جامعة المنارة الخاصة

كلية طب الأسنان

التشريح المرضي العام

العام الدراسي ٢٠٢٤ – ٢٠٢٥

المحاضرة الثانية :

الأذيات الخلوية (٢) CELL INJURIES

الدكتور علي داود

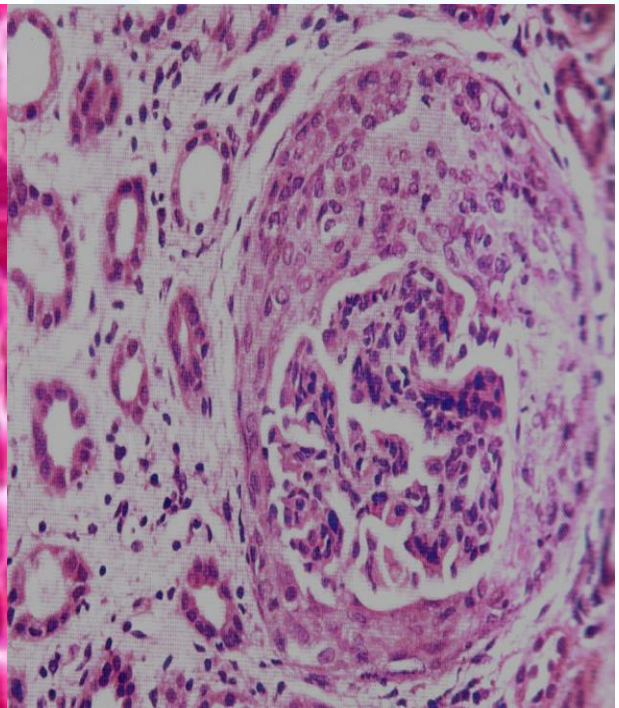
تراكم البروتينات Protein Accumulation

- تراكم البروتينات يلاحظ في سيتوبلازما خلايا الأنابيب المعوجة القريبة في الكلية في الأمراض التي تتظاهر ببيلة بروتينية . البروتينات الزائدة التي تمر عبر الكبب الكلوية يعاد امتصاصها من قبل خلايا الأنابيب المعوجة، وتتجمع جزيئات البروتينات في الفجوات البالعة التي تظهر مجهريا بشكل قطيرات محبة للإيوزين متجانسة تسمى قطيرات هيالينية .
- الخلايا المصورية التي تكون مشغولة بتركيب كميات كبيرة من الغلوبيولينات المناعية يمكن أن تظهر فيها هذه الغلوبيولينات بشكل قطيرات هيالينية متجانسة تسمى أجسام روسل Russel Bodies .
- في سيتوبلازما الخلايا الكبدية عند الكحوليين يتراكم البروتين بشكل حبيبات أو شرائط محبة للإيوزين تسمى جسيمات مالوري Mallory Bodies وهي تشاهد أيضا في التشمع الكبدي ، مرض ويلسن ، سرطان الخلية الكبدية

تراكم البروتينات ضمن الخلايا

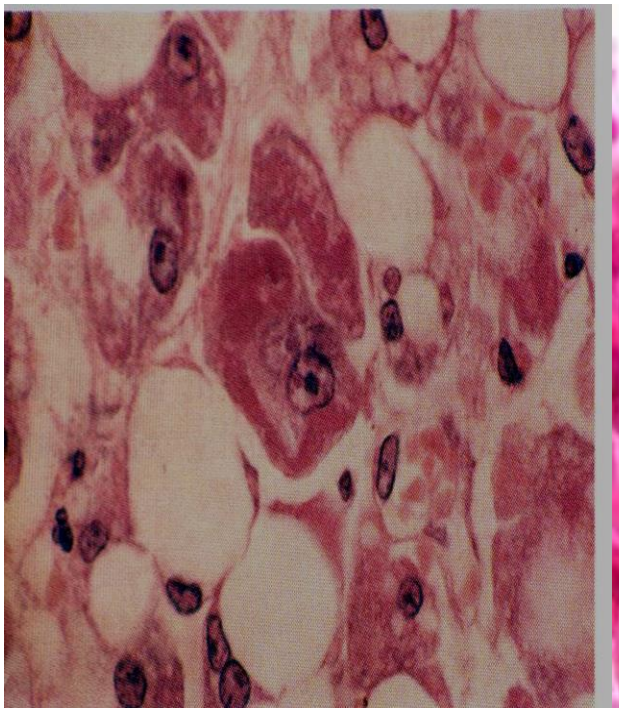
- قطيرات هيالينية ضمن سيتوبلازما الخلايا الأنبوبية الكلوية في حالة البيلة البروتينية
- / أجسام روسل/ في الخلايا المصورية المشغولة بتصنيع كمية كبيرة من الغلوبيولينات المناعية
- / أجسام مالوري في الخلايا الكبدية في حالة التشمع الكبدي ، عند الكحوليين ، سرطان الخلية الكبدية

١



٢

٣



تراكم الغليكوجين Glycogen Accumulation

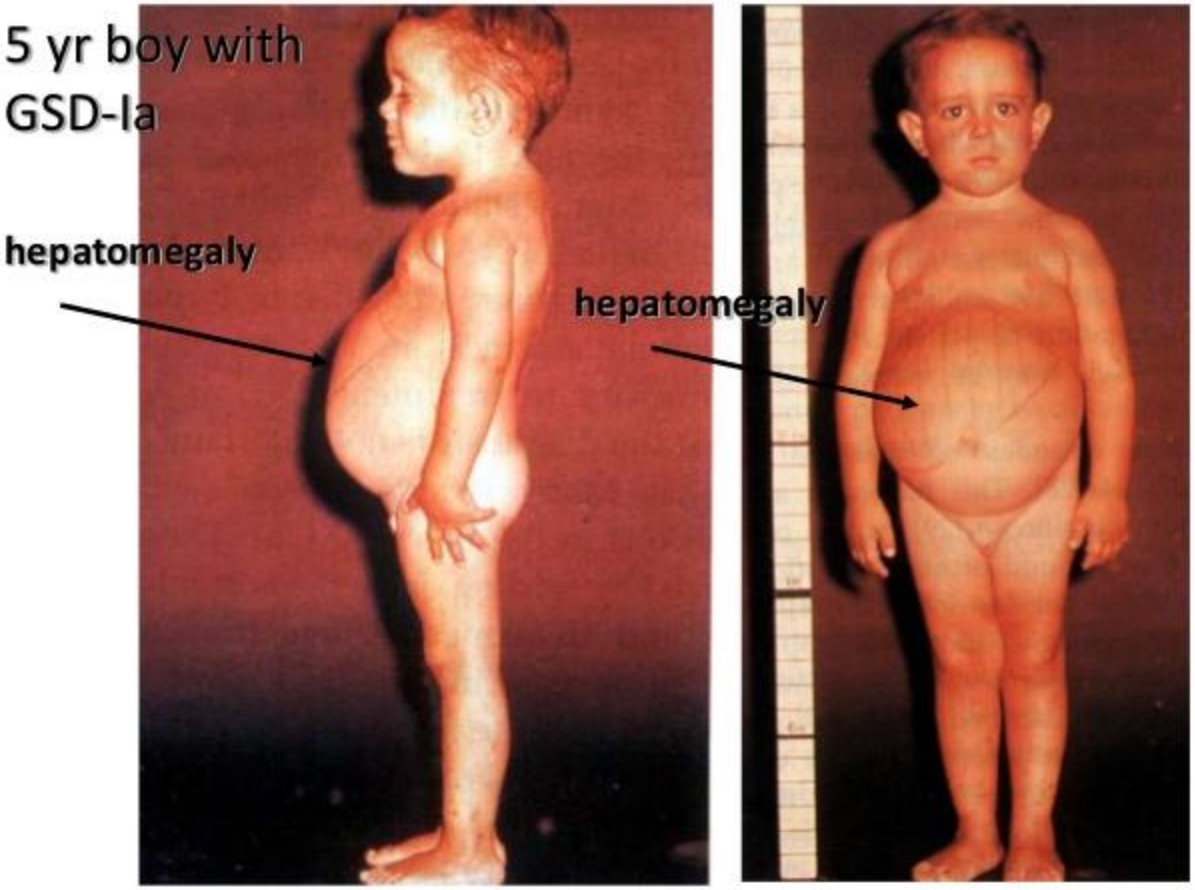
- الغليكوجين موجود بالحالة الطبيعية في أغلب الخلايا خاصة العضلية والكبدية. عند المرضى المصابين باضطراب استقلاب الغليكوجين (مرض السكري مثلا) يلاحظ الغليكوجين بكمية كبيرة في الخلايا الكبدية والخلايا الأنبوبية الكلوية . يظهر الغليكوجين بالمجهر الضوئي بشكل فجوات فارغة (نيرة) في السيتوبلازما (لأنه يزول أثناء تحضير المقاطع النسيجية) . الخلية الغنية بالغليكوجين تكون هيولاها نيرة وزائدة الحجم .

- تراكم الغليكوجين ضمن الخلايا يشاهد أيضا في مجموعة أمراض وراثية تسمى أمراض الاكتظاظ بالغليكوجين Glycogen Storage Disease وهي اضطرابات استقلابية ولادية يحصل فيها تراكم كميات كبيرة من مستقلبات غير طبيعية للغليكوجين في سيتوبلازما الخلايا . الخلل الاستقلابي الأساسي يعود لفقدان انزيم حال ، هذا يؤدي لتراكم مواد استقلابية غير قابلة للانحلال بوساطة ليزوزومات الخلية . تراكم هذه المواد يمكن أن يحصل في أغلب خلايا العضوية خاصة الخلايا البالغة . هذه الأمراض تقسم لعدة مجموعات حسب طبيعة المادة المتجمعة . في أغلب الحالات تصاب خلايا العضلة القلبية والعضلات الهيكلية والخلايا الكبدية وخلايا الأنابيب الكلوية . حسب نوع الإنزيم المصاب يمكن تفريق ٦ نماذج من أمراض الغليكوجين أهمها مرض فون جيرك Von Girke الذي يعود لعوز خميرة الغلوكوز ٦ – فوسفاتاز ، يتظاهر بضخامة الكبد والكليتين بسبب اكتظاظهما بالغليكوجين . تراكم الغليكوجين لايؤذي الخلايا في البداية عندما يكون بكميات قليلة . ولكن مع الزمن تزداد كمية الغليكوجين غير الطبيعي في الخلايا وتؤدي في نهاية المطاف إلى موتها .

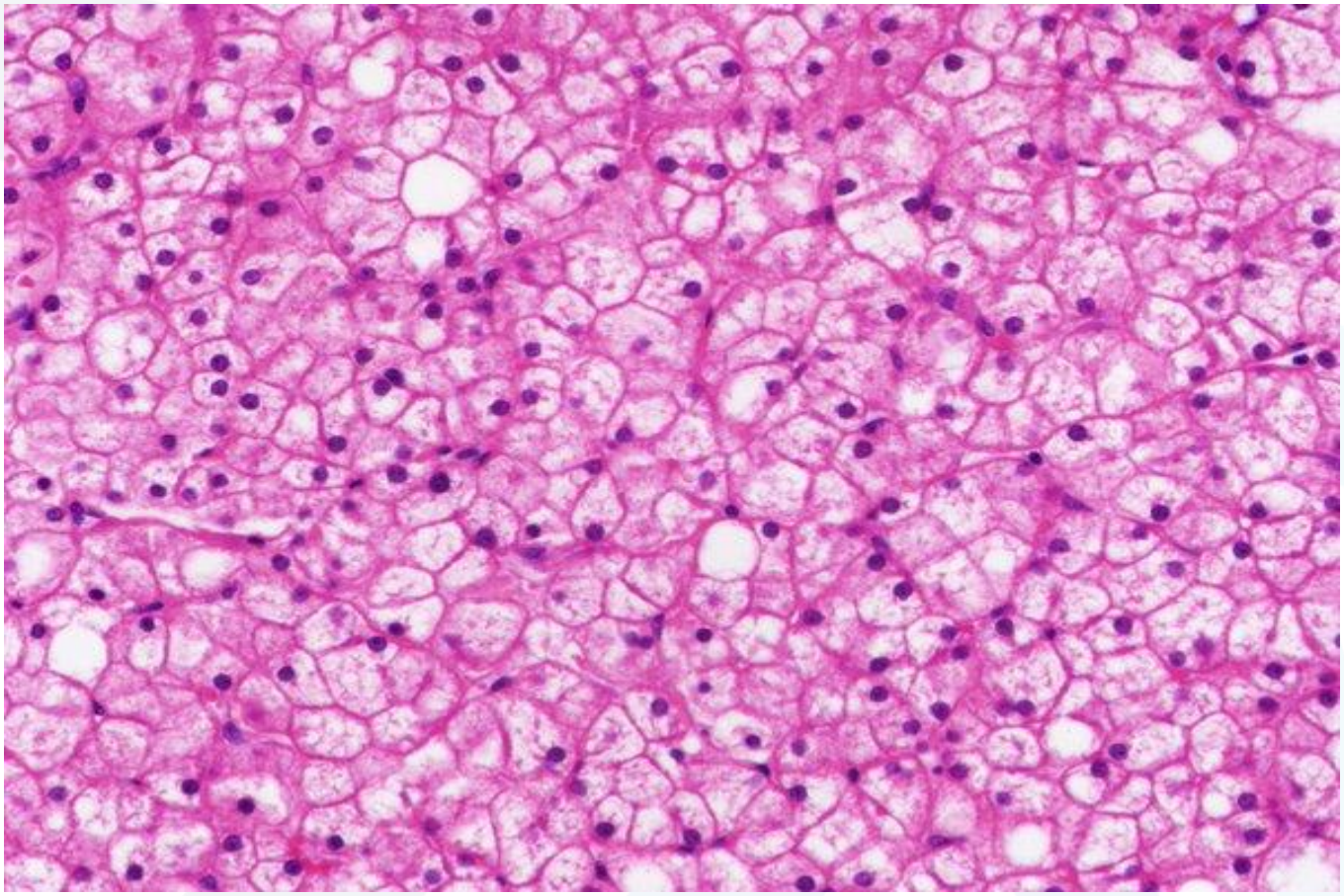
- مجهريا : يظهر الغليكوجين بشكل حبيبات صغيرة نيرة في سيتوبلازما الخلايا . عند زيادة كميته تصبح سيتوبلازما الخلايا نيرة واسعة والخلايا منتفخة .

تراكم الغليكوجين Glycogen Accumulation

- تراكم الغليكوجين في الخلايا في حالة خلل استقلاب السكريات / **مرض السكري** /
- تراكم الغليكوجين في الخلايا في أمراض الأكتظاظ بالغليكوجين أهمها مرض **فون جيرك** الناتج عن عوذ خميرة G6PHase
- أهم الأعضاء التي يتراكم فيها الغليكوجين / الكبد ، الطحال ، الكلية ، القلب، العضلات /
- يظهر الغليكوجين في سيتوبلازما الخلايا بشكل فجوات فارغة بسبب زوله اثناء تحضير المقاطع النسيجية



- ضخامة الكبد والطحال في مرض فون جيرك Von Gierk



- تراكم الغليكوجين في سيتوبلازما الخلايا الكبدية يظهر بشكل فجوات فارغة بيضاء اللون في السيتوبلازما

تراكم الليبيدات المعقدة والكربوهيدرات
Complex Lipid and Carbohydrate Accumulation

- **تعريف** وهي مجموعة أمراض وراثية تتميز بوجود عيب في الأنزيمات الخاصة باستقلاب الدسم ينجم عنه تراكم مستقلبات ليبيدية شاذة غير قابلة للانحلال ضمن خلايا أعضاء مختلفة .

- **مرض كوشر Gaucher Disease**

- يتميز بتراكم **الغلوكوسيريبروزيدات** بسبب عوز في أنزيم **غلوكوسيريبروزيداز** . الغلوكوسيريبروزيدات تنتج من التحطم الفيزيولوجي للكريات الحمر والكريات البيض ، الذي يتراكم في الدم بشكل جزيئات كبيرة تبتلع من قبل البالعات الموجودة في الكبد والطحال ونقي العظم .

- **مرض تاي ساك Tay–Sacks Disease**

- ناتج عن تراكم مادة **الغانغليوزيد** نتيجة وجود عيب وراثي في أنزيم **هيكزوأمينيداز A** . هذا المرض يصيب عادة الجملة العصبية المركزية بسبب غناها بمادة الغانغليوزيد الذي يتراكم في العصبونات والخلايا الدبقية وفي الأعصاب المحيطية .

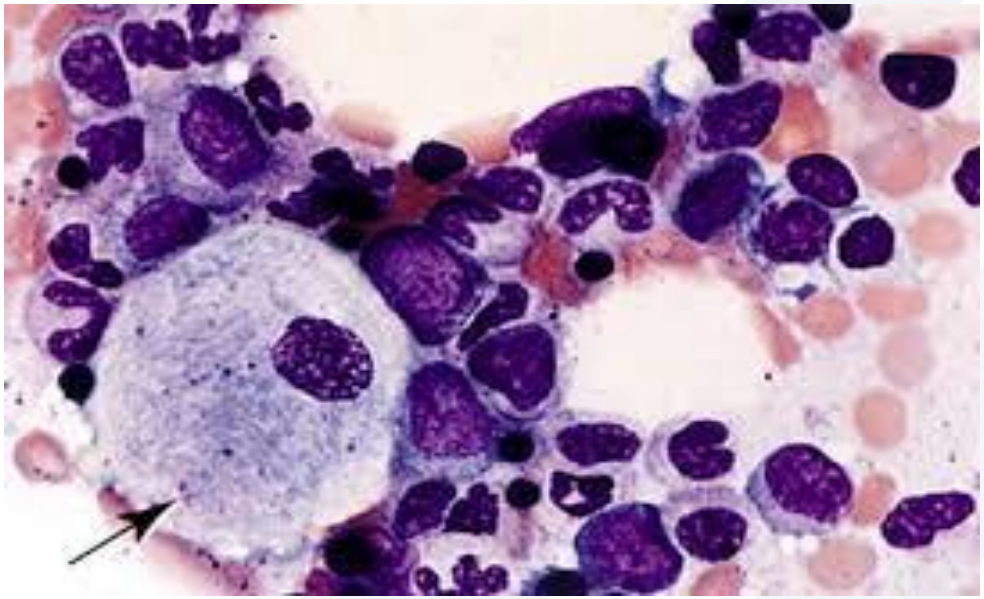
- **مرض نايمان بيك Niemann – Pick Disease**

- ناتج عن خلل وراثي في أنزيم **السفنغوميليناز** الضروري لتحطيم **السفنغوميلين** وهو مركب موجود في كل أغشية العضيات الخلوية . يتراكم السفنغوميلين في الخلايا البالعة التي تأخذ الشكل الرغوي Foam Cell . أكثر مايصاب الطحال ، الكبد ، نقي العظم ، العقد اللمفاوية ، الرئتان بسبب غنى هذه الأعضاء بالبالعات . يتظاهر سريريا بضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفاوية . يسبب الموت في سن الطفولة المبكرة .

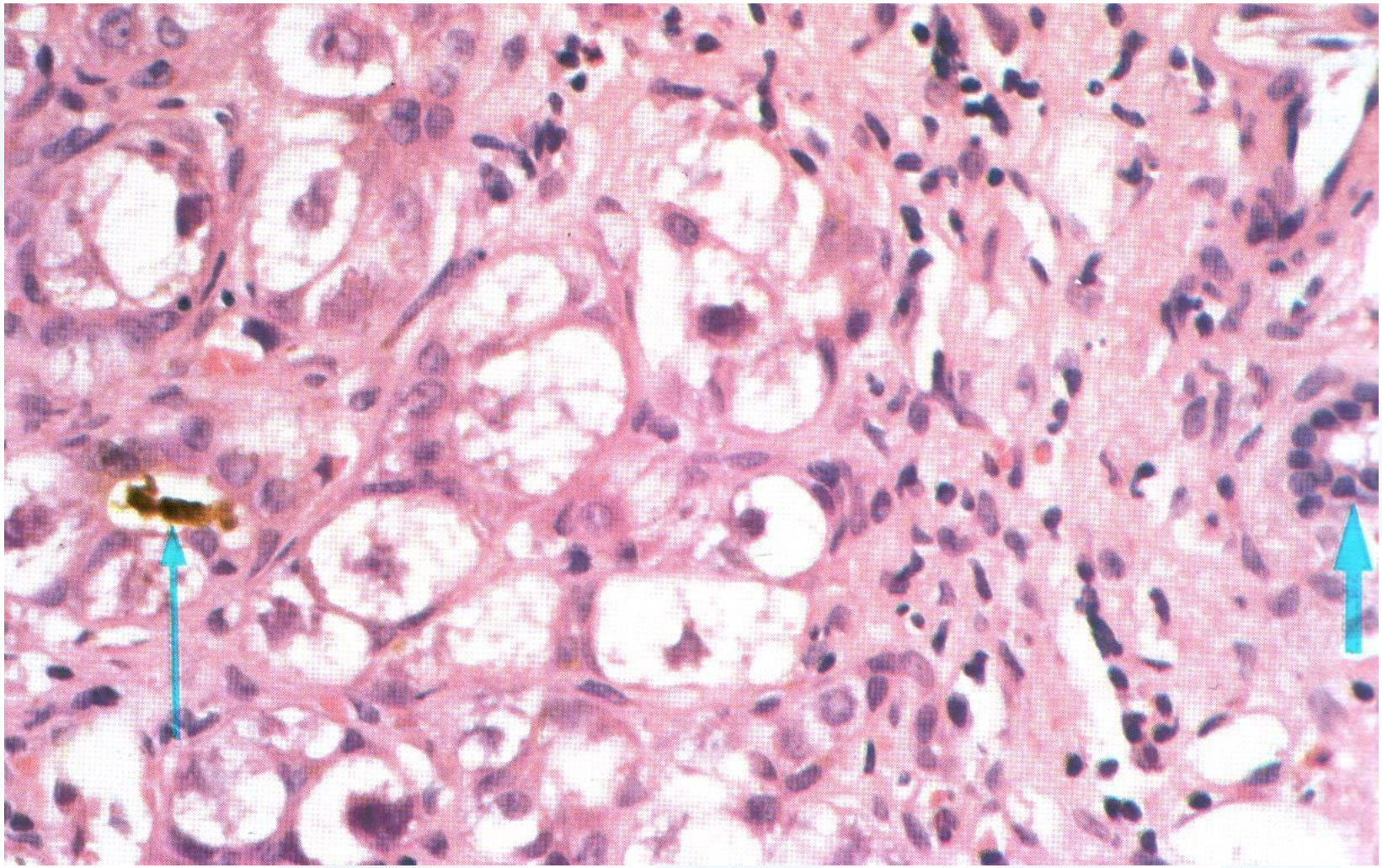
تراكم الليبيدات المعقدة والكاربوهيدرات

- مرض كوشر Gaucher Disease / تراكم الغلوغوسيريبروزيد /
- مرض تاي ساك Tay-Sacks Disease / تراكم الغانغليوزيد /
- مرض نايمان بيك Niemann Pick disease / تراكم السفنكوميلين /

- ضخامة كبد وطحال عند مريض كوشر



خلية كوشر في نقي العظم



- خلايا غوشرفي الكبد تكون السيتوبلازما مملوءة بمادة بلون فاتح

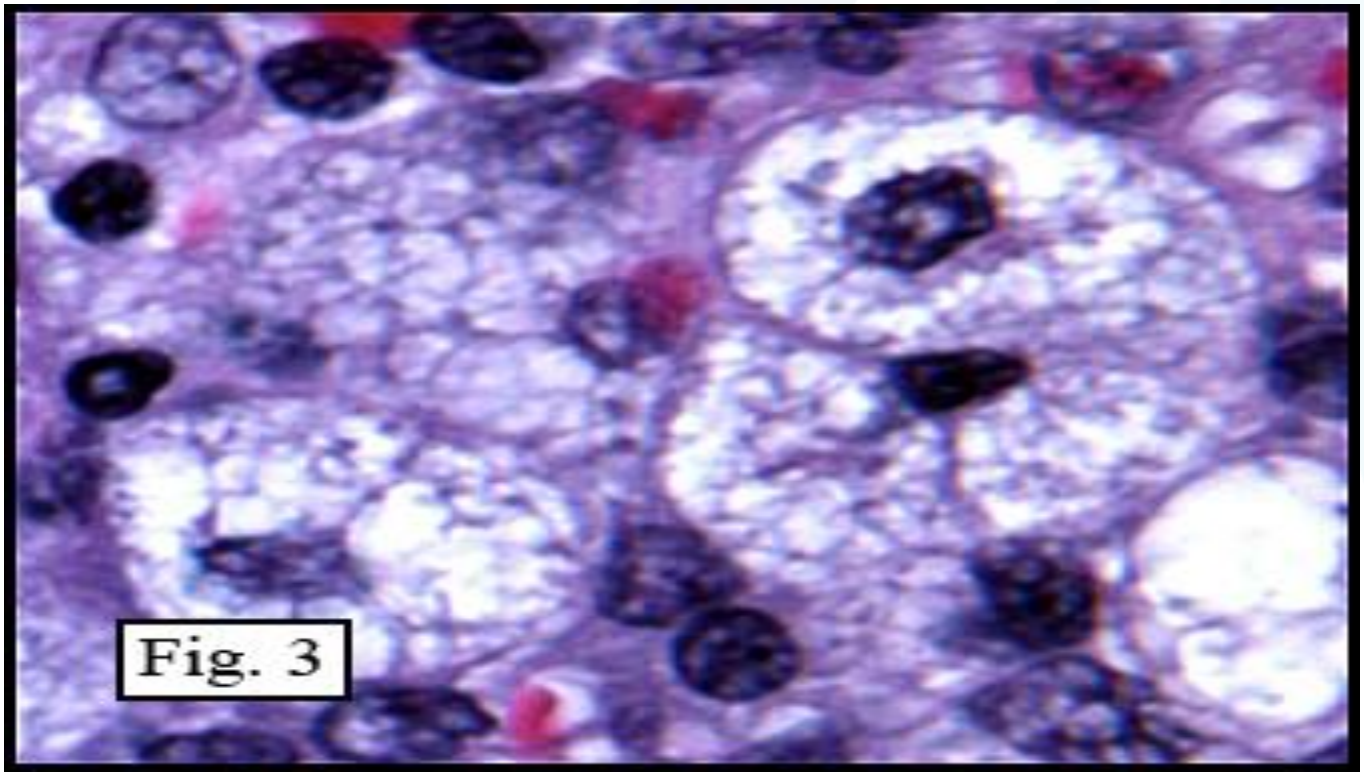
تراكم عديدات السكاكر المخاطية

Mucopolysaccharide Accumulatio

- هذه المجموعة من الأمراض الوراثية تتميز باضطرابات في تحطيم واستقلاب **عديدات السكاكر المخاطية** في أعضاء كثيرة . عديدات السكاكر المخاطية هي المادة الأساسية للنسيج الضام وهي تتركب في مصورات الليف . تشترك في استقلابها عدة أنزيمات ، غياب بعض هذه الأنزيمات يؤدي لتراكمها في الليزوزومات . معروفه عدة نماذج لهذا المرض تصنف من **I** حتى **VII** . الأكثر أهمية سريريا هو **تناذر Huler** . الذي يتظاهر بخلل في الجهاز العظمي خاصة الجزء الوجهي من الجمجمة . يتظاهر سريريا بملامح غليظة وتشوهات هيكلية . تتراكم عديدات السكاكر المخاطية في الخلايا البالعة للكبد والطحال وفي أورمات الليف وفي الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء للأوعية الدموية . الخلايا المصابة تكون متضخمة ذات سيتوبلازما نيرة . كذلك تصاب الجملة العصبية المركزية ، هذا يؤدي لتأخر التطور الروحي الحركي للطفل ، يحصل الموت غالبا بسبب اضطرابات قلبية بسبب تراكم عديدات السكاكر المخاطية في جدر الشرايين الإكليلية وفي الدسامات القلبية وحصول قصور في هذه الأعضاء .
-

تراكم عديدات السكاكر المخاطية في الخلايا

- عديدات السكاكر المخاطية هي المادة الأساسية للنسيج الضام تتكون في مصورات الليف
- تتراكم في الخلايا البالعة للكبد والطحال وفي مصورات الليف والخلايا البطانية للأوعية الدموية وفي الخلايا العضلية الملساء
- يحصل تراكم هذه المادة في مرض وراثي يسمى **تناذر Huler**



- مرض هيولر Huler Syndrom

تراكم الأصبغة Pigments Accumulation

- **تعريف :** الأصبغة هي مواد كيميائية ملونة تتراكم في الخلايا والأنسجة في ظروف مرضية مختلفة ، وهي ذات أهمية سريرية كبيرة لأنها تكشف حالات مرضية عديدة .
- **الأصبغة الخارجية المنشأ** / الكربون ، الرصاص ، الوشم /
- **الأصبغة الداخلية المنشأ :**
- ١ .الأصبغة المشتقه من الهيموغلوبين

  ـ الهيموسيدرين

  ـ البيليروبين

  ٢ .صباغ القتامين

  ٣ .صباغ الليبوفوشين

تراكم الأصبغة Pigments Accumulation

- الأصبغة هي مواد ملونة تتراكم ضمن الخلايا والأنسجة على شكل حبيبات وأحيانا بشكل منتشر . وهي عادة غير ضارة عندما تكون بكميات قليلة ولكن يمكن أن تخرب الخلايا عندما تزداد كميتها . ظهور الخلايا في الأنسجة له أهمية سريرية كبيرة لأنها تكشف حالات مرضية معينة . يمكن أن تكون الأصبغة من مصدر خارجي لاعلاقة لها باستقلاب الخلايا . أو تكون من مصدر داخلي تتشكل ضمن العضوية .

الأصبغة الخارجية المنشأ Exogenic Piglents

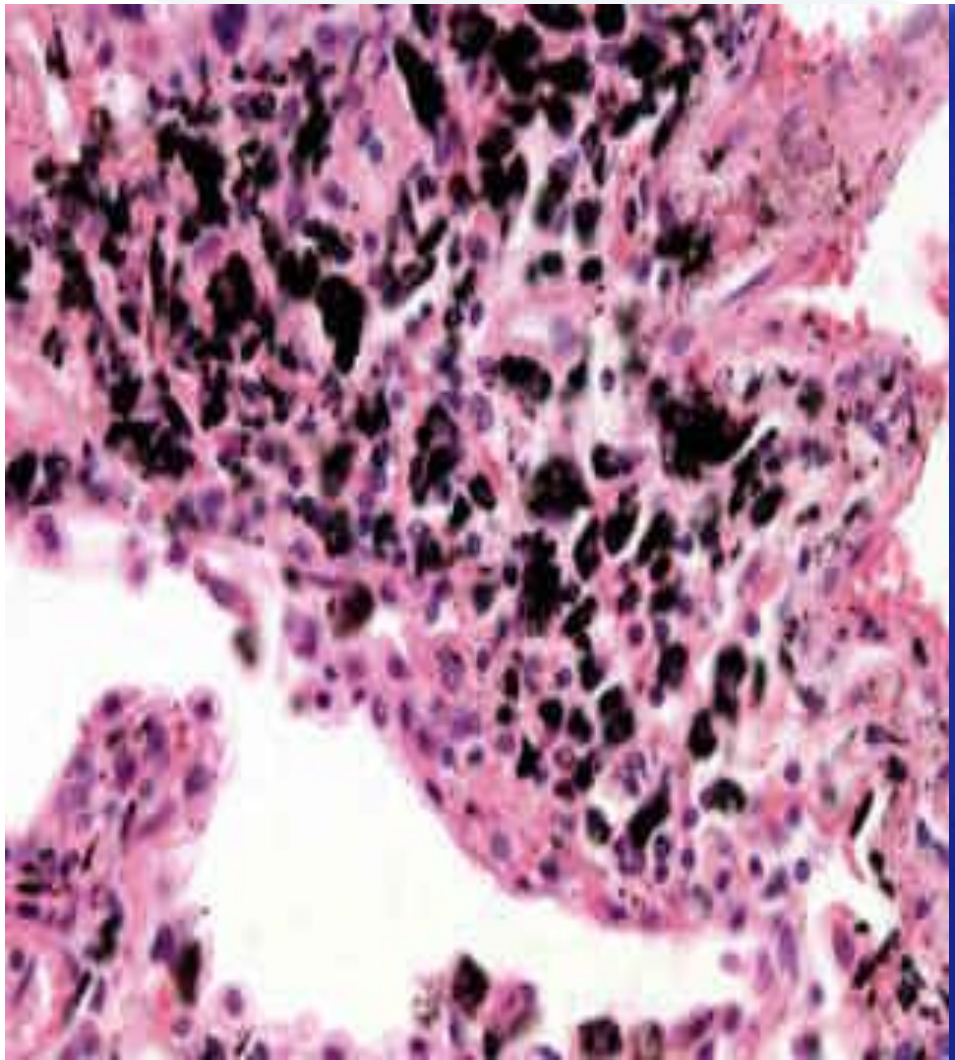
- وهي مركبات كيميائية غير عضوية ملونة ، تدخل الجسد عن طريق جهاز التنفس أو جهاز الهضم أو الجلد وتتراكم في البالعات النسيجية . تتوضع في الليزوزومات مرتبطة مع بروتين من صنع الخلية . من أهم الأصبغة الخارجية :

- الكربون المستنشق مع الهواء الملوث أو مع التدخين يدخل جهاز التنفس ويبتلع من قبل البالعات الرئوية ، ومع مرور السنين يتراكم بكميات زائدة في النسيج الرئوي ويظهر بشكل لطاخات أو حبيبات سوداء متوضعة ضمن البالعات النسيجية وضمن النسيج الخلالي ، تسمى هذه الحالة التغبر الرئوي Anthracosis .

- الصباغ الرصاصي : عند التسمم المزمن بالرصاص عند عمال المطابع والمهندسين وعمال الصناعات الكيميائية ، يتراكم الرصاص بشكل حبيبات في البالعات الموجودة في النسيج اللثوي ويؤدي لتلون اللثة باللون الأسود.

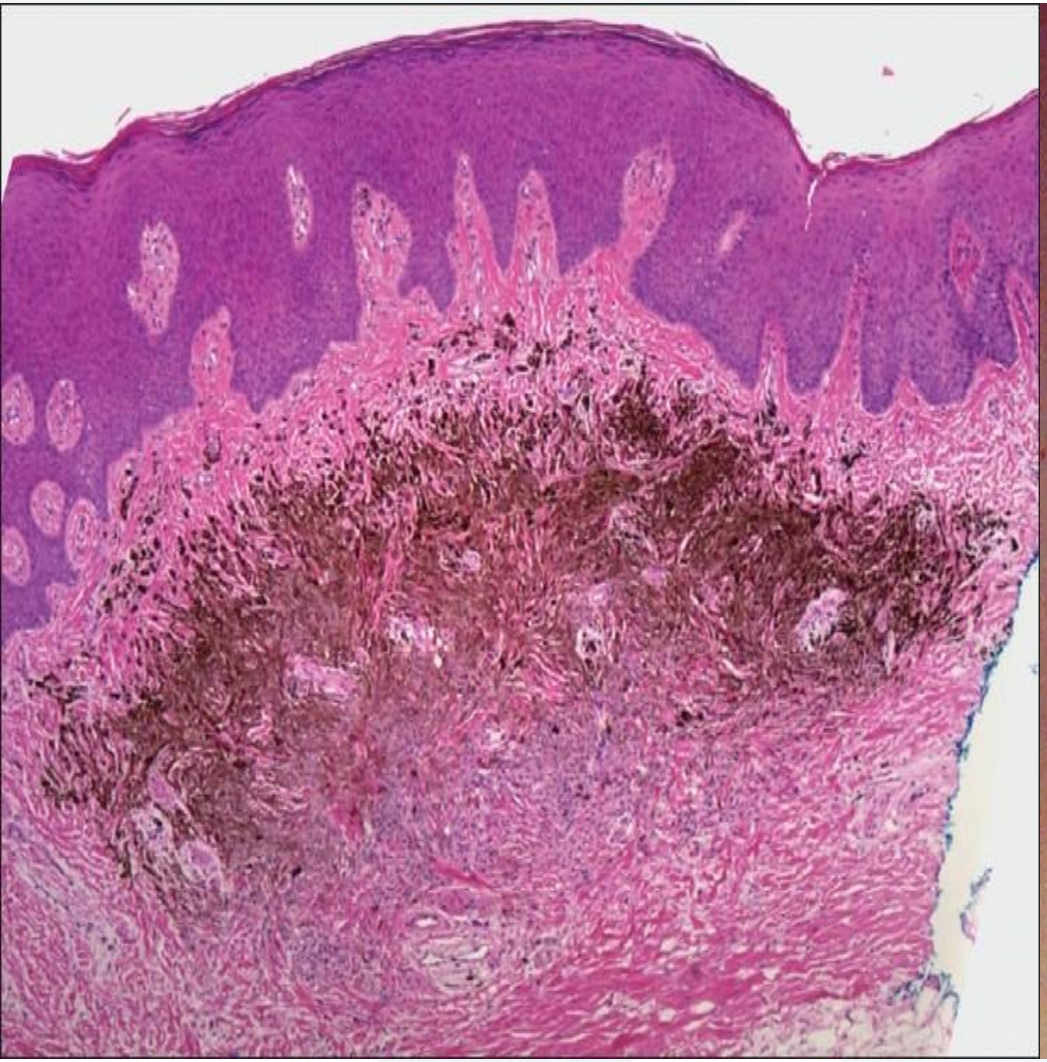
- الوشم Tattoo: وهو شكل من أشكال الأصبغة الخارجية المنشأ يتم إدخاله إلى الأدمة حيث يستقر في البالعات النسيجية .

التفحم الرئوي : تراكم ذرات الكربون في النسيج الرئوي.



الصباغ الرصاصي

الوشم. Tatto



الأصبغة الداخلية المنشأ Endogenic Pigments

- **الأصبغة المشتقة من الهيموغلوبين**

- الهيموغلوبين هو بروتين معقد جزيئه مكون من حلقة بورفيرينية رباعية تحتوي ذرة حديد في مركزها تسمى هيم Hem مرتبط مع بروتين مكون من زوجين من السلاسل الببتيدية ألفا وبيتا . عند التحلل الفيزيولوجي للكريات الحمر يتحرر منها الهيموغلوبين الذي يتعرض للتحطم ، تتحول الحلقة البورفيرينية إلى سلسلة تعطي البيليروبين ، ذرات الحديد تعطي الفيريتين وهو مركب يعاد استقلابه بشكل طبيعي أما إذا ازدادت كميته يترسب بشكل حبيبات تسمى الهيموسيدرين ، أما الجزيء البروتيني ينفصل ويعطي الغلوبين .

- **صباغ الهيموسيدرين Hemosiderin Pigment :**

- عندما تزداد كمية الفيريتين يتجمع ويشكل جزيئات من الهيموسيدرين . يشاهد الهيموسيدرين بالمجهر العادي بشكل حبيبات بلون ذهبي مخضر أو بني فاتح يتوضع في سيتوبلازما الخلايا والأنسجة وهو يظهر في كل الحالات التي يتم فيها ترسب كميات زائدة من الحديد في مختلف الخلايا والأنسجة .

- **التراكم الهيموسيدريني الموضع Local Hemociderin Accumulation :** التراكم الموضع للحديد يحصل في النزوف النسيجية ، الاحتشاءات النزفية ، الركودة الوريدية المزمنة . في حالة قصور القلب الأيمن يحصل ركودة وريدية رئوية تؤدي لحدوث نزوف مجهرية في البرانشيم الرئوي وبالتالي يحصل تراكم الهيموسيدرين في البالعات السنخية التي تطرح مع القشع وتسمى خلايا الاعتلال القلبي وهي لها قيمة تشخيصية عالية في قصور القلب الرئوي .

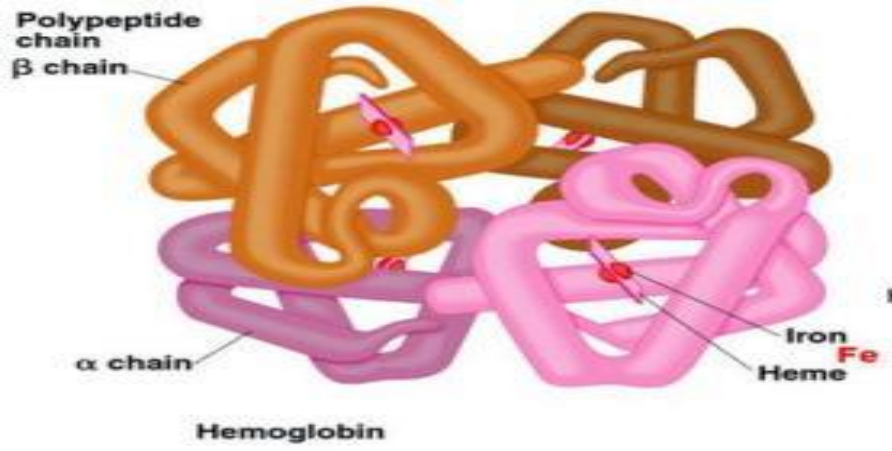
- **التراكم الهيموسيدريني المعمم (الداء الهيموسيدريني) :** وهو يحصل عند تحمل العضوية لكميات زائدة من الحديد الذي يتوضع بشكل حبيبات صباغية في أعضاء عديدة . الأسباب : تناول كميات زائدة من الحديد مع الطعام أو لهدف علاجي عن التحطم الزائد والمستمر للهيموغلوبين خاصة في حالات فقر الدم الانحلالي أو نقل الدم المتكرر . حسب كمية الفائض من الحديد يتراكم في الخلايا البالعة وفي الخلايا البرانشيمية للكبد والكلية والطحال والبنكرياس والغدد الصم وفي أعضاء أخرى كثيرة .

- **الداء الهيموسيدريني الوراثي :** يعود لخلل وراثي في استقلاب الحديد ، يتميز بزيادة امتصاص الحديد من الأمعاء وقد يكون الخلل في الخلايا البالعة التي لاتتمكن من حفظ الحديد . يرتفع حديد المصل بشكل دائم ويتراكم في مختلف الأنسجة والأعضاء خاصة الكبد والبنكرياس والعضلة القلبية والعضلات الهيكلية والكليتين . تراكم الحديد الزائد والمستمر في هذه الحالات يؤدي إلى تلف الخلايا وتشكل نسيج ليفي مكان الخلايا التالفة. كذلك يؤدي لقصور في وظائف الأعضاء المصابة .

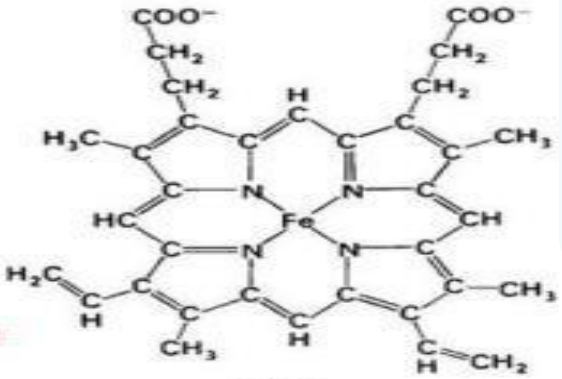
- الأعضاء المصابة تكون ذات لون بني صدئي . مجهريا تشاهد حبيبات بنية أو ذهبية تملأ الخلايا المصابة وتشاهد خلايا متنخرة ويحل محلها نسيج ليفي .

الأصبغة المشتقة من الهيموغلوبين Hemoglobine Pigments

- الهيموغلوبين ← غلوبين
  - غلوبين ← هيم ← بيليروبين
  - هيم ← ذرة حديد ← فيريتين ← هيموسيديرين



Hemoglobin



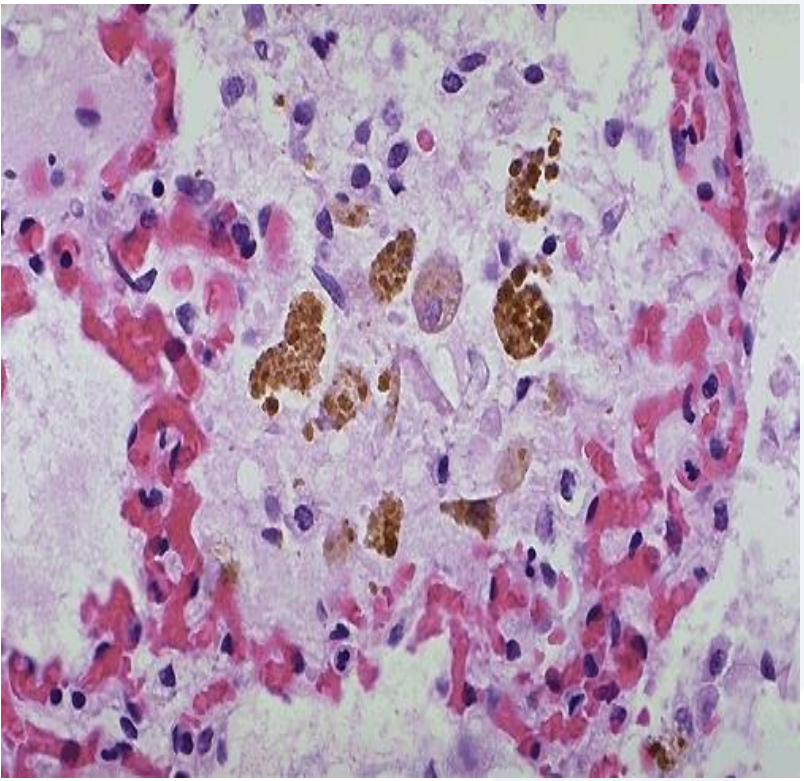
Heme
(Fe-protoporphyrin IX)

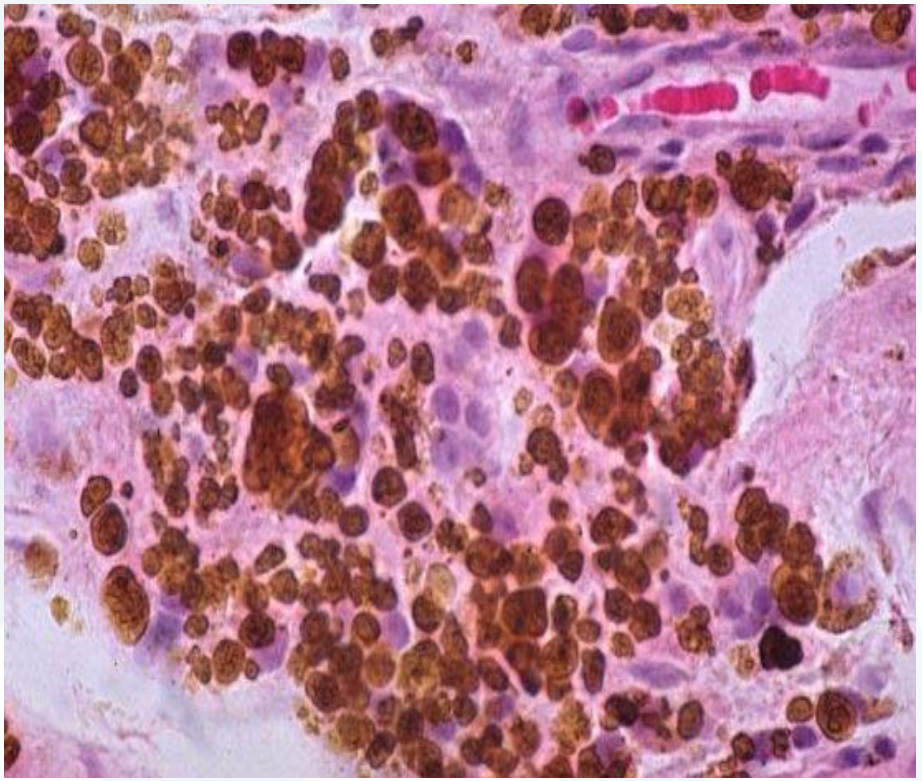
حالات تراكم الهيموسيدرين ضمن الخلايا

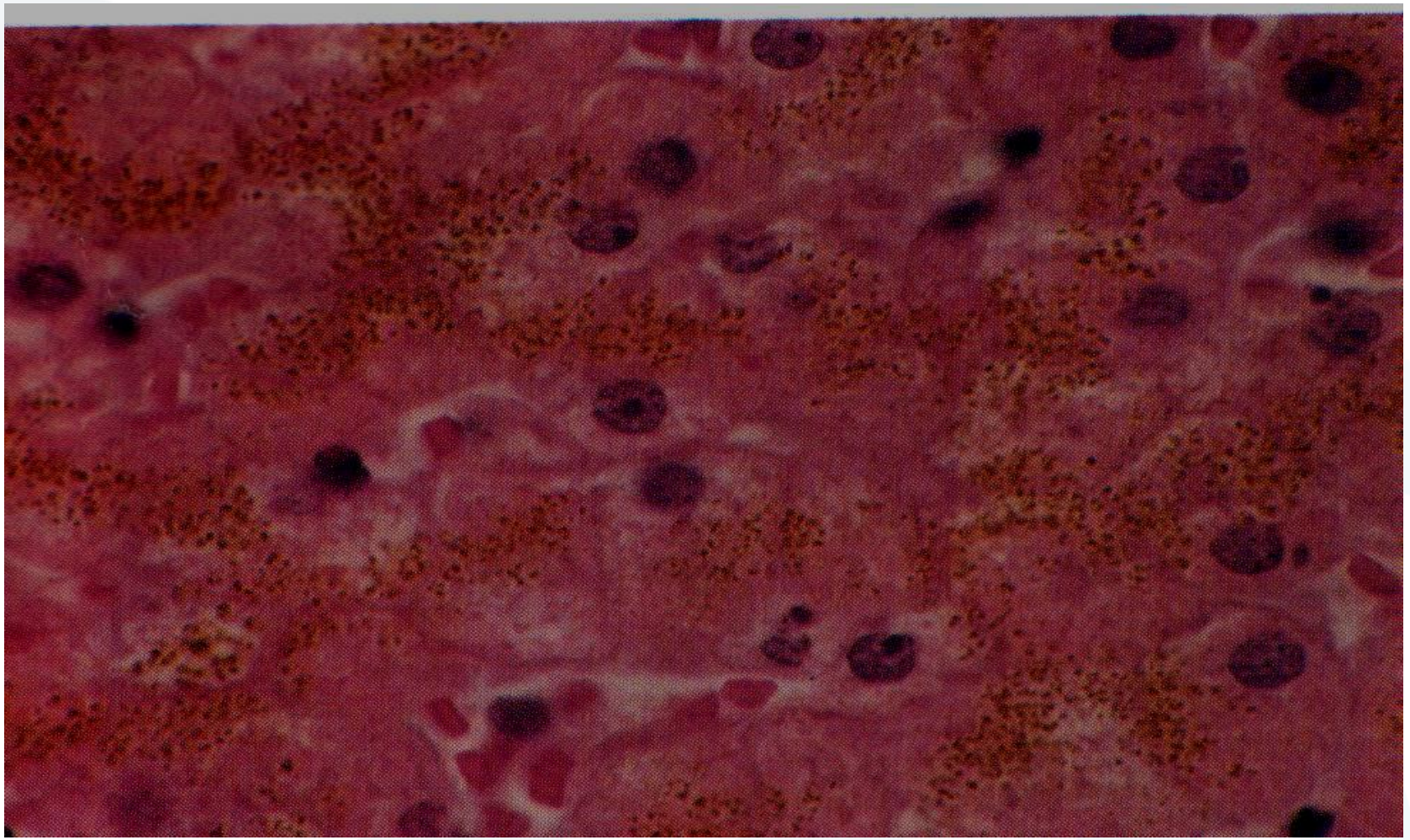
- التراكم الهيموسيدريني الموضع

الداء الهيموسيدريني الوراثي

التراكم الهيموسيدريني ضمن الخلايا







- حبيبات هيموسيدرين في سيتوبلازما الخلايا الكبدية

- **صباغ البيليروبين Bilirubin**

- ويسمى الصباغ الصفراوي وهو ناتج طبيعي لاستقلاب الهيموغلوبين ضمن الخلايا البالعة في الطحال وخلايا كوبفر في الكبد . ضمن البالعات يكون بحالة بيليروبين غير مرتبط أو غير مباشر Unconjugated ، تطرحه الخلايا البالعة في الدم هناك يرتبط مع البومين خاص /بروتين حامل/ . يصل إلى الخلايا الكبدية ، . في الخلية الكبدية يتم ربطه مع حمض الغلوغورونيل Glucuronile Acid وبالتالي يتشكل بروتين مرتبط أو مباشر Conjugated ، يطرح من الخلية الكبدية على هذا الشكل إلى الطرق الصفراوية ويصل إلى الأمعاء . بتأثير البكتريا في الدقاق النهائي وفي الأمعاء الغليظة يتحول إلى يوروبيلينوجين Urobilinogen، القسم الأكبر منه يمتص ويعود إلى الكبد عبر الأوعية البابية . جزء قليل منه يمر عبر تفاغرات الأوعية الباسورية إلى الدوران العام ويصل إلى الكليتين ويطرح مع البول ويعطيه اللون الأصفر المعروف . الجزء الذي لايمتص من الأمعاء يتحول إلى يوروبيللين Urobilin ثم إلى ستيركوبيلين Stercobilin الذي يطرح مع البراز ويعطيه لونه المعروف .

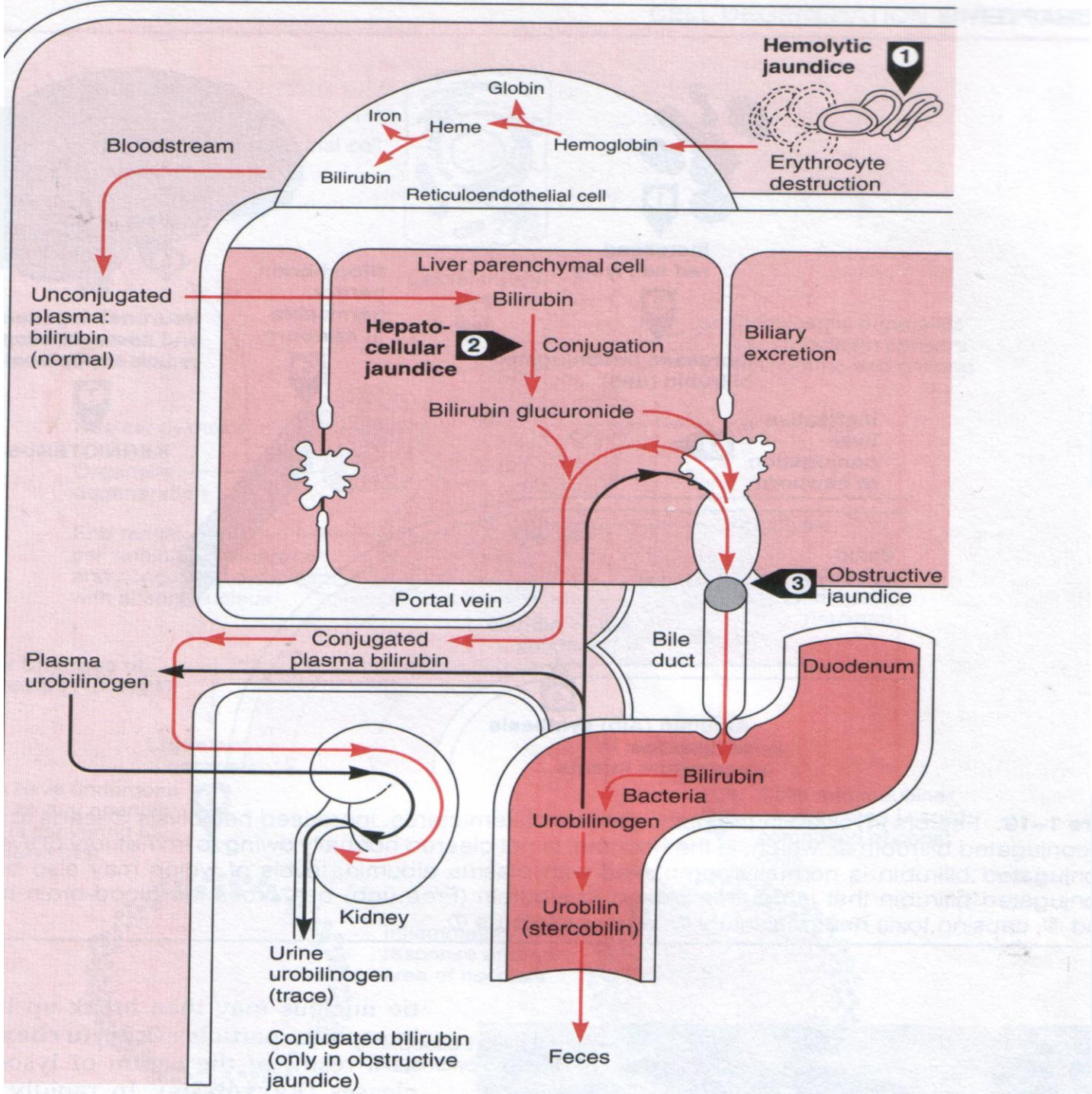
- مجهريا : أكثر مايشاهد الصباغ الصفراوي في الخلايا الكبدية بشكل حبيبات صغيرة صفراء مخضرة أو سوداء أحيانا ، ويتوضع في لمعة الأقنية الصفراوية بشكل اسطوانات صفراء ، كذلك يتراكم في الخلايا البالعة في الأدمة الجلدية وفي الكليتين على شكل حبيبات في هيولى الخلايا الأنبوبية وبشكل اسطوانات في لمعة الأنابيب . عند حديثي الولادة يمكن للبيليروبين أن يتراكم في الدماغ في حالة تسمى اليرقان النووي .

- يمكن تفريق الحالات التالية من اليرقانات حسب آلية زيادة كمية البيليروبين :

- **اليرقان الانحلالي Hemolytic Jaundice** : ناتج عن زيادة كمية البيليروبين غير المرتبط بالدم بسبب تحطم كمية كبيرة من الكريات الحمر الناتج عن حالات انحلال الدم المختلفة ، هنا ترتفع كمية البيليروبين غير المرتبط بالدم ، ويزداد البيليروبين في البراز ، ويزداد اليوروبيلينوجين في البول .

- **اليرقان الانسدادي Obstructive Jaundice:** يعود لعائق في طريق تحرير البيليروبين المرتبط من الكبد إلى الأمعاء بسبب وجود عائق في الطرق الصفراوية (ركودة صفراوية) الانسداد يمكن أن يكون خارج كبدي (حصاة مرارية ، أورام الطرق الصفراوية) ، أو يكون داخل كبدي (التهاب الطرق الصفراوية). اليرقان الانسدادي يتظاهر بارتفاع مستوى البيليروبين المرتبط بالدم ونقصان كمية الستيركوبيلين في البراز الذي يكون فاتح اللون وغياب اليوروبيلينوجين من البول ووجود البيليروبين والأملاح الصفراوية في البول .

- **يرقان الخلية الكبدية Hepatocellular Jaundice** : يحصل عند تخرب الخلية الكبدية (التهاب الكبد الفيروسي الحاد ، تشمع الكبد ، الأذيات الدوائية أو سمية) . ينتج عن تخرب الخلية الكبدية تعطل عملية ربط البيليروبين بحمض الغلوغورونيل وتعطل عملية طرح البيليروبين من الخلايا الكبدية إلى الأمعاء . وبالتالي ترتفع قيمة البيليروبين غير المرتبط في الدم وتنقص كمية الستيركوبيللين في البراز .



مخطط استقلاب البيليروبين

اليرقان Jundice

- **اليرقان النحلالي** : يرتفع البيليروبين غير المرتبط

  يزداد الستركوبيللين في البراز

  يزداد اليوروبيلينوجين في البول

- **اليرقان الأنسدادي** : يرتفع البيليروبين المرتبط في الدم

  ينقص الستيركوبيلين في البراز

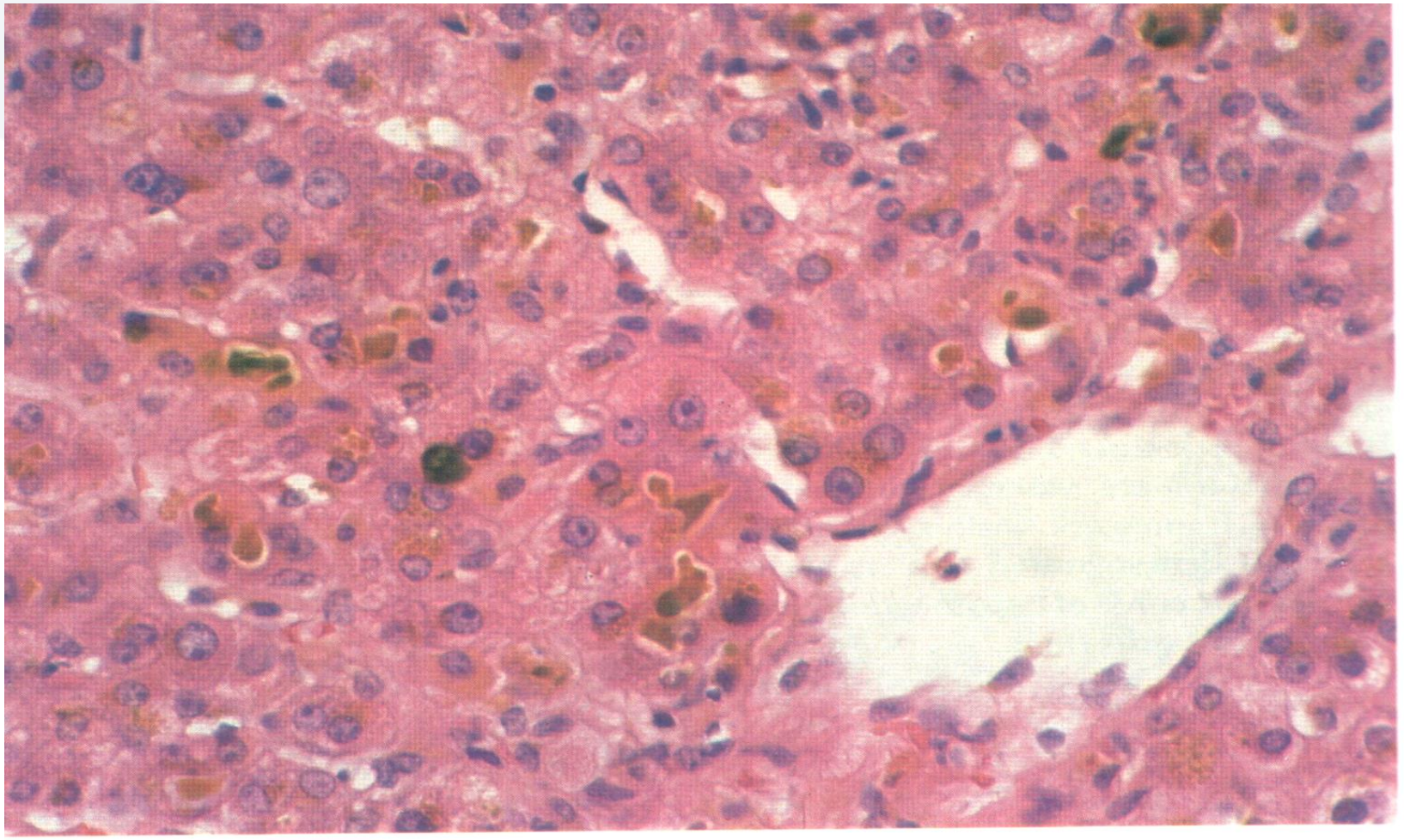
  ينقص اليوروبيلينوجين في البول

  وجود البيليروبين والأملاح الصفراوية في البول

- **يرقان الخلية الكبدية**: يرتفع البيليروبين غيرالمرتبط في الدم

  ينقص الستيركوبيلين في البراز

المظهر السريري لليرقان



- توضع صباغ البيليروبين ضمن الخلايا الكبدية

تراكم صباغ الميلانين ضمن الخلايا

- يزداد تصنيع الميلانين في الخلايا الميلانينية في الحالات التالية: الوحمات ، السرطان القتاميني ، في قصور قشر الكظر، التعرض الزائد للشمس
- وينقص في البهاق والنصوع

الأصبغة غير الهيموسيدرينية

- **صباغ القتامين Melanin Pigment**

- الميلانين صباغ بني مسود يصنع في الخلايا القتامينية التي تتواجد في الجلد ، الأجربة الشعرية ، شبكية العين ، السحايا ، لب الكظر ، النويات السوداء في الدماغ . يصنع الميلانين عن طريق أكسدة التيروزين بوساطة أنزيم التيروزيناز إلى دي هيدروكسي فينيل آلانين(DOPA) . يتجمع الدوبا ويحفظ ضمن عضيات صغيرة محاطة بغشاء ، تسمى الجسيمات الميلانينية Melanosomes . تصنيع الميلانين يحرض بوساطة الأشعة فوق البنفسجية . عند الإنسان يضبط تصنيع الميلانين من قبل الكظر والنخامى . الستيروئيدات القشرية تثبط تصنيع الميلانين ، الحاثة النخامية الكظرية ACTH تحرض تصنيعه ، لذلك الحالات المرضية المقترنة بزيادة افراز ACTHمن النخامى كما في داء أديسون تترافق مع فرط تصبغ جلدي . كذلك الميلانين يتشكل بكميات كبيرة في بعض حالات عسر التصنع والأورام / الوحمات الصباغية ، الميلانوما الخبيثة / . وفي بعض الحالات المرضية يحصل قصور معمم في تصنيع الميلانين ، تسمى هذه الحالة النصوع Albinism أو يكون القصور موضعاً كما في مرض البهاق Vilitico .

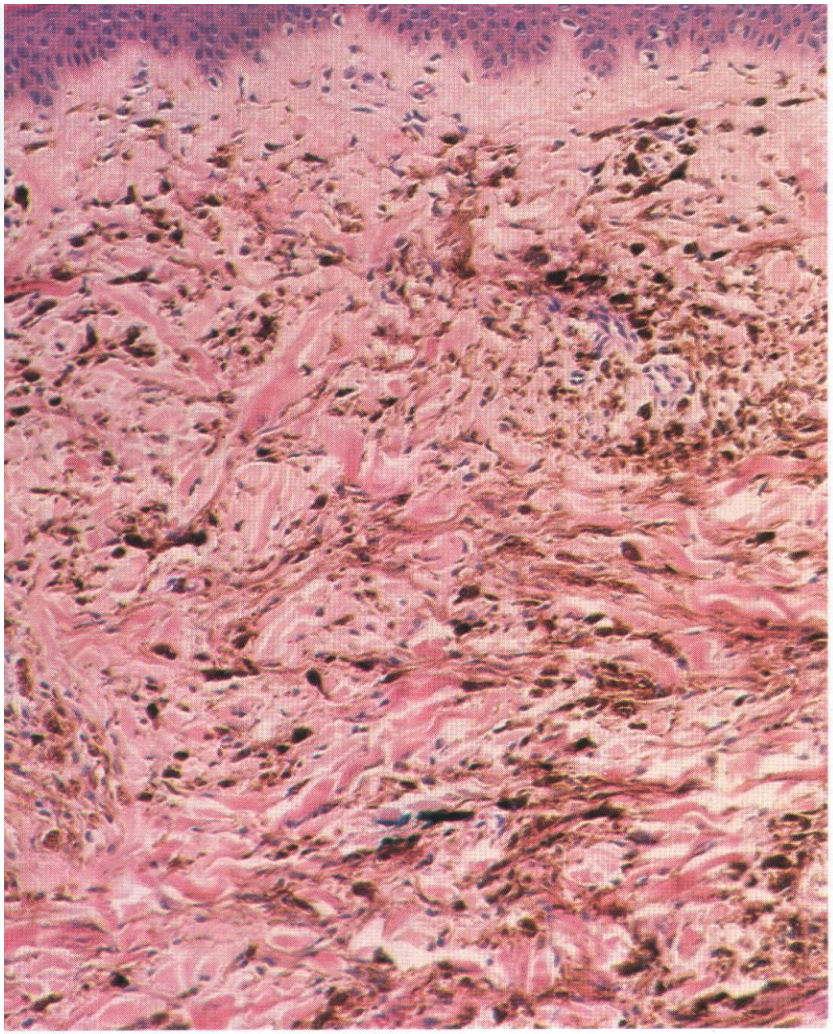
- **صباغ الليبوفوشين Lipofusin :**

- الليبوفوشين صباغ بني مصفر مكون من بروتين وليبيدات صعبة الانحلال بالماء أهمها الليبوفوشين . مجهريا يبدو بشكل حبيبات بنية مصفرة غالبا يشاهد في الخلايا الكبدية وخلايا العضلة القلبية . وهي عبارة عن جسيمات حالة ناتجة عن البلعمة الذاتية لأجزاء خلوية ذاتية . هذا الصباغ يزداد في الخلايا مع تقدم العمر ولذلك يسمى صباغ (الكبر) . الأعضاء المصابة به تكون بنية اللون وضامرة ، تسمى الحالة الضمور البني Brown Atrophy .

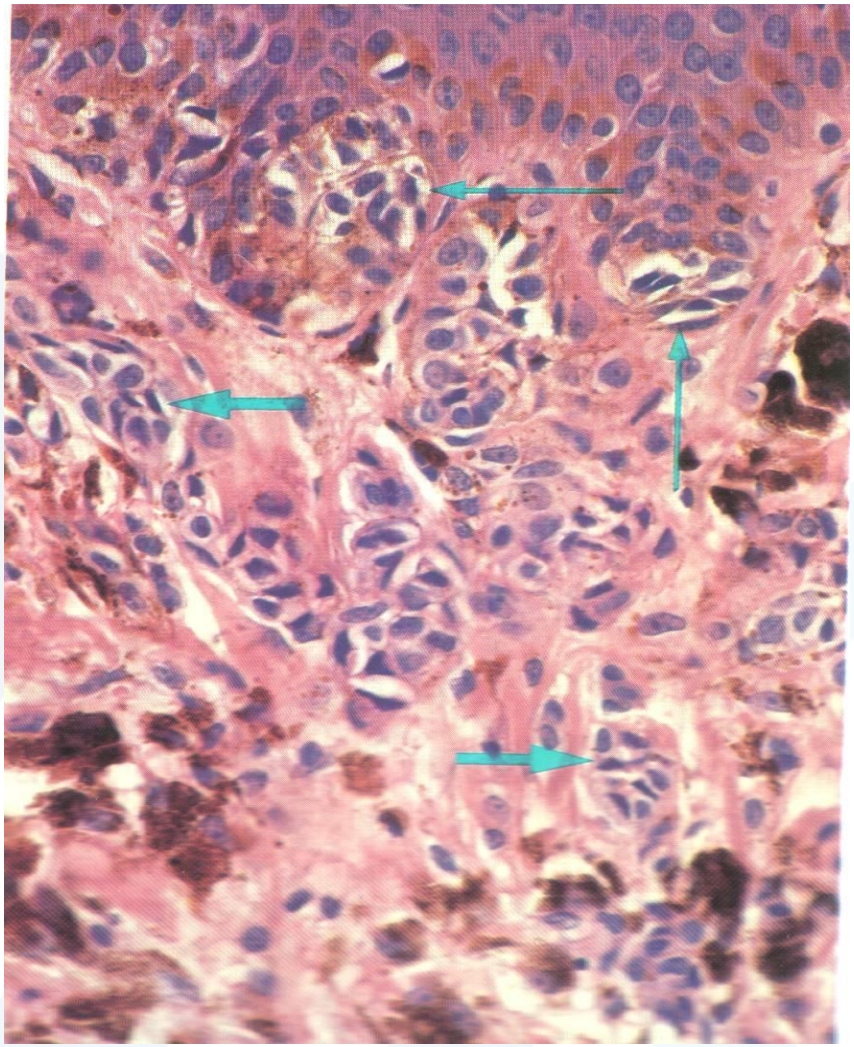
تراكم صباغ الميلانين ضمن الخلايا

- وحمة صباغية

سرطان قتاميني (ميلانوما)

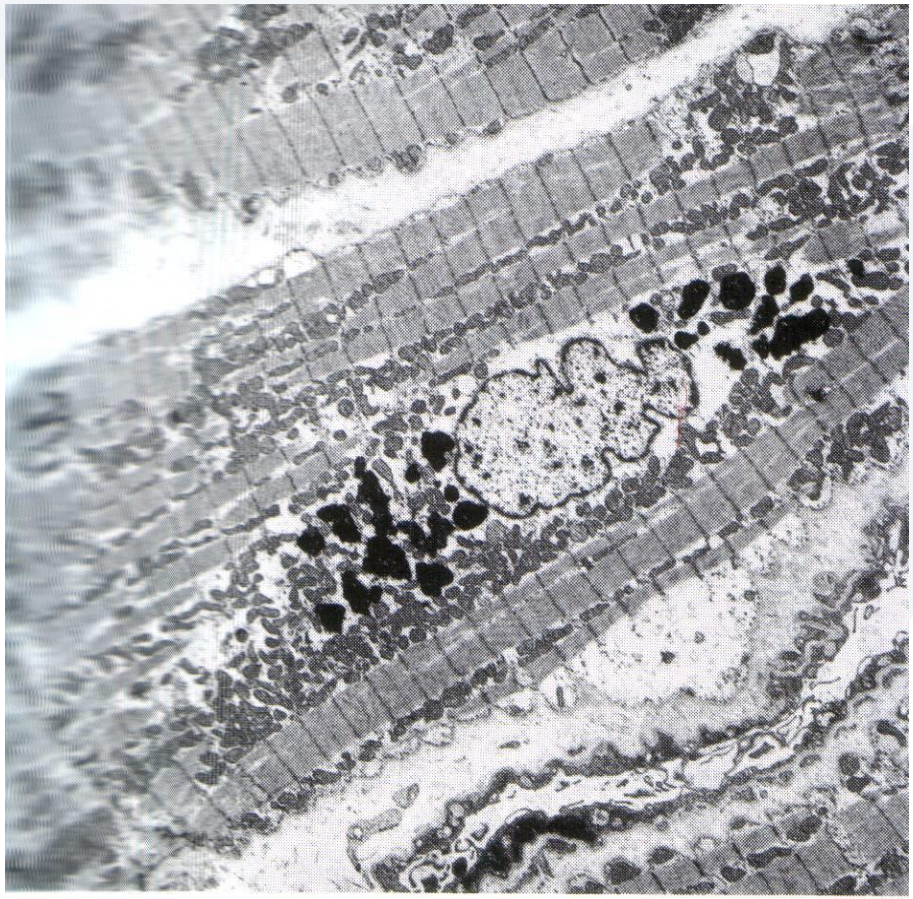


وحمة صباغية



- سرطان قتاميني

صباغ الليبوفوشين



- توضع صباغ الليبوفوسين في ألياف العضلة القلبية