

Adaptação e morte celular

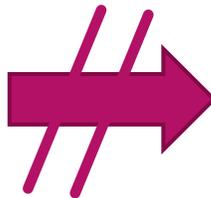


Profa. Dra. Simone Gusmão Ramos
Professora Associada de Patologia
DPML FMRP USP

Mecanismos fundamentais da lesão celular

Embora nosso ambiente externo seja sujeito a amplas variações (extremos de temperatura, umidade do ar, pressão de O₂, qualidade do ar), o ambiente interno onde estão as células sofre somente pequenas alterações. Isso porque somos dotados de mecanismos de proteção e regulação que, por exemplo, aquecimento do ar frio que inalamos, umedecimento do ar ao passar nas vv.aa. e manutenção do fluxo sanguíneo. Pequenas variações são toleradas sem prejuízo para as células, que permanecem integras funcional e morfológicamente.

HOMEOSTASE



ADAPTAÇÃO

Adaptação celular

- ▶ Fisiológica
- ▶ Patológica

- ▶ Principais tipos
 - ▶ Hipertrofia
 - ▶ Hiperplasia
 - ▶ Atrofia
 - ▶ Metaplasia/Modulação

Natureza do estímulo

Severidade

Metabolismo basal

Suprimento sanguíneo

Suprimento de nutrientes

Homeostase / Adaptação

Lesão reversível

Lesão irreversível

Degeneração hidrópica
Degeneração gorda (esteatose)
Degeneração hialina
Degeneração mucoide

Acúmulo intracelular
Calcificação patológica
Envelhecimento

Necrose

Necrose coagulativa
Gangrena
Necrose liquefativa
Esteatonecrose
Necrose caseosa

Apoptose

Fisiológica
Patológica

- ▶ A lesão celular pode ser reversível ou irreversível.
- ▶ A lesão celular reversível ocorre quando a célula agredida pelo estímulo nocivo sofre alterações funcionais e morfológicas, porém mantém-se viva, recuperando-se quando o estímulo nocivo é retirado.
- ▶ A **lesão celular é irreversível** quando a célula torna-se incapaz de recuperar-se depois de cessada a agressão, caminhando para a **morte celular**.
- ▶ **Acúmulos intracelulares e cell aging não necessariamente são cursam com morte celular mas são quase irreversíveis. Calcificação distrófica acontece em tecidos já previamente lesados.**

► Causas de lesão celular

- 1) Privação de oxigênio (hipóxia ou anóxia) - asfixia, altitudes extremas.
- 2) Isquemia - obstrução arterial.
- 3) Agentes físicos - trauma mecânico, queimaduras, radiação solar, choque elétrico.
- 4) Agentes químicos - álcool, medicamentos, poluentes ambientais, venenos, drogas ilícitas.
- 5) Agentes infecciosos - vírus, bactérias, fungos.
- 6) Reações imunológicas - doenças auto-imunes, reação anafilática.
- 7) Defeitos genéticos - anemia falciforme.
- 8) Alterações nutricionais - obesidade, desnutrição.

Mecanismos de lesão celular

► Princípios:

- 1) A resposta celular depende do **tipo da agressão**, sua **duração** e sua **intensidade**.
- 2) As consequências da agressão à célula dependem do **tipo celular, estado e capacidade de adaptação da célula** agredida.
- 3) As lesões celulares causam **alterações bioquímicas e funcionais** em um ou mais **componentes celulares**.
 - a) respiração aeróbica
 - b) membranas celulares
 - c) síntese proteica
 - d) citoesqueleto
 - e) aparato genético da célula

Mecanismos

- 1 - Depleção do ATP
- 2 - Lesão mitocondrial
- 3 - Influxo de cálcio para o citosol e perda da homeostase do cálcio
- 4 - Acúmulo de radicais livres do oxigênio
- 5 - Defeitos na permeabilidade das membranas

Depleção do ATP

Quando há **depleção do ATP** (por anoxia, isquemia, envenenamento), a falta de energia produz falha das bombas de sódio e potássio, que são localizadas na membrana celular. Com isto há entrada de Na e água e saída de K, produzindo **edema intracelular**.

A célula então inicia **glicólise anaeróbica**, que é menos eficiente, gerando menos energia, produzindo substâncias ácidas (ácido láctico, fosfatos inorgânicos) e exaurindo os depósitos celulares de glicogênio.

Com isto há **queda do pH** intracelular.

A falha na **bomba de Cálcio** faz com que o cálcio comece a se acumular no citosol, **ativando enzimas** tais como as proteases, ATPases, endonucleases e outras, que causam destruição de componentes importantes da célula (proteínas, ATP, ácidos nucleicos, membranas), podendo levar à morte celular.

O retículo endoplasmático rugoso começa a perder os seus ribossomos, ocorrendo **prejuízo ou parada da produção de proteínas** (estruturais e funcionais), o que pode culminar na morte da célula.

Lesão mitocondrial

Lesões celulares frequentemente são acompanhadas por alterações morfológicas das mitocôndrias. As mitocôndrias são lesadas por diversos mecanismos, tais como perda da homeostase do cálcio, cuja concentração aumenta no citosol, *stress* oxidativo e fragmentação dos fosfolipídios. O aparecimento de poros na membrana mitocondrial pode levar à morte da célula.

Influxo de cálcio para o citosol e perda da homeostase do cálcio

A homeostase do cálcio é indispensável para a manutenção das funções celulares. A falência da bomba de cálcio promove a sua **entrada para a célula** e seu **acúmulo no citoplasma**, além do seu **escape das mitocôndrias e do retículo endoplasmático** para o citosol. O cálcio promove a **ativação de diversas enzimas**. Estas enzimas ativadas promovem a inativação do ATP (**ATPases**), lise das membranas celulares (**fosfolipases**), lise das proteínas estruturais e das membranas (**proteases**) e fragmentação da cromatina (**endonucleases**).

► **Acúmulo de radicais livres do oxigênio**

Como consequência do metabolismo celular normalmente há formação de pequena quantidade de radicais livres, que tem **potencial lesivo** para as células. Estas possuem mecanismos de defesa que evitam danos por estes radicais livres (**vitamina C, catalase, super óxido-dismutases, glutathion peroxidase, ferritina, ceruloplasmina**). Porém um desequilíbrio neste sistema (aumento da formação e/ou diminuição da inativação) pode levar a lesões celulares. Há diversos mecanismos para formação destes radicais livres: **absorção de radiação ionizante, metabolismo de determinadas drogas, geração de óxido nítrico (NO)** e outros. As consequências desta agressão por radicais livres são diversas, mas as principais são: **peroxidação dos lipídios das membranas, oxidação de proteínas e lesões do DNA.**

► **Defeitos na permeabilidade das membranas**

A perda da permeabilidade seletiva das membranas celular, mitocondrial, lisossomal, causa uma série de transtornos à célula, permitindo a entrada ou escape de substâncias. Esta lesão pode ser causada por **falta de energia** (isquemia) ou por **lesão direta por toxinas, vírus, substâncias químicas, fragmentos do complemento**, etc. Os mecanismos bioquímicos envolvidos são: **disfunção mitocondrial, perda de fosfolipídios das membranas, anormalidades no citoesqueleto, radicais livres, subprodutos da fragmentação dos lipídios.**

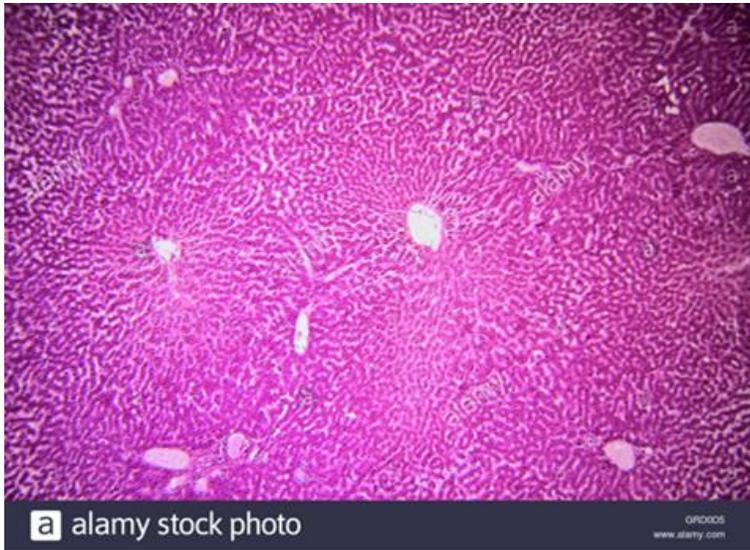
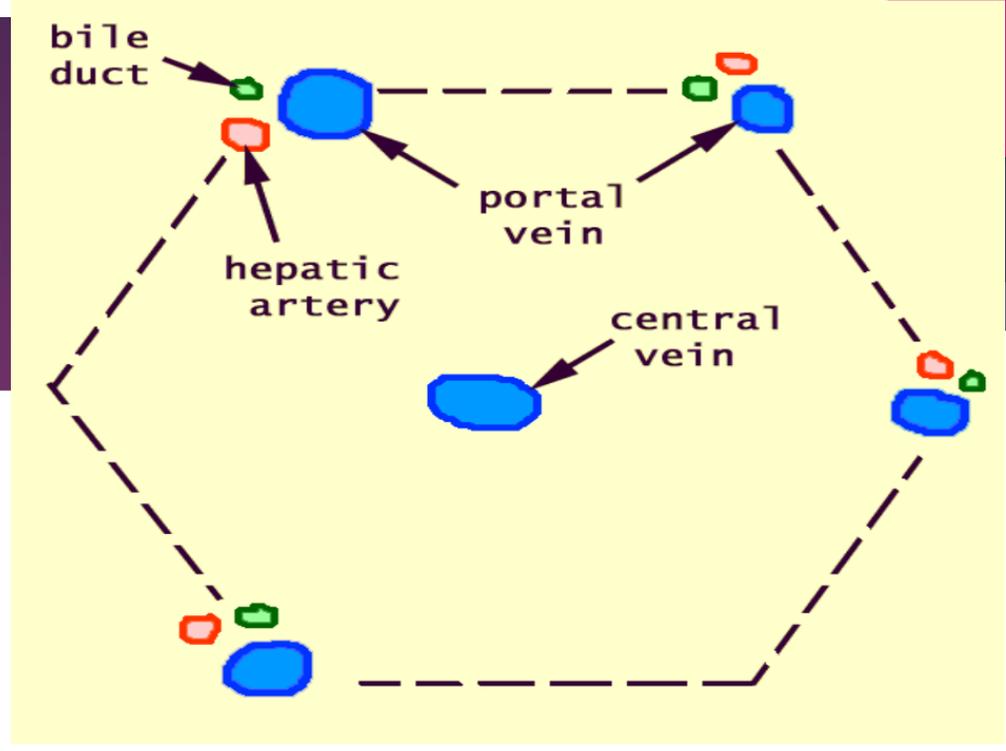
LESÕES REVERSÍVEIS

Degeneração Gordurosa (esteatose, lipidose)

- ▶ É o acúmulo excessivo de triglicérides no citoplasma de células parenquimatosas, formando vacúolos que podem ser pequenos e múltiplos ou coalescentes e volumosos, deslocam o núcleo para a periferia, com limites nítidos, dando à célula um aspecto pálido e esponjoso, dependendo do órgão em que está localizada.
- ▶ Macroscopicamente, o órgão se apresenta amarelado e gorduroso. Deve ser diferenciado de degeneração hidrópica, por métodos histoquímicos recomendados como as colorações Azul do Nilo e Sudan IV (necessitam fixação e processamento específicos), que não degradam a gordura presente nas células. Os vacúolos pequenos são por doenças metabólicas agudas, vacúolos grandes são por lesões tóxicas ou virais de desenvolvimento lento.
- ▶ Os órgãos acometidos são as musculaturas cardíaca e esquelética, rins e principalmente o fígado, pois é o órgão que metaboliza a gordura.

Esteatose hepática

- ▶ Esteatose hepática ou degeneração gordurosa do fígado é a condição na qual ocorre acúmulo de **triglicerídeos** dentro dos hepatócitos.
- ▶ O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo das gorduras, mas a esteatose também pode ocorrer no coração, no músculo e nos rins.
- ▶ Causas: toxinas (álcool), desnutrição proteica, diabetes mellitus, obesidade e anoxia.
- ▶ Esteatose hepática pode ser dividida em macrogoticular e microgoticular.



Fígado saudável

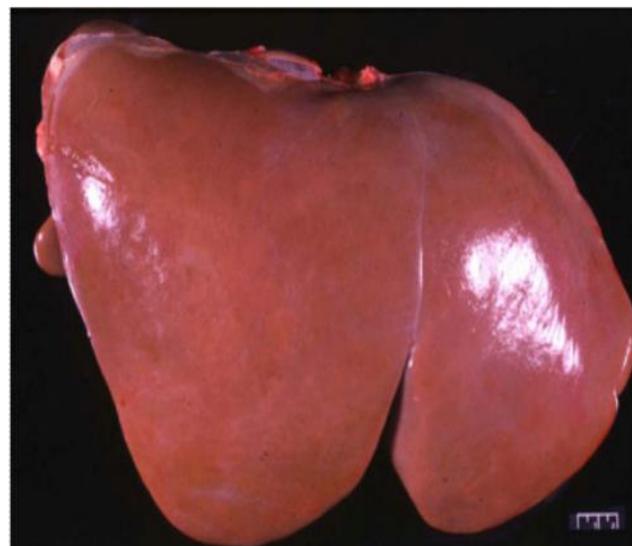


www.mdsaude.com

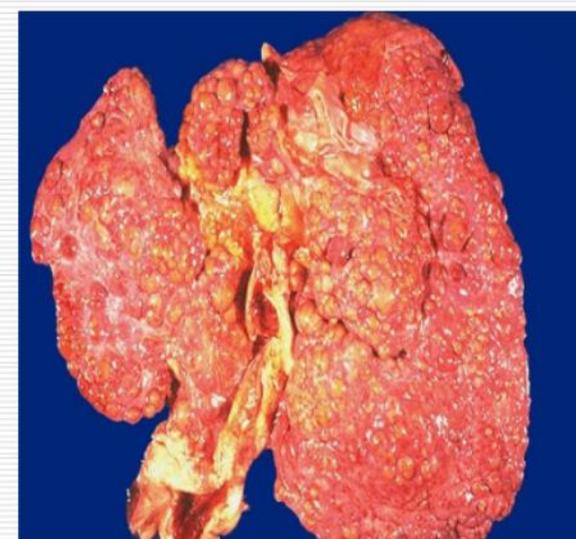
Fígado esteatótico



Esteatose hepática

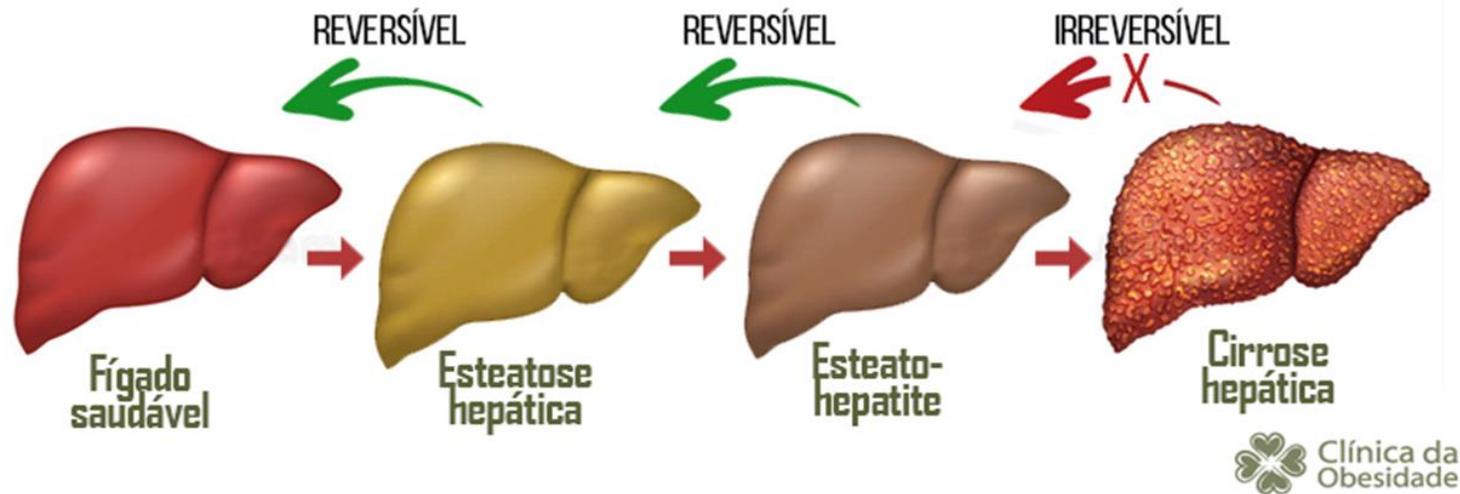


Fígado normal



Fígado cirrótico

Evolução de doença hepática no fígado

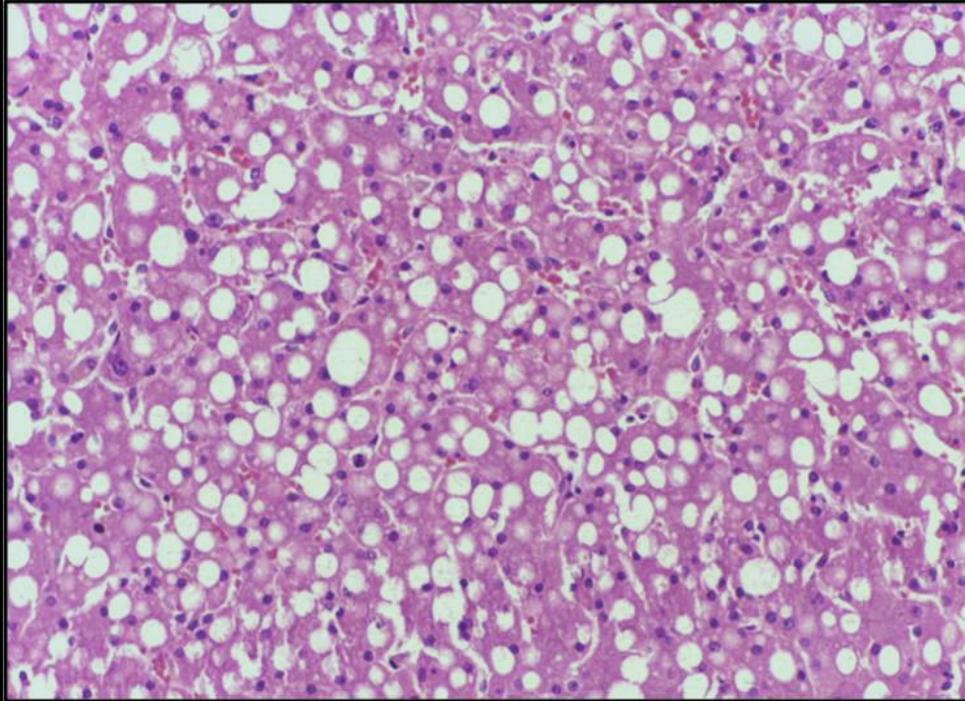


Exemplos de esteatose hepática macrogoticular:

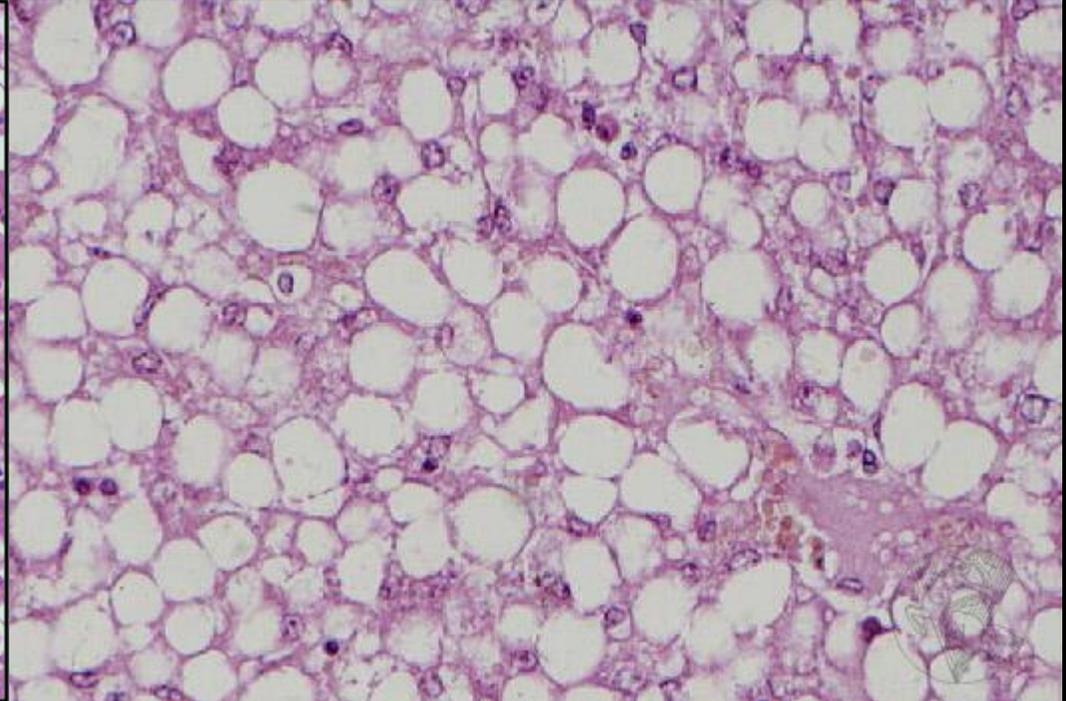
– A **doença hepática não-alcóolica** é definida como esteatose macrogoticular associada a diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, na ausência de ingestão alcóolica maior que 20 mg/dia. Manifesta-se por esteatose, esteato-hepatite, cirrose e raramente, carcinoma hepatocelular. A esteatose resulta de desequilíbrio entre a captação de gorduras, sua oxidação e exportação.

– A **esteatose hepática alcóolica** é identificada frequentemente em pacientes que consomem grandes quantidades de etanol (mais de 6 drinques/dia). Ela ocorre não apenas pela má nutrição associada ao alcoolismo, mas também pela hepatotoxicidade direta do álcool.

Esteatose microgoticular



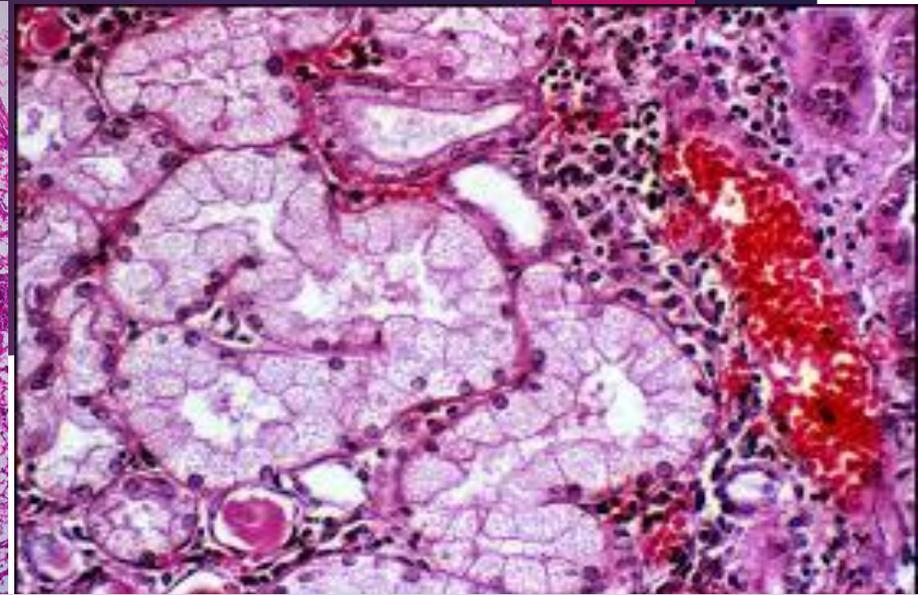
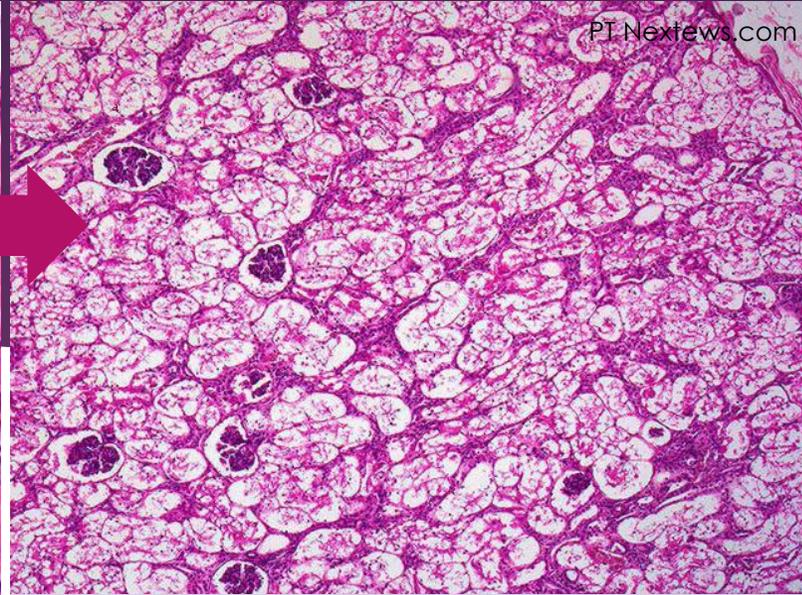
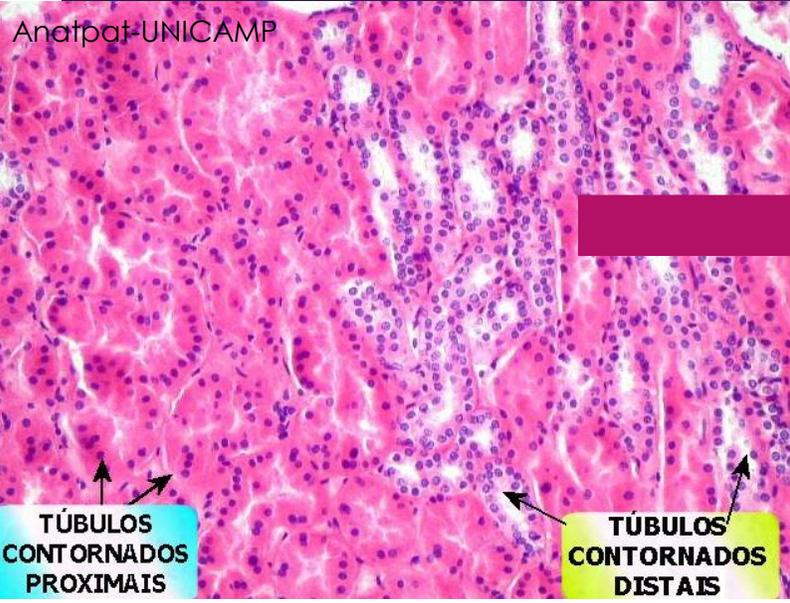
Esteatose macrogoticular



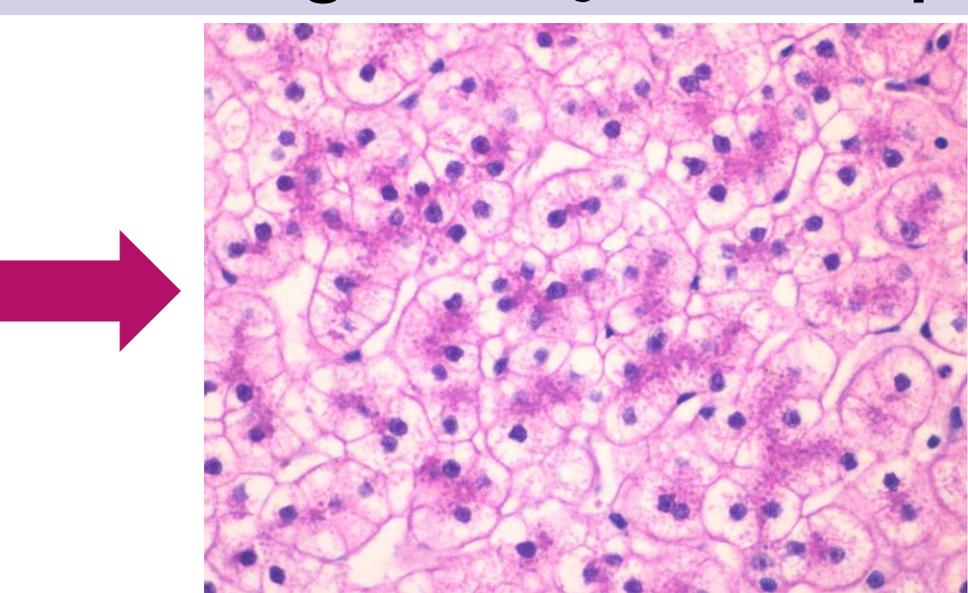
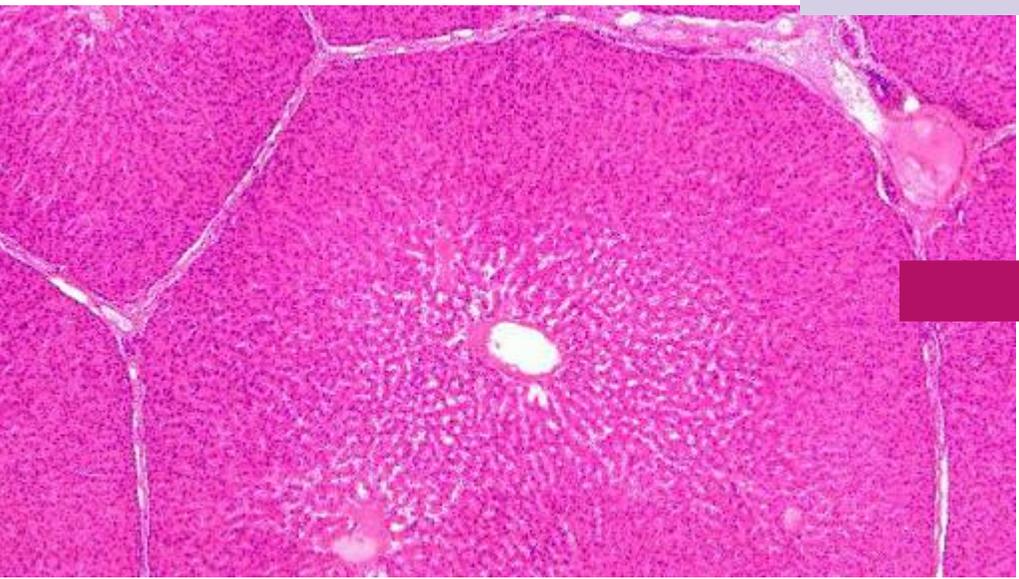
Degeneração Hidrópica (balonosa)

- ▶ É o acúmulo de água nas células, devido a alterações na bomba de sódio e potássio, retendo sódio na célula, e conseqüentemente, retendo água. Suas principais causas são hipóxia, hipertermia, intoxicação, infecção de caráter agudo, toxinas, hipopotassemia e distúrbios circulatórios.
- ▶ No início, o líquido se acumula no citoplasma, causando aumento de volume e aspecto de citoplasma diluído. Conforme o processo degenerativo progride, há formação de vacúolos com contornos imprecisos, deixando o citoplasma com aspecto rendilhado. O órgão se apresenta pálido e com aumento de volume. É reversível desde que seja retirada sua causa.

RIM NORMAL



FÍGADO NORMAL



Degeneração hidrópica

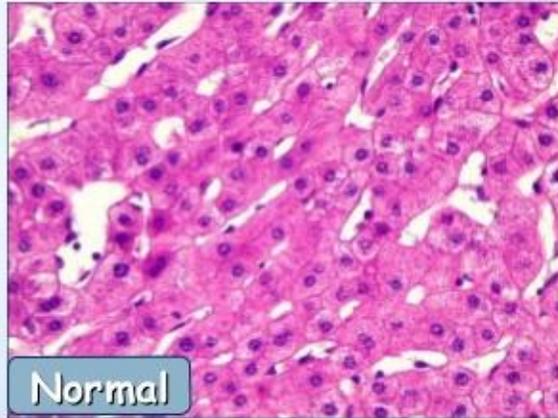
Degeneração Glicogênica

- ▶ Acúmulo anormal de glicogênio nas células, decorrente de distúrbios metabólicos. Nos hepatócitos, ocorre por hiperglicemia, doença metabólica induzida por fármacos (ex: corticosteróides), deficiência enzimática relacionada a doenças de armazenamento de glicogênio ou por tumores hepatocelulares.
- ▶ Macroscopicamente não há lesão aparente. Ao microscópio, apresenta vacúolos claros mal delimitados de diferentes tamanhos, levando ao aumento de volume celular e a um aspecto fosco, podendo estar dentro do núcleo; um exemplo clássico é o diabetes mellitus.
- ▶ Utiliza-se o método do ácido periódico de Schiff (PAS) de coloração para diferenciar glicogênio de água.

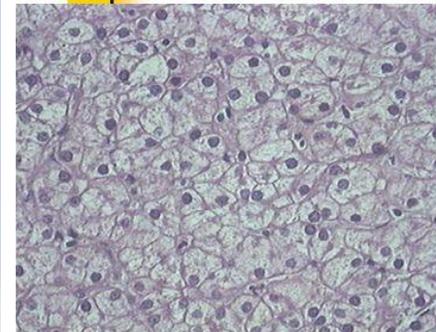
Glicogenose

- **Conceito** - Doenças genéticas caracterizadas pelo acúmulo de glicogênio nas células do fígado, rins, músculos esqueléticos e coração que têm como causa básica a deficiência de enzimas que atuam no processo de sua degradação. Os depósitos podem ser intralisossômicos ou no citosol

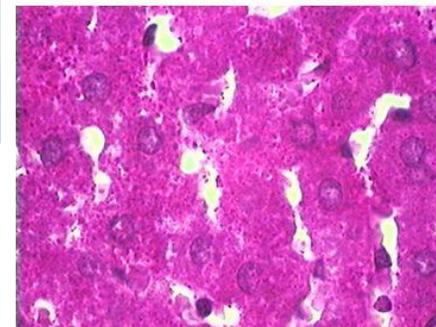
Hepatócitos



Características microscópicas:



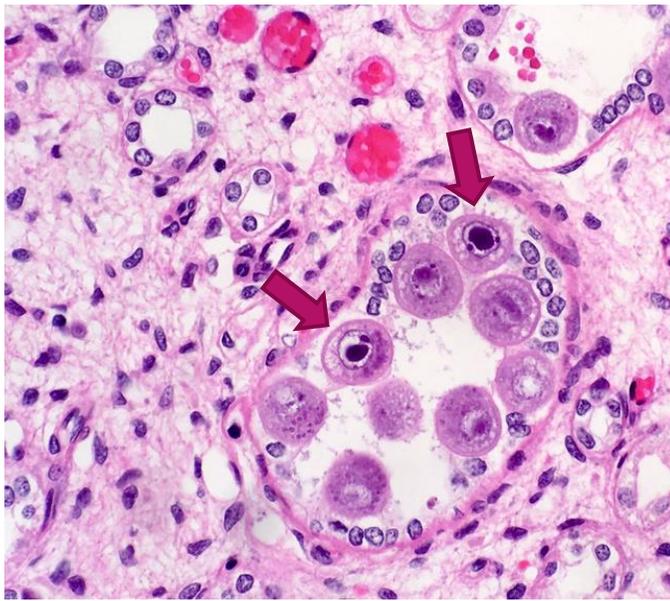
- O glicogênio é o único carboidrato evidenciável histologicamente, identificação como o *Carmin de best* ou o *P.A.S.* com prova de *amilase*. Esta prova (*Amilase*, feita com a saliva...) é importante no diagnóstico diferencial da *Infiltração glicogênica* com a *Degeneração Mucóide intracelular*, visto que tanto o *Glicogênio* quanto os *Mucopolissacarídeos* (MPS) dão reação positiva com o PAS. Entretanto, a saliva só consegue degradar o glicogênio e não o MPS... Nos rins: "Nefrose glicogênica": Em HE: vacúolos citoplasmáticos



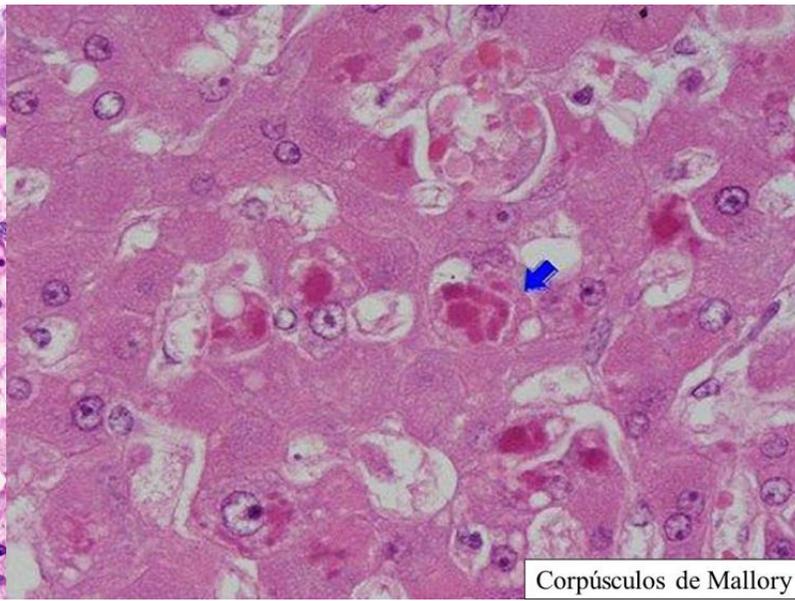
Características macroscópicas:
Pouco significativas. Sem lesão aparente macroscopicamente ou um discreto aumento de volume e palidez.

Degeneração Hialina

O acúmulo de proteínas na célula lhe confere um aspecto translúcido, homogêneo e eosinofílico, por isso também é conhecida por degeneração hialina. Proteínas acumuladas podem ser intracelulares ou extracelulares. As principais causas de acúmulos intracelulares são a reabsorção de proteínas pelo epitélio tubular renal, produção excessiva de proteínas normais e por defeitos no dobramento das proteínas. Infecções virais apresentam corpúsculos de inclusão, que são patognomônicos para certas doenças como citomegalovirus.

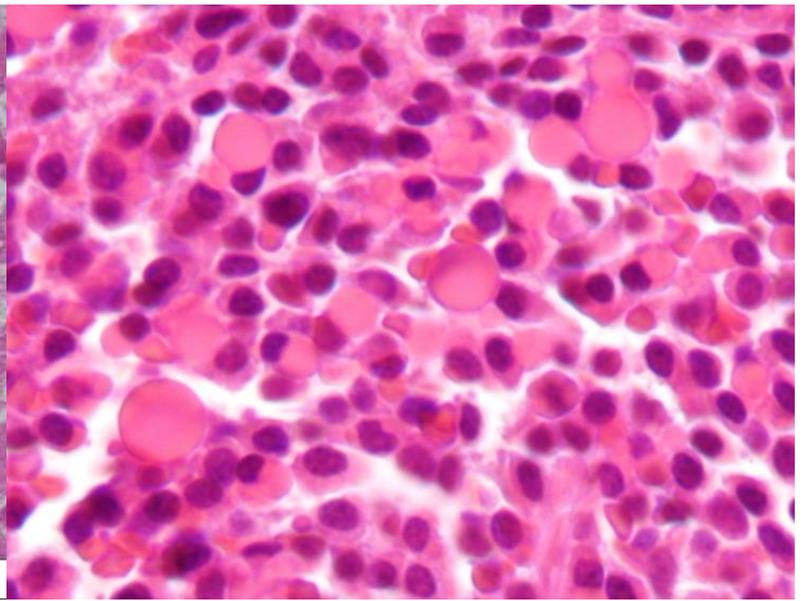


Citomegalovirus



Corpúsculos de Mallory

Corpúsculos de Mallory

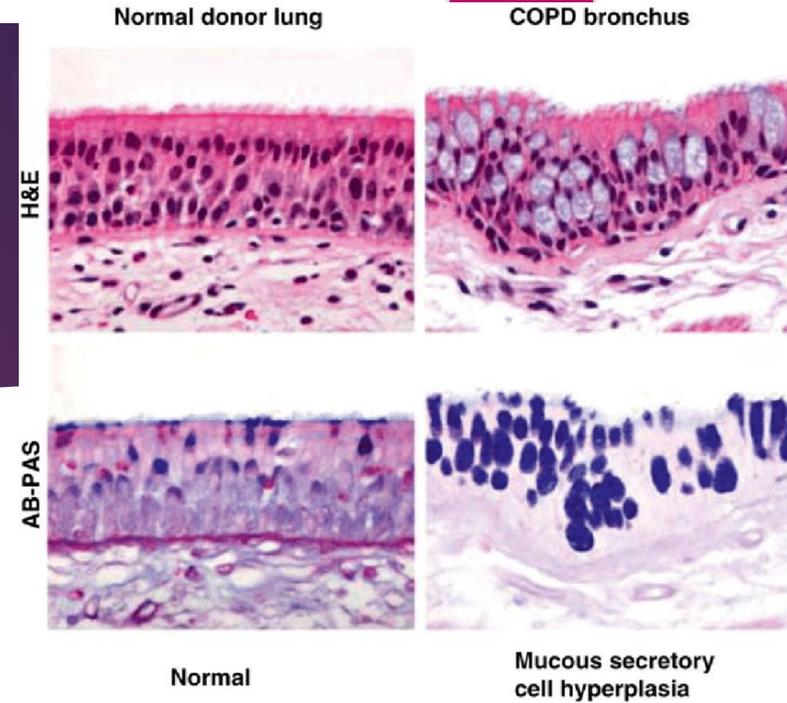


Corpúsculos de Russell

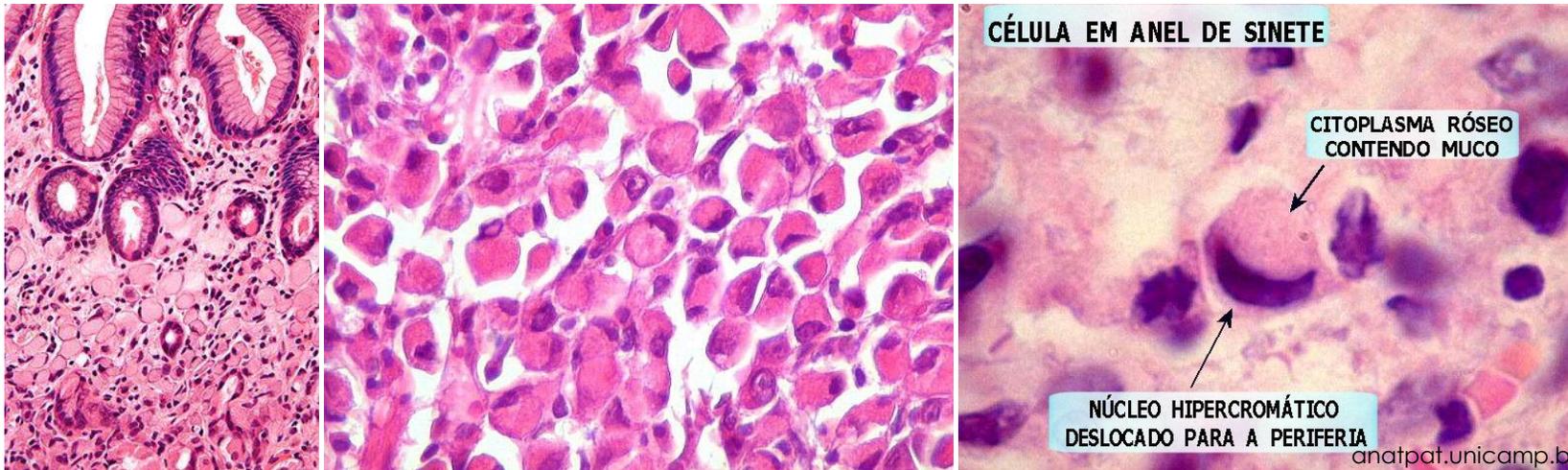
Degeneração mucoide

"Degeneração Mucóide Epitelial" (FARIA et alii, in BOGLIOLO, 1978; BARRETO NETO et alii, 1984):

Aumento intracelular e/ou intersticial de mucinas e mucopolissacárides neutros (Eosinofilia! ¹ do conceito clássico) em consequência do aumento da função secretora dos epitélios mucíparos, vistos nas inflamações agudas catarrais dos sistemas respiratório, digestório e genital; ou nas neoplasias mucossecretoras (Carcinoma colóide, cistadenoma e cistadenocarcinoma mamários e gastrointestinais) onde a falta de acesso aos ductos resultam em acúmulo intracelular ("Célula em anel de Sinete!") ou mesmo intersticial de mucina.



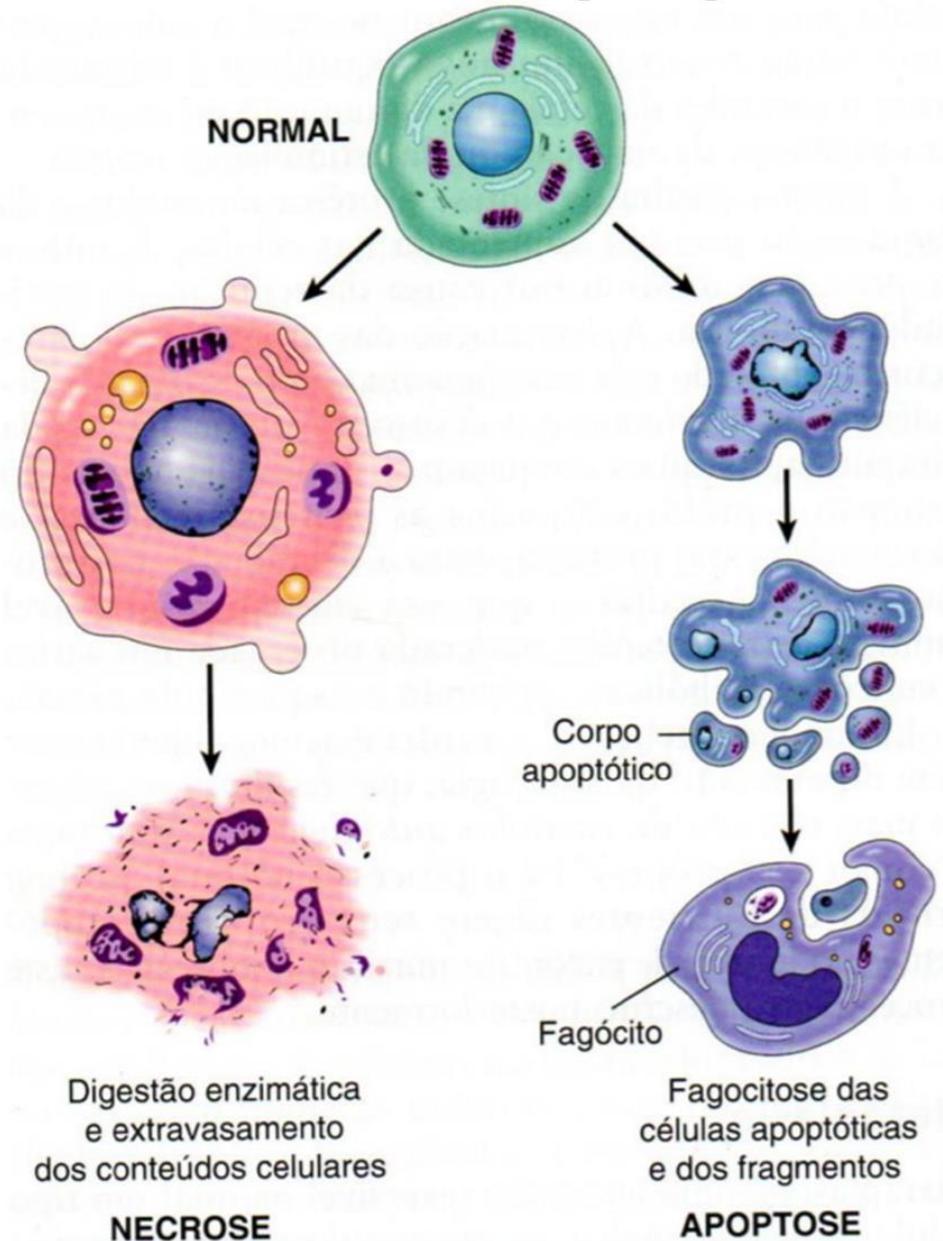
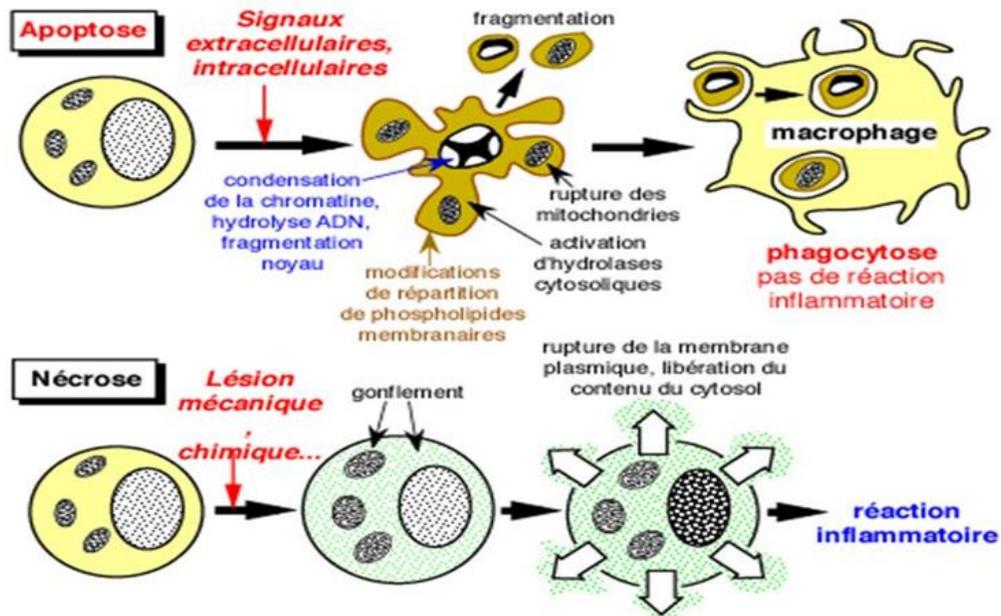
Hiperplasia mucoide do epitélio brônquico



Adenocarcinoma gástrico com células em anel de sinete

Necrose x Apoptose

NECROSE X APOPTOSE



APOPTOSE



NECROSE

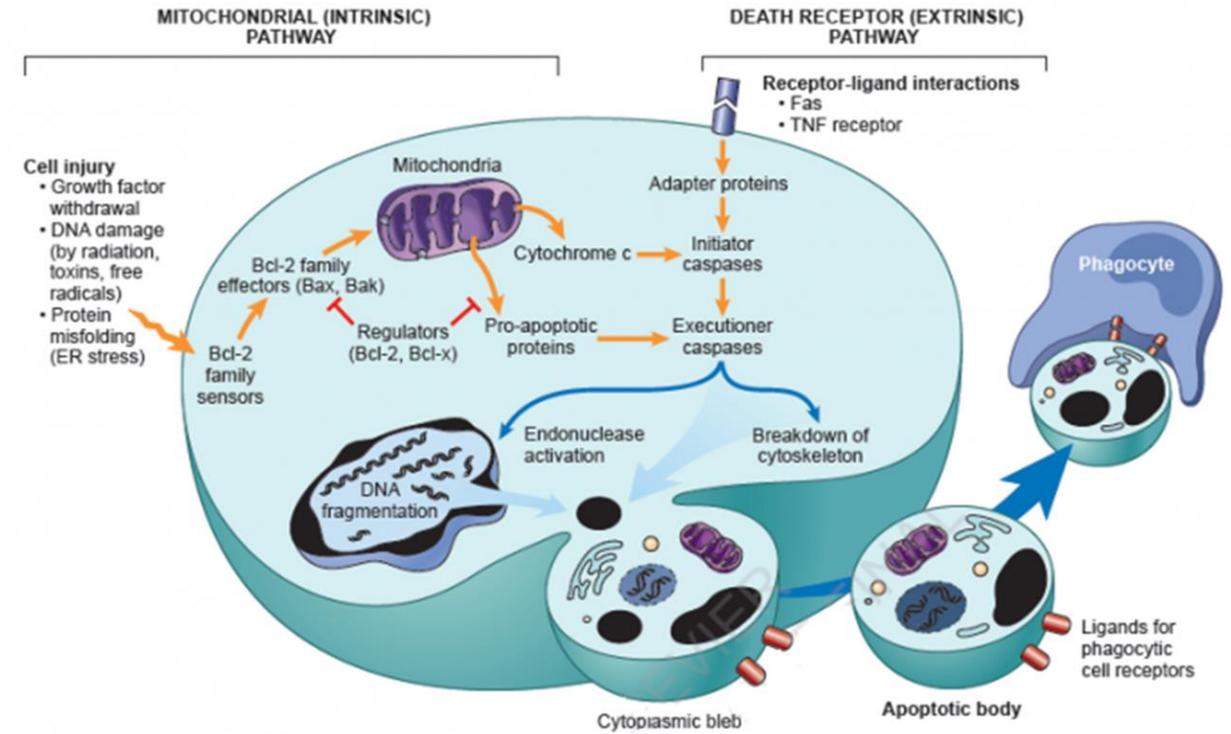
- As células encolhem e se condensam;
- Destaca-se das células vizinhas;
- Não ocorre autólise;
- Necessita de ATP
- Não libera quimiotoxinas;
- Forma bolhas na superfície (zeiose);
- O citoesqueleto colapsa, o envelope nuclear se desfaz;
- Cromatina nuclear se condensa e fragmenta;
- Modificações bioquímicas;
- Formação de corpos apoptóticos,

- Célula incha, núcleo não sofre alteração significativa;
- Organelas são danificadas, em especial mitocôndrias;
- Ocorre autólise
- Ruptura libera proteases e outras substâncias tóxicas;
- Reação inflamatória;
- A atividade e secreção dos glóbulos brancos (em especial macrófagos e neutrófilos) ao fagocitarem células necrosadas podem danificar células vizinhas.

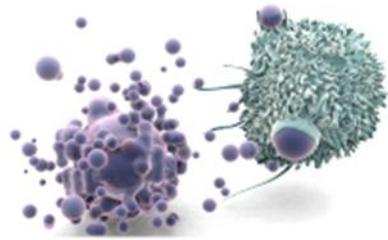
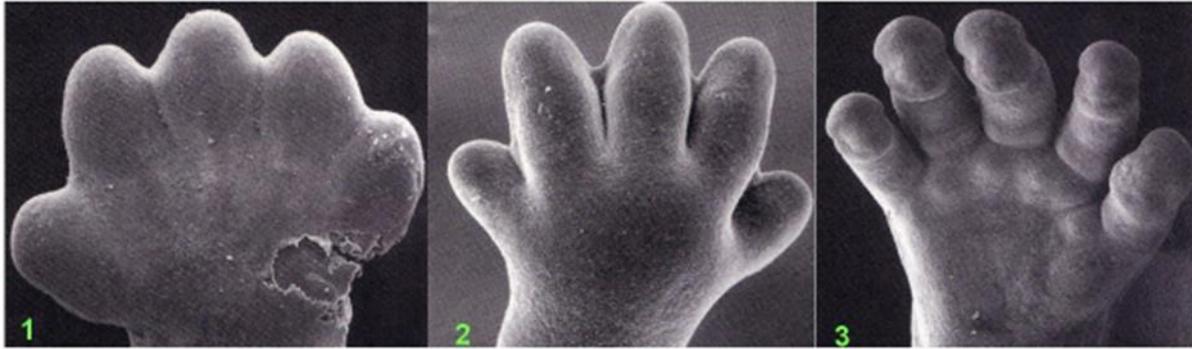
Causas da apoptose:

A. Em situações patológicas:

- Lesão de DNA: radiação, drogas citotóxicas (quimioterapia), temperaturas extremas, hipóxia.
- Acúmulo de ptns mal dobradas: mutações genéticas, fatores extrínsecos (lesão por radicais livres). Estresse do RE.
- Lesão celular em certas infecções: perda de células infectadas por RI do hospedeiro, apoptose induzida pelo vírus (AIDS, adenovírus).
- Atrofia patológica no parênquima de órgãos por obstrução de ducto: no pâncreas, parótida e rins.



Mechanisms of apoptosis. The two pathways of apoptosis differ in their induction and regulation, and both culminate in the activation of "executioner" caspases. The induction of apoptosis is dependent on a balance between pro- and anti-apoptotic signals and intracellular proteins. The figure shows the pathways that induce apoptotic cell death, and the anti-apoptotic proteins that inhibit mitochondrial leakiness and cytochrome c-dependent caspase activation and thus function as regulators of mitochondrial apoptosis.



Necrose coagulativa

- ▶ Ocorre a coagulação de proteínas no citoplasma e as células ficam todas borradas e sem nitidez quando observadas ao microscópio as células morrem, mas sua estrutura básica permanece intacta.
- ▶ Geralmente não ocorre o rompimento da membrana celular e o núcleo some (cariólise).
- ▶ Nem sempre é um processo rápido e está associada a falta de oxigênio no tecido (isquemia), só não ocorre em isquemia cerebral, porque os neurônios não possuem proteínas intracelulares suficientes para manter a estrutura da célula.
- ▶ O tecido fica parecendo carne ferventada, meio esbranquiçado (também chamado de tecido fantasma).
- ▶ Isquemia / reperfusão ocorre nos casos onde após a necrose celular retorna o fluxo sanguíneo, então a lesão acontece por outros motivos além da isquemia inicial, especialmente pelo cálcio e liberação de radicais livres. Acontece em revascularizações miocárdicas, infartos cerebrais isquêmicos com transformação hemorrágica e órgãos transplantados.

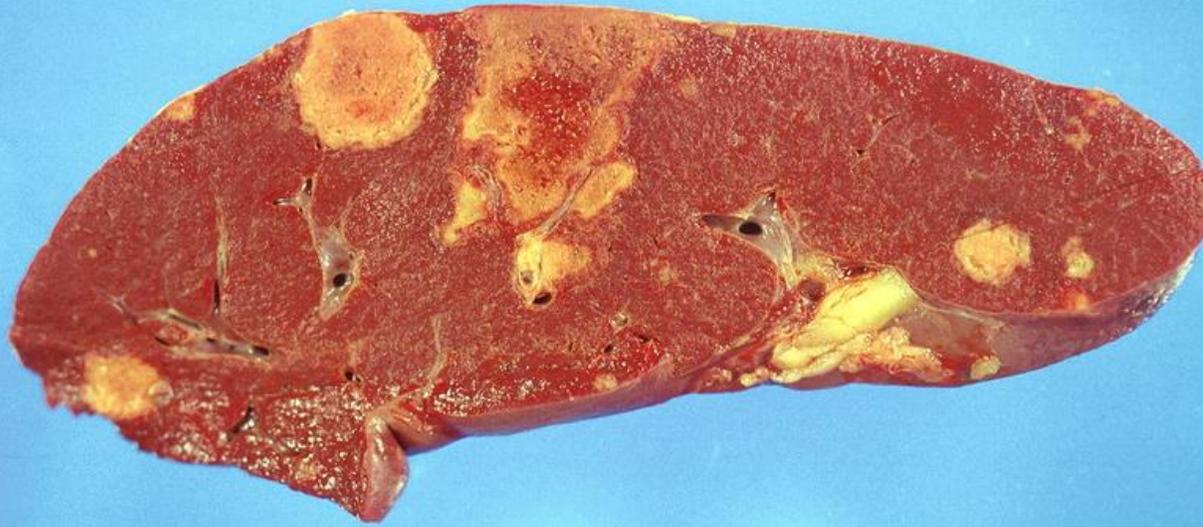


Copyright © 2005 by Elsevier Inc.



USMLE Press

Infarto esplênico



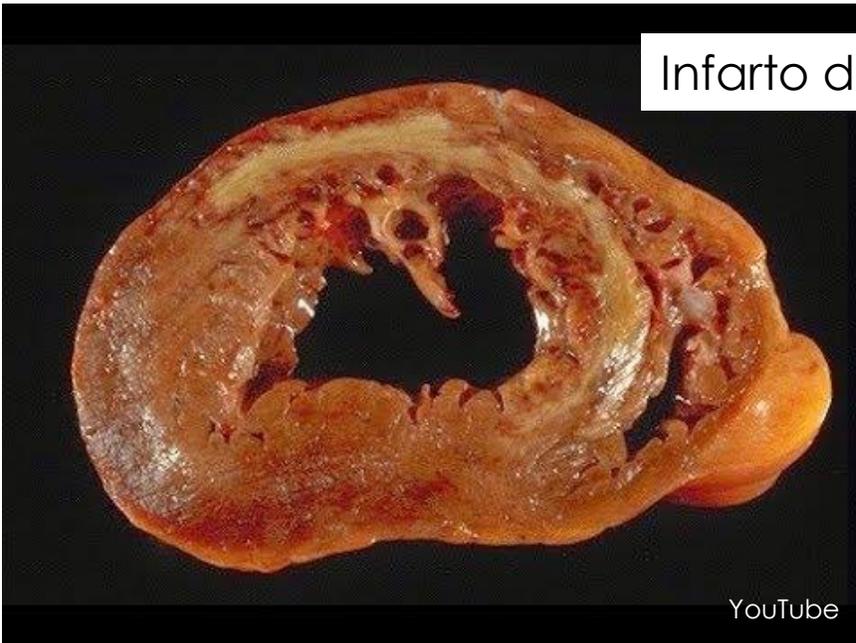
peir.path.uab.edu

Infarto esplênico



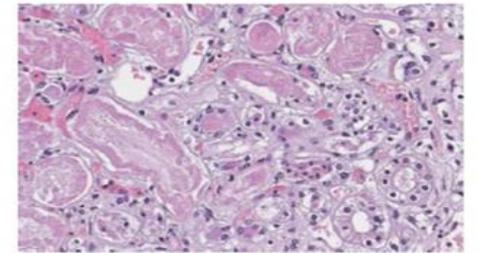
library.med.utah.edu

Infarto do miocárdio



YouTube

Coagulative necrosis



Histopathological image of kidney showing features of coagulative necrosis

Infarto renal



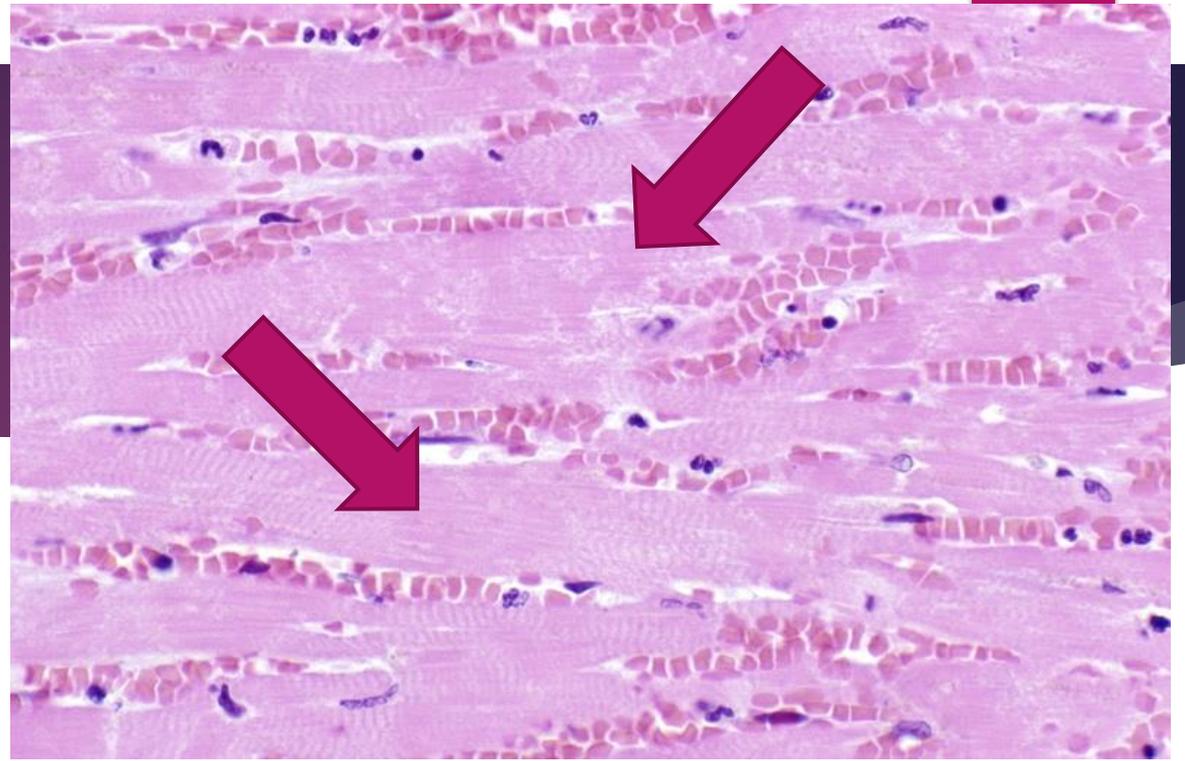
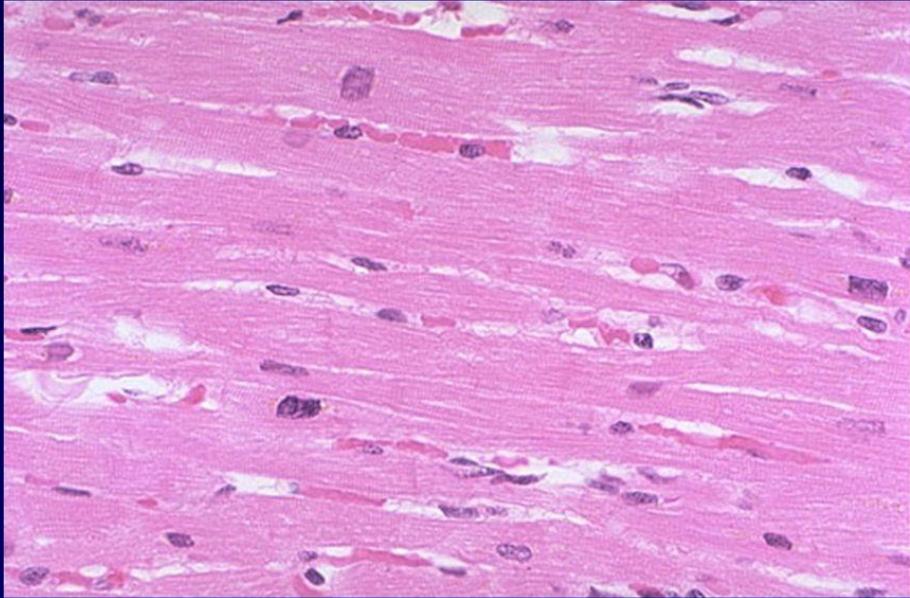
Normal Kidney



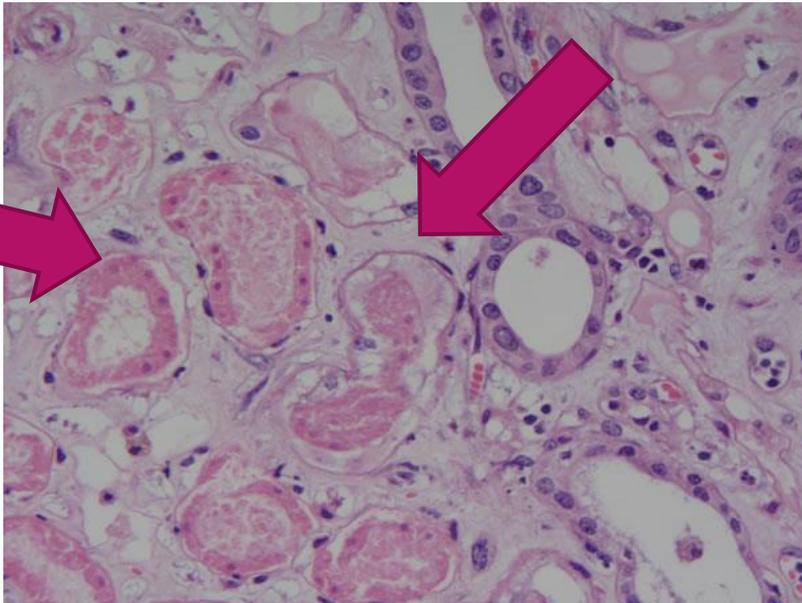
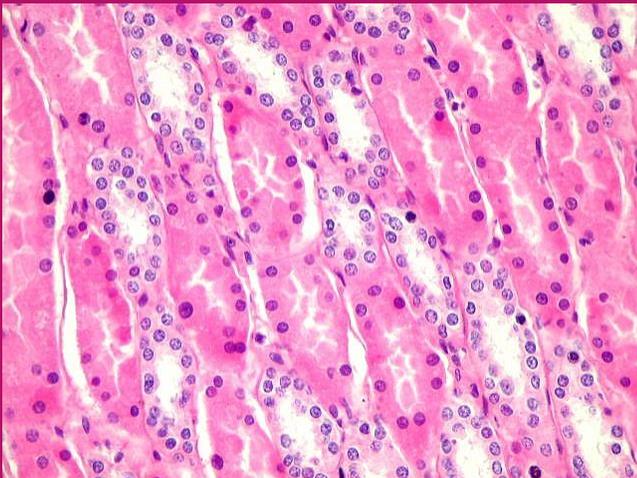
Coagulative necrosis of kidney

SlidePlayer

Miocárdio normal



Rim normal



Observem que o citoplasma da célula está coagulado (*ghost cell*) mas o núcleo está ausente ou picnótico.

Gangrena ou necrose gangrenosa

- ▶ É um tipo de necrose causada pela morte de um tecido por falta de irrigação sanguínea, e consequente falta de oxigênio. Ocorre principalmente nas extremidades do corpo como pernas, pés, braços, mãos, dedos, nariz, orelha, mas pode ser visceral também.

Gangrena seca: Geralmente aparece em pés ou mãos com isquemia severa. Pode ser causada como complicações do diabetes mellitus ou doença autoimune. Pode se tornar úmida quando se infecta com bactérias patogênicas.

Gangrena úmida: Quase sempre associada por infecção bacteriana com pus. Pode ser causada por ferimento ou queimadura.

Gangrena gasosa: Afecção dolorosa severa, aguda, na qual os músculos e os tecidos subcutâneos se enchem de gás e com um exsudato seroso, devido à fermentação dos hidratos de carbono no tecido produzindo gases (dióxido de carbono e hidrogênio) feita por bactérias anaeróbicas (*Clostridium perfringens*). Se ocorrer invasão da corrente sanguínea há risco de morte.

Outros tipos de classificações incluem:

Gangrena embólica - afecção que se segue à interrupção do suprimento sanguíneo por meio de embolia.

Gangrena simétrica - de dedos correspondentes em ambos os lados devido a distúrbios vasomotores.

Gangrena ofídica - causada por picada de cobras, pode levar a amputação.

Gangrena de Fournier - acontece pela contaminação bacteriana geralmente Gram-negativa na região do períneo. Quando ocorre sepse pode ser fatal.

Gangrena seca



James Heilman, MD

Gangrena seca



Gangrena úmida



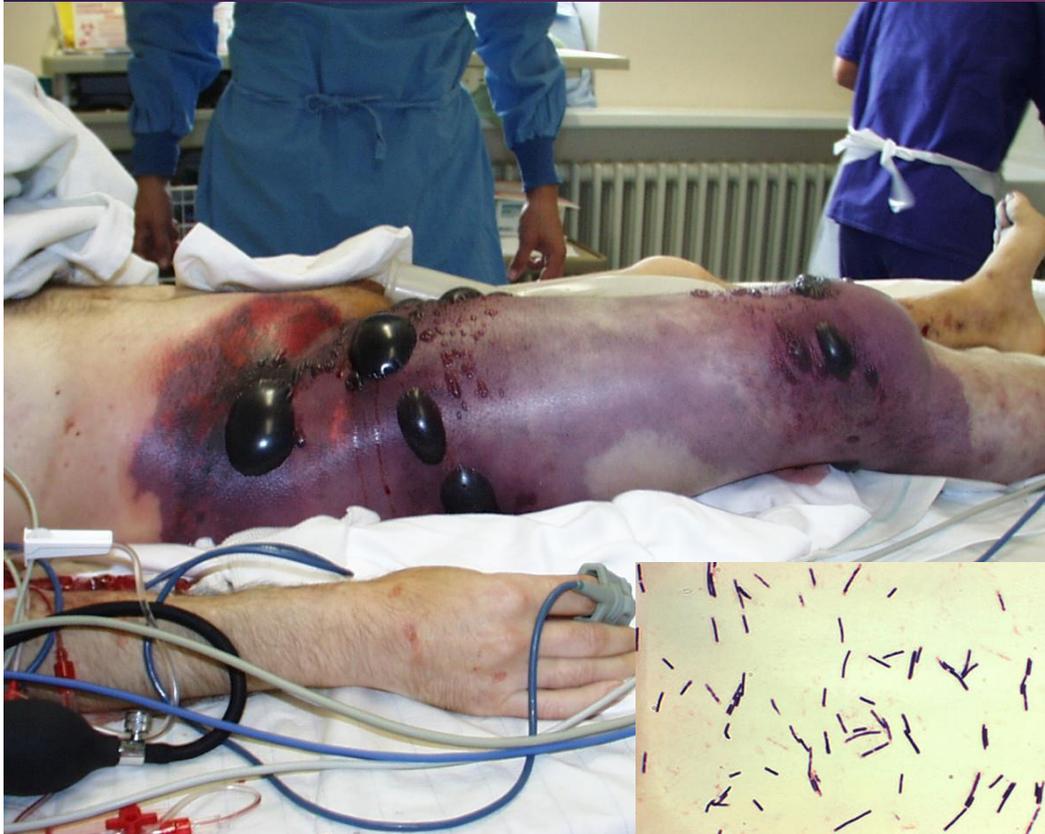
Comunidades.net

Gangrena úmida



Comunidades.net

Gangrena gasosa



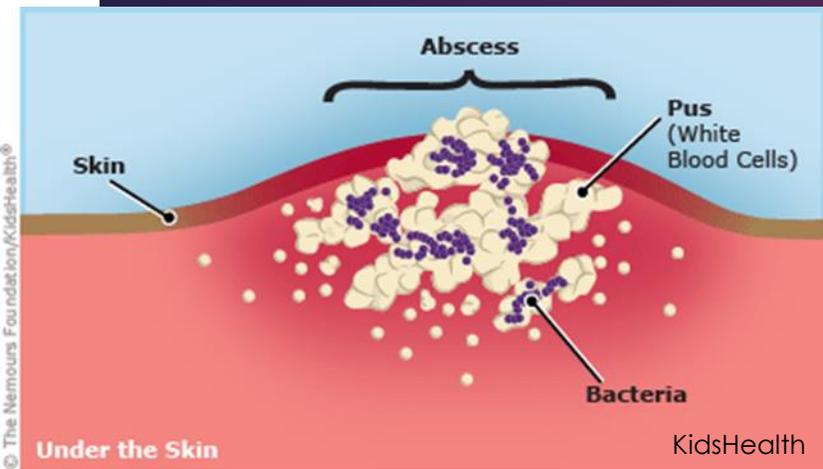
Engelbert Schröpfer, Stephan Rauthe and Thomas Meyer. - Diagnosis and misdiagnosis of necrotizing soft tissue infections: three case reports. Cases J 2008, 1:252. doi: 10.1186/1757-1626-1-252



wet gangrene of the intestine

Necrose liquefativa

- ▶ Geralmente associada a infecção por micróbios que acabam atraindo células de defesa para o local da lesão.
- ▶ No meio da batalha (inflamação), muitas células são destruídas, comidas (fagocitadas) e digeridas, dando ao tecido necrótico, uma consistência mole e sem forma, geralmente composta por pus.
- ▶ Pode ocorrer também na isquemia cerebral.



Abscesso em formação



Medscape

Abscesso já maduro pronto para expulsar o material necrótico (purulento)

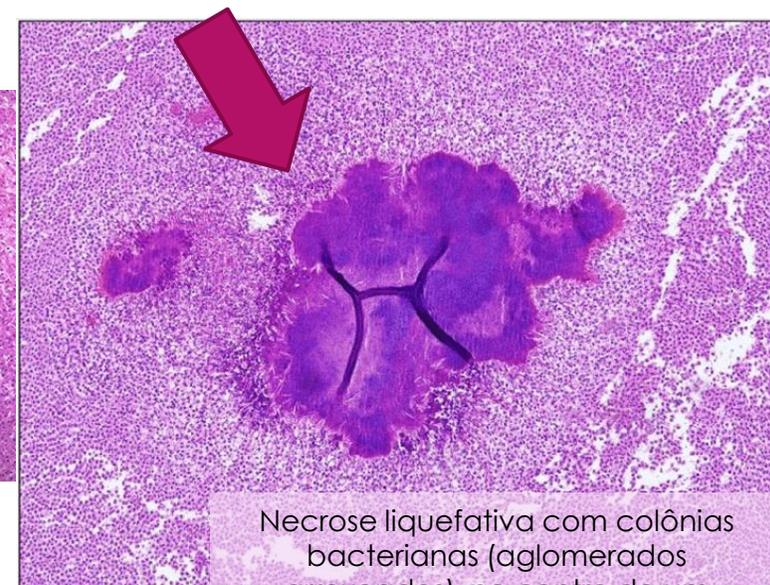
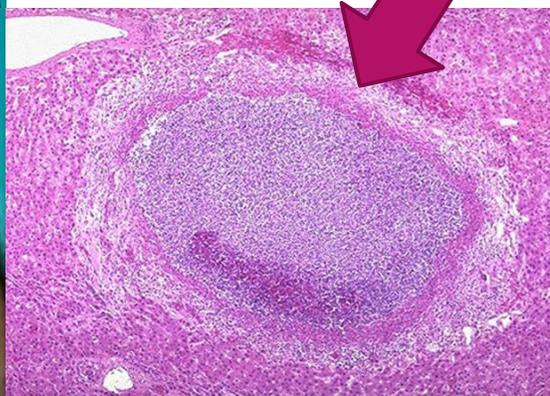


[YourDictionary](http://YourDictionary.com)



SinaiEM

Necrose liquefativa no centro de um abscesso



Necrose liquefativa com colônias bacterianas (aglomerados arroxeados) no centro de um abscesso

Infarto cerebral

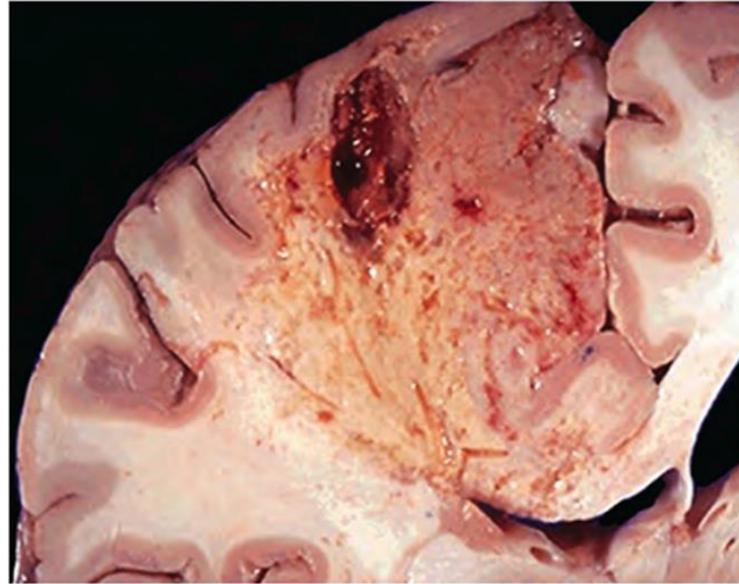
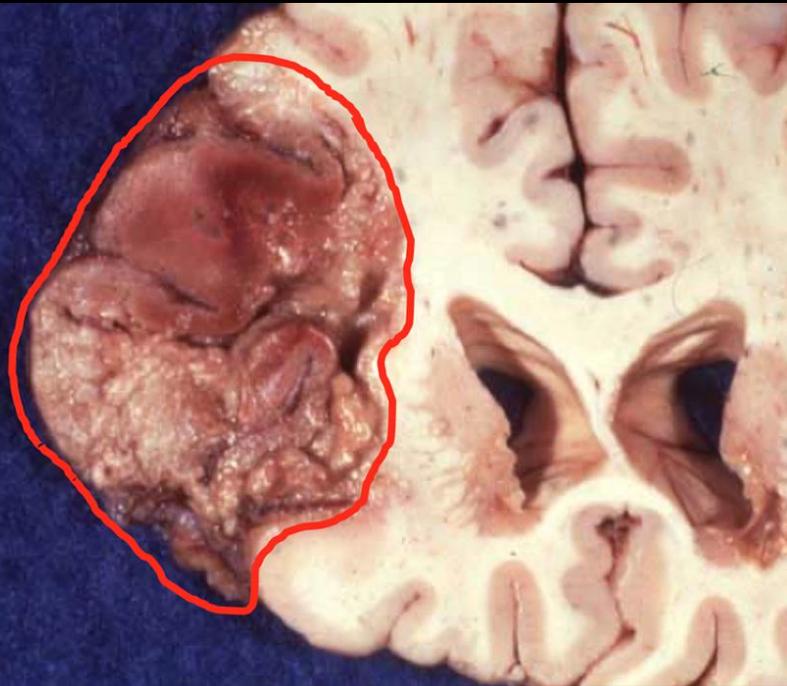
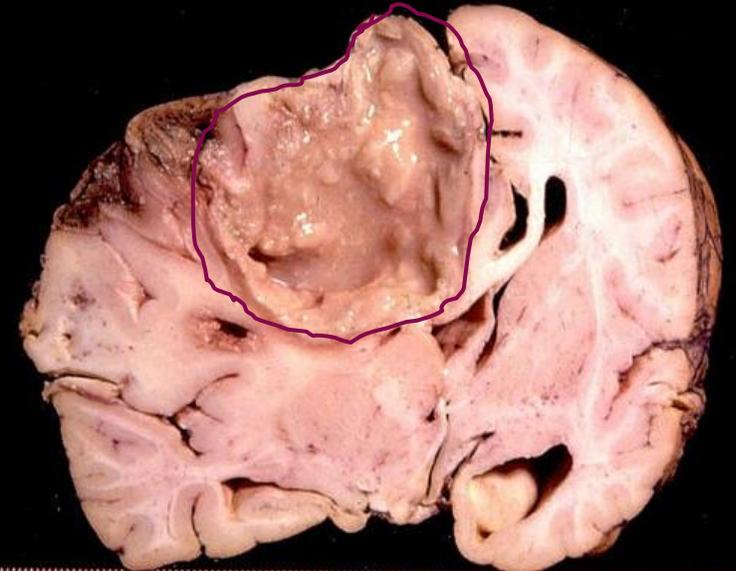
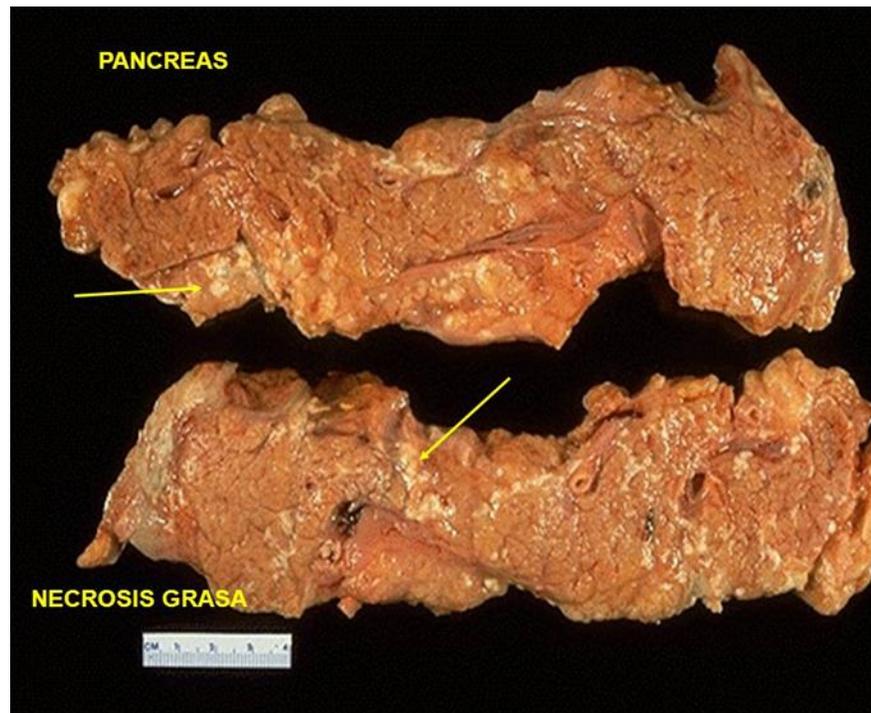


Figure 2-12 Liquefactive necrosis. An infarct in the brain, showing dissolution of the tissue.



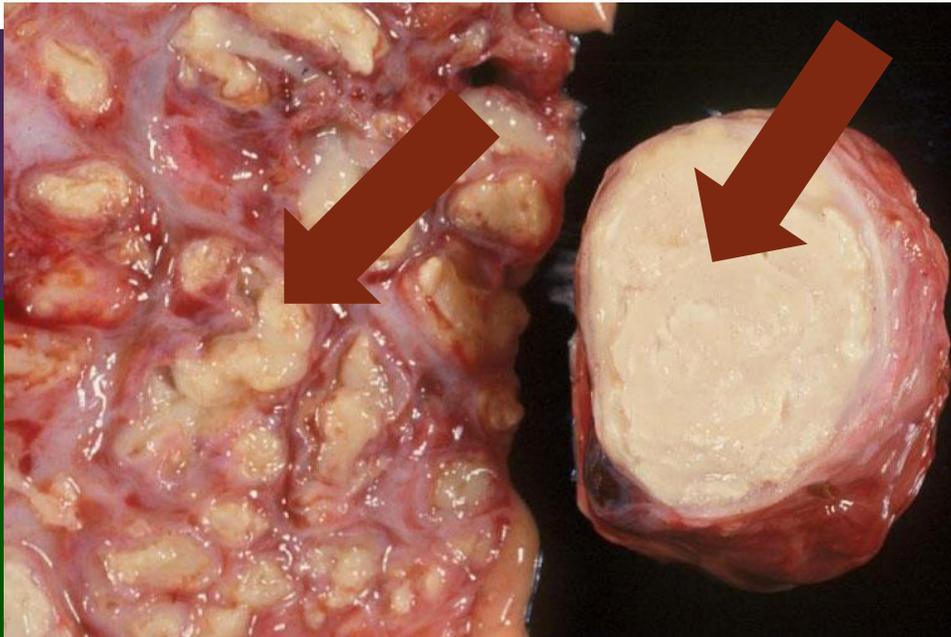
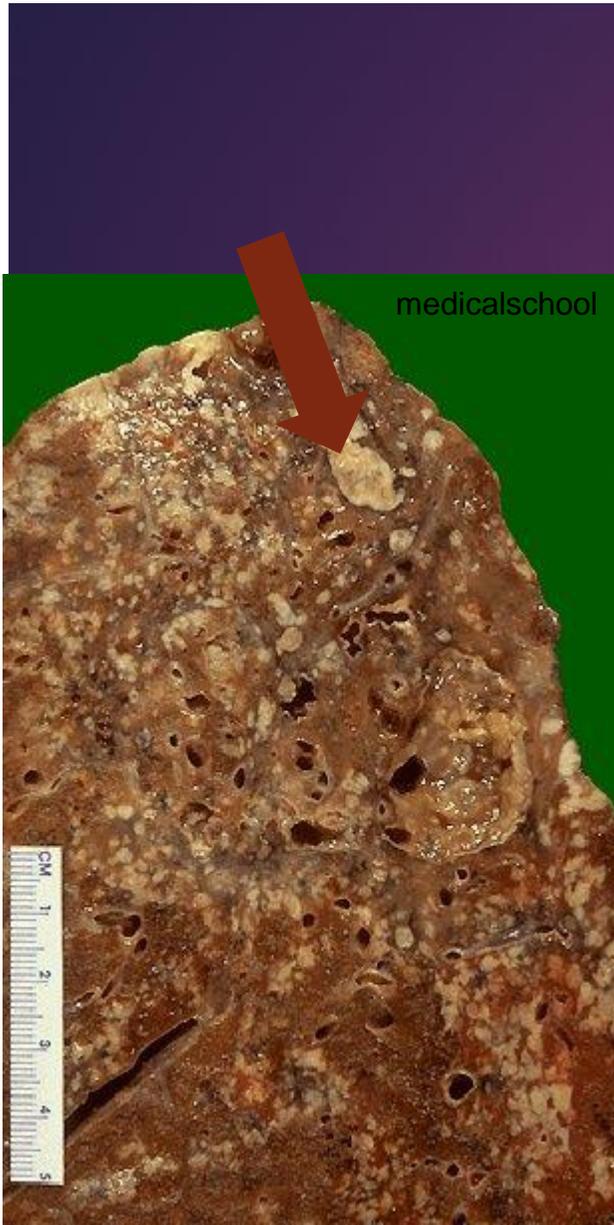
Necrose gordurosa (esteatonecrose)

- ▶ Ocorre no tecido adiposo, que guarda a gordura do corpo. Lipases (enzimas que quebram a gordura) são liberadas formando áreas esbranquiçadas.
- ▶ Mais comum em casos de pancreatite. Também chamada de necrose enzimática.

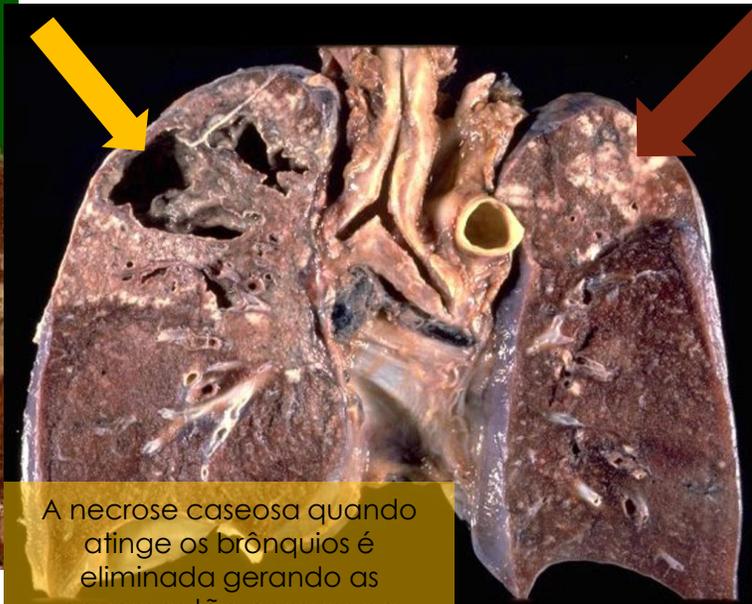


Necrose caseosa

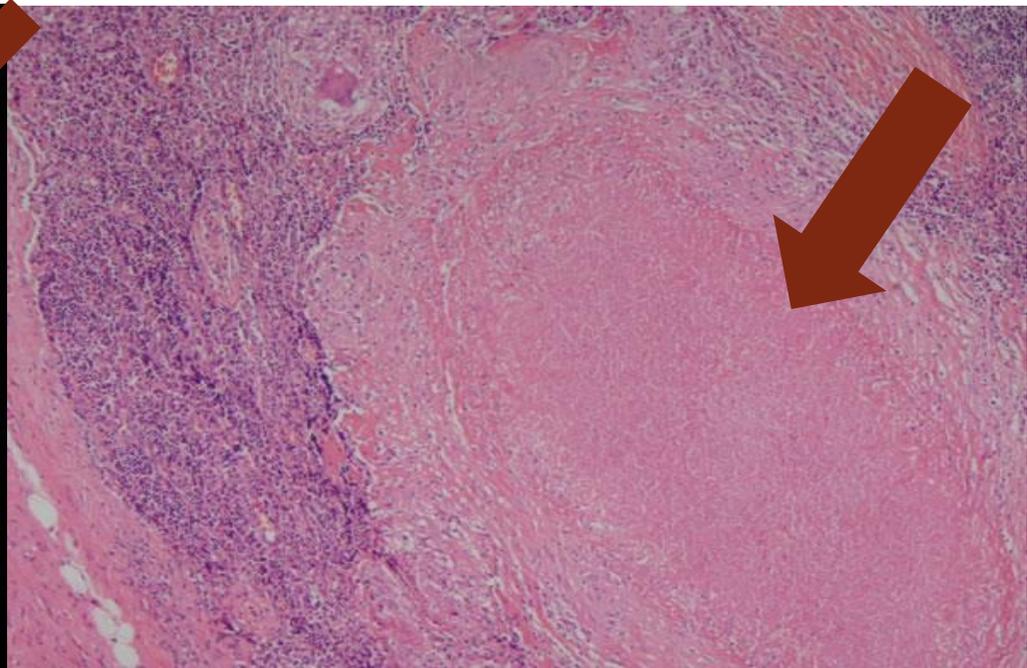
- ▶ Tecido esbranquiçado, granuloso, amolecido, com aspecto de "queijo friável". Caseo = queijo. Microscopicamente, o tecido exhibe uma massa amorfa composta predominantemente por proteínas. Na maioria das vezes está circundada por uma barreira inflamatória constituída por macrófagos ativados conhecidos como células epitelioides e células gigantes conhecido como granuloma.
- ▶ É comum especialmente na tuberculose. Mas pode aparecer em infecções fúngicas, neoplasias malignas e alguns tipos de infarto.
- ▶ Na sífilis, por ter consistência borrachoide, é denominada de **necrose gomosa**.



The Center for Food Security and Public Health - Iowa State University

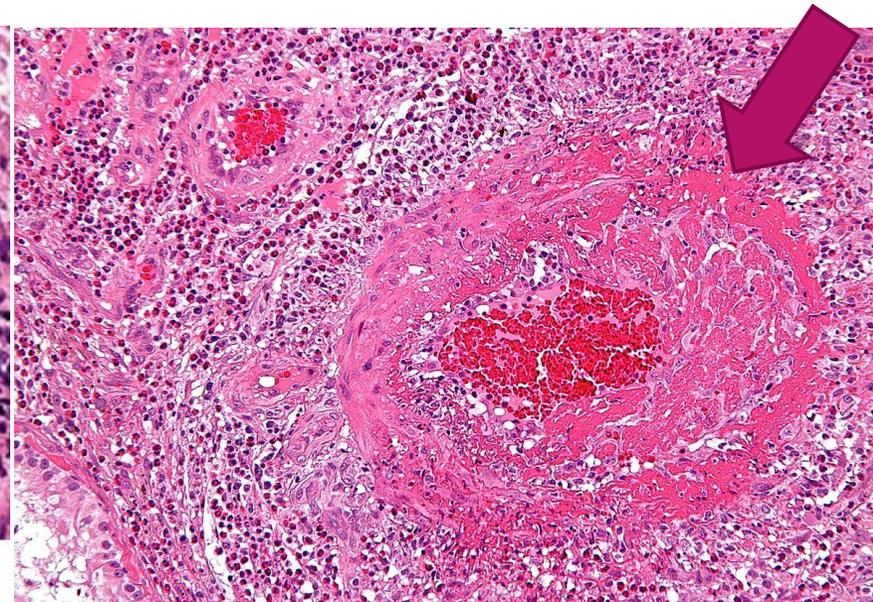
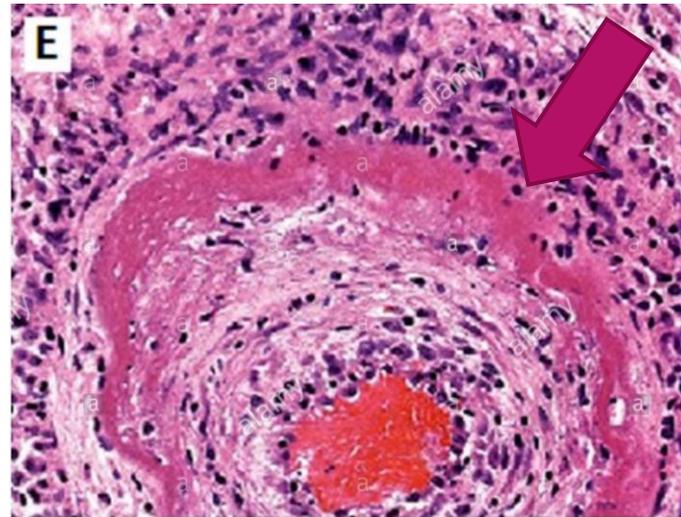


A necrose caseosa quando atinge os brônquios é eliminada gerando as cavernas tão comuns na tuberculose pulmonar.



Necrose fibrinoide

- Representada por alteração granular, eosinofílica da parede vascular, o tecido necrótico adquire um aspecto hialino semelhante à fibrina.
- Pode aparecer:
 - Na parede dos vasos
 - Na úlcera péptica
 - Em doenças autoimunes



Fibrinoid necrosis in an artery. The wall of the artery is bright pink with dark neutrophils

- ▶ Acúmulos intracelulares: proteínas, glicogênio, gordura, hemossiderina, carvão, lipofuscina, melanina, muco, entre outras. Alguns reversíveis, outros não.
- ▶ Calcificação distrófica: tecido previamente lesado com deposição de sais de cálcio, sem alterações séricas nos níveis de cálcio. Exemplos: esteatonecrose, aterosclerose, estenose calcificada da aorta, entre outros.
- ▶ Calcificação metastática: Alteração sérica nos níveis de cálcio com lesão de tecidos viáveis.
- ▶ *Cell aging*: Acúmulo de alterações ao longo da vida que levam a lesões no DNA, no sistema de replicação celular, na vigilância, na homeostasia celular.

