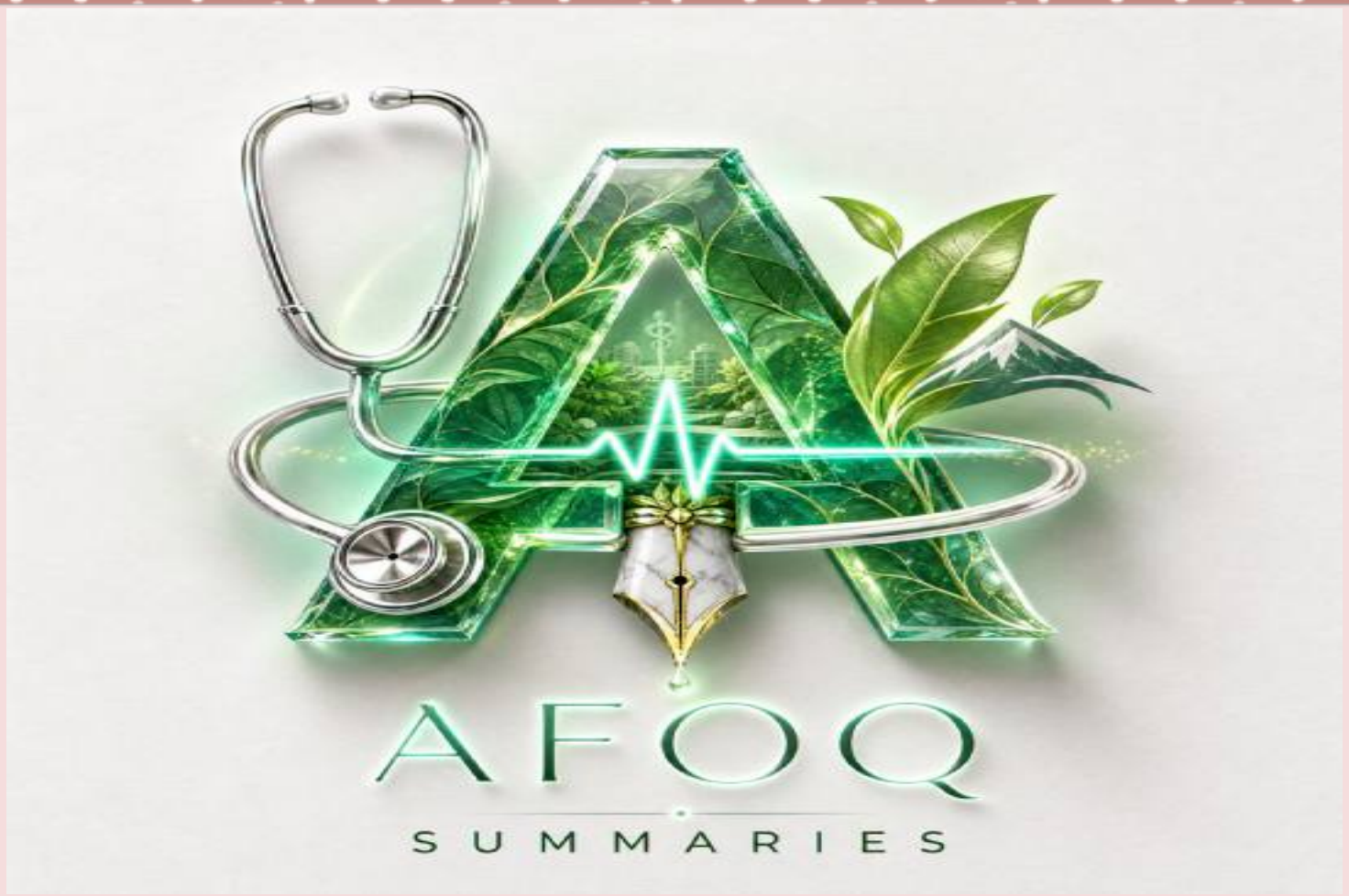
جامعة الأزهر - غزة
AL-AZHAR UNIVERSITY - GAZA
1412-1991 - ١٤١٢-١٩٩١
حركة الشبيبة الفتحاوية
جامعة
الأزهر
Fateh Youth Movement

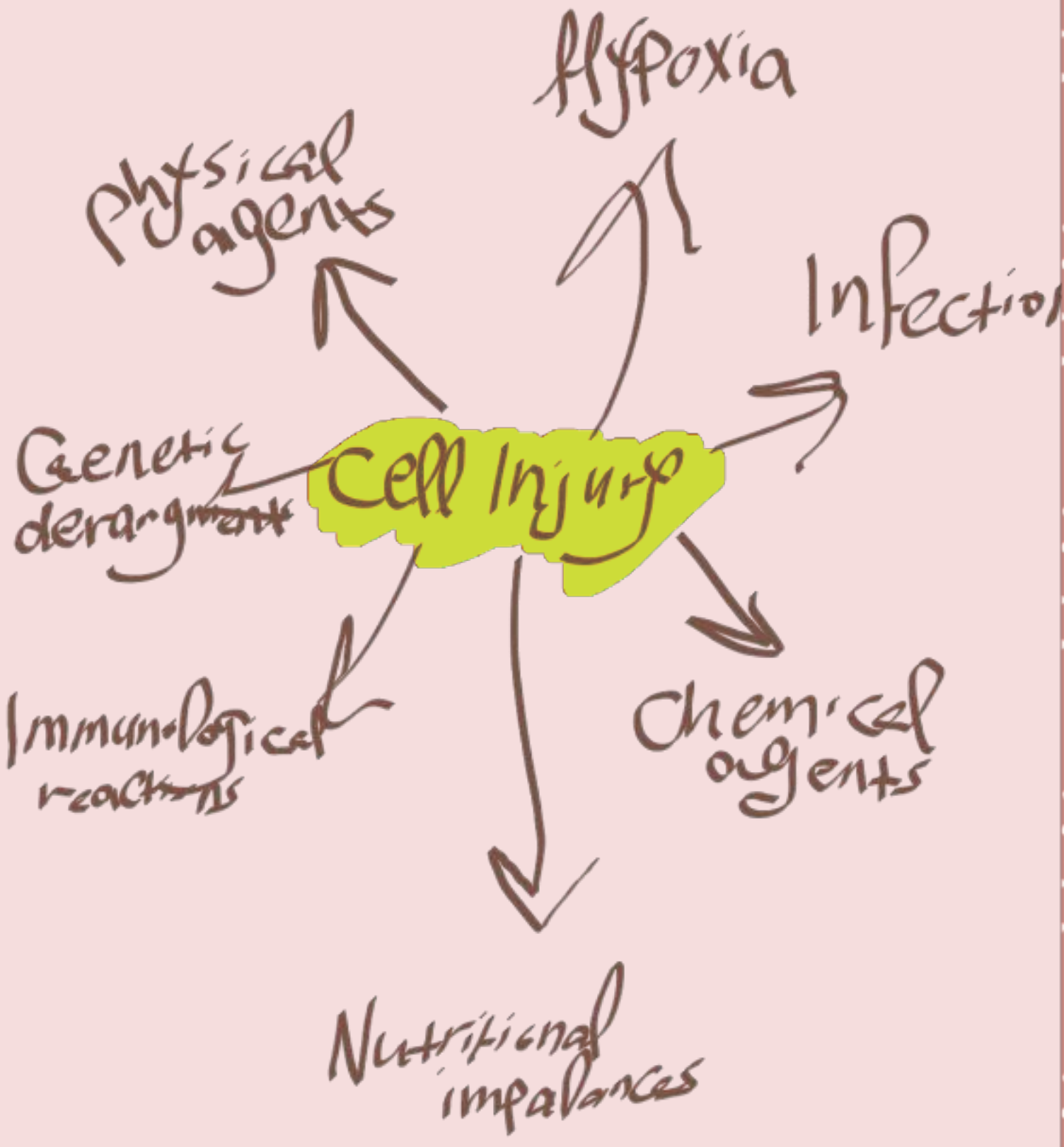


Lecture (2) : Cell Injury

REVERSIBLE AND IRREVERSIBLE CELL INJURY

CAUSES OF CELL INJURY:

- Infection: viruses, rickettsiae, bacteria and their toxins, fungi and parasites
- Hypoxia(decease of oxygen supply) due to:
  - Ischemia: reduction or loss of blood supply as in cases of arterial thrombosis.
  - Inadequate oxygenation e.g. in cases of cardio-respiratory failure.
  - Loss of oxygen carrying capacity of the blood as in cases of anemia.
- Physical agents including trauma, heat, cold, radiation and electric shock.
- Chemical agents as acids, alkalies, alcohol, some metals & pigments &some drugs.
- Immunologic reactions (hypersensitivity).
- Nutritional imbalances.
- Genetic derangements.



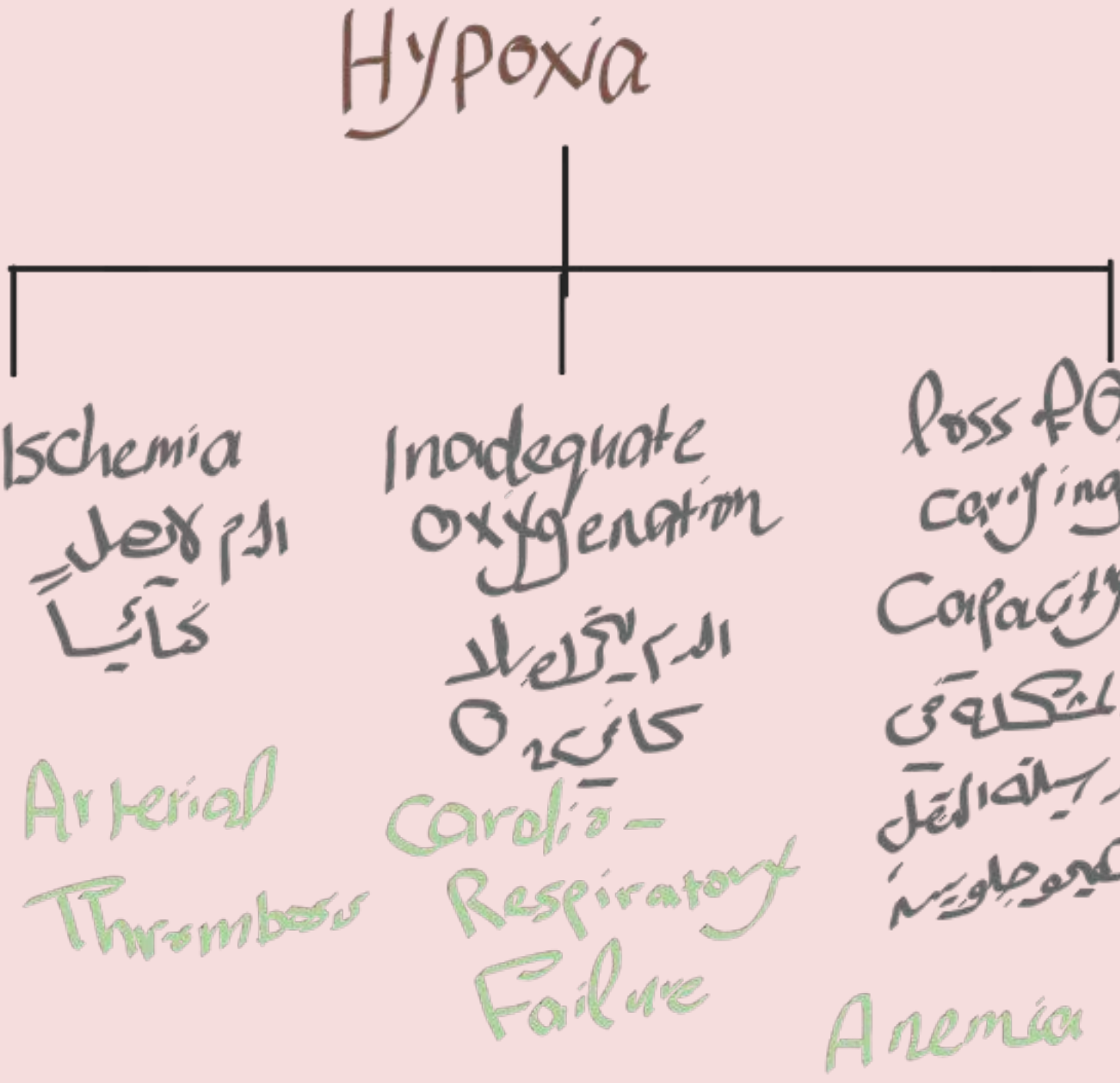
1) Infection. (العدوى)

- **الفكرة:** الكائنات الحية الدقيقة لا تأتي للخلية لتعيش بسلام، بل تهاجمها بطريقتها الخاصة.
- **الأمثلة:**
  - **Viruses & Rickettsia:** فيروسات تعتمد كليًا على مصنع الخلية (Ribosomes) لتتضاعف وتقتلها من الداخل.
  - **Bacteria & their toxins:** البكتيريا قد تفرز سمومًا (Toxins) تدمر جدار الخلية أو تعطل إنزيماتها الحيوية عن بعد.
  - **Fungi & Parasites:** الفطريات والطفيليات التي تستهلك موارد الخلية وتفرز فضلات ضارة.

" Even the smallest cells fight to survive.. Let that remind you why you started , You deserve ....! "

2) Hypoxia (نقص الأكسجين - الأهم إكلينيكي):

- **الربط المفتاحي:** الأكسجين هو الوقود الأساسي لصنع الطاقة (ATP). إذا انخفض الأكسجين، تتوقف مصانع الطاقة في الخلية (Mitochondria)، وتبدأ كارثة الموت الخلوي.



- 3) Physical agents (العوامل الفيزيائية)

الفكرة: صدمات ميكانيكية أو تغيرات فيزيائية بيئية قاسية تصيب بنية الخلية مباشرة.

- **الأمثلة:** Trauma (الحوادث والكسور)، Heat (الحروق التي تذيب الغشاء الخلوي وتفسد البروتينات)، Cold (الصقيع الذي يجمد السوائل داخل الخلية ويفجرها)، Radiation (الإشعاعات التي تحطم الحمض النووي DNA)، Electric shock (الصدمات الكهربائية التي تعيق التوصيل الأيوني)

4) Chemical agents & Drugs(العوامل الكيم والأدوية)

- **الفكرة :** أي مادة كيميائية بتراكيز معينة تصبح سامة وتدمر الكيمياء الحيوية للخلية (Cytotoxic). ومن هذه المواد (حموض وقواعد قوية ، كحول وبعض المعادن الثقيلة)

  - بعض الأدوية (Drugs) إذا أُخذت بجرعات عالية أو سببت تفاعلات سمية كبدية أو كلوية

5) Immunologic Reactions (الاستجابات المناعية)

- **الفكرة:** الجهاز المناعي وظيفته حمايتنا، لكن أحيانًا يجن ويهاجم خلايا الجسم نفسه عن طريق الخطأ (Autoimmunity) أو يحدث تفاعل مبالغ فيه (Hypersensitivity / الحساسية المفرطة)، مما يؤدي لتخريب الخلايا السليمة.

6) Nutritional Impalances (اختلالات غذائية)

- **الفكرة:** خلل في "الوقود" الغذائي العام، سواء بالزيادة أو النقصان.

7) Genetic Derangements (اختلالات جينية)

- **الفكرة:** الخلل موجود في "الكتيب الرئيسي للتعليمات" (DNA) منذ البداية.
- **الأمثلة:** طفرات جينية تؤدي لإنتاج بروتينات غير مشوهة وغير معملية، أو نقص إنزيمات أساسية لا تستطيع الخلية العيش بدونها

MECHANISM OF CELL INJURY:

- Four cellular systems are particularly vulnerable to cell injury:
  1. Cell membranes.
  2. Aerobic respiration and production of ATP.
  3. synthesis of enzymes and structural proteins.
  4. The genetic apparatus
- **The main abnormalities occurring after cell injury are:**
  1. ATP depletion (mainly in cases of hypoxia e.g. due to ischemia).
  2. Altered cell membrane permeability (due to reduced energy production).

3. Increase of intracellular calcium due to influx of calcium ions from extracellular spaces across damaged cell membrane, increase of intracellular calcium activates:
   a) phospholipases that degrade membrane phospholipids,
   b) ATP-ase (cause ATP depletion)
   c) Endonucleases (cause DNA injury) &
   d) Proteases that break cellular proteins.
4. development of intracellular toxic compounds as H202.

عندما تتعرض الخلية لأي إصابة أو ضغط قاسي، فإن الضرر لا يحدث عشوائيًا، بل إن هناك **أربعة أنظمة خلوية أساسية** تعتبر هي "**نقطة الضعف**" الأولى في الخلية وأكثر عرضة للتدمير، وهي:

١ الأغشية الخلوية (Cell membranes): سور الخلية وحارسها.
٢ مصانع الطاقة (Aerobic respiration and production of ATP): المولدات المسؤولة عن توفير الوقود.
٣ عمال البناء (Synthesis of enzymes and structural proteins): المسؤولون عن تصنيع البروتينات الحيوية.
٤ مركز القيادة (The genetic apparatus): المادة الوراثية (DNA).

كيف تتطور الكارثة داخل الخلية خطوة بخطوة؟ (The Main Abnormalities)

بسبب استهداف تلك الأنظمة الحساسة، تحدث سلسلة من التشوهات الكبرى المتتالية داخل الخلية المصابة:

1 . نقص إنتاج الطاقة (ATP Depletion)

- **الفكرة ببساطة:** عندما يتعرض الجسم أو النسيج لمشكلة تؤدي إلى **نقص الأكسجين (Hypoxia)** (مثل انقطاع الدم أو توقف التروية)، تتوقف مصانع الطاقة في الخلية **(الميتوكوندريا)** عن العمل تمامًا.
- غياب الأكسجين يعني انقطاع "الكهرباء" وتوقف إنتاج الـ ATP اللازم لتشغيل العمليات الحيوية ومضخات الأيونات.

2. خلل في نفاذية غشاء الخلية (Altered Cell Membrane Permeability)

- **الفكرة ببساطة:** بما أن طاقة الـ ATP قد نفدت، تفشل مضخات الأيونات في الحفاظ على استقرار الغشاء الخلوي.
- نتيجة لذلك، تفقد الخلية السيطرة على بواباتها، وتتغير نفاذية الغشاء تمامًا، ممهدًا الطريق لانهيار وتورم الخلية.

3. ارتفاع الكالسيوم الداخلي وتفعيل الإنزيمات المدمرة (Increase of Intracellular Calcium)

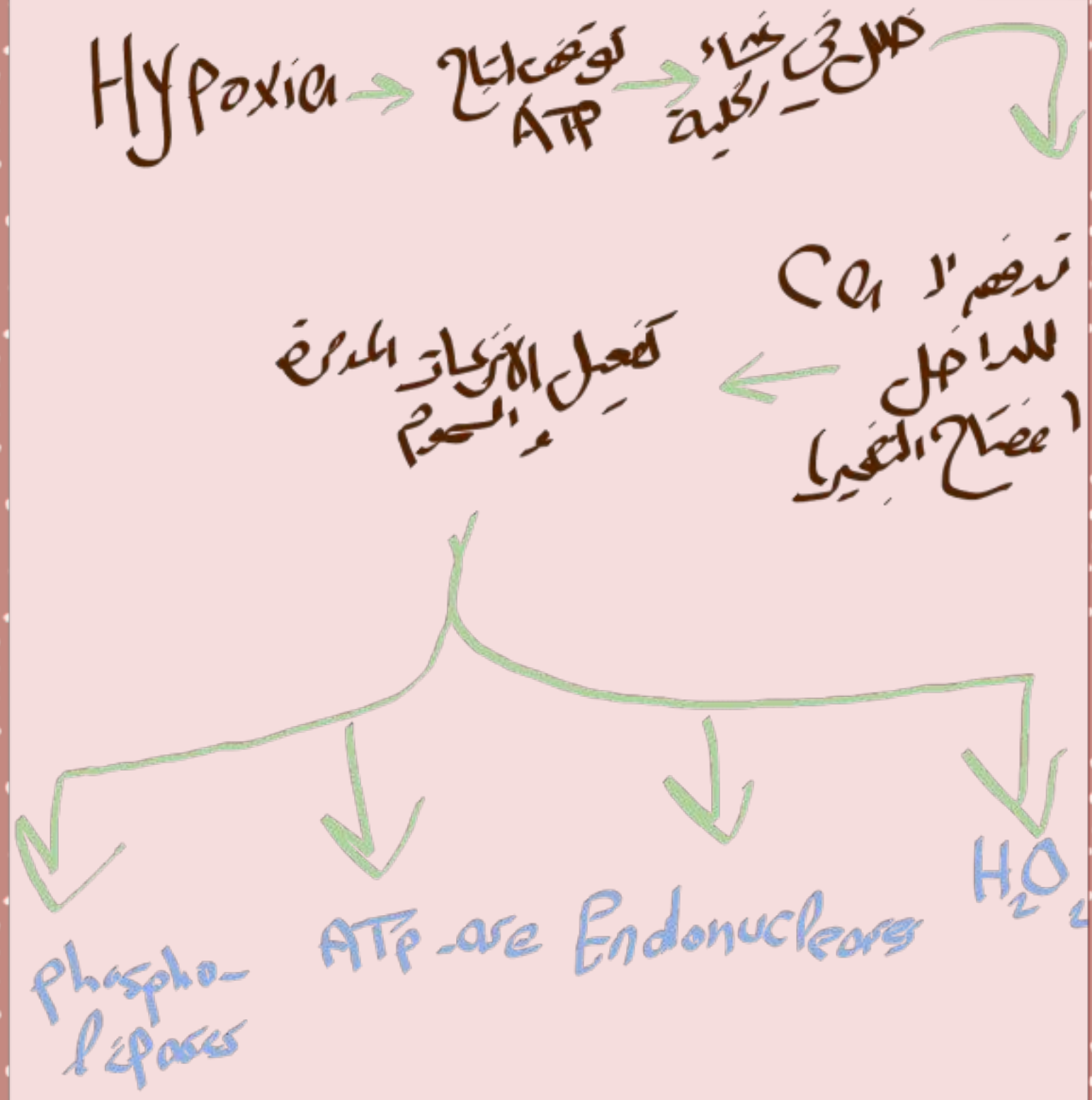
- **الفكرة ببساطة:** في الوضع الطبيعي، تركيز أيونات الكالسيوم داخل الخلية منخفض جدًا ومحمي. ولكن

عندما يتلف غشاء الخلية (بسبب نقص الطاقة)، يتدفق الكالسيوم من الخارج إلى داخل الخلية بغزارة شديدة.

- **الكارثة:** ارتفاع الكالسيوم الداخلي يعمل بمثابة "**مفتاح تفجير**" يفعل 4 أنواع من الإنزيمات الخطيرة التي تدمر الخلية من الداخل:
  - a) Phospholipases: تحطم فوسفوليبيدات الغشاء وتزيده تلفًا وتفككًا.
  - b) ATP-ase: تستهلك ما تبقى من طاقة وتسرع نفاذ الـ ATP.
  - c) Endonucleases: تهاجم النواة وتتسبب في تدمير المادة الوراثية (DNA injury).
  - d) Proteases: تكسر وتدمر بروتينات الهيكل الخلوي.

4. تكون مركبات سامة داخل الخلية (Development of Intracellular Toxic Compounds)

- **الفكرة ببساطة:** نتيجة للخلل الأيضي الحاد والإجهاد الخلوي، تتكون داخل الخلية مركبات كيميائية سامة ومؤكسدة مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) التي تحرق وتتلف مكونات الخلية الداخلية .



عُظم المراد فهان الطريق !

EFFECTS OF CELL INJURY:

A) REVERSIBLE INJURY (DEGNERATION):

- Degenerations are morphological changes due to disturbance of cellular metabolism caused by mild (non-lethal) injury. Degenerations are reversible if the irritant is removed. If the irritant is prolonged or its intensity is increased, the cells may die (necrosis/ irreversible injury).

Parenchymal (metabolically active) cells, as liver cells, renal tubules & cardiac muscle are more vulnerable to degeneration.

Mesenchymal cells (e.g. fibroblasts) are more resistant.

- Degenerations are either due to intracellular accumulation of water or fat:

1. cell swelling due to accumulation of water: it is a mild form of cell injury. Two subtypes:

a) cloudy swelling: small amount of water ⟶ cell swelling with granular cytoplasm

b) hydropic swelling (also called vacuolar degeneration, hydropic degeneration or ballooning degeneration). Accumulation of larger amounts of water ⟶ the swollen cells appear pale and show clear cytoplasmic vacuoles

2. cell swelling due to accumulation of fat (fatty change)

B) **IRREVERSIBLE INJURY (CELL DEATH):** Two types:

- Necrosis: due to severe or prolonged cell injury (same causes of degeneration).
- Apoptosis: this is cell suicide (programmed cell death). It occurs in certain circumstances, frequently unrelated to tissue irritation

- عندما تتعرض الخلية لمؤذي أو ضغط خارجي، فإن ردة فعلها تعتمد بشكل أساسي على **شدة ومدة هذا المؤذي**. فإما أن تكون الإصابة خفيفة فتتعامل معها الخلية بتغيرات مؤقتة ومقيدة يمكن التراجع عنها، أو تكون قاسية وعنيفة فتدفع الخلية نحو نقطة اللاعودة والموت. ومن هنا تنقسم آثار الإصابة إلى مسارين رئيسيين:

1) الـ Degenerations هي عبارة عن تغيرات شكلية (Morphological changes) تحدث نتيجة اضطراب في الأيض الخلوي (Disturbance of cellular metabolism) ناجم عن إصابة خفيفة أو غير مميتة (Mild / non-lethal injury).

- القاعدة الأساسية هنا أن هذه التنكسات تكون عكوسة (Reversible) بشرط إزالة العامل المجهد أو المتهيج (Irritant).

2) أما إذا استمر هذا المسبب لفترة أطول أو زادت حدته، فإن الخلية تعبر نقطة التعافي وتتعرض للموت المبرمج (Necrosis / irreversible injury).

تفاوت الحساسية بين الأنسجة المختلفة (Cellular Vulnerability):

- الخلايا الحشوية النشطة (Parenchymal cells): مثل خلايا الكبد (Liver cells)، الأنابيب الكلوية (Renal tubules)، وعضلات القلب (Cardiac muscle). تتميز بأنها استقلابيًا نشطة جدًا، ولذلك فهي الأكثر عرضة وضعفًا أمام التنكس (More vulnerable to degeneration).
- الخلايا الوسيطة أو الداعمة (Mesenchymal cells): مثل الخلايا الليفية (Fibroblasts). تظهر هذه الخلايا مقاومة صلبة وعالية ضد الإصابات مقارنة بالخلايا الحشوية (More resistant)

التغيرات التراكمية (Water & Fat Accumulation):

تنقسم التغيرات ال degeneration بحسب محتوى السلايدات إلى نوعين رئيسيين يعتمدان على تراكم الماء أو الدهون داخل الخلية:

- ال(Cell swelling due to water): ويُعد شكلًا خفيفًا من إصابة الخلايا وينقسم إلى:
  - ال (Cloudy swelling): ينتج عن دخول كمية قليلة من الماء، ويظهر فيه السايتوبلازم بشكل حبيبي (Granular cytoplasm).
  - ال (Hydropic swelling): ويُعرف بعدة مصطلحات متطابقة مثل (Vacuolar degeneration) أو (Ballooning degeneration)، ينتج عن تراكم كميات أكبر من الماء، فتنتفخ الخلايا وتظهر باهتة (Pale) واضحة المعالم مع وجود فجوات سايتوبلازمية (Cytoplasmic vacuoles).
- التغير الدهني (Fatty change): وهو الشكل الثاني الناتج عن تراكم الدهون داخل الخلايا.

مسار الموت الخلوي والإصابة غير العكوسة (Irreversible Injury / Cell Death):

عندما تصبح الإصابة قاسية وطويلة، تتخذ الخلية أحد مسارين رئيسيين للموت:

- القتل (Necrosis): يحدث نتيجة إصابة خلوية شديدة أو ممتدة لفترة طويلة (Severe or prolonged cell injury)، ويشترك في نفس المسببات الأساسية لل degeneration ولكن بدرجة مدمرة.
- الموت المبرمج (Apoptosis): يُوصف مجازيًا بانتحار الخلية (Cell suicide أو Programmed cell death) ، يتميز بأنه يحدث تحت ظروف معينة وغالبًا ما يكون غير مرتبط بالتهيج النسيجي المباشر (Frequently unrelated to tissue irritation)

Effects of Cell injury

A) Reversible injury "Degeneration"

- Sensitivity:
  - Parenchymal cells أكثر حساسية
  - Mesenchymal أقل حساسية
- Types of accumulation:
  - Water "cell swelling"
    - cloudy
    - Hydropic
  - Fatty

B) Irreversible injury "cell death"

- Necrosis
- Apoptosis

CELL SWELLING DUE TO ACCUMULATION OF WATER

PATHOGENESIS:

Mild injury (particularly mild hypoxia) inhibit oxidative phosphorylation suppression of ATP production . this leads to:

- Disturbance of membrane transport mechanisms → sodium enters the cell (accompanied by water) & potassium diffuses out of the cell → cell swelling
- Anaerobic cellular metabolism → accumulation of inorganic phosphates, lactate & purine nucleosides → increased intracellular osmotic load → cell swelling

PATHOLOGY:

Gross picture: the affected tissue or organ appears swollen and pale.

Microscopic picture:

- Cloudy swelling : cells are swollen showing pale eosinophilic granular cytoplasm
- Hydropic swelling: cells are swollen with a single large clear vacuole or multiple vacuoles

Examples:

- Cloudy swelling or hydropic degeneration (ballooning)of renal tubules in cases of nephritis & liver cells in viral hepatitis
- Ballooning of B cells of islets of Langerhans in cases of diabetes mellitus
- Ballooning of epidermal cells in cases of viral infections & mild burns
- Ballooning of tubule in cases of electrolyte imbalance (potassium deficiency)

آلية التورم الخلوي (Pathogenesis): القصة تبدأ عندما تتعرض الخلية لإصابة خفيفة (Mild injury)، وتحديدًا نقص الأكسجين الخفيف (Mild hypoxia). هذا النقص يؤدي إلى تثبيط الفسفرة التأكسدية وقمع إنتاج الطاقة (Inhibit oxidative phosphorylation & suppression of ATP production). وبسبب غياب الطاقة، تتدفق الأحداث عبر مسارين رئيسيين يؤديان في النهاية إلى تورم الخلية (Cell swelling) :

المسار الأول (خلل آليات نقل الغشاء - Membrane transport mechanisms): تفشل المضخات فيعمل الصوديوم على دخول الخلية مصحوبًا بالماء (Sodium enters the cell accompanied by water)، بينما يخرج البوتاسيوم خارجها (Potassium diffuses out)، مما يتسبب بانتفاخ الخلية.

- المسار الثاني (الأيض اللاهوائي - Anaerobic cellular metabolism): تتحول الخلية للاستهلاك اللاهوائي، مما يتسبب ب (Accumulation of inorganic phosphates, lactate & purine nucleosides). هذا التراكم (Increased intracellular osmotic load)، فيسحب الماء وتتضخم الخلية.

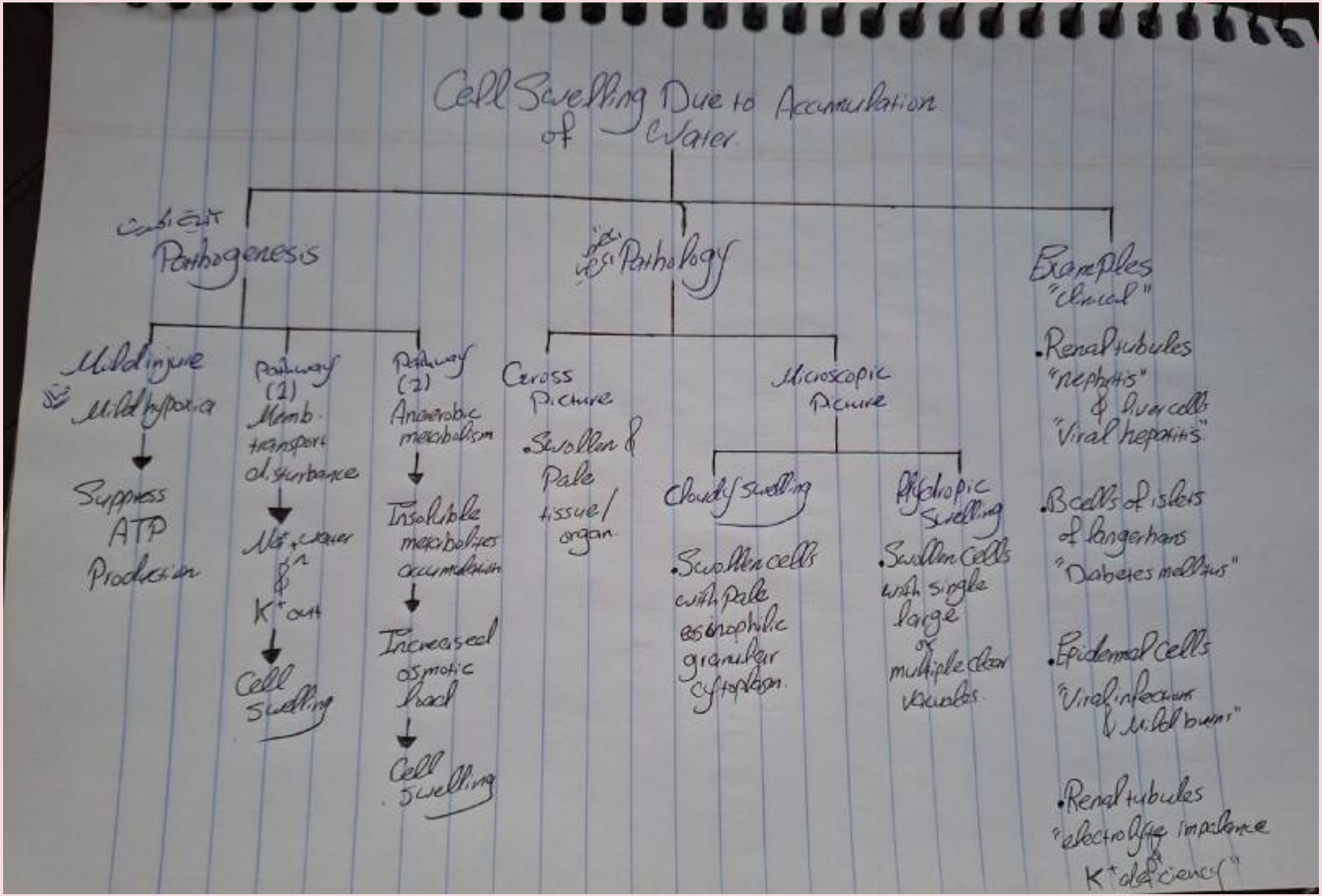
المظهر المرضي والعيني والمجهري (Pathology - Gross & Microscopic Pictures):

- المظهر العيني العام (Gross picture): يبدو النسيج او العضو المصاب منتفخًا وباهتًا (Swollen and pale).
- المظهر المجهري (Microscopic picture):
  - التورم الغائم (Cloudy swelling): تظهر الخلايا منتفخة وبسايتوبلازم حبيبي يميل للون الوردي الفاتح (Pale eosinophilic granular cytoplasm).
  - التورم المائي الهيدروبي (Hydropic swelling): تظهر الخلايا متورمة وتحتوي على فجوة واضحة كبيرة مفردة أو عدة فجوات (Single large clear vacuole or multiple vacuoles

التطبيقات والأمثلة الإكلينيكية (Examples):

تورد السلايدات أمثلة دقيقة لمواقع حدوث هذا التورم في أمراض مختلفة :

- حدوث التورم الغائم أو التنكس المائي البالوني (Cloudy swelling or hydropic/ballooning degeneration) في الأنابيب الكلوية خلال التهابات الكلى (Nephritis)، وفي خلايا الكبد خلال التهاب الكبد الفيروسي (Viral hepatitis).
- حدوث البالونينغ (Ballooning) في خلايا بيتا المفرزة للإنسولين في جزر لانغرهام (B cells of islets of Langerhans) في حالات مرض السكري (Diabetes mellitus).
- حدوثه في خلايا البشرة (Epidermal cells) في حالات الالتهابات الفيروسية والحروق البسيطة (Viral infections & mild burns).
- حدوثه في الأنابيب الكلوية في حالات اختلال الكهارل ونقص البوتاسيوم (Electrolyte imbalance / potassium deficiency).


Cell Swelling Due to Accumulation of Water
Cellular Pathogenesis
Gross Pathology
Examples "clinical"
Mild injure
Mild hypoxia
Suppress ATP Production
Pathway (1) Memb. transport disturbance
Na+ water & K+ out
Cell Swelling
Pathway (2) Anaerobic metabolism
Insoluble metabolites accumulation
Increased osmotic load
Cell Swelling
Gross Picture
Swollen & Pale tissue/ organ.
Microscopic Picture
Cloudy swelling
Swollen cells with pale eosinophilic granular cytoplasm.
Hydropic Swelling
Swollen cells with single large or multiple clear vacuoles.
Renal tubules "nephritis" & liver cells "Viral hepatitis"
B cells of islets of langerhans "Diabetes mellitus"
Epidermal cells "Viral infection & mild burns"
Renal tubules "electrolyte imbalance & K+ deficiency"

FATTY CHANGE (STEATOSIS)

DEFINITION: Accumulation of lipids (neutral fat) inside parenchymal cells. It can affect the heart, kidney & other organs, but is by far most common in the liver (hepatic steatosis).

AETIOLOGY: CAUSES & PATHOGENESIS:

1- Fatty change of liver: causes (& pathogenesis) include:

a) Hypoxia or bacterial toxins ⟶ suppression of mitochondrial lipid metabolism enzymes ⟶ intracellular accumulation of fat

b) Hepatocellular specific causes: since the liver is the main organ responsible for fat metabolism, its cells may undergo fatty change in the following conditions:

- Excess fat carried to liver cells (more than their capacity to utilize these amounts) e.g.
- Obesity (excess dietary fat).
- Starvation & diabetes mellitus: ⟶ excessive mobilization of fat from fat stores to liver.
- Deficiency of lipotropic factors as choline & methionine ⟶ accumulation of neutral fat inside liver cells.
- Hepatotoxins as alcohol which ⟶ ↑ fatty acid synthesis, ↓ fatty acid oxidation & peripheral lipolysis. There are many other hepatotoxins as CCl4 & some drugs.
- Some liver cell diseases as viral hepatitis C.

2- fatty change of other organs (as kidney & heart) is mainly due to hypoxic or toxic depression of mitochondrial enzymes

المفهوم الأساسي (Definition):

- يُعرف الـ Steatosis بأنه تراكم الدهون (الدهون المتعادلة - neutral fat) داخل خلايا الأنسجة الحية (parenchymal cells).
- على الرغم من إمكانية حدوثه في أعضاء أخرى مثل القلب والكلى (heart & kidney)، إلا أنه يحدث بأعلى نسبة وشيوع كبير في الكبد (hepatic steatosis).

أسباب وآلية حدوث التغير الدهني في الكبد (Fatty Change of Liver - Causes & Pathogenesis):

- الإصابة بنقص الأكسجين أو السموم البكتيرية (Hypoxia or bacterial toxins): يؤدي ذلك إلى تثبيط إنزيمات الأيض الدهني في الميتوكوندريا (suppression of mitochondrial lipid metabolism enzymes)، مما ينتج عنه تراكم الدهون داخل الخلية (intracellular accumulation of fat).
- الأسباب الخاصة بخلايا الكبد (Hepatocellular specific causes): نظرًا لأن الكبد هو العضو الرئيسي

المسؤول عن الأيض الدهني، فإن خلاياه تتعرض للتغير الدهني في الحالات التالية:

- فائض الدهون المنقولة للكبد (تجاوز الطاقة الاستيعابية): كما يحدث في السمنة (Obesity) نتيجة زيادة الدهون الغذائية، أو في حالات الجوع ومرض السكري (Starvation & diabetes mellitus) حيث يحدث تحفيز ونقل مفرط للدهون من مخازن الدهون إلى الكبد (excess mobilization of fat from fat stores to liver).
- نقص العوامل المحللة للدهون أو المقاومة لها (Lipotropic factors): مثل نقص مركب الكولين والحمض الأميني الميثيونين (choline & methionine)، مما يؤدي مباشرة إلى تراكم الدهون المتعادلة داخل خلايا الكبد.
- السموم الكبدية (Hepatotoxins): مثل الكحول (alcohol) الذي يتسبب في زيادة تصنيع الأحماض الدهنية (\uparrow fatty acid synthesis)، وتقليل أكسدتها (\downarrow fatty acid oxidation)، وزيادة تحلل الدهون المحيطية (peripheral lipolysis). كما تشمل هذه السموم

مواد أخرى مثل رابع كلوريد الكربون (CCl_4) وبعض الأدوية.

- **أمراض خلايا الكبد الأخرى**: مثل الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي سي (viral hepatitis C).

التغير الدهني في الأعضاء الأخرى (Fatty Change of Other Organs):

- في أعضاء أخرى مثل الكلى والقلب (kidney & heart), يرجع السبب الرئيسي لحدوث التغير الدهني إلى حدوث تثبيط أو هبوط بسبب نقص الأكسجين أو السموم في إنزيمات الميتوكوندريا (hypoxic or toxic depression of mitochondrial enzymes)

متى هتتبدل الأحوال من نسعى إلى نستقبل نتاج السعي ؟

Fatty Change (Steatosis)

- **Definition:** Accumulation of neutral fat inside parenchymal cells (Most common in liver).
- **Aetiology & Pathogenesis:**
  1. **Fatty change of liver:**
     - a) Hypoxia or bacterial toxins
       - Suppression of mitochondrial lipid enzymes
       - Intracellular fat accumulation
     - b) Hepatocellular specific causes:
       - Excess fat carried to liver (exceeding capacity):
         - Obesity (excess deposit of fat)
         - Starvation & diabetes mellitus (excess mobilization from fat stores)
       - Deficiency of lipotropic factors
         - ↓ Accumulation of neutral fat.
       - Hepatotoxins → Increase FA synthesis, decrease FA oxidation & incr. peripheral lipolysis.
       - Liver cell disease (viral hepatitis C)
  2. **Fatty change of other organs (Kidney & Heart):**
     - Due to hypoxia or toxic depression of mitochondrial enzymes.

PATHOLOGY:

Gross picture:

- The organ appears enlarged, with tense capsule. Consistency is soft geasy . cut surface is bulging are rounded. Color is yellow ; diffuse or patchy
- The most commonly affected organs are:

1-liver : Affection may be extensive (diffuse) in severe toxic injury or potty (patchy) due to milder injury as hypoxia. In such cases the liver appear mottled (nutmeg appearance).

2-Heart : Affection may be also diffuse as in case of diphtheritis toxic myocarditis or patchy such as in hypoxia cases . patchy affection of myocardial fibers → yellow streaks alternating with the non-affected brownish muscle fibers → tigroid or tabby cat appearance .

3-kidney: affection is mainly cortical (where tubules exist) & is spotty or rarely diffuse.

Microscopic picture :

- With ordinary stains fat appears as small clear fat vacuoles or a single large vacuoles that may flatten the nucleus and displace it eccentrically → signet ring appearance .
- With special stains fat can be stained orange (sudanIII) or black (osmic acid)

Clinical significance:

Fatty change is a severer form of cell injury that may progress to cell necrosis resulting in

- In case of diffuse heart affection it may → heart failure.
- In case of liver affection , it may → progress to liver cirrhosis

المظهر العيني العام والأعضاء الأكثر تأثرًا (Gross Picture & Most Affected Organs):

- الشكل العام للعضو المصاب: يبدو العضو منتفخًا وله محفظة مشدودة (enlarged, with tense capsule)، وقوامه رخو دهني (soft greasy consistency). عند قطع العضو، تبرز الأسطح المقطوعة وتكون حوافها دائرية (cut surface is bulging and are rounded)، بينما يكون اللون أصفر سواء كان منتشرًا أو على شكل بقع (yellow; diffuse or patchy).
- الأعضاء الثلاثة الأكثر إصابة:
  - الكبد (Liver): قد تكون الإصابة واسعة ومنتشرة (diffuse) في الإصابات السامة الشديدة، أو بقعية (patchy) في الإصابات الخفيفة مثل نقص الأكسجين (hypoxia)، وفي هذه الحالة يظهر الكبد بمظهر مرّقط يُعرف بـ (nutmeg appearance).
  - القلب (Heart): قد تكون الإصابة منتشرة كما في

حالة التهاب عضلة القلب السام الناتج عن الدفتيريا (diphtheritic toxic myocarditis)، أو بقعية في حالات نقص الأكسجين (hypoxia). الإصابة البقعية للألياف العضلية القلبية تظهر على شكل خطوط صفراء تتبادل مع الأنسجة العضلية البنية غير المصابة (yellow streaks alternating with the non-affected brownish muscle fibers)، وهو ما يُعرف مظهريًا بمظهر القطة المرقطة أو المخططة (tigroid or tabby cat appearance).

- الكلى (Kidney): تكون الإصابة متركزة بشكل أساسي في القشرة (cortical - حيث توجد الأنابيب الكلوية)، وغالبًا تكون بقعية (spotty) ونادرًا ما تكون منتشرة (diffuse).

المظهر المجهري وصبغات الدهون (Microscopic Picture & Stains):

- بالصبغات العادية (Ordinary stains): تظهر الدهون على شكل فجوات دهنية واضحة وصغيرة، أو فجوة

كبيرة مفردة تعمل على تسطيح النواة وإزاحتها نحو المحيط (flatten the nucleus and displace it eccentrically)، مما يعطي الخلية مظهرًا مميزًا يشبه خاتم الزواج ويُعرف بـ (signet ring appearance).

- بالصبغات الخاصة (Special stains): يمكن تلوين الدهون باللون البرتقالي باستخدام صبغة سودان 3 (Sudan III)، أو باللون الأسود باستخدام حامض الأوسميك (osmic acid).

الأهمية الإكلينيكية (Clinical Significance):

- يوضح محتوى السلايدات أن التغير الدهني يُعتبر شكلًا أكثر حدة وقسوة من إصابة الخلية (severer form of cell injury)، والذي قد يتطور تدريجيًا ليؤدي إلى موت الخلية أو النخر (cell necrosis)، مترتبًا على ذلك عواقب مرضية خطيرة:
  - في حالة الإصابة المنتشرة للقلب (diffuse heart affection)؛ قد يؤدي ذلك إلى فشل القلب (heart failure).

- في حالة إصابة الكبد (liver affection)؛ قد يتطور الأمر ليؤدي إلى تشمع أو تليف الكبد (liver cirrhosis

Fatty Change (Pathology & significance)

Gross Picture

Organ: Enlarged, tense capsula, Soft greasy consistency

Cut surface: Bulging, rounded borders, Yellow colour (diffuse or patchy)

Most Commonly affected organs:

- Liver: Extensive/diffuse (severe toxic injury) or patchy/mottled (hypoxia → smoky appearance)
- Heart: Diffuse (diphtheritic toxic myocarditis) or patchy (hypoxia → Yellow streaks alternating with brown muscle → tigroid/tabby cat appearance)
- Kidney: Mainly cortical (spotty or rarely diffuse)

Microscopic Picture

- Ordinary Stains: Small clear fat vacuoles or single large one. Flattening/displacing nucleus → Signet ring appearance
- Special Stains: Orange red. Sudan III or Black with Osmic acid

Clinical Significance

- Represents a severe form of injury that may progress to necrosis
- Diffuse heart affection → Heart Failure
- Liver affection → Liver Cirrhosis

Necrosis

DIFINITION:

Necrosis means death of a group of cells within a living body caused by an irritant.

CAUSES & PATHOGENESIS :

Causes & pathogenesis of reversible and irreversible cell injury

GROSS FEATURES:

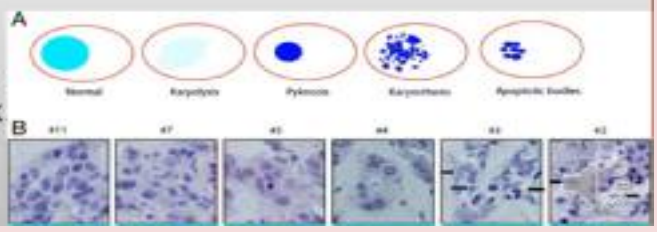
- The necrotic tissue appear opaque yellow and may be swollen.
- The surrounding tissues appear hyperemic due to inflammation.

MICROSCOPIC FEATURES:

1- Cellular changes:

a) nuclear changes: due to enzymatic digestion.

- Pyknosis:the nucleus becomes small and dark
- Karyorrhexis: nuclear fragmentation.
- Karyolysis: faint dissolved nucleus.



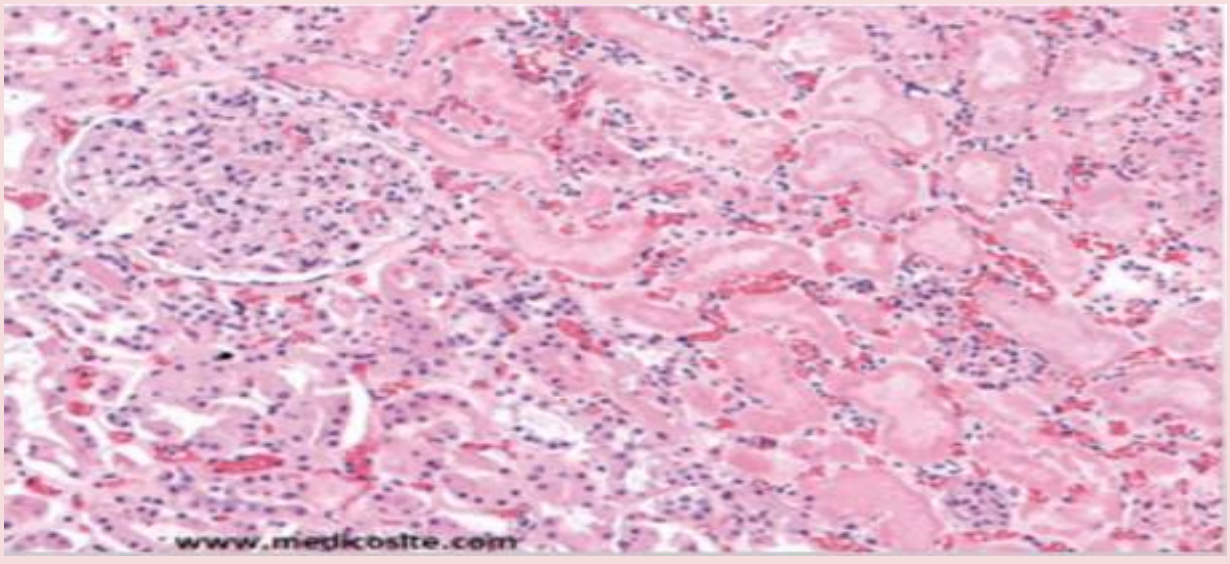
b) cytoplasmic changes:

- the cell may appear swollen (cytomegaly)
- cell membranes appear indistinct.
- Cytoplasm is eosinophilic (staining of denatured proteins)

2- architectural changes: two main possibilities:

a) necrotic tissue may rapidly appear structureless due to cell lysis (autolysis by lysosomal enzymes of the dead cells heterolysis by proteolytic enzymes derived from inflammatory cells in the area)

b) protein denaturation (coagulation) may precede cell lysis (mainly in cases of ischemia). In such cases the necrotic cells preserve the architectural outlines of the original tissue ——structural ghosts. However, lysis occurs later and the necrotic tissue finally appears structureless.



التعريف والأسباب والإمراضية (Definition, Causes & Pathogenesis):

- ال (Necrosis) بأنه موت مجموعة من الخلايا داخل الجسم الحي نتيجة التعرض لمؤذٍ أو مهيج (death of a group of cells within a living body caused by an irritant).
- تعود أسباب وآلية حدوثه إلى مراحل الإصابة الخلوية سواء كانت قابلة للاسترداد أو غير قابلة للاسترداد (causes & pathogenesis of reversible and irreversible cell injury).

ال (Gross Features): " عند ال Necrosis "

- يظهر النسيج باللون الأصفر المعتم وقد يكون متورمًا (opaque yellow and may be swollen).
- تبدو الأنسجة المحيطة بها محتقنة بالدم بسبب الالتهاب (hyperemic due to inflammation).

الملامح المجهرية (Microscopic Features):

تنقسم التغيرات المجهرية إلى قسمين رئيسيين:

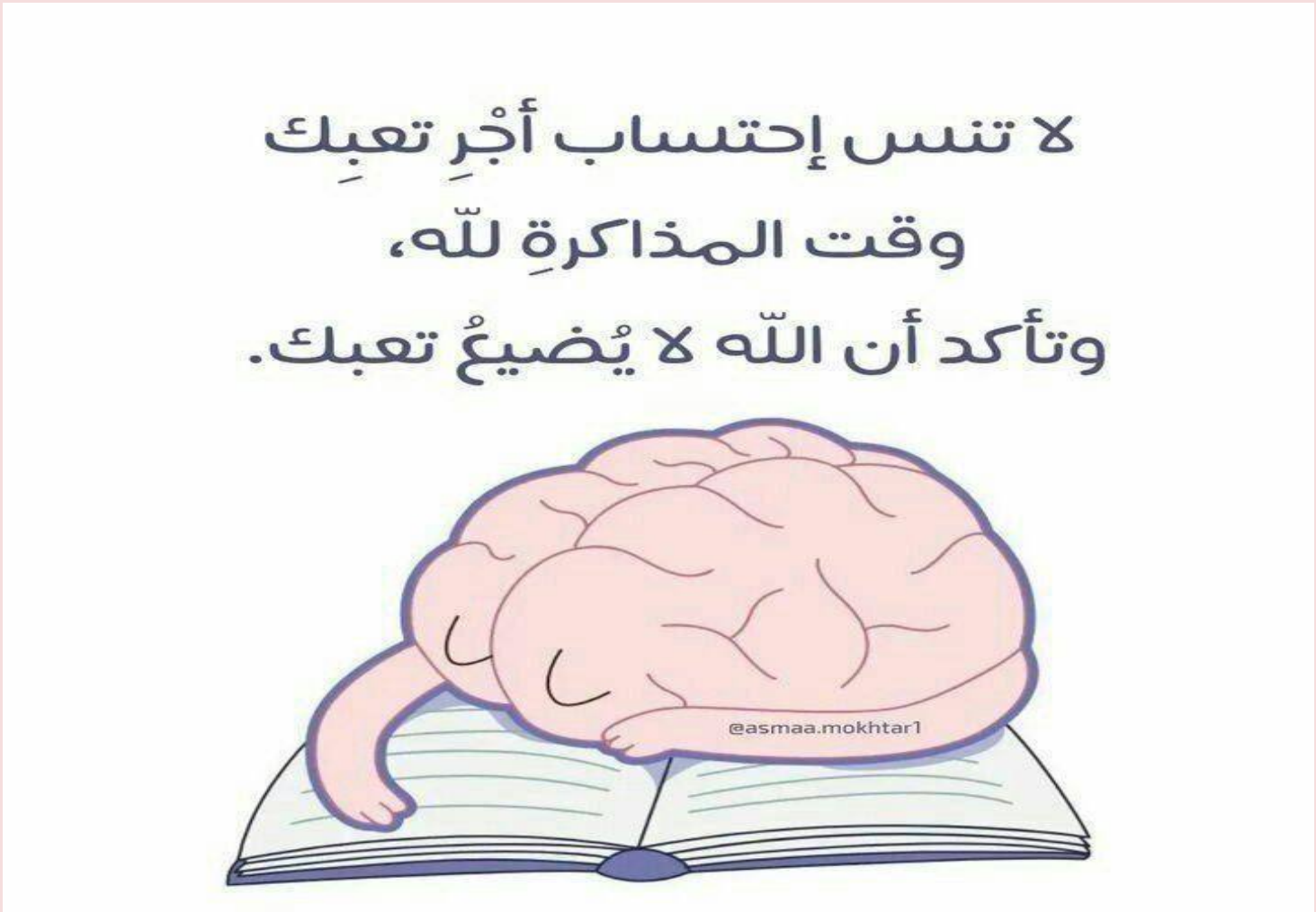
- أولًا: التغيرات الخلوية (Cellular changes):
  - 1) التغيرات النووية (Nuclear changes) نتيجة الهضم الإنزيمي (due to enzymatic digestion):
    - الانكماش (Pyknosis): تصبح النواة صغيرة وداكنة (the nucleus becomes small and dark).
    - تفتت النواة (Karyorrhexis): تكسر وتفتت النواة (nuclear fragmentation).
    - تحلل النواة (Karyolysis): نواة باهتة ومذابة أو متميعة (faint dissolved nucleus).
  - 2) التغيرات السيتوبلازمية (Cytoplasmic Changes):
    - قد تبدو الخلية متورمة فيما يُعرف بـ (cytomegaly).
    - تصبح أغشية الخلايا غير واضحة المعالم (cell

(membranes appear indistinct).

- يصبح السيتوبلازم حمضيًا وردي اللون (eosinophilic) نتيجة تلون البروتينات المتخثرة (staining of denatured proteins).

- *ثانيًا: التغيرات الهيكلية النسيجية (Architectural changes)* ولها احتمالان رئيسيان:
  - الاحتمال الأول: قد يظهر النسيج بسرعة فاقدًا لبنيته وهيكله (structureless) بسبب تحلل الخلايا نتيجة عمل إنزيمات الجسيمات الخلوية الحالة الخاصة بالخلايا الميتة (autolysis by lysosomal enzymes of the dead cells) أو التحلل الناتج عن الإنزيمات المحللة للبروتين المستمدة من الخلايا الإمتهابية في المنطقة (heterolysis by proteolytic enzymes derived from inflammatory enzymes in the area).
  - الاحتمال الثاني: قد يسبق تحلل الخلايا حدوث تخثر أو مسخ البروتينات (protein

denaturation/coagulation) وخصوصًا في حالات نقص التروية الإسكيميا (in cases of ischemia). في هذه الحالات، تحافظ الخلايا النخرية على الخطوط الهيكلية للنسيج الأصلي فيما يُعرف بالأشباح الهيكلية (structural ghosts)، ومع ذلك يحدث التحلل لاحقًا ليصبح النسيج فاقدًا لبنيته في النهاية (lysis occurs later and the necrotic tissue finally appears structureless)



Necrosis

Definition & Pathogenesis

- Death of a group of cells within a living body caused by an irritant (Reversible/Irreversible injury)

Gross Features

- Necrotic tissue: Opaque yellow, may be swollen
- Surrounding tissues: Hyperemic due to inflammation

Microscopic Features

1. Cellular Changes:

a) Nuclear changes (enzymatic digestion):
- Pyknosis: Small & dark nucleus
- Karyorrhexis: Nuclear fragmentation
- Karyolysis: Faint dissolved nucleus

b) Cytoplasmic Changes:
- Swollen cell (cytomegaly)
- Indistinct cell membranes
- Eosinophilic cytoplasm (staining of denatured proteins)

b) Protein denaturation/coagulation preceding lysis (ischemia) → Structural ghost → Later becomes structureless

2. Architectural Changes:

a) Rapidly structureless due to cell lysis (autolysis by dead cells' lysosomal enzymes & heterolysis by inflammatory enzymes)

FATE OF NECROTIC TISSUE :

1- inflammation surrounds the necrotic area due to release of chemical mediators.

2- healing : regeneration or fibrosis (depending on type of damaged cells)

3- dystrophic calcification may occur.

TYPES OF NECROSIS:

1-Coagulative necrosis:

It occurs in infarcts(ischemic necrosis) of all organs except CNS.

There is denaturation of cell proteins , which lasts for at least some days ; thus the basic outline of the necrotic cell is preserved deposite loss of the nuclei.

Finally lysis occurs and necrotic tissue becomes structureless

2- liquefactive necrosis :

Occurs in infarcts CNS (unknown reasons) and in pus.

It is due to prevalence of cell lysis over protein denaturation as in case of pus (by proteolytic enzymes liberated from pus cells)

3- Gangrenous necrosis:

this necrosis (usually coagulative or liquefactive) followed by putrefaction by saprophytes

4- caseous necrosis:

This type of necrosis is typical of tuberculosis. The necrotic tissue appears yellowish white & (cheesy) resembling casein (caseous). The caseous appearance is explained by:

-necrosis starts as ischemic coagulative necrosis due to endarteritis obliterans

-coexisting hypersensitivity (allergic inflammation) due to tuberculous antigens tuberculoprotein) release of cytotoxins and proteolytic enzymes partial liquefaction of the coagulated necrotic cells cell fragmentation .

-tubercle bacilli are rich in fats. Liberation of these fats from dead bacteria adds to the cheesy character of this type of necrosis.

- Microscopically it appears granular eosinophilic structureless material (fragmented necrotic cells).

b)Traumatic fat necrosis :

- Cause : it is common in the female breast and subcutaneous fat & is usually caused by trauma (which may be surgical)
- Mechanism: rupture of fat cells results in their auto –digestion and release of fatty acids , which combine with calcium.
- Grossly : hard , sometimes chalky white mass. It may be clinically mistaken for a tumor as in case of fat necrosis of the breast . biopsy will diagnose the condition .
- Microscopically resembles enzymatic fat necrosis .
- 6-Fibrinoid necrosis :it affects muscle fibers &collagen which become fragmented finer particles resembling fibrin . it develops in autoimmune collagen disease (as rheumatic fever , reheumatoid arthritis , lupus erythematosus ...etc). .it is due to autoantibodies against collagen . it is not trus necrosis since it does not affect living cells.

5-Fat Necrosis : two subtypes :

a) *enzymatic fat necrosis :*

- Cause :it occurs in cases of acute hemorrhagic pancreatitis
- Mechanism : ruptured pancreatic ducts escape of lipase and protease enzymes digestion (necrosis) of the surrounding peritoneal fat cells .
- Grossly : the affected areas may show chalky white hard calcific patches. this is because fatty acids liberated from necrotic fat cells have a high affinity to combine with calcium forming calcium soaps.
- Microscopically: swollen necrotic fat cells , surrounded by chronic inflammatory cells (including foreign body giant cells) and fibrosis , sometimes with calcification

أولًا: مصير النسيج النخري (Fate of Necrotic Tissue):

- التهاب محيطي (Inflammation): يحيط بالمنطقة النخرية نتيجة إطلاق المواد الكيميائية الوسيطة(due to release of chemical mediators).
- الشفاء والتئام الأنسجة (Healing): يتم إما عن طريق التجدد (regeneration) أو التليف (fibrosis) وذلك اعتمادًا على نوع الخلايا التالفة (depending on type of damaged cells).
- الترسب الجيري التكسدي (Dystrophic calcification): قد يحدث في الأنسجة الميتة.

ثانيًا: أنواع النخر الستة (Types of Necrosis):

١ النخر المتخثر (Coagulative Necrosis):

- موقع الحدوث: يحدث في الجلطات أو الاحتشاءات الإسكيمية (infarcts/ischemic necrosis) في جميع أعضاء الجسم ما عدا الجهاز العصبي المركزي (CNS).
- الآلية والمظهر: يحدث مسخ وتخثر لبروتينات الخلية (denaturation of cell proteins) والتي تستمر

لأيام عديدة، مما يحافظ على الشكل الأساسي للخلية النخرية بالرغم من فقدان النواة (basic outline of the necrotic cell is preserved despite loss of the nuclei). وفي النهاية يحدث التحلل ويصبح النسيج فاقدًا لهيكله (finally lysis occurs and necrotic tissue becomes structureless).

٢ النخر المائع أو المبركن (Liquefactive Necrosis):

- **موقع الحدوث:** يحدث في احتشاءات الجهاز العصبي المركزي (CNS infarcts) لأسباب مجهولة، وفي تجمعات الصديد (pus).
- **الآلية:** ينتج عن غلبة وسيطرة عملية تحلل الخلايا على مسخ البروتينات (prevalence of cell lysis over protein denaturation)، كما يحدث في الصديد بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتين التي تطلقها خلايا الصديد (by proteolytic enzymes liberated from pus cells).

٣ النخر الغرغريناوي (Gangrenous Necrosis):

- **التعريف:** هو نوع من النخر (غالبًا ما يكون متخثرًا أو مائعًا) يتبعه تعفن بفعل البكتيريا الرمية (putrefaction by saprophytes).

٤ النخر الجبني (Caseous Necrosis):

- الارتباط والصفات: مميز جدًا لمرض السل (typical of tuberculosis). يبدو النسيج النخري أبيض مائلًا للصفار وشبيهًا بالجبن (yellowish white & cheesy)، وهو ما يماثل مادة الكازين (resembling casein).
- التفسير الإمراضي:

- يبدأ كنخر متخثر إسكيمي بسبب التهاب الشرايين المسد (ischemic coagulative necrosis due to endarteritis obliterans).
- وجود فرط تحسس مصاحب (التهاب تحسسي بسبب بروتينات السل) وإطلاق سموم خلوية وإنزيمات محللة تسبب تحلّلا جزئيًا وتفتتًا للخلية (coexisting hypersensitivity due to tuberculous antigens, release of cytotoxins and proteolytic enzymes, partial liquefaction and cell fragmentation).
- عصيات السل غنية بالدهون؛ فتحرر هذه الدهون

من البكتيريا الميتة يضيف الطابع الجبني لهذا النخر (tubercle bacilli are rich in fats. Liberation of these fats adds to the cheesy character).

- مجهريًا: يظهر على شكل مادة حمضية متفتتة حبيبية فاقدة للبنية (granular eosinophilic structureless material / fragmented necrotic cells).

٥ النخر الدهني (Fat Necrosis) ولها نوعان فرعيان:

- أ) النخر الدهني الإنزيمي (Enzymatic fat necrosis):
  - السبب: يحدث في حالات التهاب البنكرياس النزفي الحاد (acute hemorrhagic pancreatitis).
  - الآلية: تمزق قنوات البنكرياس يؤدي إلى تسرب إنزيمات الليبيز والبروتياز وهضم خلايا الدهون البريتونية المحيطة (ruptured pancreatic ducts -> escape of lipase and protease -> digestion/necrosis of surrounding peritoneal fat cells).
  - عينيًا: تظهر المناطق المصابة على شكل بقع جيرية

patches)؛ لأن الأحماض الدهنية المتحررة تتحد مع الكالسيوم لتكوين صابون الكالسيوم (fatty acids liberated combine with calcium forming calcium soaps).

- مجهريًا: خلايا دهنية نخرية متورمة، تحيط بها خلايا التهابية مزمنة (بما في ذلك الخلايا العملاقة للجسم الغريب) وتليف، وأحيانًا ترسبات كلسية (swollen necrotic fat cells, surrounded by chronic inflammatory cells including foreign body giant cells and fibrosis, sometimes with calcification).

- ب) النخر الدهني الرضحي أو الإصابي (Traumatic fat necrosis):

- السبب: شائع في ثدي الأنثى والدهون تحت الجلد وغالبًا بسبب رضوض أو إصابات قد تكون جراحية (common in the female breast and subcutaneous fat & usually caused by trauma).
- الآلية: تمزق الخلايا الدهنية يؤدي إلى الهضم الذاتي وإطلاق الأحماض الدهنية التي تتحد مع

الكالسيوم (-rupture of fat cells -> auto digestion and release of fatty acids combining with calcium).

- عينيًا: كتلة صلبة، وأحيانًا بيضاء طباشيرية، وقد تُميز خطأً على أنها ورم في ثدي الأنثى ويتم تشخيصها بالخزعة (hard, sometimes chalky white mass, clinically mistaken for a tumor, biopsy will diagnose).
- مجهريًا: يشبه النخر الدهني الإنزيمي (resembles enzymatic fat necrosis).

٦ النخر الفبرينويد (Fibrinoid Necrosis):

- الخصائص والحدوث: يصيب ألياف العضلات والكولاجين التي تتفتت إلى جزيئات دقيقة تشبه الفيبرين (affects muscle fibers & collagen which become fragmented finer particles resembling fibrin). يتطور في أمراض المناعة الذاتية لأنسجة الكولاجين مثل حمى الروماتيزم، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمراء (autoimmune collagen disease as rheumatic fever, rheumatoid arthritis,

(lupus erythematosus).

- السبب والخاصية: ينتج عن أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد الكولاجين (autoantibodies against collagen). ويعتبر ليست نخرًا حقيقيًا لأنه لا يؤيب أو يصيب الخلايا الحية مباشرة (it is not true necrosis since it does not affect living cells

وَمن أبى إلا المعالي ،

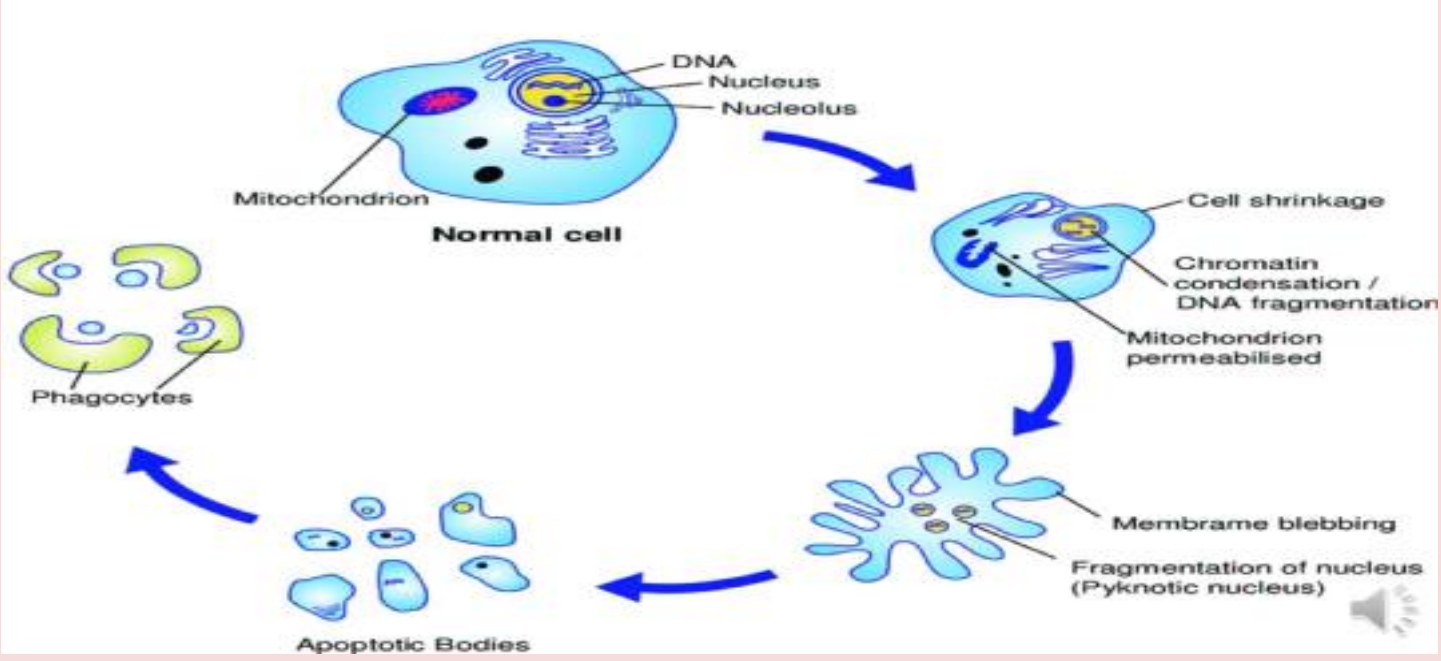
بلّغ المجَد ولو بعَد ألم !

APOPTOSIS

DEFINITION: Apoptosis in Greek means "dropping off ". It is another form of cell death that usually involves few or single cells . this type of cell death seems to be programmed and is described as cell suicide or programmed cell death aiming at removal of un-necessary or diseased cells .it can occur in physiological & pathological conditions . it can occur without tissue injury (or with mild injury not causing necrosis). Apoptosis is not associated with release of chemical mediators &therefore does not excite inflammation.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF APOPTOSIS:

- Shrinkage of cell size .
- Nuclear chromatin condensation , followed by fragmentation of DNA.
- Formation of membrance blebs , followed by their separation apoptotic bodies.
- The apoptotic bodies consist of a dark nuclear fragment surrounded by eosinophilic cytoplasm . they becomes engulfed by phagocytic cells .
- Apoptosis does not excite inflammation & is not accompanied by healing or calcification .



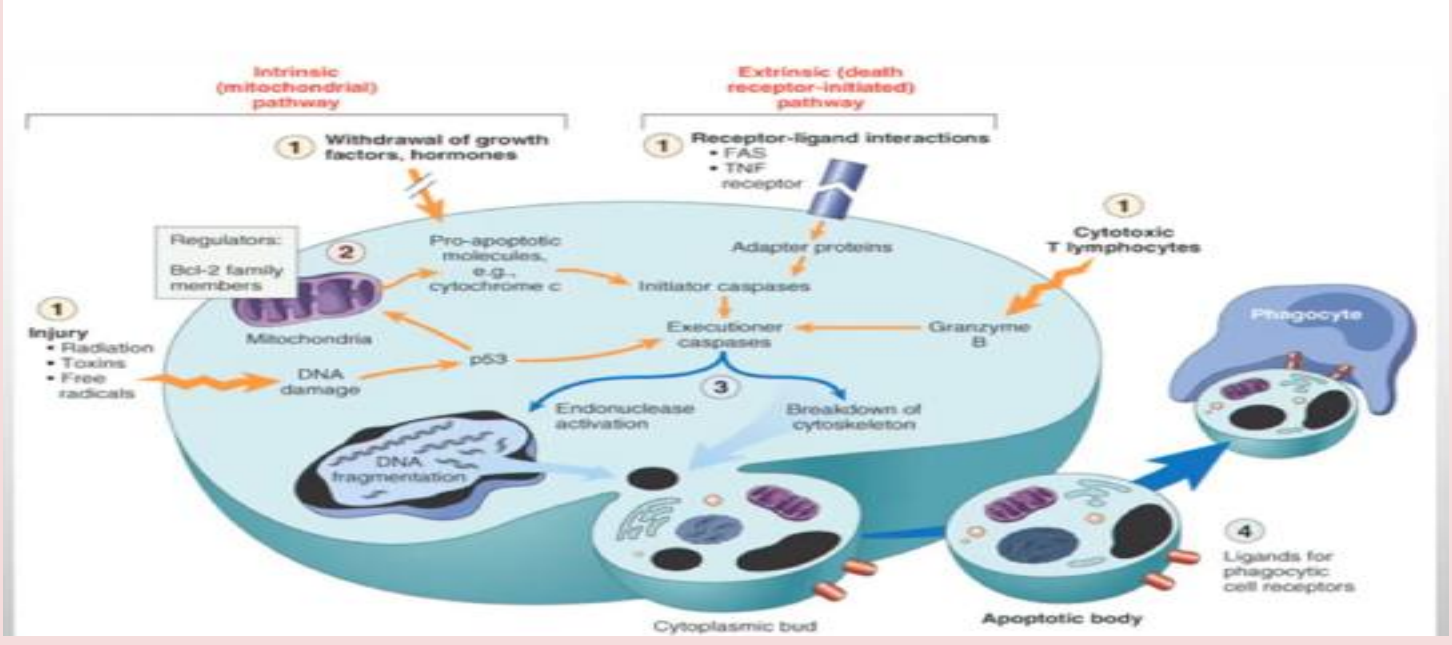
EXAMPLES OF APOPTPSIS :occurrence of apoptosis is known in several conditions:

1-In physiological (normal)states such as :

- During embryogenesis .
- Hormone dependent involution of tissues e.g. endometrium during menstrual cycle
- Cells after achieving their purpose e.g. neutrophils in acute inflammation
- Normal turnover of cells (e.g. intestinal epithelium) to maintain a constant number of cells.

2-In pathological states such as :

- Liver cells in viral hepatitis (councilman bodies).
- Apoptosis of malignant tumor cells.
- In some cases of atrophy.
- In cases of mild radiation injury and mild thermal injury.
- Cytotoxicity induced by T lymphocytes as in organ rejection.



التعريف والخصائص العامة (*Definition & Characteristics*):

Apoptosis

- **المعنى والهدف:** تعني الكلمة باليونانية "التساقط" ("dropping off"). وهي شكل آخر من أشكال موت الخلايا وعادة ما تخص خلايا قليلة أو فردية (few or single cells). تُوَصف بأنها انتحار خلوى أو موت خلوي مبرمج (cell suicide or programmed cell death) وهدفها التخلص من الخلايا غير الضرورية أو المريضة (removal of unnecessary or diseased cells).
- **طبيعة الحدوث:** تحدث في الظروف الفسيولوجية والمرضية (physiological & pathological conditions). تحدث دون إصابة نسيجية أو بإصابة خفيفة لا تسبب نخرًا (without tissue injury or with mild injury not causing necrosis).
- **غياب الالتهاب:** لا ترتبط بإطلاق وسطاء كيميائيين، وبالتالي لا تحفز حدوث التهاب (not associated with release of chemical mediators & therefore does not excite inflammation)

الخصائص الشكلية والمجهرية (Morphological Features):

- انكماش وتقلص في حجم الخلية (shrinkage of cell size).
- تكثف الكروماتين النووي يليه تجزؤ الحمض النووي (nuclear chromatin condensation, followed by fragmentation of DNA).
- تكوين نتوءات غشائية (membrane blebs) يعقبها انفصالها لتشكيل أجسام استماتية (apoptotic bodies).
- تتألف الأجسام الاستماتية من شظية نووية داكنة محاطة بسيتوبلازم حمضي وردي (dark nuclear fragment surrounded by eosinophilic cytoplasm)، وتلتهب وتُبتلع بواسطة الخلايا البلعمية (engulfed by phagocytic cells).
- لا تُصاحب بالشفاء أو الترسبات الجيرية (not accompanied by healing or calcification

أمثلة على الاستماتة (*Examples of Apoptosis*):

- أ) الحالات الفسيولوجية (الطبيعية) (Physiological states):
  - أثناء التطور الجنيني (during embryogenesis).
  - التراجع النسيجي الاعتمادي على الهرمونات مثل بطانة الرحم خلال الدورة الشهرية (hormone dependent involution of tissues e.g. endometrium during menstrual cycle).
  - الخلايا بعد إتمام وظيفتها مثل الخلايا المتعادلة (neutrophils) في الالتهاب الحاد (acute inflammation).
  - التجدد المستمر الطبيعي للخلايا (مثل ظهارة الأمعاء) للحفاظ على عدد ثابت من الخلايا (normal turnover of cells e.g. intestinal epithelium to maintain a constant number of cells).
- ب) الحالات المرضية (Pathological states):
  - خلايا الكبد في التهاب الكبد الفيروسي وتعرف بـ Councilman bodies (liver cells in viral hepatitis).

- *استماتة خلايا الأورام الخبيثة (apoptosis of malignant tumor cells).*
- في بعض حالات الضمور (in some cases of atrophy).
- حالات الإصابة الإشعاعية والحرارية الخفيفة (mild radiation injury and mild thermal injury).
- السمية الخلوية المستحثة بواسطة الخلايا التائية مثل رفض الأعضاء (cytotoxicity induced by T lymphocytes as in organ rejection).

مسارات الاستماتة (*Pathways of Apoptosis*):

- المسار الداخلي (الميتوكوندريا) (/ Intrinsic Mitochondrial pathway): يتم تحفيزه بسحب عوامل النمو أو الهرمونات، أو حدوث تلف في الحمض النووي والسموم والإشعاعات (injury: radiation, toxins, free radicals / withdrawal of growth factors). يعمل البروتين p53 وعائلة بروتينات Bcl-2 على زيادة نفاذية الميتوكوندريا وإطلاق Cytochrome c، مما ينشط كاسبيس البداية (initiator caspases) ثم كاسبيس التنفيذ (executioner caspases)، وصولًا لتنشيط الإنزيمات النووية المحللة (endonuclease) وتحطيم الهيكل الخلوي (breakdown of cytoskeleton).
- المسار الخارجي (مستقبلات الموت) (/ Extrinsic Death receptor-initiated pathway): يبدأ بتفاعل المستقبلات مع الروابط الخاصة بها مثل مستقبلات FAS أو TNF، مما يجند بروتينات محولة لتنشيط كاسبيس البداية (receptor-ligand interactions: FAS, TNF receptor -> adapter proteins -> initiator

.(caspases

- مسار الخلايا التائية السامة (Cytotoxic T-lymphocytes): تفرز إنزيم Granzyme B الذي ينشط مباشرة كاسبيس التنفيذ (Executioner caspases)

APOPTOSIS

DEFINITION & CHARACTERISTICS

Meaning: Cell suicide / Programmed cell death ("Dropping off").
Target: Single or few unnecessary/diseased cells.
Nature: No tissue injury, no chemical mediators \rightarrow No inflammation, healing, or calcification.

EXAMPLES

PHYSIOLOGICAL

- Embryogenesis.
- Hormone-dependent involution (e.g., endometrium).
- Cells completing their purpose (e.g., neutrophils in acute inflammation).
- Normal cell turnover (intestinal epithelium).

Pathological:
Viral hepatitis (Councilman bodies).
Malignant tumor cells.
Atrophy.
Mild Radiation/thermal injury.
T-cell cytotoxicity (organ rejection)

MORPHOLOGICAL FEATURES

- Cell shrinkage.
- Chromatin condensation \rightarrow DNA fragmentation.
- Membrane blebbing \rightarrow Apoptotic bodies (dark nuclear fragment + eosinophilic cytoplasm).
- Engulfment by phagocytes

ACCOUNTABILITY

Intrinsic (Mitochondrial): Stress/Damage \rightarrow Mitochondria release Cytochrome c \rightarrow Caspases activation.
Extrinsic (Death Receptor): Receptor-ligand binding (FAS/TNF) \rightarrow Adapter proteins \rightarrow Caspases.
Cytotoxic T-Cells: Granzyme B \rightarrow Executioner caspases.