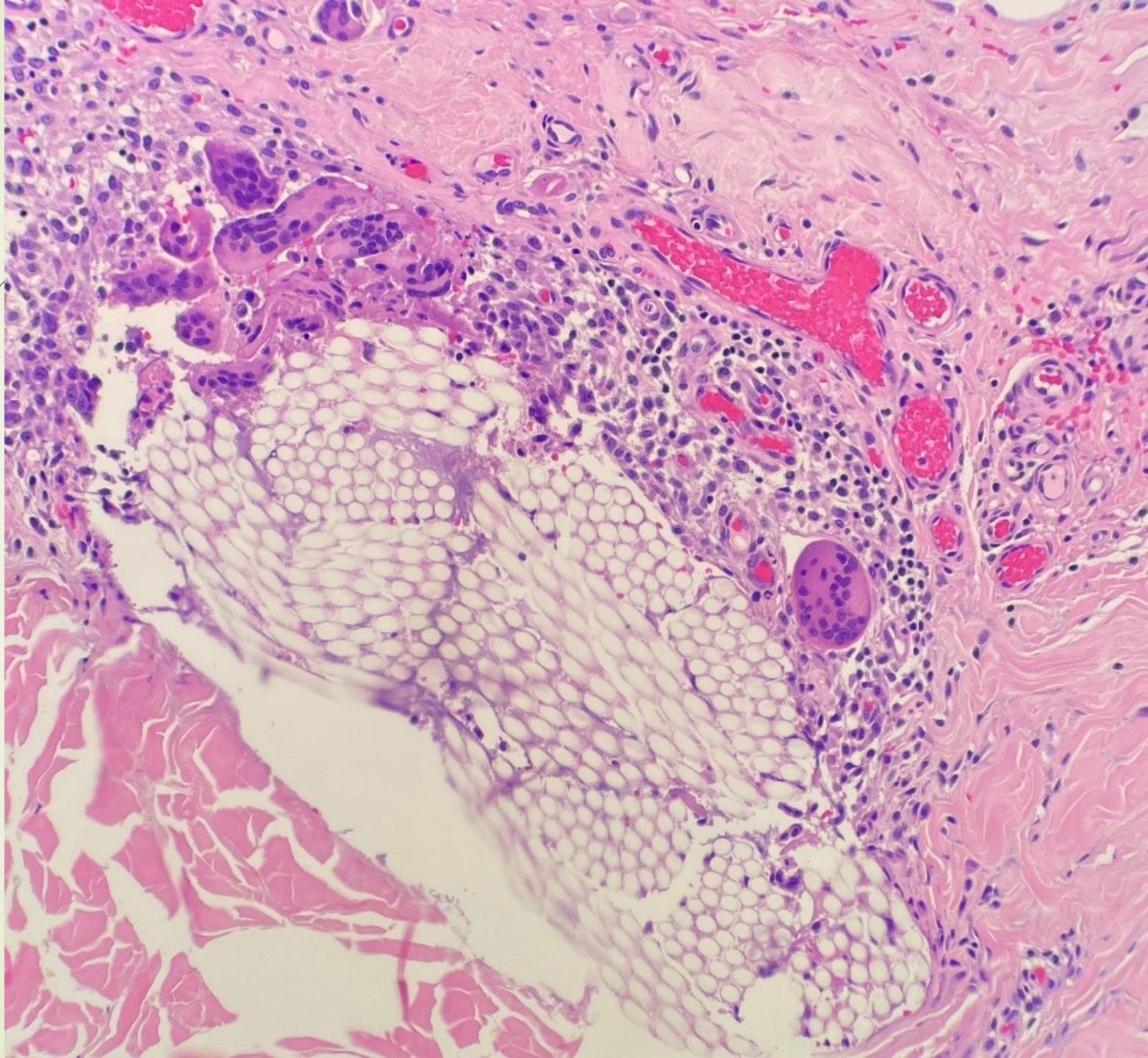




# Vhojování cizích těles

- ▶ Cizorodé materiály (šicí materiál, bioprotézy, cizorodé částice vniklé poraněním,..), některé mikroorganismy (plísně), látky vzniklé metabolickou činností (krystaly cholesterolu, šupiny keratinu)
- ▶ Reakce na přítomnost cizorodého materiálu spočívá v aktivaci makrofágů – granulomatosní reakce – vznik tzv. granulomů typu z cizích těles
- ▶ Mnohояaderné buňky Langhansoidního typu

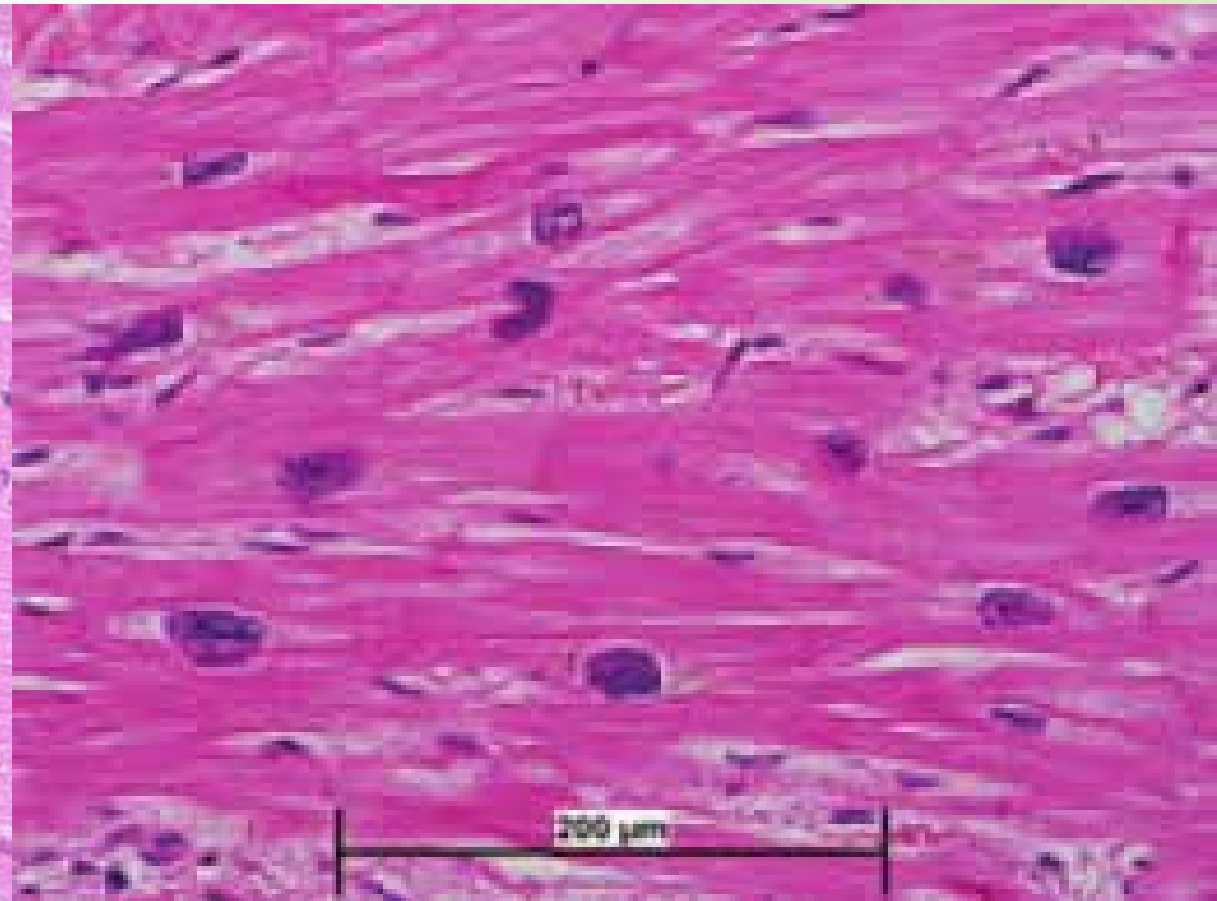
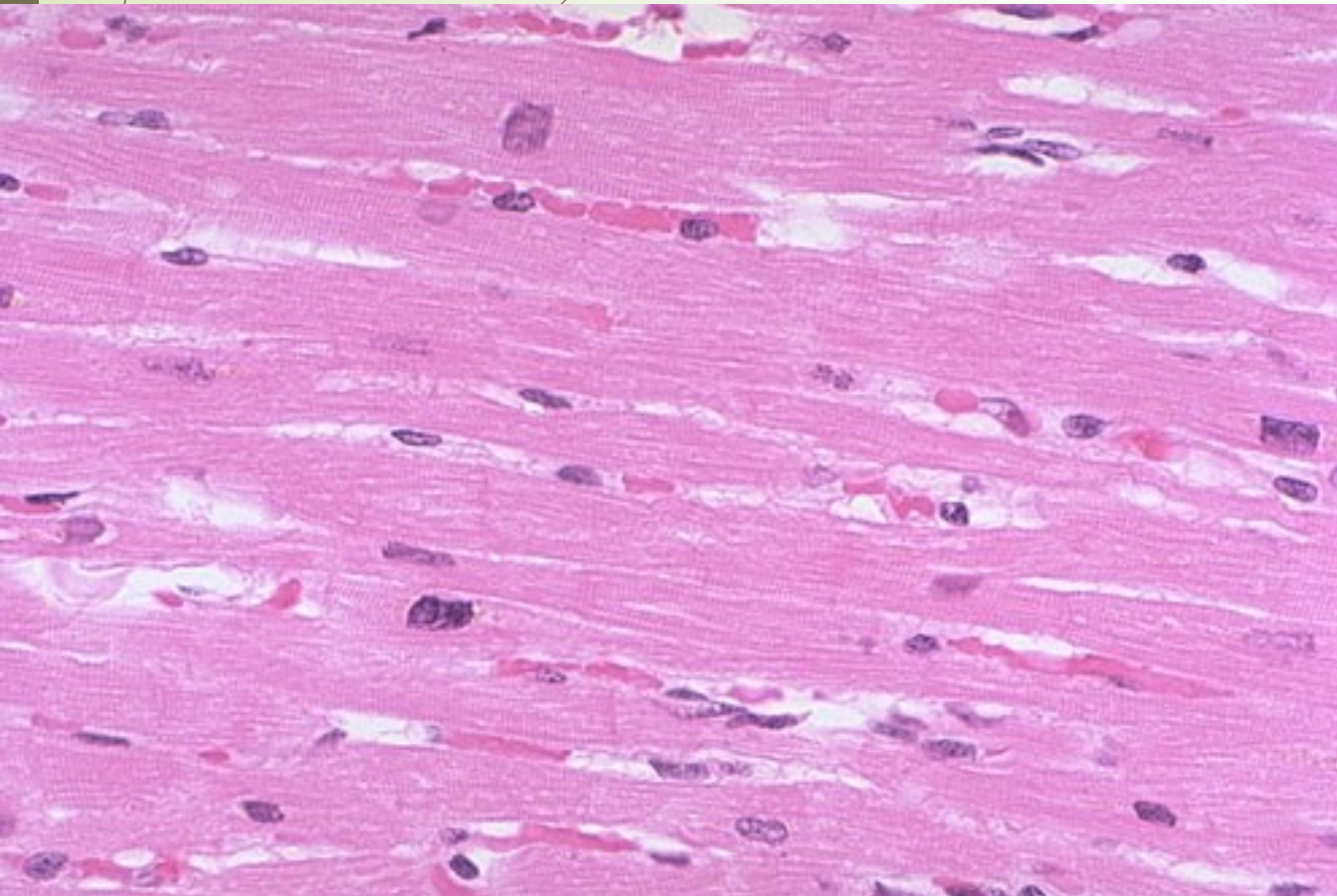


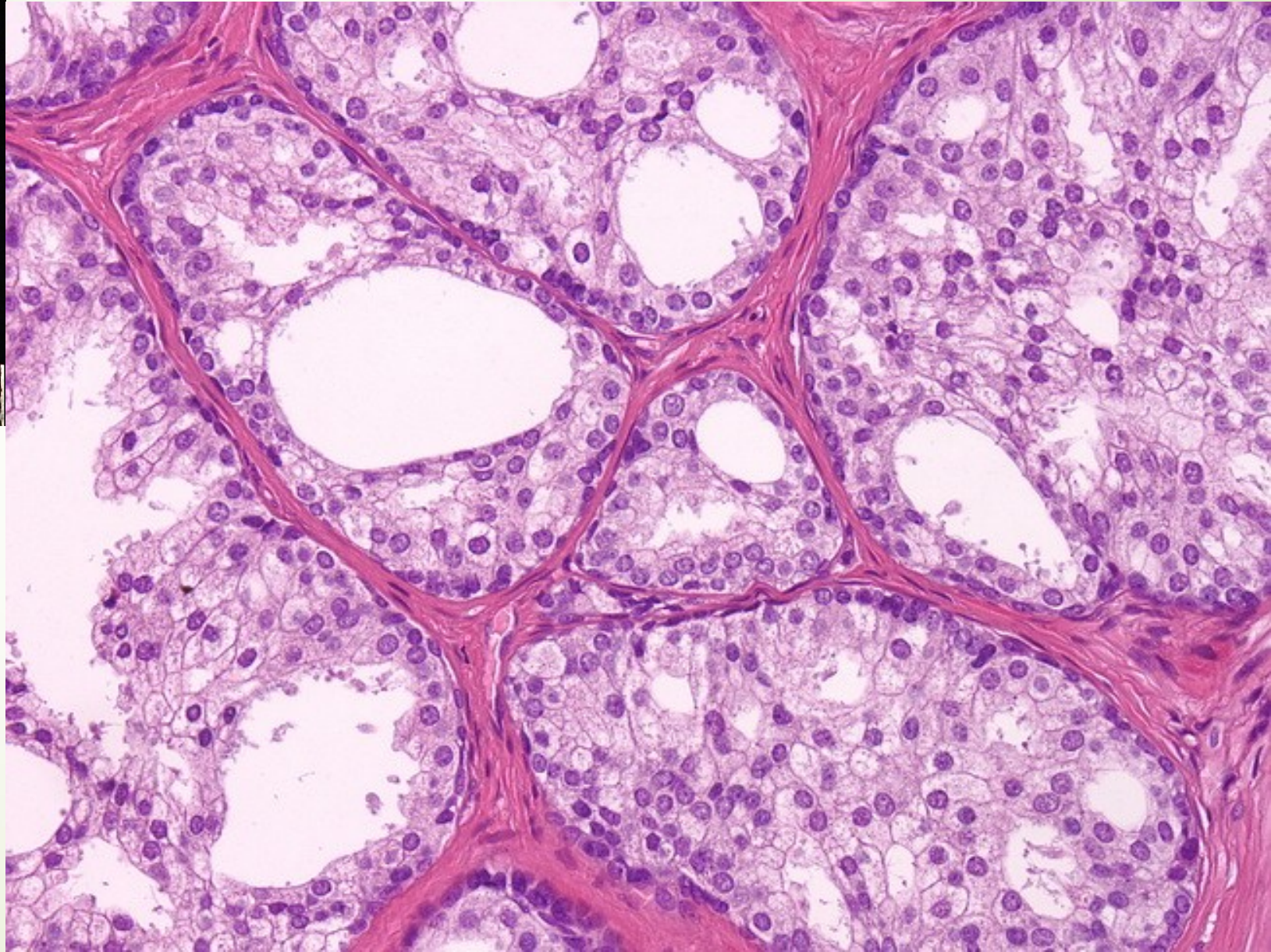




# Hypertrofie, hyperplasia

- ▶ Hypertrofie zvětšení buněk, které vede ke zvětšení tkáně nebo orgánu
- ▶ Hypertrofie kosterního svalu nebo srdeční svaloviny jako adaptace na zátěž
- ▶ Hypertrofie myometria dělohy v těhotenství
- ▶ Pseudohypertrofie při zmnožení tukové tkáně na úkor původní tkáně (např. u svalových dystrofií)
  
- ▶ Hyperplasia – zmnožení buněk tkáně či orgánu (u tkání schopných dělení a diferenciací)
- ▶ Hyperplasia endometria, hyperplasia prostaty, hyperplasia prsní žlázy při laktaci,...





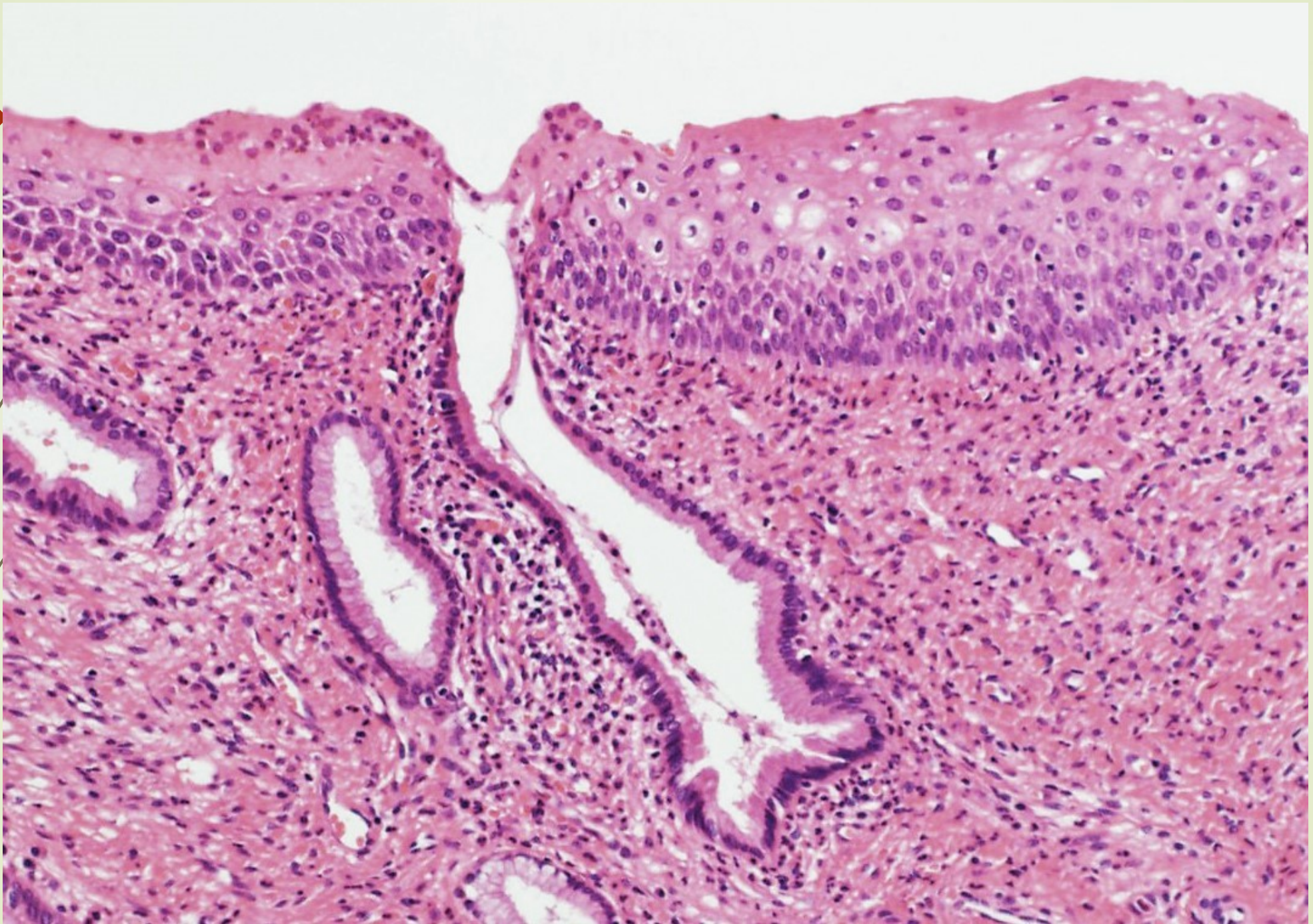


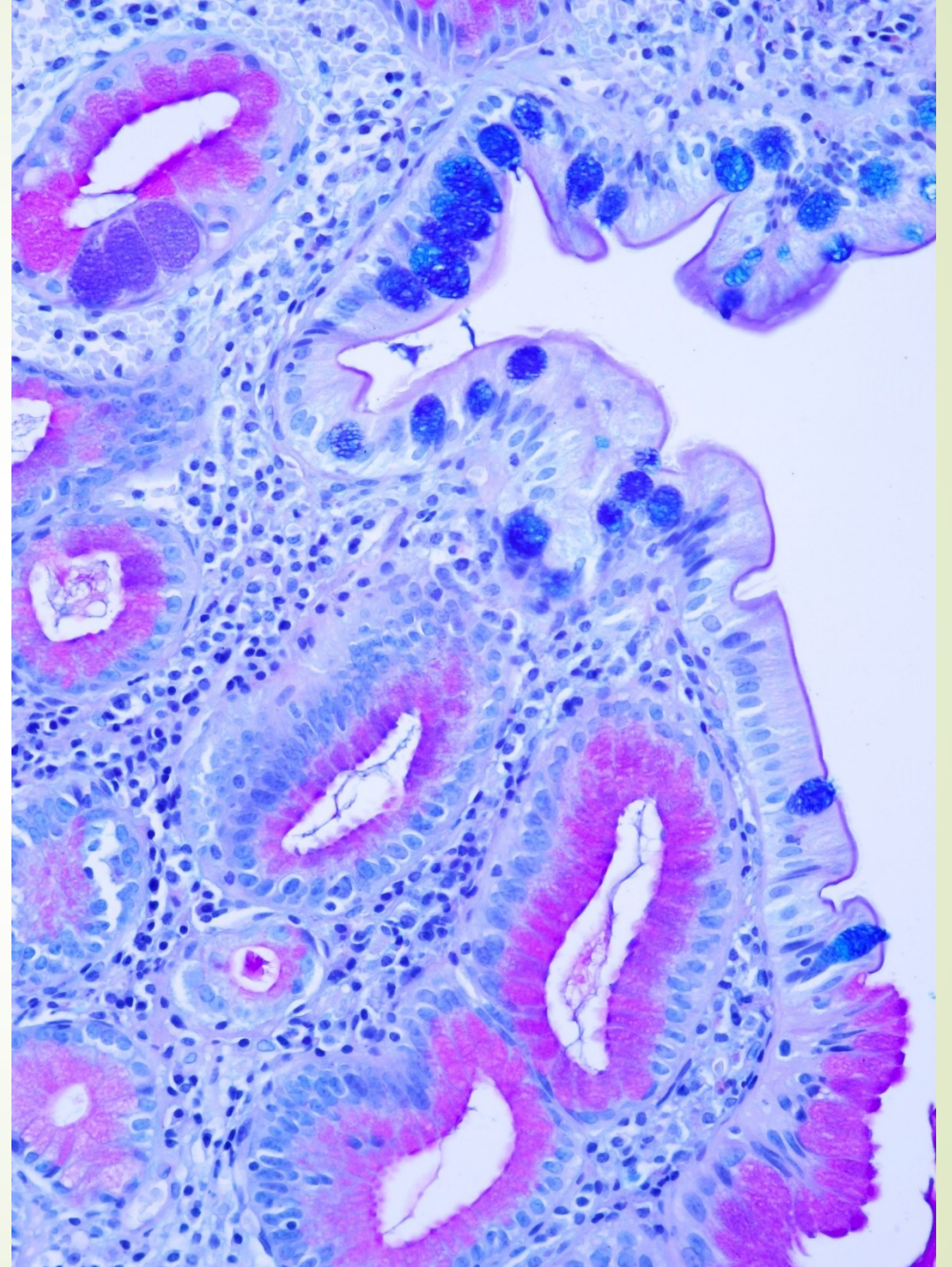
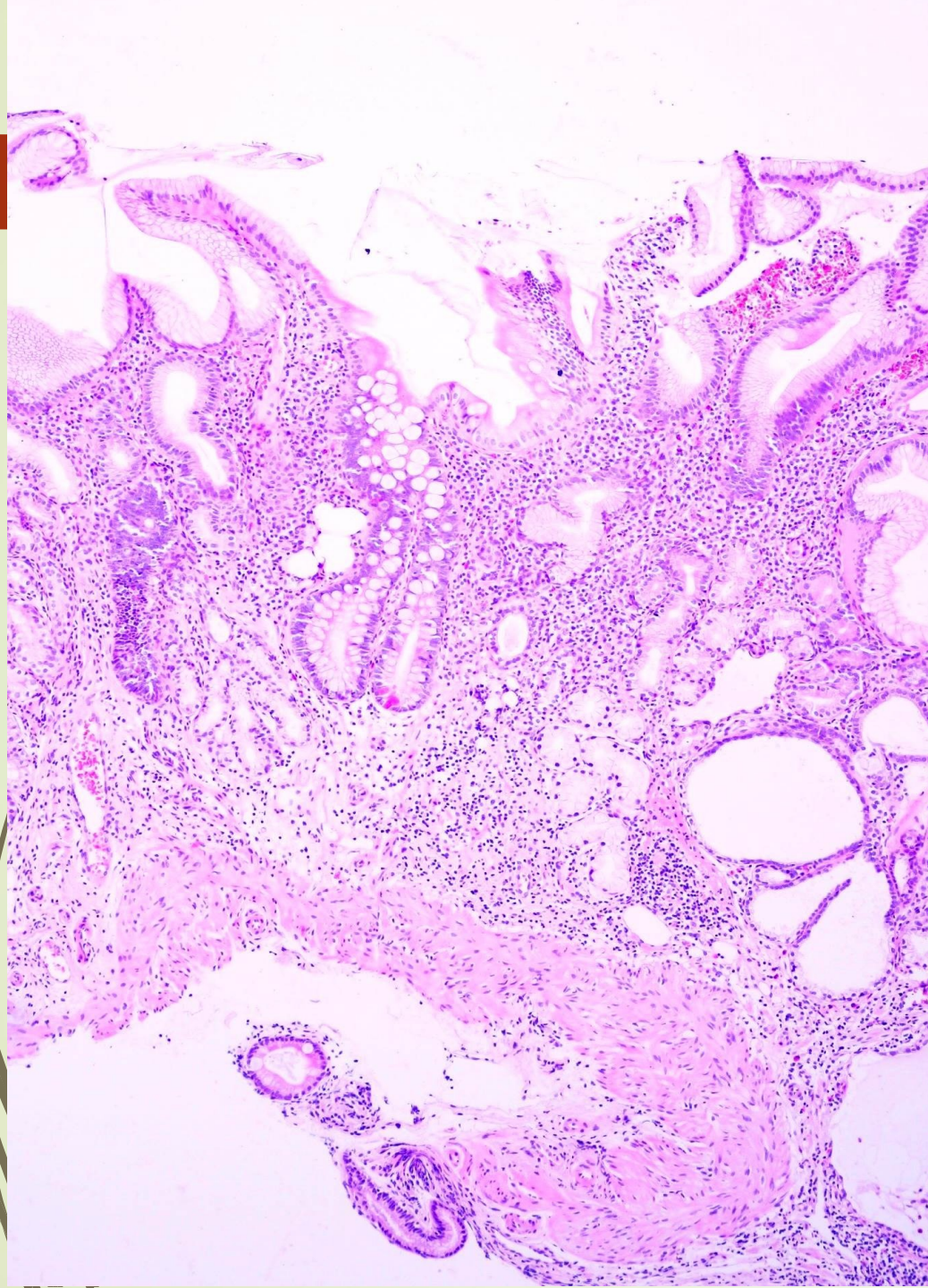
# Metaplasie



- ▶ Náhrada diferencovaných buněk buňkami jiného charakteru, rovněž se znaky úplné diferenciace
- ▶ Je to adaptivní odpověď tkání, kdy jsou buňky původní nahrazeny buňkami s větší odolností
- ▶ Nejčastěji dochází k metaplasii epitelu:
  - dlaždicobuněčná metaplasie v dýchacích cestách
  - dlaždicobuněčná metaplasie v cervikální sliznici
  - intestinální metaplasie v jícnu – tzv. Barrettův jícn





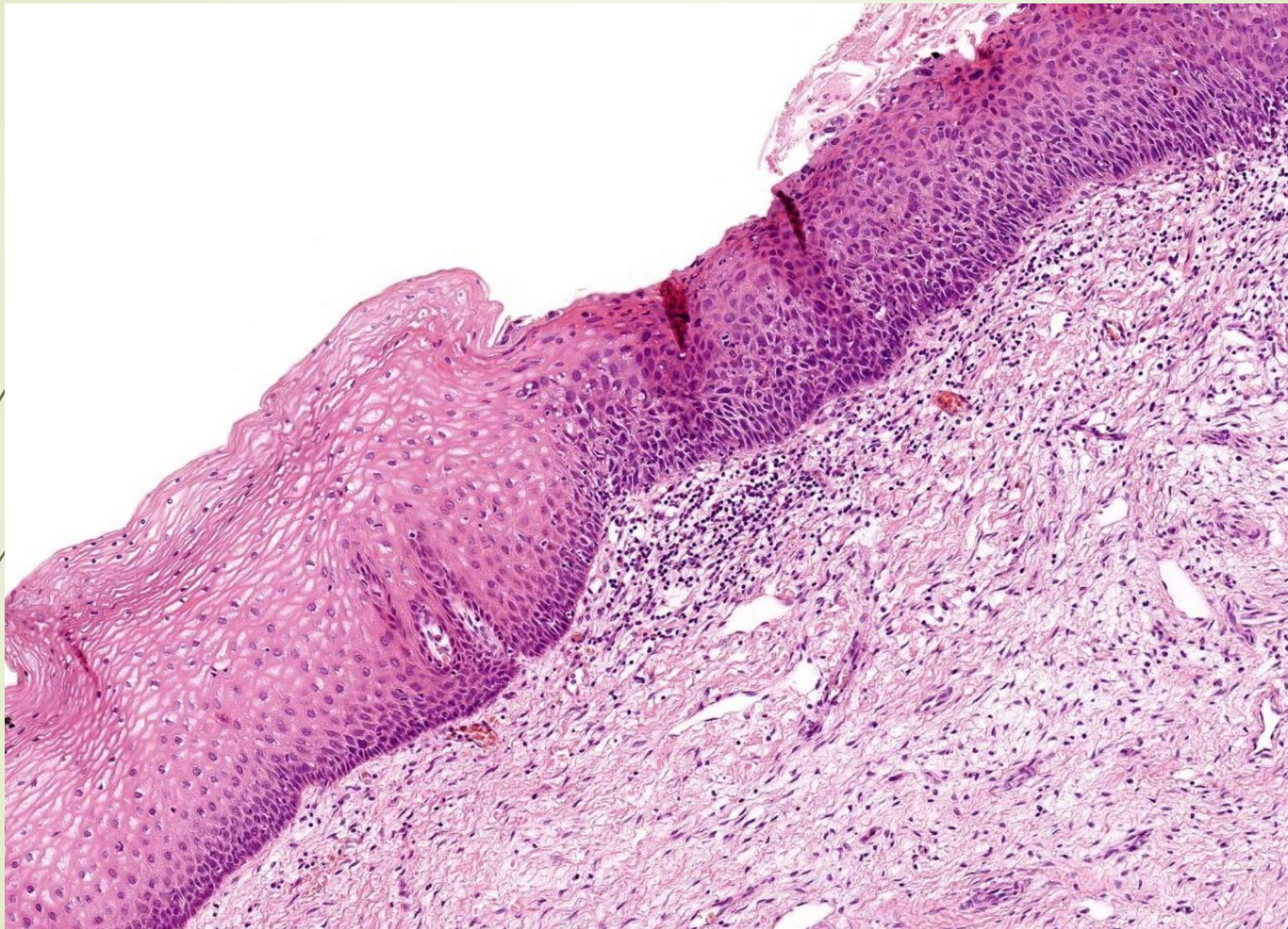




# Dysplasie



- Mikroskopické nepravidelnosti do epitelu, které jsou morfologickým odrazem stupně nádorové transformace
- Změny na úrovni architektonické a cytologické
- Dysplasie není makroskopicky patrná jako tumor
- Dříve třístupňové hodnocení (lehká, střední, těžká dysplasie), nyní hodnocení intraepiteliální neoplasie ve dvou stupních (low grade a high grade)
- Skvamózní dysplasie čípku děložního, vulvy, penisu
- Dysplasie žlučových cest, dysplasie adenomů tlustého střeva,...







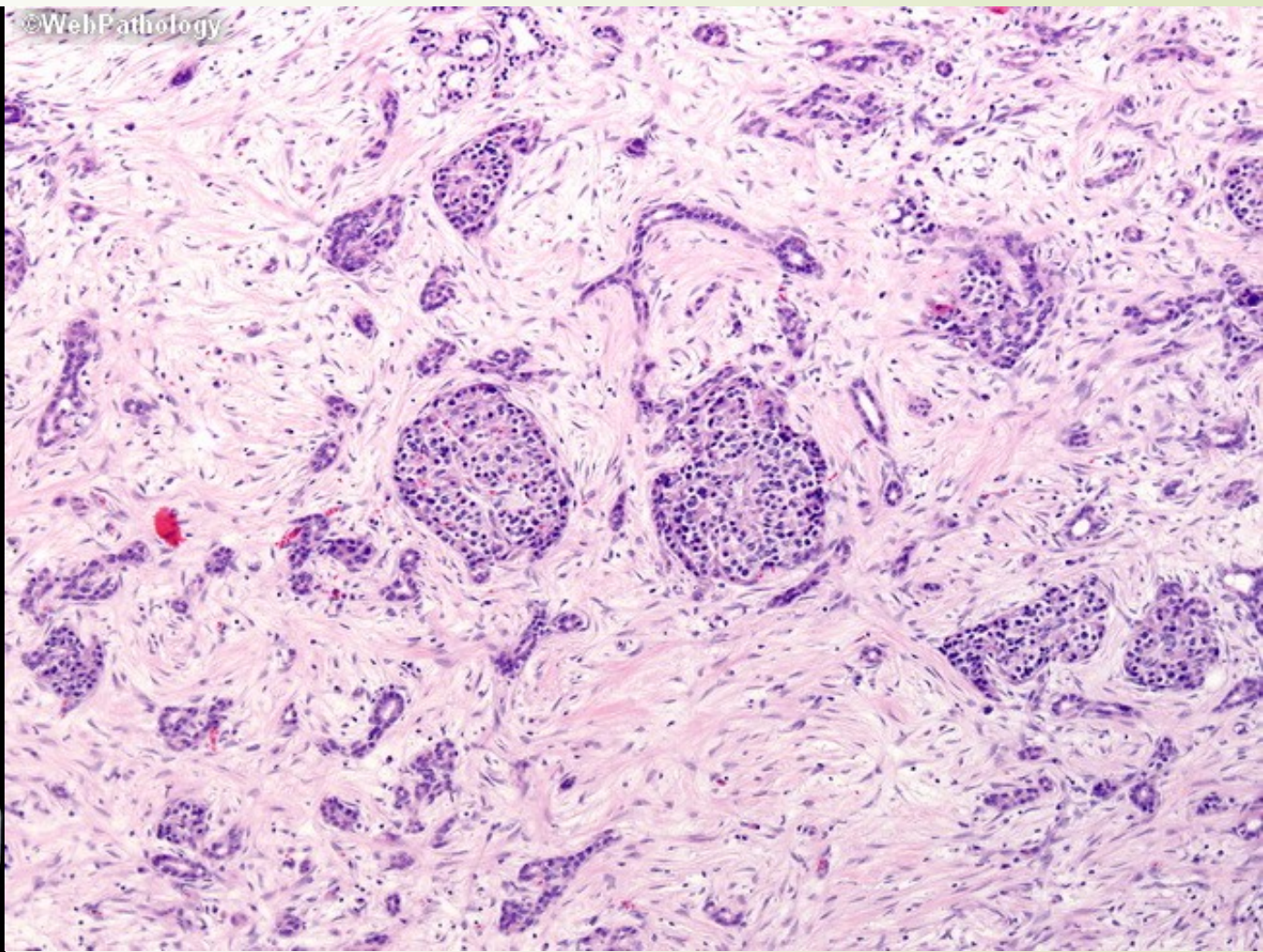
## 2. Pseudotumory

- Proces, který může makroskopicky nádor připomínat
- Viditelná či hmatatelná masa
- Dělení:
  - Zánětlivé procesy
  - Hyperplastické procesy
  - Hamartomy
  - Heterotopie
  - Patologické ukládání cizorodého materiálu
  - Cysty a pseudocysty



# Zánětlivé procesy

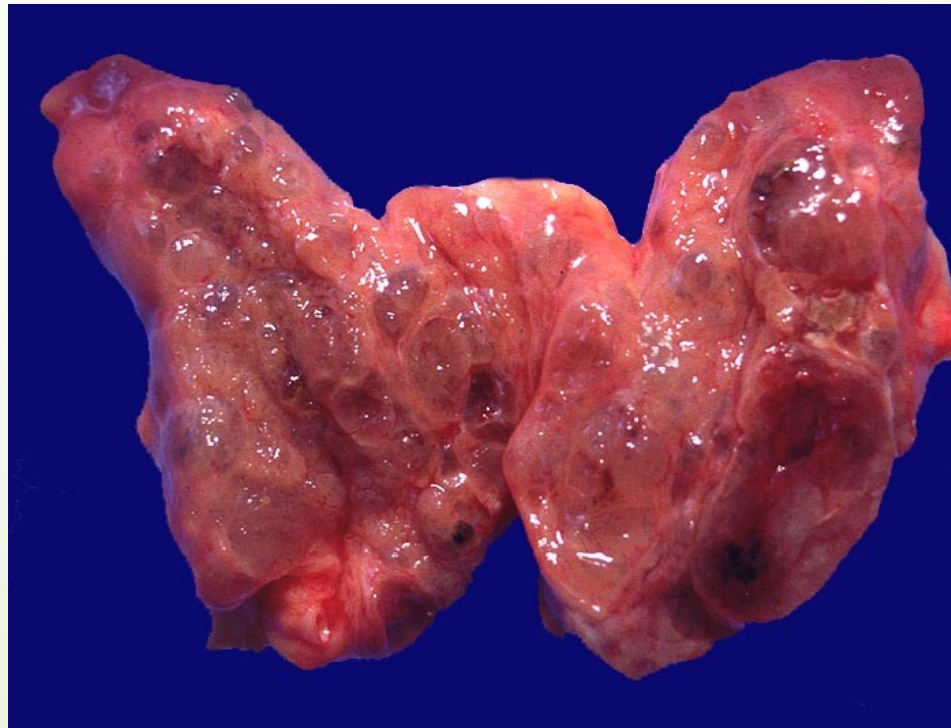
- záležitost zejména chronických zánětů, v procesu regenerace s fibrotizací stromatu , kdy může imponovat jako tumoriformní ložisko
- Zánětlivý pseudotumor označoval proliferaci myofibroblastů na pozadí s intenzivní smíšenou zánětlivou celulisací – tento proces byl však zařazen do skupiny nádorů s translokací ALK genu – nazýván je jako inflamatorní myofibroblastický tumor
- Zánětlivý polyp tlustého střeva
- Chronická kalcifikující pankreatitida





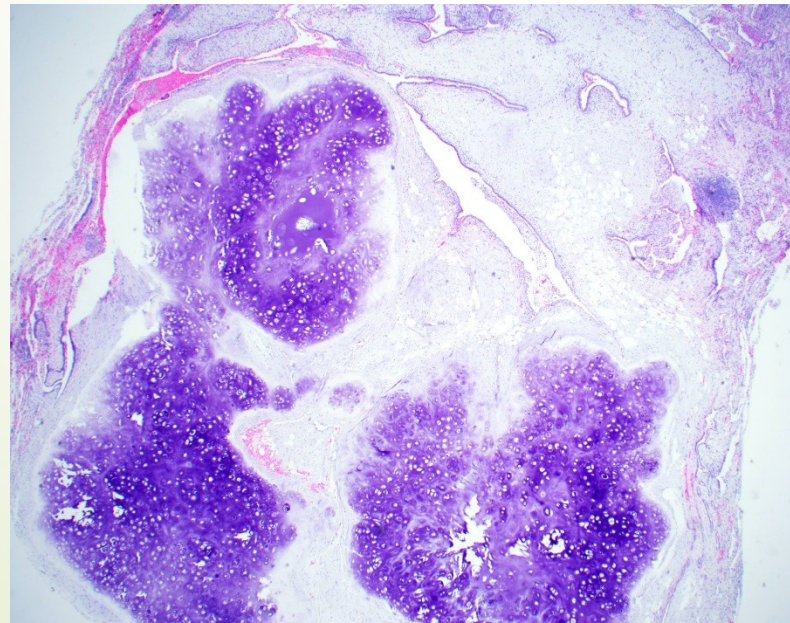
# Hyperplastické procesy

- ▶ Hyperplasie v některých orgánech může imponovat jako nádorové ložisko
- ▶ Nodosní hyperplasie štítné žlázy
- ▶ Uzlovitá hyperplasie prostaty



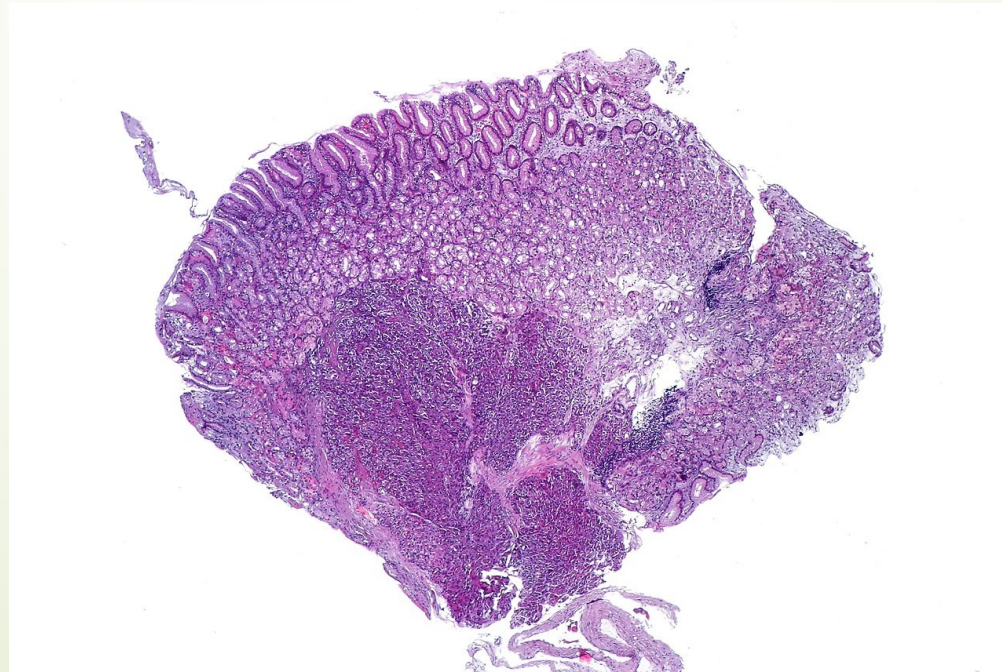
# Hamartom

- ▶ Ložisko místně příslušné zralé tkáně, která je chybně zapojená do architektiky orgánu – porucha embryonálního vývoje
- ▶ Chondrohamartom plic – tvořený chrupavkou
- ▶ Mnohočetný výskyt hamartomů je spojen s určitými geneticky podmíněnými syndromy – Cowdenův syndrom, Peutz Jeghersův syndrom



# Heterotopie (choristomy)

- ▶ Ložiskové agregáty normálních tkáňových komponent, avšak v aberantní lokalitě
- ▶ Např. heterotopie pankreatické tkáně ve stěně žaludku
- ▶ Drobné okrsky tkáně kůry nadledvin v ledvině v plicích nebo v ovariích





# Patologické ukládání cizorodého materiálu

- Makroskopicky může budít dojem nádoru
- Depozita amyloidu
- Depozita urátových krystalů – dnavé tofy při dně
- Depozita mukopolysacharidů – ganglion
- Depozita tuků – xantelasma



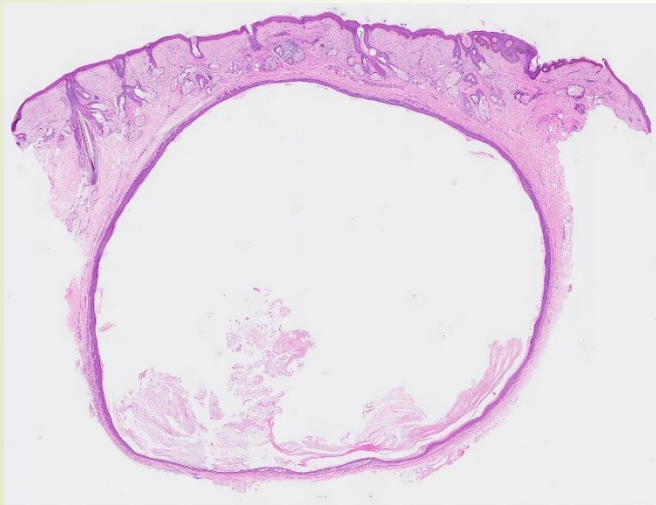
# Cysty



- Dutina s vlastní epitelovou výstelkou
- Dělení:
  - Podle obsahu – cysty serosní, mucinosní, mazové, rohové, atd.
  - Podle četnosti – solitární cysta, mnohočetné cysty, polycystosa (orgán prosořupený mnohočetnými cystami – ledviny, játra)
  - Podle mechanismu vzniku – cysty vzniklé retencí obsahu, zanesením (implantací) epitelu, hyperplasií epitelu (hyperplastické cysty), fetální a parazitární cysty

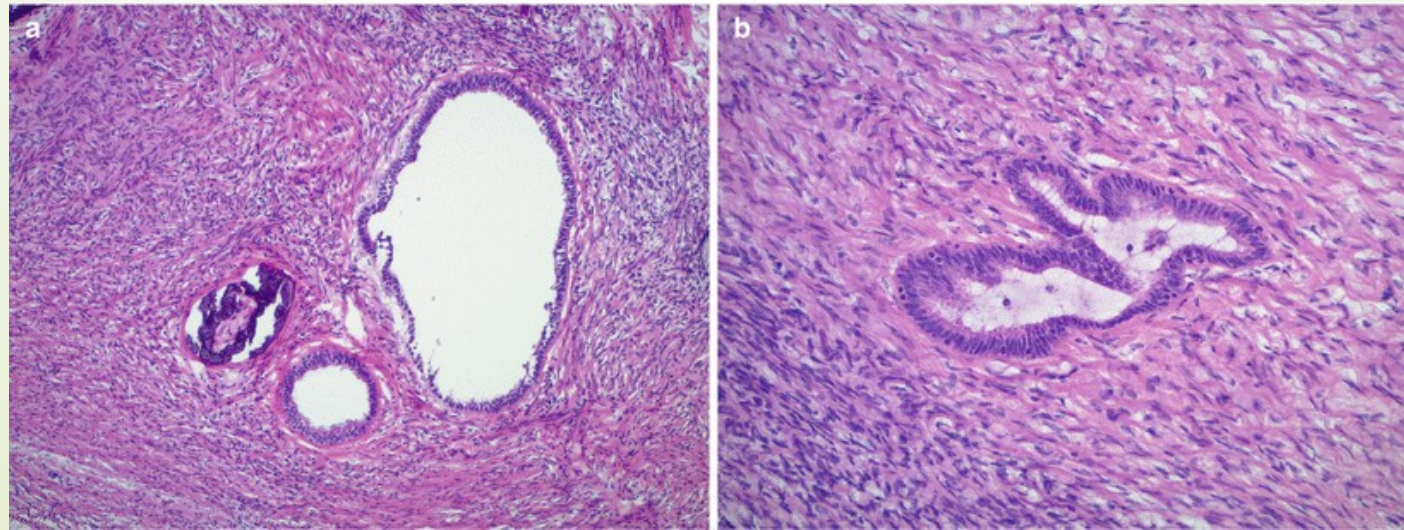
# Retenční cysty

- Vznikají uzávěrem vývodu žlázy a zahoustnutím obsahu, následnou dilatací vývodu, výstelka cysty je pak atrofické z důvodu tlakové atrofie.
- Aterom – retenční cista mazové žlázy
- Mukokéla – retenční cista malé slinné žlázy, na sliznici tváře, na dolním rtu, na měkkém patře, na spodině dutiny ústní
- Ovulum Nabothi – retenční cista ve stromatu děložního hrdla



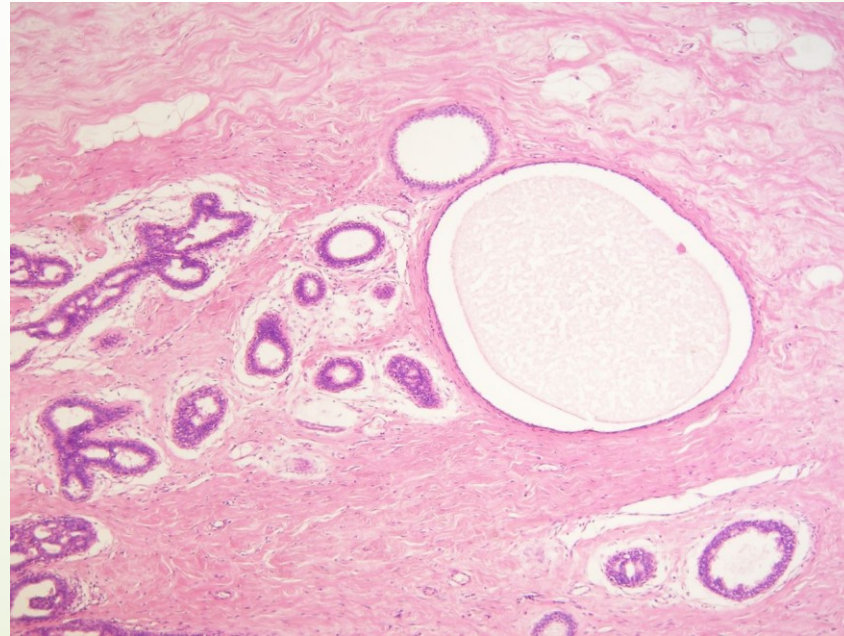
# Implantační cysty

- Vznikají zavlečením epitelu do vaziva při traumatech nebo při zánětu
- Epitel má sklon k povlékání volných povrchů (tzv. migotaxe) a tak vystele stěnu vniklé dutiny
- Př. Epidermoidní cysty v kůži
- Serózní cysta v peritoneálních srůstech
- Inklusní cysta ovaria



# Hyperplastické cysty


- ▶ Nejčastěji v orgánech, jejichž epitel podléhá hormonální regulaci (mléčná žláza, ovaria, prostata)
- ▶ Hormonálně indukovaná hyperplazie výstelky žlázy vede k dilataci žlázy nebo jejího vývodu
- ▶ Příklad: Cysty v rámci cystické mastopatie v mléčné žláze







# Fetální cysty

- Vznikají vývojovou poruchou, nejčastěji nedokonalým uzávěrem embryonálních štěrbin
  - Mediální krční cysty – neuzavření ductus thyreoglossus
  - Laterální krční cysty – neuzavření žeberních výchlípek
  - Fisurální cysta v čelistech ze zbytků epitelu při uzavírání embryonálních štěrbin a splývání výběžků tvořících obličej
  - Poruchou vývoje vznikají i orgánové cystosy – např. polycystosa ledvin
- 


# Parazitární cysty

- ▶ Přežívání některých prazitů ve formě cyst (boubelů) v různých orgánech (svaly, játra, CNS)
- ▶ Nejčastěji cysty tasemnic – *Taenia solium* (cysticerkóza), *Echinococcus granulosus* (cystická echinokokóza) a *Echinococcus multilocularis* (alveolární echinokokóza).





# Pseudocysta

- ▶ Dutina bez vlastní výstelky
  - ▶ Většinou vznikají v důsledku rozpadu tkáně po nekrose (postnekrotické pseudocysty) nebo po zhojení intraperenychymatosního krvácení (posthemoragické pseudocysty)
  - ▶ Absces – dutina vyplněná hnisem
- 



## 3. Poruchy embryonálního vývoje

- Vznik vrozených vývojových vad (morfologická odchylka vzniklá v prenatálním období)
- Většina je zřejmých hned po porodu, některé se projeví až poruchou funkce postiženého orgánu (některé vrozené vývojové vady srdce či ledvin)
- Klinicky významnou izolovanou VVV mají 3% živě narozených dětí
- Mnohočetné vývojové vady má 0,7% novorozenců
- Nejčastěji jsou izolované VVV srdce, CNS a rozštěpové vady obličeje
- Z mnohočetných jsou nejběžnější malformace u Downova syndromu

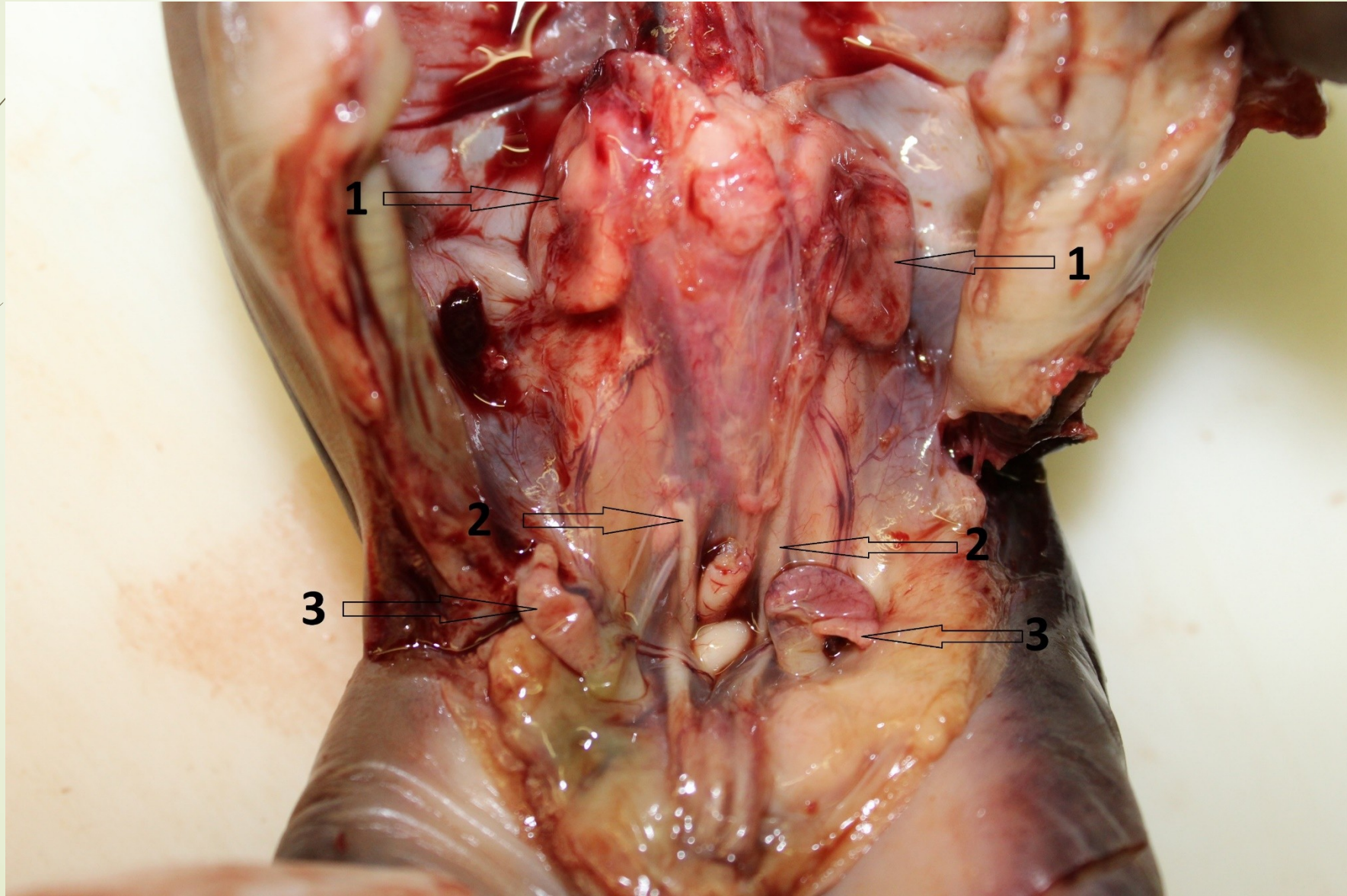


# Terminologie

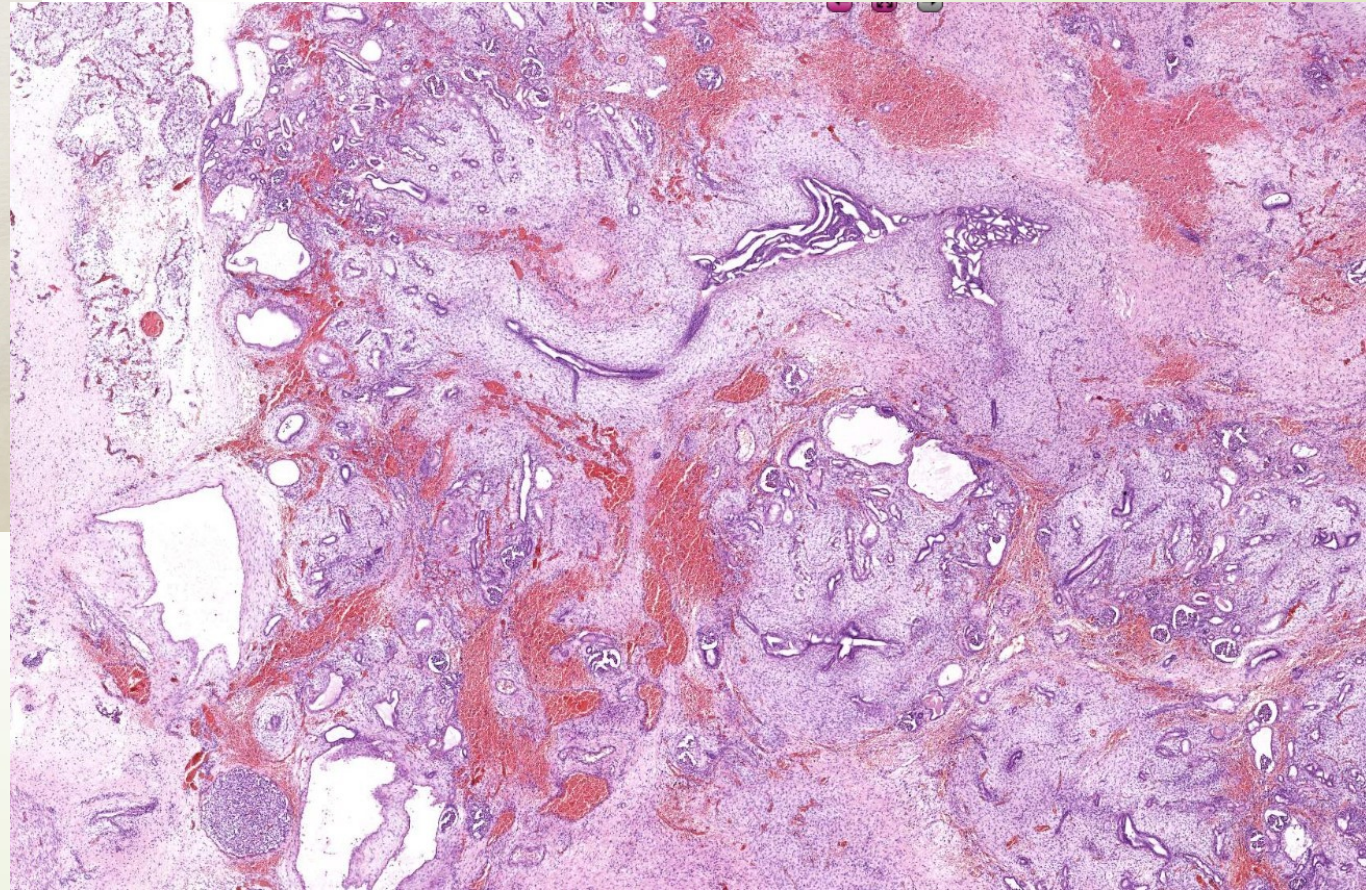


- Teratologie – zabývá se studie vývojových anomálií
- Malformace – jakákoliv primární morfologická vada způsobená anomálním vývojem orgánu
- Disrupce – přerušení původně normálního vývoje (amputace končetiny při syndromu amniálních pruhů)
- Agenese – úplné nevyvinutí orgánu (ledviny, corpus callosum mozku)
- Aplázie – orgán je vyvinut rudimentálně v malém základu
- Hypoplázie – menší velikost orgánu způsobená útlakem orgánu nebo části
- Dysplázie – abnormální histologická stavba orgánu s poruchou vyžívání tkáně (dysplázie ledviny, fokální kortikální dysplázie mozku)

# Ageneze ledvin



# Dysplasie ledvin





# Terminologie



- Ektopie, heterotopie – normálně utvořený orgán v neanatomické lokalizaci (např. ektopie srdce)
- Dystopie – normálně utvořený orgán v umístění mimo běžnou lokalizaci v poloze, která odpovídá zástavě migrace buněk z místa základu (dystopické varle v malé pánvi, dystopická štítná žláza v dráze ductus thyreoglossus)
- Atrézie – nevyvinutí tělního otvoru (atrézie anu) či orgánové dutiny (atrézie jícnu či střeva)
- Dysrafie – porucha splynutí protilehlých či párových struktur (rozštěpové vady – páteře či neurální trubice, obličeje)
- Perzistence – porucha zániku přechodných embryonálních struktur
- Deformace – mechanické poškození plodu vlivem patologické polohy či tlaku z okolí (deformity při myomech či při oligohydramniu)



# Rozštěpové vady



# Mnohočetné malformace

- Syndrom – zahrnuje mnohočetné vývojové vady vzniklé poškozením několika orgánových systémů jedním činitelem – genetické (Down, Patau, Edwards), známé teratogeny (fetální alkoholový syndrom)
- Asociace – souhrn několika vrozených vad vyskytujících se v obvyklé kombinaci bez definované příčiny. Označují se většinou akronymem ze začátečních písmen obsažených vad (Vertebral anomalies, Anal defect, Cardiac anomalies, Tracheoesophageal fistula, Renal and Limb anomalies = VACTERL)
- Sekvence – mnohočetné VV vznikající sekundárně v důsledku jediné vady primární. Příklad: Kaskáda vad při agenezi ledvin s chyběním fetální moči a následným oligohydramniem (sekvence Potterové) – rozvoj deformit obličeje, boltců a končetin, dále hypoplazie plic z oligohydramnia.

# Etiologie vrozených vývojových vad

<b>Příčiny neznámé či multifaktoriální</b>	<b>60-80%</b>
<b>Dědičné příčiny</b>	<b>20%</b>
<b>Chromosomální poruchy</b>	<b>4%</b>
<b>Chemické a fyzikální vlivy</b>	<b>2%</b>
<b>Infekce matky</b>	<b>2%</b>
<b>Metabolická onemocnění matky</b>	<b>1%</b>
<b>Děložní mechanické vlivy</b>	<b>1%</b>



# Vnitřní příčiny

- ▶ VVV spočívají v genomu plodu
- ▶ Polyploidní plody – zanikají v časně fázi gravidity
- ▶ Trizomie plodu – některé jsou životaschopné - trizomie 21. chrom. (Downův sy), trizomie 18. chrom. (Edwardsův sy.), trizomie 13. chrom. (Patauův sy), gonozomální trizomie XXY (Klinefelterův sy)
- ▶ Poměrně častá a jediná životaschopná je monozomie 45, X0 – Turnerův syndrom
- ▶ Incidence prudce vzrůstá u žen nad 35 let a stoupá i u otců nad 50 let



# Vnější příčiny

- ▶ Biologické teratogeny – infekce bakteriální, virové, parazitární a chronická onemocnění matky (TORCH – Toxoplasma, Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes, O – others – např. listerie, HIV, spirochety)
- ▶ Předčasně porody, hypotrofické, mikrocefalie, vady očí, sluchu a kardiovaskulární systému
- ▶ Fyzikální teratogeny – ionizující záření, hypertermie, mechanické vlivy
- ▶ Chemické teratogeny – léky, drogy (včetně alkoholu), expozice těkavým látkám ( talidomidové děti s fokomelií)

# Nejčastější léky s prokázaným teratogenním účinkem v 1. trimestru

<b>thalidomid</b>	<b>Deformity kostí končetin</b>
<b>Antiepileptika</b>	<b>Defekty neurální trubice, srdeční vady</b>
<b>Lithium</b>	<b>Srdeční vady</b>
<b>Tetracykliny</b>	<b>Poruchy vývoje kostní hmoty a zubní skloviny</b>
<b>Antagonisté kys. Listové</b>	<b>Poruchy metabolismu nukleových kyselin</b>
<b>Warfarin</b>	<b>Kostní deformity, chondrodysplasie, vady CNS</b>
<b>Retinoidy</b>	<b>Vady CNS, srdce, končetin, jater</b>
<b>Androgeny</b>	<b>Virilizace, pseudohermafroditismus</b>
<b>Cytostatika</b>	<b>Mnohočetné malformace na základě cytotoxicity</b>



# Multifaktoriální vlivy

- Fetální alkoholový syndrom
- Různá míra poškození bez závislosti na expozici alkoholem
- Rozdílná genetická výbava matek
- U matek alkoholiček se uplatňuje více vlivů zároveň: špatná výživa, nikotinismus, drogy, případně i infekce
- Znaky: nedonošenost s hypotrofií, mentální retardace, charakteristická facies – mikrocefalie, mikromandibula, úzký horní ret s nevytvořeným filtrem a krátké oční štěrby

# Tabulka vývoje plodu

Tento graf ukazuje náchylnost plodu k defektům během 38 týdnů těhotenství. Protože je obtížné přesně určit, kdy došlo ke koncepci, poskytovatelé péče počítají termín porodu 40 týdnů od začátku poslední menstruace.

Období vajíčka	Období embrya						Období plodu			
1. – 2. týden	3. týden	4. týden	5. týden	6. týden	7. týden	8. týden	12. týden	16. týden	20. – 36. týden	38. týden
Období časného vývoje embrya a implantace										
	Centrální nervový systém (CNS) - mozek a mícha									
	Srdce									
	Ruce/nohy									
Samovolný potrat	Oči									
	Zuby									
	Patro									
	Zevní genitálie									
	Uši									

Období vývoje kdy se mohou objevit významné poruchy tělesné struktury

Období vývoje kdy se mohou objevit významné funkční a méně významné strukturální poruchy

Nejčastější místo vrozené vady





# Downův syndrom

- ▶ Trizomie 21. chromozomu
- ▶ Stigmatizace: epikant (kožní řasa horního víčka překrývají vnitřní oční koutek), vzhůru směřující oční štěrbina, nízko posazené uši, makroglosie, hypertelorismus, široký kořen nosu, malá mozkovna s plochým temenem, krátký a široký krk
- ▶ Generalizovaná svalová hypotonie těžká mentální retardace, přidružené vrožené vady – zejména vrožené vady srdce (defekt septa síní, defekt septa komor, atrioventrikulární kanál, Fallotova tetralogie), deformity rukou a nohou (krátké široké ruce s krátkými prsty), skeletální anomálie (malý vzrůst, hyperextenze kloubů) a vývojové vady orgánů (stenóza duodena, atrézie anu,...)
- ▶ Průměrná doba přežití činí něco málo přes 40 let
- ▶ 10-30 násobně zvýšené riziko leukemie





# Edwardsův syndrom

- ▶ Trizomie 18. chromosomu
- ▶ Intrauterinní růstová retardace, nízká porodní hmotnost
- ▶ Kroniofaciální dysmorfie: dolichocefalie (dlouhá úzká hlava), úzký/trojúhelníkový obličej, široké/vysoké čelo, hypertelorismus , krátký nos
- ▶ Vrozené srdeční vady (defekt septa síní, defekt septa komor)
- ▶ Deformity skeletu, kolebkovité paty
- ▶ Kryptorchismus, omfalokéla, podkovovitá ledvina





# Patauův syndrom

- ▶ Trisomie 13. chromosomu
- ▶ Nízká porodní váha, mnohočetné vývojové vady – VVV srdce, anomálie obratlů a mikrcefalie
- ▶ Kraniofaciální dysmorfie: hypertelorismus, mikroftalmie, anoftalmie, rozštěp patra a rtu, nízko posazené uši, polydaktylie
- ▶ Těžká psychomotorická retardace
- ▶ Postižení umírají v kojeneckém věku do 2 měsíců života





# Turnerův syndrom

- Monosomie X chromosomu
  - Vrozené srdeční vady (koarktace aorty, bikuspidální aortální chlopeň)
  - Charakteristický vzhled – pterygium colli, otoky rukou a nohou
  - Malý vzrůst
  - Třetina – primární amenorea, nedostatečný vývoj sekundární pohlavních znaků
- 