

<b>Η κυτταρική βάση της ιατρικής επιστήμης</b> .....	<b>1</b>
Τι είναι παθολογική ανατομική; .....	1
Τι είναι νόσος; .....	1
Τα αίτια της νόσου .....	2
Η έννοια του “φυσιολογικού” .....	2
Παθογένεση .....	3
Γνωρίσματα της νόσου .....	3
Η μικροσκοπική διάγνωση .....	4
Η αντίδραση του οργανισμού στη βλάβη .....	4

Η σημασία του ιστορικού στην ιστοπαθολογική διάγνωση .....	4
Μέθοδοι συνεπικούρι της μικροσκοπικής εξέτασης .....	5
Ανοσοϊστοχημεία .....	5
Ηλεκτρονική μικροσκοπία .....	5
Ανοσοφθορισμός .....	5
Μοριακή παθολογική ανατομική .....	5
Γενική και ειδική παθολογική ανατομική .....	6
<b>Πρόγνωση και πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία</b> .....	<b>6</b>

## 1.1 Η κυτταρική βάση της ιατρικής επιστήμης

### Τι είναι παθολογική ανατομική;

Η παθολογική ανατομική (pathology), ακρογωνιαίος λίθος της ιατρικής επιστήμης, εξετάζει σε επίπεδο μικροσκοπίου τους ιστούς από τους οποίους αποτελούνται τα όργανα, και τα κύτταρα από τα οποία συγκροτούνται οι ιστοί, και αποφαίνεται κατά τρόπο, σχεδόν, τελεσίδικο περί της υγείας του ατόμου. Η επικέντρωση του ενδιαφέροντος της παθολογικής ανατομικής στους ιστούς και, κατ’ επέκταση, στα κύτταρα δεν είναι καθόλου τυχαία εφόσον η σημασία των κυττάρων στη ζωή του ανθρώπου υπερβαίνει τη σχέση μιας απλής συμβίωσης – το κύτταρο είναι ο “θεμέλιος οικοδομικός και λειτουργικός λίθος του σώματος”· το κύτταρο είναι η ίδια μας η ζωή. Αυτό, όχι μόνο δεν συνιστά λεκτική υπερβολή, όπως θα μπορούσε να θεωρηθεί επί της εποχής της ανακάλυψης του μικροσκοπίου (Robert Hooke, 1665) ή της πρώτης ανάλυσης βιολογικού υλικού (Matthias Schleiden και Theodor Schwann, 1838-39), αλλά, απεναντίας, συνιστά αξίωμα της βιολογίας και της ίδιας της ιατρικής, εφόσον και απλούστατες μορφές ζωής αποτελούμενες από ένα και μόνον κύτταρο, όπως η αμοιβάδα (μονοκύτταροι οργανισμοί), είναι σε θέση να επιτελούν όλες τις λειτουργίες της ζωής – ανταλλαγή ύλης και ενέργειας, κίνηση, διεγερσιμότητα, πολλαπλασιασμό. Πρωτοπόρος της ισχύουσας αυτής «τάξης πραγμάτων» υπήρξε ο Rudolf Virchow (1858) με την περίφημη πραγματεία του περί της “κυτταρικής παθολογίας” (*cellular pathology*) και,

έκτοτε, οι απόψεις μας για την υγεία και τη νόσο, τη ζωή και το θάνατο ενός πολυκύτταρου οργανισμού, όπως ο άνθρωπος, ταυτίζονται με τη φυσιολογική ή μη λειτουργία των κυττάρων του, τη φυσιολογική ή μη μορφολογία των ιστών. Κατ’ αυτόν τον τρόπο, η παθολογική ανατομική εξετάζοντας τους πάσχοντες ιστούς του ανθρώπου υπό μεγέθυνση αναδεικνύεται ως η ιατρική επιστήμη που μελετά την ανθρώπινη νόσο στην κυτταρική της βάση και, αναμφίβολα, πολλοί θα τη χαρακτήριζαν ως την “παθολογία του κυττάρου”.

### Τι είναι νόσος;

Σε επίπεδο μικροσκοπίου, νόσος είναι κάθε εκτροπή των ιστών (κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας) από τη φυσιολογική τους δομή και λειτουργία, με συνέπεια τη διαταραχή της ομαλής λειτουργίας ενός οργάνου και, εξ’ αυτής, τη γενικότερη διαταραχή της όλης λειτουργίας του οργανισμού. Αναμφίβολα, οι δομικές αλλοιώσεις των ιστών είναι προφανείς στη μικροσκοπική εξέταση, αλλά πώς θα μπορούσε να αντιληφθεί κανείς την εύρυθμη λειτουργία ενός κυττάρου όταν οι ιστοί, μετά την αφαίρεσή τους από το σώμα, υφίστανται νέκρωση εν μέσω συνθηκών στέρησης οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών; Και, όμως, ούτε αυτό είναι ανέφικτο, εφόσον “μορφή και λειτουργία είναι έννοιες αλληλένδετες”. Όπως, δηλαδή, στη θέαση ενός κατάγματος (μορφολογική εκτροπή) αυτομάτως γεννάται η σκέψη “δυσχέρεια της κινητικότητας” (λειτουργική διαταραχή), καθ’ όμοιο τρόπο η μικροσκοπική αναγνώριση, π.χ., ενός κυψελιδικού εμφυσιματος (μόνιμη διάταση των πνευμονικών κυψελίδων) συνδέεται συνειρμικά με δυσχέρεια της αναπνοής.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1** Αίτια κυτταρικής βλάβης

<b>Βιολογικοί/Λοιμώδεις παράγοντες</b>
Μικρόβια
Μικροβιακές τοξίνες
Ιοί
Μύκητες
Πρωτόζωα
Μετάζωα
<b>Φυσικοί παράγοντες</b>
Μηχανικό τραύμα
Ακραίες θερμοκρασίες (θερμότητα, ψύχος)
Απότομες μεταβολές της ατμοσφαιρικής πίεσης
Ακτινοβολίες (υπεριώδης, ιονίζουσα)
Ηλεκτρισμός
<b>Χημικοί παράγοντες</b>
Ισχυρά οξέα και αλκάλια
Δηλητήρια ενζύμων
Φάρμακα, οιοπνευματώδεις ουσίες, καπνός, ναρκωτικά
Διαταραχές της διατροφής (υποσιτισμός, δυσαπορρόφηση)
<b>Υποξία/ισχαιμία – επαναιμάτωση</b>
Αθηροσκληρώση, θρόμβωση
Αναπνευστική ανεπάρκεια
Σοβαρή αναμία, δηλητηρίαση με CO
<b>Διατροφικές ελλείψεις</b>
<b>Ανοσολογικοί παράγοντες</b>
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Σύνδρομα ανοσολογικής ανεπάρκειας
Αυτοάνοσες διαταραχές
<b>Γενετικοί παράγοντες</b>
Επιδεκτικότητα σε νόσο
Μεταλλάξεις (χρωματοσωμικές, τμηματικές, δομικές)
Κληρονομική ατέλεια

## Τα αίτια της νόσου

Τίποτε δεν είναι τυχαίο και, οπωσδήποτε, η εκτροπή των ιστών από τη φυσιολογική τους δομή και λειτουργία είναι αποτέλεσμα κάποιου βλαπτικού παράγοντα. Υπάρχουν άπειροι τέτοιοι παράγοντες, αν και ταξινομητικά τα αίτια μιας νόσου εμπίπτουν σε δύο κύριες κατηγορίες: γενετικά, και περιβαλλοντικά (**Πίνακας 1.1**).

Αναμφίβολα, οι περισσότερες παθήσεις είναι περιβαλλοντικές (εξωγενείς ή επίκτητες). Χιλιάδες βακτήρια, ιοί, μύκητες, παράσιτα, τοξίνες μικροβίων ή τοξικοί παράγοντες είναι ικανοί να προκαλέσουν νόσο. Στους βιολογικούς αυτούς παράγοντες θα πρέπει να προστεθούν και τα πολυάριθμα φυσικά, χημικά/υποξικά και ανοσολογικά αίτια. Συχνά, οι υπεύθυνοι παράγοντες της πρόκλησης μιας νόσου είναι περισσότεροι του ενός και, εξίσου συχνά, το

αίτιο παραμένει άγνωστο (ιδιοπαθείς ή κρυπτογενείς παθήσεις). Άλλοτε, η νόσος, αν και άγνωστης αιτιολογίας, έχει την τάση να εκδηλώνεται συχνότερα σε άτομα με ορισμένη ιδιοσυστασία, επάγγελμα ή συνήθειες· καταστάσεις γνωστές ως προδιαθεσικοί παράγοντες ή παράγοντες κινδύνου.

Οι παθήσεις γενετικής (ενδογενούς) προέλευσης οφείλονται στην έκφραση ανωμάτων χρωμοσωμάτων – αυτοσωμικών ή φυλετικών. Τα ανώμαλα χρωμοσώματα εμφανίζονται στους ασθενείς αιφνιδίως (μεταλλάξεις) ή, συνηθέστερα, προϋπάρχουν στους γονείς και μεταβιβάζονται στους απογόνους, σύμφωνα με τους νόμους του Mendel (κληρονομικές παθήσεις). Γενικά, η χρωμοσωμική ανωμαλία μπορεί να μεταβιβάζεται κατά τον κυρίαρχο ή τον υποτελή χαρακτήρα. Στην πρώτη περίπτωση η νόσος εκδηλώνεται ακόμη και αν το ένα αλληλόμορφο γονίδιο είναι φυσιολογικό, ενώ στη δεύτερη περίπτωση εκδηλώνεται μόνον όταν και τα δύο αλληλόμορφα γονίδια περιέχουν το στίγμα της νόσου.

## Η έννοια του “φυσιολογικού”

Εφόσον, ως νόσος ορίζεται, τουλάχιστον μικροσκοπικά, η εκτροπή των κυττάρων/ιστών από το φυσιολογικό, το ζήτημα που ανακύπτει πάραυτα είναι “τί ορίζεται ως φυσιολογικό”. Εκ πρώτης όψεως, η ερώτηση φαίνεται ρητορική, με δεδομένο ότι υπάρχει το “μέτρο” της ιστολογίας· θα πρέπει, εντούτοις, να τονισθεί εξ’ αρχής ότι η δομή των φυσιολογικών ιστών δεν είναι πάντα στατική, αλλά συχνά μεταβάλλεται με την ηλικία του ατόμου και τις επιμέρους φάσεις των περιοδικών φαινομένων, όπως, π.χ., είναι ο καταμήνιος κύκλος της μήτρας, οι περιοδικές μορφολογικές μεταβολές κερατινοποίησης του κολπικού επιθηλίου και ο κύκλος της ωοθήκης.

Και ως προς το ευμετάβλητο των ιστών εν σχέσει με την ηλικία, αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών. Αυτή θεωρείται φυσιολογική όταν, στην ηλικία των 20-30 ετών, αποτελείται κατά 50% από αιμοποιητικά κύτταρα και κατά 50% από λιπώδη ιστό. Στα παιδιά, ο μυελός των οστών είναι φυσιολογικά υπερκυτταρικός (αιμοποιητικός ιστός 80%), ενώ στους υπερήλικες ο μυελός των οστών είναι φυσιολογικά υποκυτταρικός (αιμοποιητικός ιστός 30%) (**Εικόνες 1-1** έως **1-3**).

Επίσης, η παρουσία αιμοποιητικών κυτταρικών στοιχείων στο ήπαρ αποτελεί, κατά την εμβρυϊκή και βρεφική ηλικία, μέρος της φυσιολογικής ιστολογικής

εικόνας, αλλά όμοια αιμοποιητική δραστηριότητα (εξωμυελική αιμοποίηση) σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες αποτελούν ένδειξη νόσου – μυελοϊνωση, καρκινωμάτωσης διήθηση του μυελού. Ανάλογα είναι τα ευρήματα εν σχέσει με τον ερυθρό πολφό του σπληνός.

Η φυσιολογική ωσθήκη (φλοιώδης ουσία) αποτελεί δεξαμενή πρωτογενών ωαρίων κατά την εμβρυϊκή, βρεφική και αναπαραγωγική ηλικία, αλλά, μετά την ηλικία των 40 ετών, αυτά εξαντλούνται, με την ωσθήκη να εξακολουθεί να θεωρείται φυσιολογική παρά τη στέρηση πρωτογενών ωαρίων.

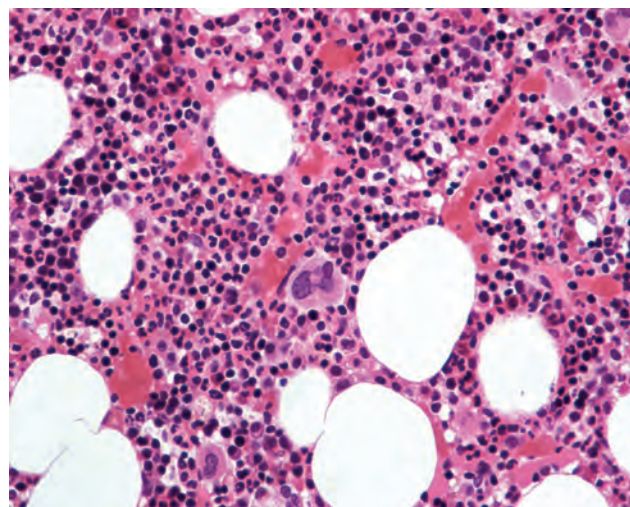
Όσον αφορά ιστούς υποκείμενους σε φαινόμενα περιοδικότητας, αυτοί μεταβάλλονται μορφολογικά ανάλογα με τη φάση του κύκλου και, ως συνέπεια, φυσιολογικός δεν είναι παρά μόνον ο ιστός που εμφανίζει πλήρη εναρμόνιση μορφολογίας και χρόνου. Πράγματι, ένα ενδομήτριο με τυπική εικόνα όψιμης παραγωγικής φάσης του κύκλου είναι φυσιολογικό όταν ταυτίζεται με την 11η-14η ημέρα από την έναρξη της εμμηνορροσίας και, ταυτόχρονα, το ίδιο ενδομήτριο θεωρείται παθολογικό όταν, με βάση το ιστορικό, διατρέχει ημέρα του κύκλου μετά την 14η (“επιμήκυνση της παραγωγικής φάσης”). Περὶ της σημασίας του ιστορικού βλέπε παρακάτω.

### Παθογένεση

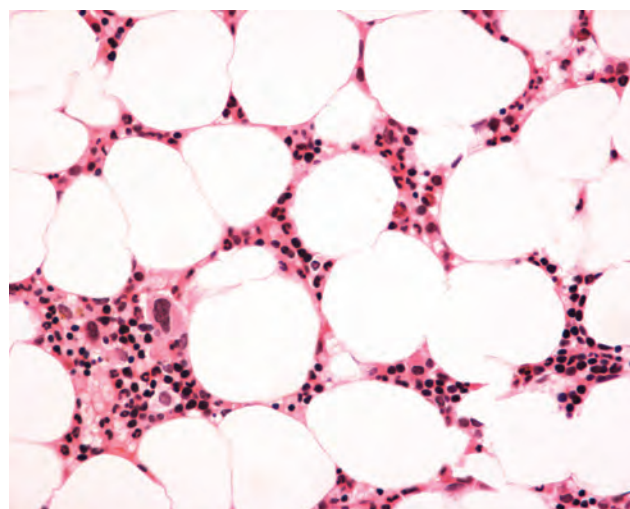
Ο όρος, γνωστός και ως παθογένεια, αναφέρεται στο μηχανισμό ανάπτυξης της νόσου – τα διάφορα δηλαδή στάδια εξέλιξης της νόσου, από την αρχική επίδραση ενός βλαπτικού παράγοντα έως την τελική της εκδήλωση. Η ρευματική νόσος της καρδιάς, π.χ., οφείλεται στο β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A κατά Lancefield. Ο στρεπτόκοκκος προκαλεί, αρχικά, απλή λοίμωξη του φάρυγγα (βλέπε οξεία φαρυγγίτιδα). Δύο έως τρεις εβδομάδες αργότερα ανιχνεύονται στρεπτοκοκκικά αντισώματα στην κυκλοφορία του αίματος και, τελικά, αναπτύσσεται βλάβη στην καρδιά λόγω αυτοάνοσης αντίδρασης στην ύπαρξη κοινού στρεπτοκοκκικού και καρδιακού αντιγόνου (διασταυρωμένη αντίδραση).

### Γνωρίσματα της νόσου

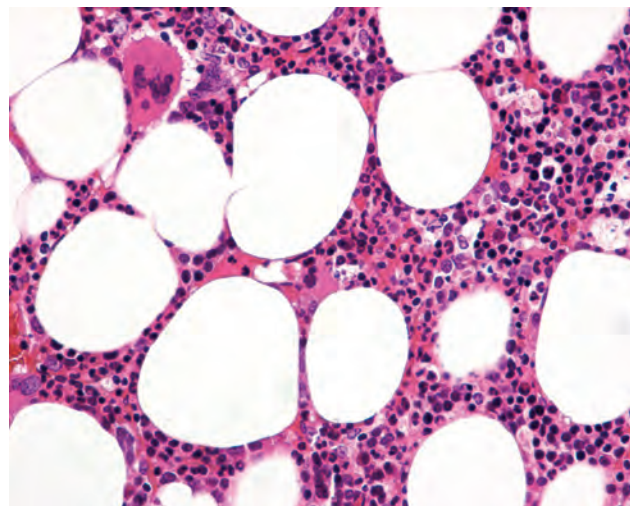
Οι διάφοροι βλαπτικοί παράγοντες, περιβαλλοντικοί ή γενετικοί, επιδρούν σε κύτταρα, ιστούς και όργανα επιφέροντας αλλοιώσεις της κατασκευής και διαταραχές της λειτουργίας. Οι κυτταρικές αυτές εκτροπές, όταν είναι σοβαρού βαθμού, συνιστούν νόσο



**ΕΙΚΟΝΑ 1-1** Μυελός των οστών με υπεροχή του αιμοποιητικού ιστού - φυσιολογικός για άτομα παιδικής ηλικίας.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-2** Μυελός των οστών με υπεροχή του λιπώδους ιστού - φυσιολογικός για άτομα προχωρημένης ηλικίας.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-3** Μυελός των οστών με ίση σχεδόν αναλογία αιμοποιητικού και λιπώδους ιστού - φυσιολογικός για άτομα ηλικίας 20-30 ετών.

που εκδηλώνεται με ποικίλα κλινικά συμπτώματα, π.χ. πυρετό, ρίγος, βήχα, απόχρεμψη, όπως τα βιώνει ο ασθενής (περίπτωση πνευμονικής λοίμωξης), και διάφορα αντικειμενικά σημεία (αμβλύτητα κατά την επίκρουση των πνευμόνων, εισπνευστικοί ρόγχοι, βρογχική αναπνοή), όπως τα αντιλαμβάνεται ο θεράπων γιατρός κατά τη φυσική εξέταση του ασθενούς. Συχνά, η νόσος συνοδεύεται από πολλαπλά εργαστηριακά ευρήματα – ακτινολογικά, μικροβιολογικά ή ορολογικά (π.χ. ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων).

### Η μικροσκοπική διάγνωση

Η ταυτοποίηση μιας νόσου (διάγνωση) και ο διαχωρισμός της από άλλες παρόμοιες παθήσεις (διαφορική διάγνωση) επιτυγχάνεται, μικροσκοπικά, αξιολογώντας τα ευρήματα της βιοψίας, σε συνδυασμό πάντα με το ιστορικό του ασθενούς και τα διάφορα αντικειμενικά και εργαστηριακά ευρήματα. Ως παράδειγμα αναφέρεται ασθενής, ηλικίας άνω των 45 ετών, καπνιστής, με συνεχή βήχα και απόχρεμψη, ιδίως κατά τους χειμερινούς μήνες του έτους, χωρίς αντικειμενικά, ακτινογραφικά ή αιματολογικά ευρήματα – κατάσταση που παραπέμπει κλινικά σε χρόνια βρογχίτιδα. Πιθανή μικροσκοπική εξέταση θα επισφράγιζε, οπωσδήποτε, τη διάγνωση. Κατ' αυτήν, ιστολογικό δείγμα από την περιοχή του πάσχοντος βρόγχου θα αναδείκνυε: α) υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών (κυττάρων) των βρόγχων – αντικατοπτρίζει τη λειτουργική υπερδραστηριότητα του λείου μυϊκού ιστού, λόγω του βήχα· β) αύξηση του αριθμού (υπερπλασία) και του μεγέθους (υπερτροφία) των καλυκοειδών κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου, καθώς και των παρακειμένων βλεννογόνων αδένων του βρογχικού τοιχώματος – αντικατοπτρίζουν την αυξημένη έκκριση βλέννης· γ) παρουσία καλυκοειδών κυττάρων στο επιθήλιο των τελικών βρογχιολίων – ενδεικτική της υπερέκκρισης βλέννης, εφόσον φυσιολογικά δεν υπάρχουν καλυκοειδή κύτταρα στη θέση αυτή· δ) απόφραξη του αυλού των βρόγχων και βρογχιολίων από βύσματα βλέννης – ενδεικτική της υπερέκκρισης βλέννης και της ανεπαρκούς απόχρεμψης· ε) πιθανή παρουσία οιδήματος, λεμφοκυτταρικών διηθήσεων και αντικατάστασης του φυσιολογικού κροσσώτου επιθηλίου των βρόγχων από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (πλακώδης μεταπλασία) – αντανάκλα πλημμελή λειτουργία της κροσσώτης κίνησης (βλέπε δ). Προς τούτοις, η μικροσκοπική εξέταση αποκλείει κάθε αμυδρή υπόνοια βρογχογενούς καρκινώματος.

### Η αντίδραση του οργανισμού στη βλάβη

Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά την πληθώρα των βλαπτικών παραγόντων (Πίνακας 1.1) και τον επίσημο αριθμό των καταγεγραμμένων παθήσεων να υπερβαίνει τις δώδεκα χιλιάδες (12.700) (WHO 1994 - International Classification of Diseases, ICD-10), οι βασικές διεργασίες με τις οποίες οι ιστοί αντιδρούν στη βλάβη είναι εξαιρετικά περιορισμένες, π.χ. φλεγμονή, υπερπλασία, μεταπλασία, δυσπλασία, νεοπλασματική εξεργασία. Για το λόγο αυτό, η ιστοπαθολογική διάγνωση δεν θα πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά στην αξιολόγηση μακρο- και μικροσκοπικών αλλοιώσεων, αλλά θα πρέπει να βρίσκεται σε πλήρη αρμονία με το ιστορικό και τα εργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς.

### Η σημασία του ιστορικού στην ιστοπαθολογική διάγνωση

Η σημασία του ιστορικού στη μικροσκοπική διάγνωση της νόσου διεφάνη, έως κάποιο βαθμό, από τα σχετικά περί της “έννοιας του φυσιολογικού”. Το θέμα, γνωστό για τη αξία του στην κλινική πράξη από τα πρώτα έτη σπουδών στην Ιατρική, υπενθυμίζεται στο σημείο αυτό υπό μορφή αντιπροσωπευτικών παραδειγμάτων, προς επίρρωση της σημασίας της κλινικής πληροφόρησης στην παθολογική ανατομική.

Η σπειραματική νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων, π.χ., εξεταζόμενη μικροσκοπικά, εμφανίζει εικόνα όμοια με εκείνη του φυσιολογικού νεφρού. Χωρίς τη δυνατότητα ηλεκτρονικής μικροσκοπησης, η διάγνωση βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στο ιστορικό νεφρωσικού συνδρόμου (βλέπε παθήσεις νεφρού).

Το οστέωμα και το οστεοειδές οστέωμα εμφανίζουν παραπλήσια μικροσκοπική εικόνα, με κύριο διαφοροδιαγνωστικό γνώρισμα το ιστορικό - το οστέωμα είναι συνήθως ασυμπτωματικό, ενώ το οστεοειδές οστέωμα εκδηλώνεται με άλγος, επιδεινούμενο κατά τις νυκτερινές ώρες και ανακουφιζόμενο θεαματικά με μικρές δόσεις ασπιρίνης.

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί κλινική μορφή χρόνιας ηπατίτιδας, χωρίς ειδικά μορφολογικά γνώρισμα. Η διάγνωση και ο διαχωρισμός της νόσου από άλλες μορφές ηπατίτιδας είναι περισσότερο κλινική και βιοχημική, παρά μικροσκοπική. Οι ασθενείς εμφανίζουν υπεργαμμασφαιριναιμία και διάφορα αυτοαντισώματα, κυρίως αντιπυρηνικά (ANA,

antinuclear antibody), αντιμιτοχονδριακά (AMA, anti-mitochondrial antibody) και αυτοαντισώματα κατά των λείων μυϊκών κυττάρων (α-SMA, anti-smooth muscle antibody). Η νόσος, ιδιαίτερα συχνή στις γυναίκες (9:1), συνδέεται με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα και η νόσος από νύχια γάτας εμφανίζουν ταυτόσημες μικροσκοπικές αλλοιώσεις – λεμφαδένες με αστεροειδή κοκκίωματα. Η διαφορική διάγνωση προσεγγίζεται επί τη βάση των παρακάτω στοιχείων του ιστορικού. Το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα είναι συχνό, σχεδόν ενδημικό, σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές της γης, ενώ είναι σπάνιο στη Δ. Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Η ίδια νόσος προσβάλλει 10-20 φορές συχνότερα τους άνδρες, ιδιαίτερα ναυτικούς ή εργαζόμενους σε λιμάνια (αφροδίσιο νόσημα), στους οποίους εκδηλώνεται με επώδυνη διόγκωση των βουβωνικών λεμφαδένων. Η νόσος από νύχια γάτας, χωρίς να είναι ιδιαίτερα συχνή, δεν είναι σπάνια στη χώρα μας. Εκδηλώνεται με διόγκωση των τραχηλικών ή μασχालιαίων λεμφαδένων, και απαντάται με την ίδια σχεδόν συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες που έρχονται σε επαφή με γάτες. Η νόσος από νύχια γάτας οφείλεται στο μικροοργανισμό *Bartonella henselae*: το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα προκαλείται από το ενδοκυττάριο βακτήριο *Chlamydia trachomatis*. Από τα ως άνω αναδεικνύεται η αξία της εναρμόνισης μικροσκοπικής εικόνας και ιστορικού.

### Μέθοδοι συνεπίκουροι της μικροσκοπικής εξέτασης

**Ανοσοϊστοχημεία (immunohistochemistry).** Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της μικροσκοπικής αξιολόγησης των όγκων. Αδιαφοροποίητοι όγκοι, χωρίς καμία ένδειξη της ιστογενετικής τους προέλευσης, είναι δυνατό να ταυτοποιηθούν χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα έναντι αντιγόνων συγκεκριμένης διαφοροποίησης (βλέπε η διάγνωση του καρκίνου). Επισημαίνεται, εντούτοις, ότι η ανοσοϊστοχημεία θα πρέπει να αξιολογείται στα πλαίσια της ιστοπαθολογικής εικόνας και όχι ως ανεξάρτητη μέθοδος.

**Ηλεκτρονική μικροσκοπία (electron microscopy).** Η ηλεκτρονική μικροσκοπία χρησιμοποιείται σχεδόν επιλεκτικά στις βιοψίες νεφρού και τις φυσαλιδώδεις παθήσεις του δέρματος. Το τυπικό γνώρισμα της νόσου των ελαχίστων αλλοιώσεων, π.χ., η σύντηξη

των ποδικών αποφύσεων, αναγνωρίζεται μόνο με υπερμικροσκόπηση, ενώ το ίδιο ισχύει και για τη νόσο του Alport – πάχυνση του πυκνού/κεντρικού υμένα (lamina densa) της βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος και διαχωρισμός του ιδίου υμένα σε πολύ λεπτότερα υμενίδια υπό τη μορφή καλάθοειδούς διαπλοκής (“basket weaving”).

Κατά τα άλλα, η ηλεκτρονική μικροσκοπία επιβεβαιώνει απλώς τα ευρήματα της μικροσκοπικής εξέτασης και της ανοσοϊστοχημείας. Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι, π.χ., εμφανίζουν τυπικά νευροεκκριτικά κοκκία αυξημένης ηλεκτρονικής πυκνότητας (ηλεκτροπυκνωτικά κοκκία) περιβαλλόμενα από μεμβράνη, και οι όγκοι της οικογενείας *PEComa*, περιέχουν “περιαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα” με άφθονο κυτταροπλασματικό γλυκογόνο, προμελανοσώματα και λεπτά ινίδια.

**Ανοσοφθορισμός (immunofluorescence).** Ο ανοσοφθορισμός αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο, κυρίως σε ό,τι αφορά τις βιοψίες νεφρού και ορισμένες παθήσεις του δέρματος – ιδιαίτερα φυσαλιδώδεις (πέμφιγα, πεμφιγοειδές), αυτοάνοσες (συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος) και οξείες αγγειίτιδες (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα/μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, πορφύρα Henoch-Schönlein). Η κοινή πέμφιγα, π.χ., χαρακτηρίζεται από ακανθόλυση με δημιουργία φυσαλίδας άνωθεν της βασικής στιβάδας, εμφανίζει, μετά από τεχνικές άμεσου ανοσοφθορισμού, εναποθέσεις IgG και συχνά συμπληρώματος, αντιστοίχως προς τις μεσοκυττάριας γέφυρες του επιθηλίου της επιδερμίδας. Αντίθετα, το πεμφιγοειδές, με τυπική ανάπτυξη υποεπιδερμίδας φυσαλίδας δείχνει γραμμική εναπόθεση αντισώματος IgG και συμπληρώματος κατά μήκος της βασικής μεμβράνης των δερματικών αλλοιώσεων. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται η τήρηση φωτογραφικού αρχείου, δοθείσης της ταχείας εξασθένισης/εξάλειψης της αντίδρασης ανοσοφθορισμού.

**Μοριακή παθολογική ανατομική (molecular pathology).** Αν και δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας, η συμβολή της γενετικής στην ταυτοποίηση ορισμένων νεοπλασματικών παθήσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Το συνοβιακό σάρκωμα, π.χ., εμφανίζει την ειδική χρωμοσωμική μετατόπιση t(X;18)(p11;q11), ενώ τα σαρκώματα της οικογένειας Ewing εμφανίζουν, κατ’ απόλυτη επικράτηση, την αμοιβαία χρωμοσωμική μετατόπιση t(11;22)(q24;q12). Τα διάφορα λεμφώματα B-κυτταρικής αρχής εμφανίζουν

χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα χρήσιμες στη διαφορική διάγνωση – το λέμφωμα Burkitt, π.χ., ταυτίζεται με τη χρωμοσωμική μετατόπιση t(8;14)· το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα με τη μετατόπιση t(11;14)· το λέμφωμα MALT με t(11;18)· το λεμφοζιδιακό λέμφωμα με τη μετατόπιση t(14;18). Τυπική είναι, η έκφραση του γονιδίου *BCR-ABL-1* (χρωμόσωμα Philadelphia) στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Οποσδήποτε, η μεγάλη πρόκληση της μοριακής παθολογικής ανατομικής είναι η αμυδρώς διαφαινόμενη προοπτική μετάβασης από την υπάρχουσα, καθαρώς μορφολογική, ταξινόμηση των όγκων σε μια ταξινόμηση μοριακή που να βασίζεται στις μεταβολές της γενετικής σύστασης των νεοπλασματικών κυττάρων. Τέτοιες προσπάθειες, αν και σε αρχικό στάδιο ακόμη, φαντάζουν ελπιδοφόρες, τουλάχιστον για τα καρκινώματα του μαστού, τα διάχυτα γλοιώματα και τα μυελοβλαστώματα της παρεγκεφαλίδας.

### Γενική και ειδική παθολογική ανατομική

Η παθολογική ανατομική, για λόγους καθαρά εκπαιδευτικούς, υποδιαιρείται σε δύο κύρια μέρη: το γενικό και το ειδικό. Η γενική παθολογική ανατομική (*general pathology*) μελετά τις βασικές αρχές με τις οποίες οι περισσότεροι ιστοί ή όργανα του σώματος αντιδρούν στα διάφορα αίτια της κυτταρικής βλάβης. Η ειδική ή συστηματική παθολογική ανατομική (*special or systematic pathology*), από την άλλη πλευρά, εξετάζει τις ιδιόζουσες αντιδράσεις κάθε ιστού ή οργάνου στους διάφορους βλαπτικούς παράγοντες. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι ενώ για κάθε περίπτωση και για όλους σχεδόν τους ιστούς, η παρουσία υπεραϊμίας, εξωκυττάριου οιδήματος και, κυρίως, ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στοιχειοθετούν τη διάγνωση οξείας φλεγμονής, ειδικώς για τη διάγνωση οξείας μυοκαρδίτιδας αρκεί η παρουσία CD3+ λεμφοκυττάρων και νέκρωσης

(κριτήρια Dallas). Η παρουσία μικρού αριθμού λεμφοκυττάρων σε όλους γενικά τους ιστούς, αν δεν είναι απόλυτα φυσιολογική, οπωσδήποτε δεν είναι παθολογική με αποτέλεσμα συχνά να αγνοείται. Η ανίχνευση, εντούτοις, και 2 μόνο λεμφοκυττάρων ανά νησίδιο Langerhans ορίζεται ως ινσουλίτιδα (νεανικός διαβήτης), ενώ η παρουσία και ενός πλασματοκυττάρου στο ενδομήτριο θέτει τη διάγνωση χρόνιας φλεγμονής.

## 1.2 Πρόγνωση και πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η διάγνωση ενός όγκου και η περαιτέρω ταξινόμησή του σε υποκατηγορίες έχει μεγάλη πρακτική σημασία για την πρόγνωση της νόσου και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Έτσι, τα καρκινώματα του πνεύμονα, π.χ., σε μια πρώτη ταξινόμηση διακρίνονται σε μικροκυτταρικά και μη-μικροκυτταρικά. Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα είναι όγκοι μεγάλης επιθετικότητας, με τάση πρώιμης μετάστασης στους λεμφαδένες της πύλης και τον εγκέφαλο. Η νόσος δεν επιδέχεται χειρουργική επέμβαση. Αντ' αυτής, επιβάλλεται χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η πενταετής επιβίωση είναι μόλις 13%. Τα μη-μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα, από την άλλη πλευρά, π.χ., καρκίνωμα από το πλακώδες επιθήλιο, αδενοκαρκίνωμα, μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, είναι όγκοι λιγότερο επιθετικοί και αντιμετωπίζονται, κατ' αρχήν, με εγχειρητική εξαίρεση και, εν συνεχεία, με χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου. Η πρόγνωσή τους, αν και διαφορετική από τύπο σε τύπο και από στάδιο σε στάδιο, είναι, γενικά, καλύτερη από εκείνη των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων.

## Επιλεγμένες βιβλιογραφικές αναφορές

- Breathnach CS. Rudolf Virchow (1821-1902) und Die Cellularpathologie (1858). *J Ir Coll Physicians Surg* 2002; 31: 43-6.
- Chapman A. England's Leonardo: Robert Hooke (1635-1703) and the art of experiment in Restoration England. *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain* 1996; 67: 239-275.
- Gall JG, McIntosh JR. *Landmark Papers in Cell Biology: Selected Research Articles Celebrating Forty Years of The American Society for Cell Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press: 2000.
- Hooke Robert. *Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. With observations and inquiries thereupon*. London: John Martyn and James Allestry, 1665.
- Kurbasic I, Pandza H, Masic I, et al. The advantages and limitations of international classification of diseases, injuries and causes of death from aspect of existing health care system of Bosnia and Herzegovina. *Acta Inform Med* 2008; 16: 159-61.
- Mazzarello P. A unifying concept: the history of cell theory. *Nat Cell Biol* 1999; 1: E13-5.
- Safavi-Abbasi S, Reis C, Talley MC, et al. Rudolf Ludwig Karl Virchow: pathologist, physician, anthropologist, and politician. Implications of his work for the understanding of cerebrovascular pathology and stroke. *Neurosurg Focus* 2006; 20: E1.
- Schleiden M, Schwann Th. *Microscopic Investigations on the Accordance in the Structure and Growth of Plants and Animals. The cell theory 1838-39: All organisms are composed of one or more cells; the cell is the basic unit of life in all living things*.
- Virchow R. *Cellular Pathology 1858: All cells arise from preexisting cells (Omnis cellula e cellula)*
- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.

