

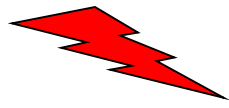
Szöveti regeneráció Sebgyógyulás

Krenács Tibor

Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai
és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

FOK – 2019/20

Szövetek integritása – alapvető életfeltétel



KÁROSODÁS → GYÓGYULÁS

GYULLADÁS

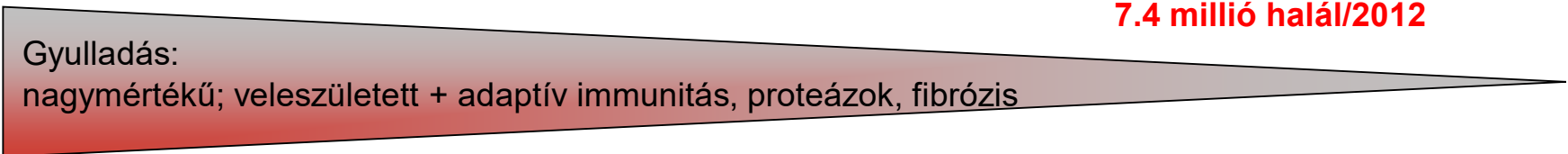
- A károsító okok közönbösítése,
- Eliminálása
- + sérült szöveteké

REGENERÁCIÓ

- Az eredeti szerkezet és funkciók helyreállítása
- (Károsodás: kiindulási + gyulladás)

FIBRÓZIS

- Szövetpótlás, ha a vázszerkezet (EMC, bazális membránok sérülnek)
- (Súlyos károsodás, pl. égés krónikus gyulladás)



Hegesedés

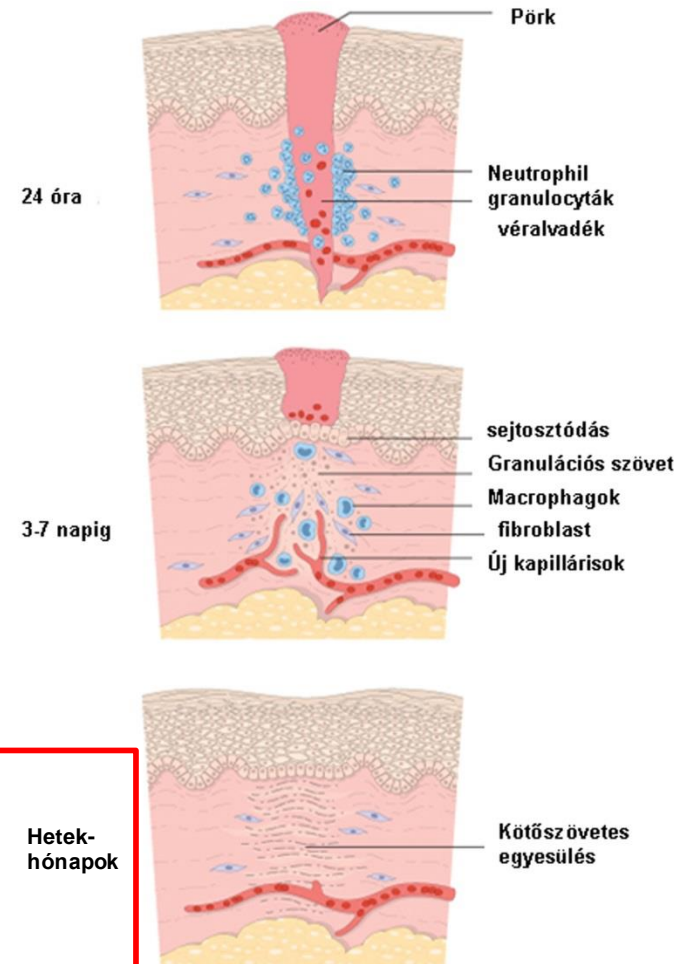
myocardiális infarktus
„ischemiás szívbetegség”
Közegészségügyi probléma
7.4 millió halál/2012

Szövetsérülés gyógyulása

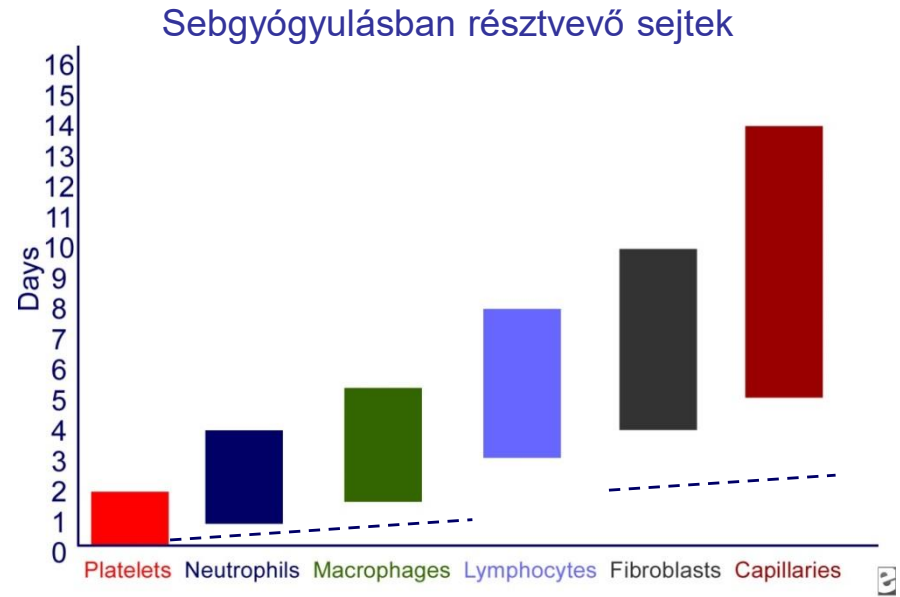
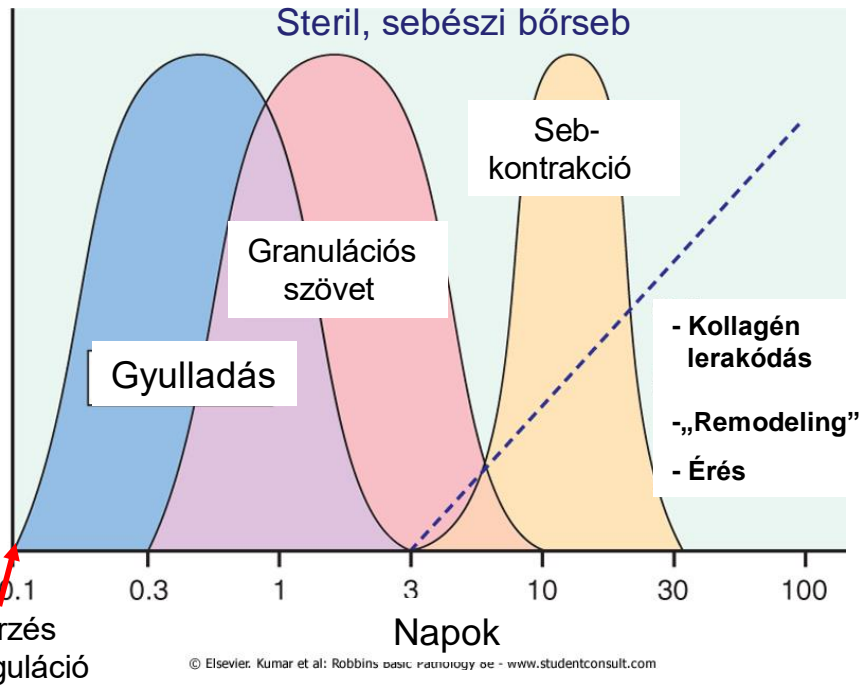
- Időben átfedő, sztereotíp, kaszkád-szerű események
- Összehangolt sejt-sejt és sejt-matrix interakciók (solubilis faktorok)

Steril, metszett sebészi bőrseb

- **Vérzés - Koaguláció:** Izolálás a környezettől
percek -1 h fibrin alvadék – var
- **Gyulladás:** A károsító ágensek eliminálása
folyamatos neutrophilek, majd macrophagok
- **„Debridement”:** Az elhalt sejtek/szövet eltávolítása
~1. naptól macrophagok phagocytosis
- **Proliferáció, migráció:** Szövetpótlás
~3. naptól fibroblastok, új kapillárisok, parenchyma
- **Epithelializáció:** Parenchyma regeneráció
- **Angiogenezis:** Granulációs/sarjszövet ellátása
- **Fibroplázia:** Fibroblast invázió, matrix termelés
- **„Remodelling”:** ECM lebontás és újraképződés
- **Kontrakció:** A sebszélek összekapcsolása
- **Felszívódás:** A felesleges sejtek eliminálása
Érés Col-III → Col-I; merőleges rost orientáció

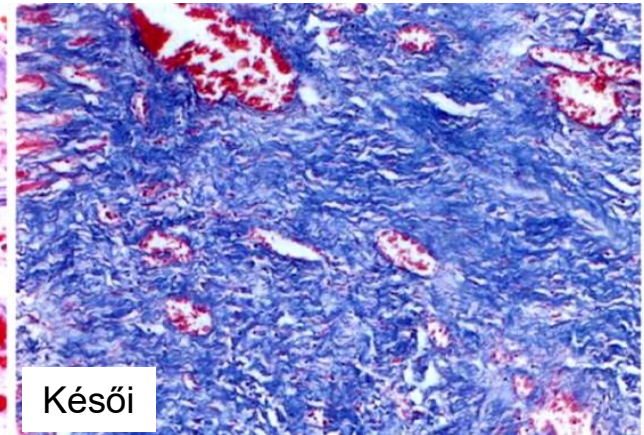
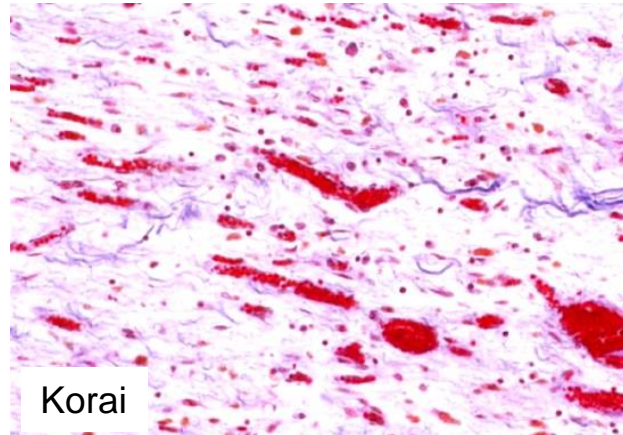


A sebgyógyulás: sejtek és események időrendje



Granulációs (sarj)szövet

- Korai fibroblasztok,
- Laza extracelluláris matrix (ECM), ödéma
- Új erek hálózata
- Gyulladásos sejtek (macrophágok)

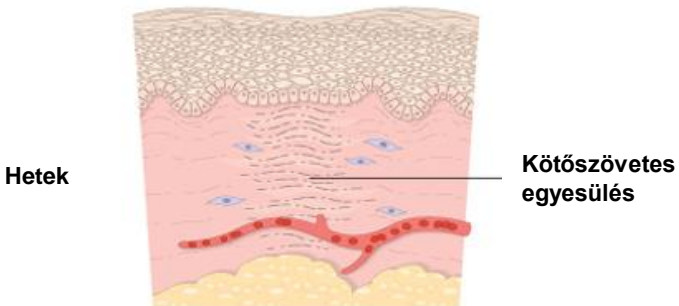
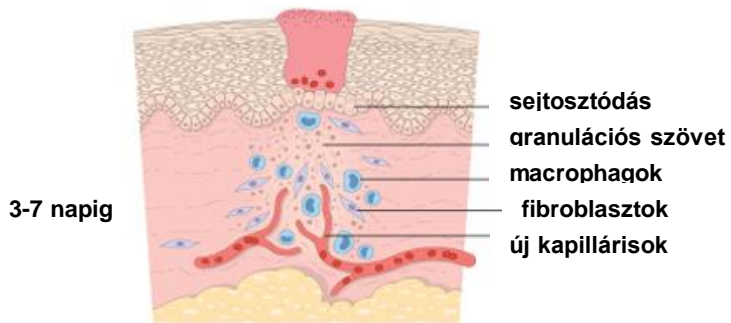
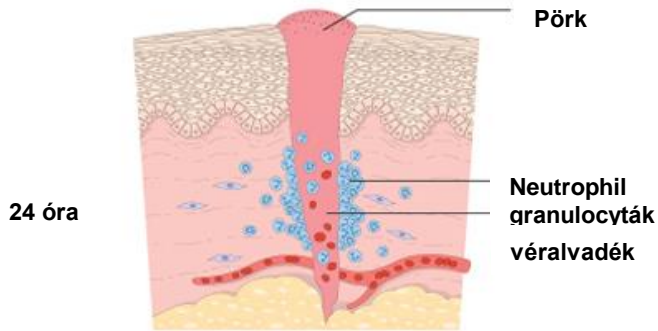


Trikróm festés: a kollagénrostok kékek

Sanatio per primam

Steril, éles
sebészi metszett seb

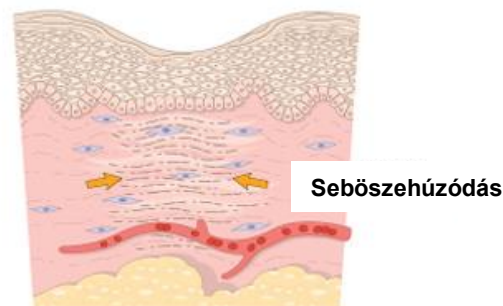
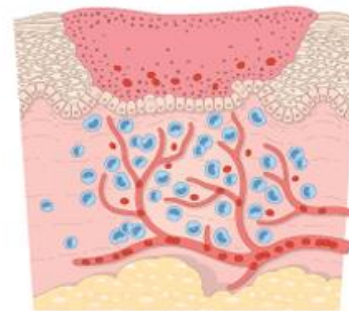
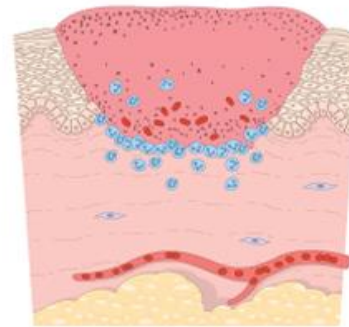
ELSŐDLEGES SEBGYÓGYULÁS



Sanatio per secundam

Súlyos kiterjedt
károsodás, pl. égés
idült gyulladás

MÁSODLAGOS SEBGYÓGYULÁS



Sebgyógyulás típusai

AZONOS lépések
De
jelentős fibrózis a
másodlagosnál:

- a sérülés nagyobb
- sebszélek távolabban
- gyulladás kiterjedtebb
- gyógyulás lassabb
- a heg nagyobb
- jelentős kontrakció (deformitás)

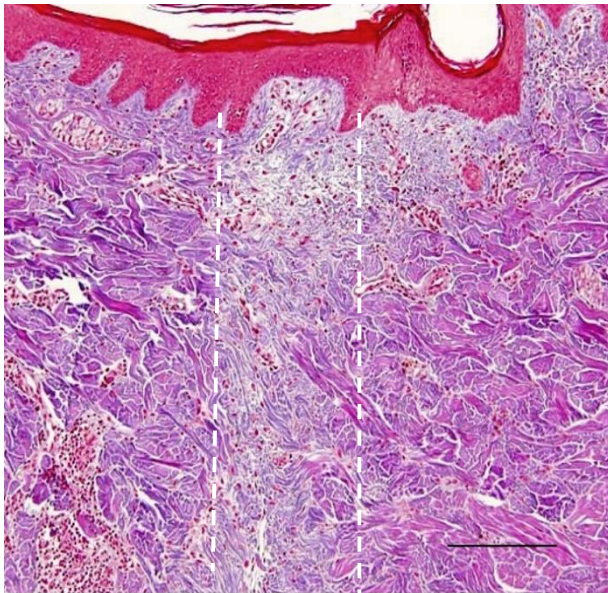
FONTOS

A kötőszöveti váz
a bazális membránok
károsodása

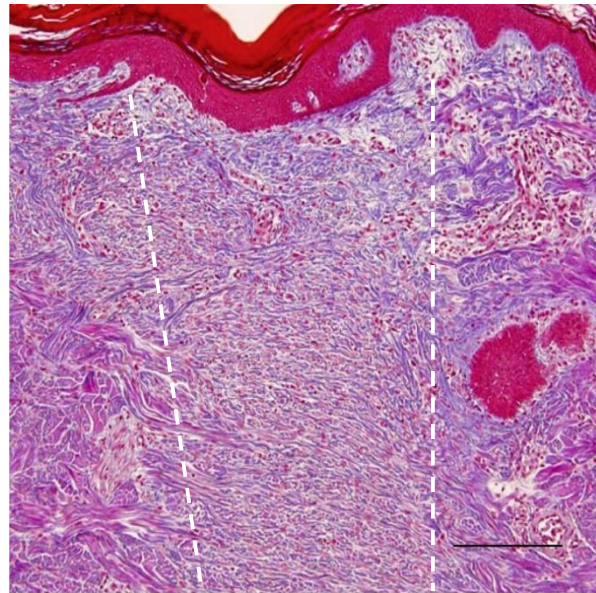
Sanatio per primam Steril sebészi metszés gyógyulása

- Szabályos többrétegű elszarusodó laphám, egyenletes dermális határral
- A bőr függelékek: hajhagymák, faggyúmirigyek nem regenerálódnak

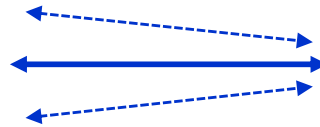
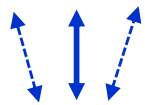
Primer (korai)



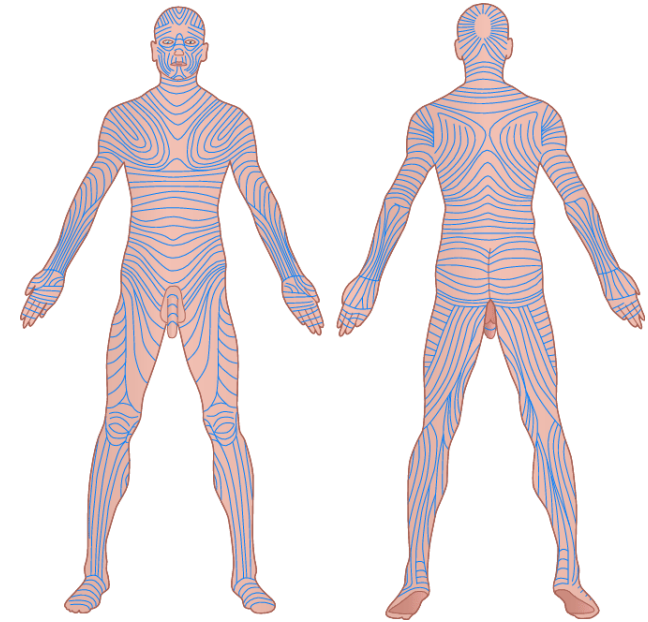
Másodlagos (késői)



Trikróm festés: a kollagén kék



A kollagén rostok (kötegek) orientációja



Langer vonalak (bőr feszülés)

- a dermális kollagén kötegek természetes orientációja
- ~párhuzamosan fut az izomkötegek
- párhuzamos sebészi metszés jobban gyógyul (kisebb heg)

Sebgyógyulás: a szövetstruktúra és funkciók helyreállítása

REGENERÁCIÓ

GYÓGYULÁS FIBROSISsal

Összehangolt együttműködés:

A gyulladáshoz való válasz

- Acut: neutrophilek, macrophagok
- Idült: lymphocyták, plazma sejtek
basophilek, eosinopholek

Sejt proliferáció

- Sejtciklus szabályozás
- A szövetek proliferációs kapacitása
- Őssejtek

Növekedési faktorok és receptoraik

- Típusaik, működésük
- Növekedési faktor receptorok
- Szignál útvonalak

Extracelluláris matrix (ECM)

- Stromális váz; Interakciók
- ECM termelés – „remodelling”
- Matrix metalloproteinázok (MMP)

Sejt proliferáció - Sejtciklus

MALIGNUS DAGANATOK:

- **Kontrollálatlan proliferáció**
- **Károsodott sejtciklus szabályozás**

A károsodott, vagy meg nem kettőződött DNS tartalmú sejtek eltávolítása (G2/M ellenőrzőpont)

2015 Kémiai Nobel-díj
T. Lindahl
P. Modrich
A. Sancar

DNS REPAIR

DNS állomány kettőződése

A DNS károsodás ellenőrzése (G1/S ellenőrzőpont)

APOPTOSIS programozott sejthalál

Restrikciós pont

„Licensing”

Centrosoma kettőződés

Tömegnövekedés

Növekedési faktorok

G₀

E2F

⊥

Rb foszforiláció

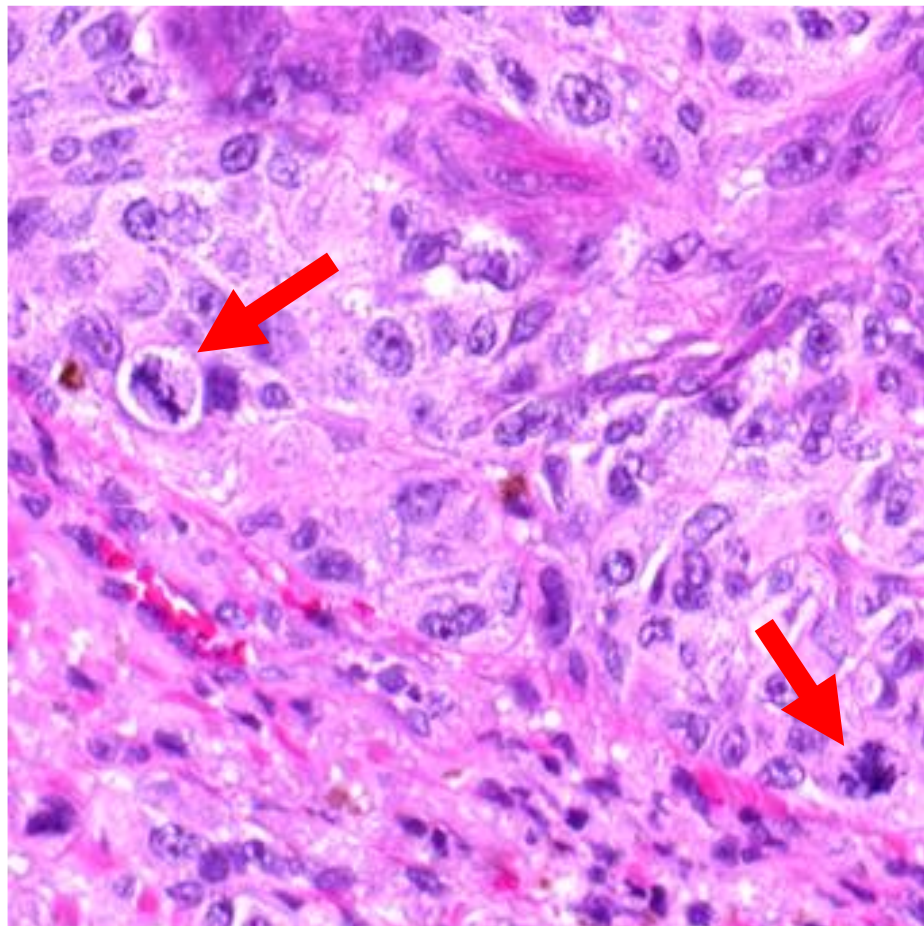
Sejt osztódás

Mitosis

Támogatók
-Cyclin-cdk komplexek

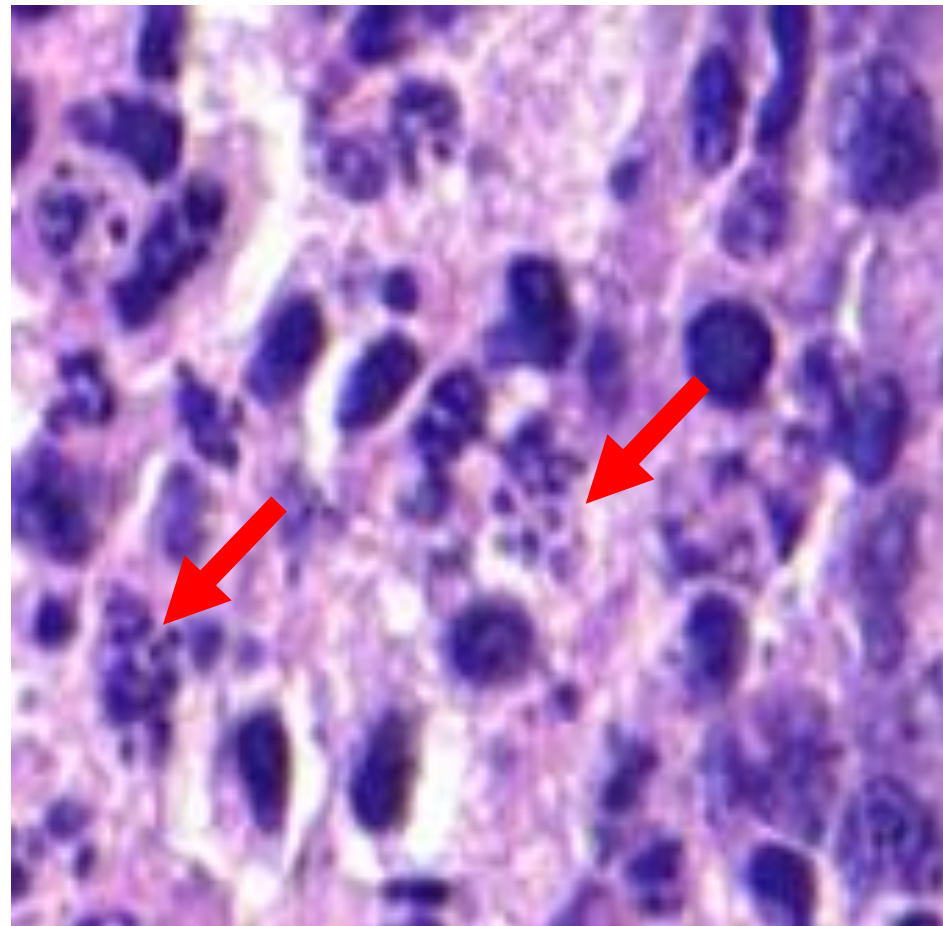
Gátlók (p16, p21...)
-Cyclin-függő kináz inhibitorok

Mitózis



metafázis sejtmagok

Programozott sejthalál apoptózis

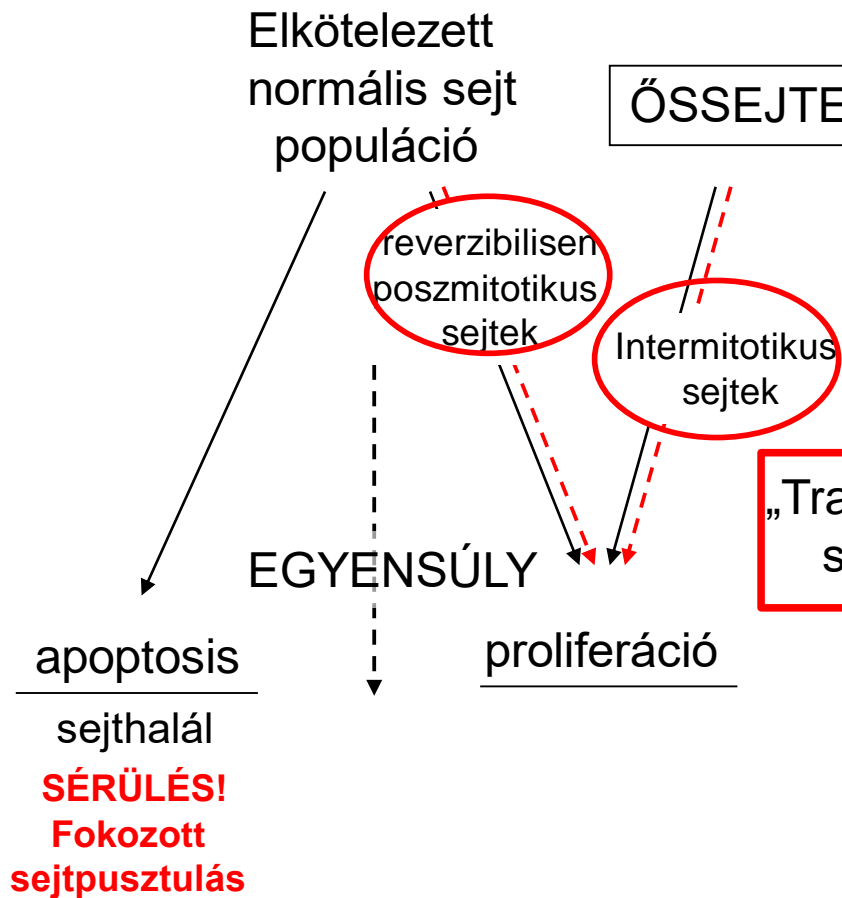


apoptikus testek

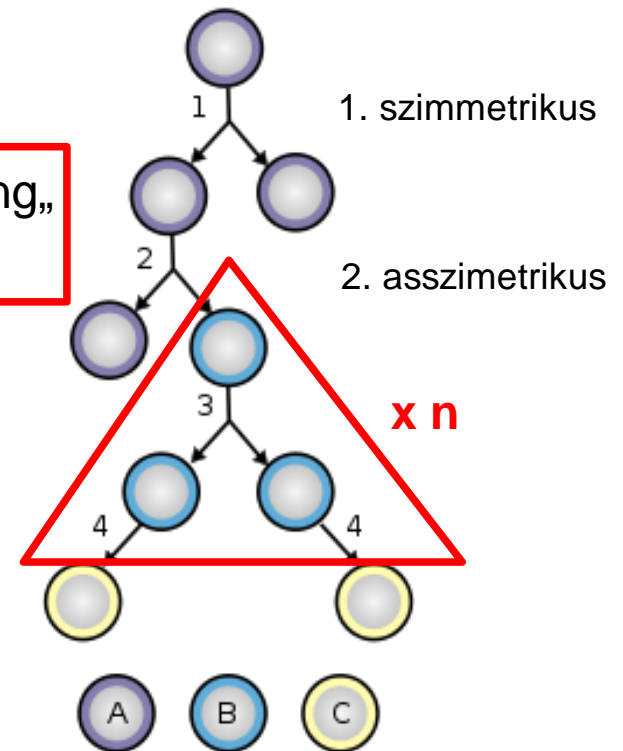
Az alap sejtpopuláció szabályozása

Az egész élet során regenerálódnak

- *önmegújítás*
- *aszimmetrikus osztódás*



„Transit amplifying„ sejt populáció



Őssejtek – Progenitor sejtek

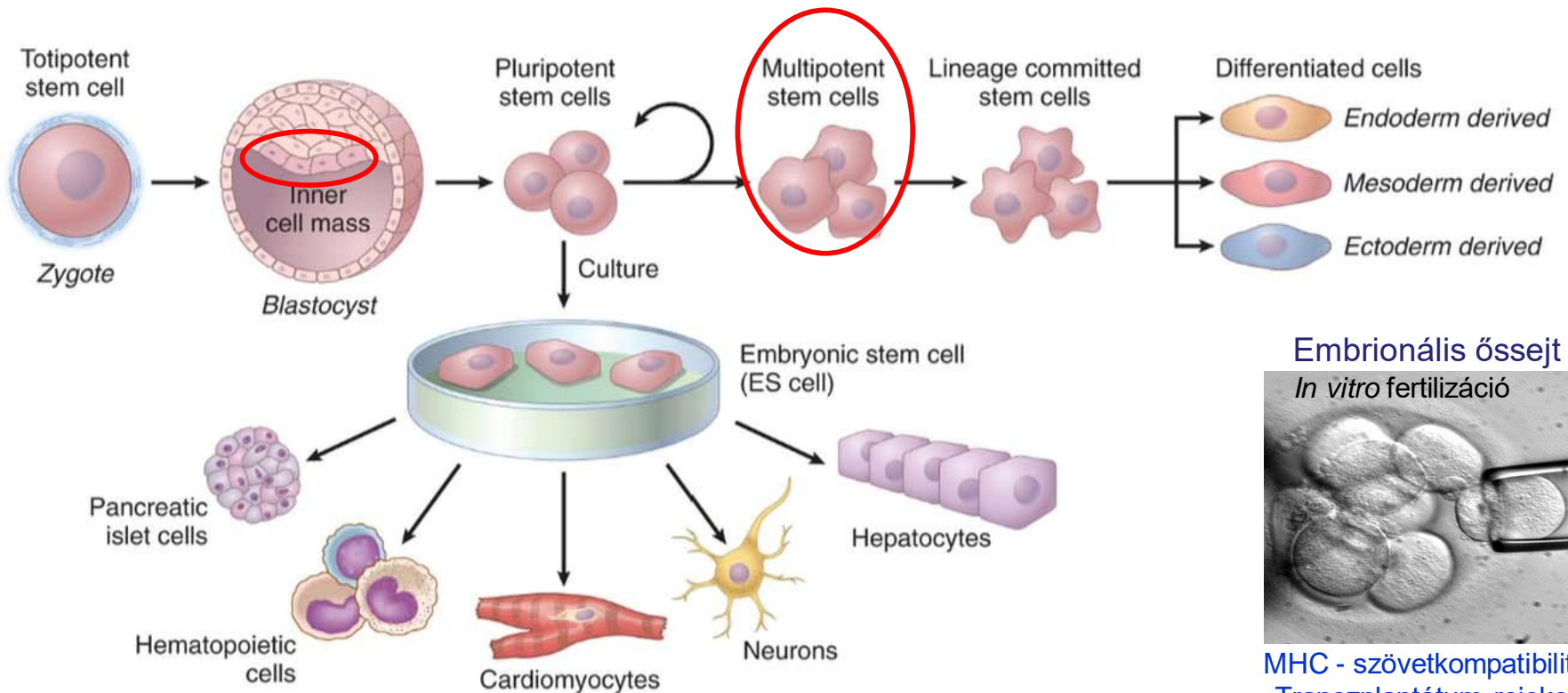
Embrionális őssejtek *Eltérő sejtípusok, szövetek létrehozása*

Pluripotens: a morula belső felszínén található (ecto-, meso-, entoderma)

Felnőtt őssejtek *Kompartment fenntartása pl. regeneráció során*

Multipotens: pl. csontvelői CD34+ őssejtek bármilyen hemopoetikus sejtípusá differenciálódhatnak; vagy a mesenchymalis őssejtek (pl. porc, csont, izom)

Unipotens: felszíni hámok: pl. bőr, tápcsatorna hám

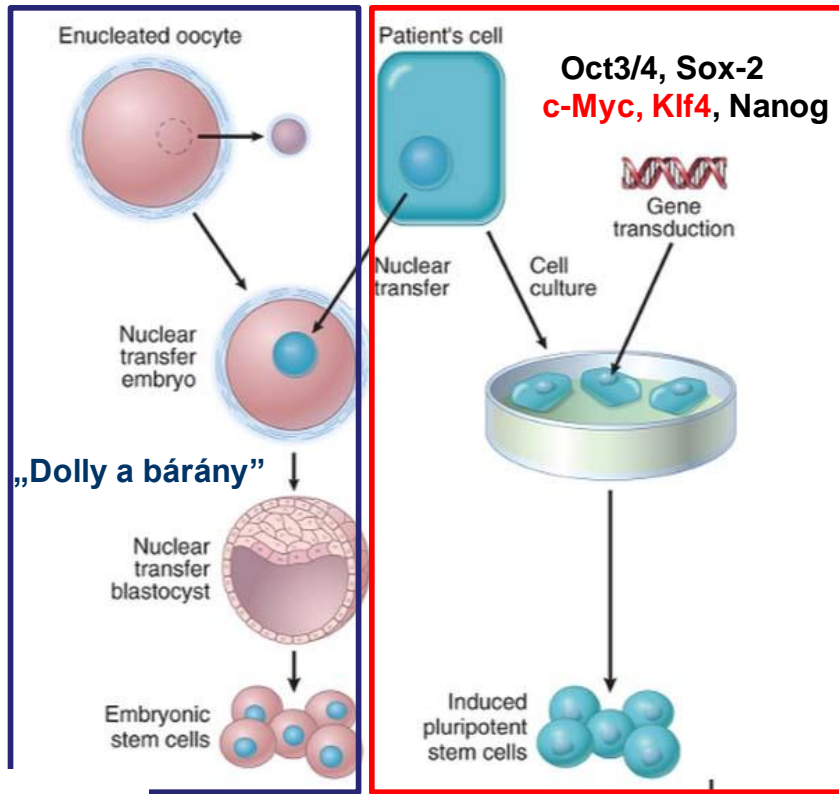


Átprogramozás - Indukált pluripotens őssejtek (iPSC)

Szomatikus sejtek átprogramozása

Reproduktív,
terápiás klónozás

iPSC



2012 Élettani-Orvosi Nobel díj:

Sir John B. Gurdon & Shinya Yamanaka
"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

Cell 126, 663–676, August 25, 2006

The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles

by J. B. GURDON¹

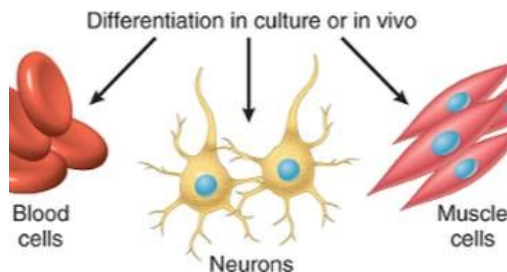
From the Embryology Laboratory, Department of Zoology, Oxford

J. Embryol. Exp. Morphol. 10, 622-640, 1962

Problémák:

- A donor genetikai kora pl.
- rövidült telomerek
- epigenetikai mintázat
- őssejtek állapota

Korlátozzák az életkort

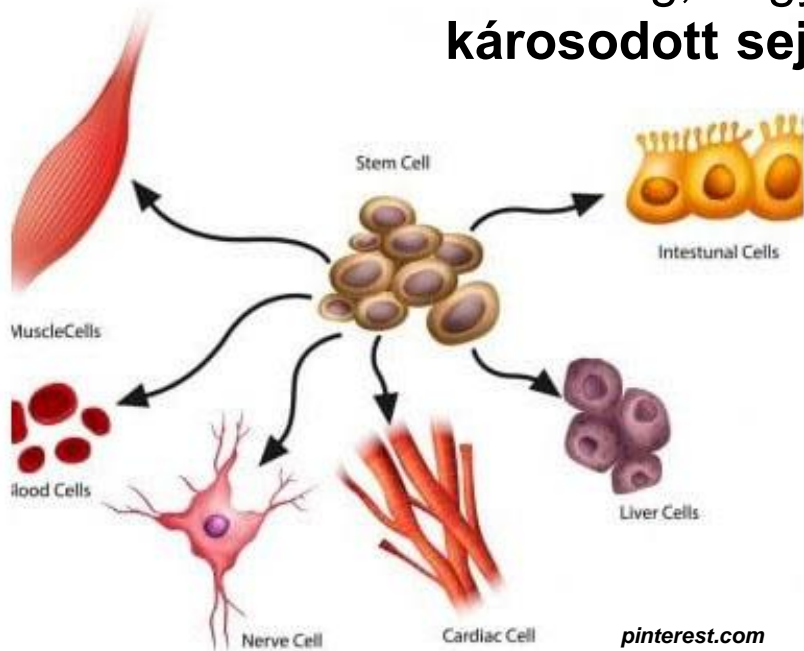


Problémák:

- Dedifferenciálódás a ráksejtek sajátja is
- A c-Myc, ill. a Klf4 proto-oncogének!

Regenerációs medicina: az ős-/progenitor sejtek alkalmazása

Genetikailag, vagy szomatikusan
károsodott sejtek pótlására



Genetikai:
Izomdisztófia
Malignus daganat

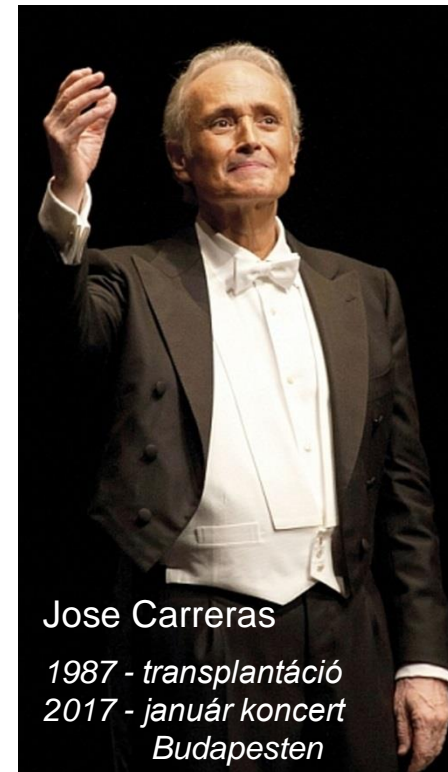
Traumás:

Gerincvelő trauma, stroke
Szívinfarktus

Degeneratív:

Alzheimer-kór
Parkinson-kór

**Csontvelői
CD34+
progenitor sejtek
transzplantációja**



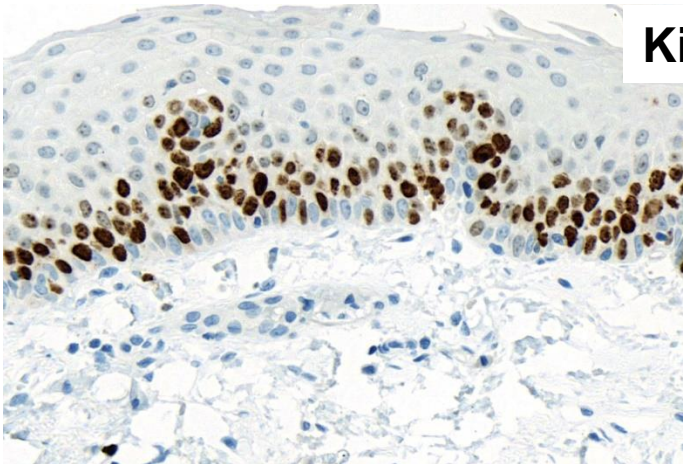
Jose Carreras

1987 - *transzplantáció*
2017 - *január koncert*
Budapesten

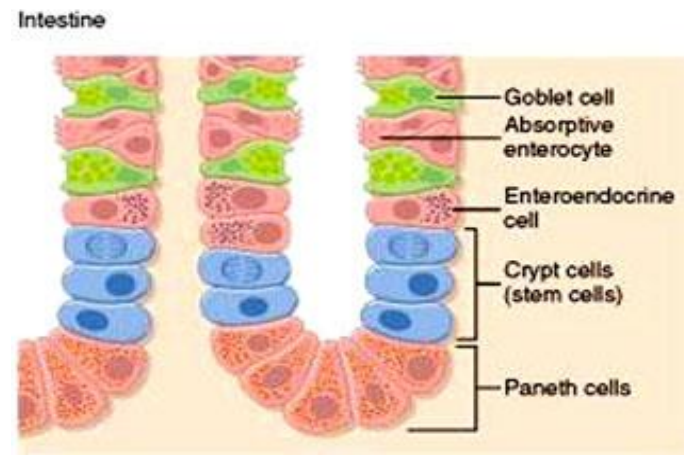
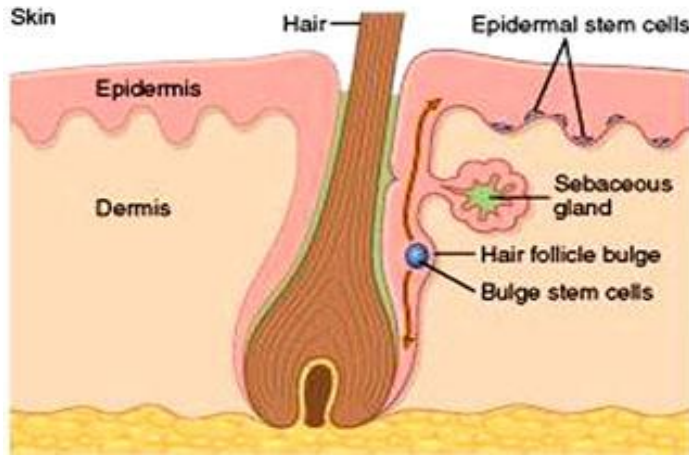
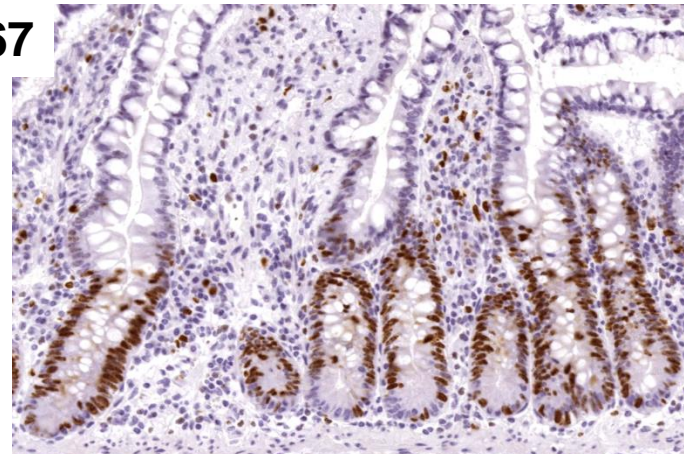
Szövetek regenerációs képessége

labilis sejtek/szövetek: folyamatosan osztódnak – *Intermitotikus sejtek*
>1.5% mitotikus sejt frakció, már subletális károsodásra elpusztulhatnak
hemopoiesis, bőr, orális mucosa, gastrointestinális-, respirációs hám
őssejtek – multipotens, unipotens - **kiváló regeneráció**

Őssejt mikrokörnyezet („niche”)



Ki67



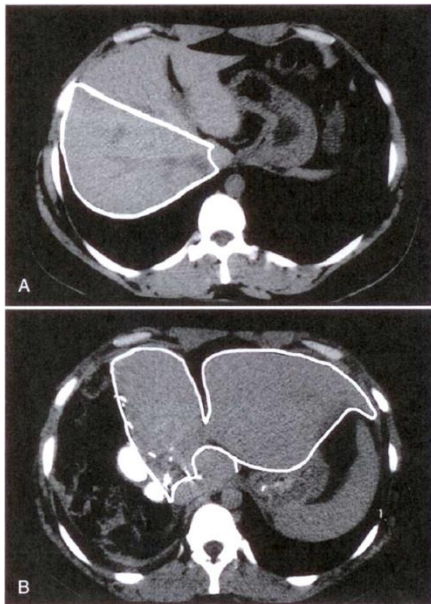
Stabil sejtek/szövetek:

(reverzibilisen posztmitotikus)

terminálisan differenciált G0 fázis sejtek

- jól adaptálódnak, magas metabolikus aktivitás, **hosszú életűek**
*máj, vese, pancreas, endocrin mirigyek, endometrium
endothel, fibroblast, simaizom;*

Őssejt (kivéve máj) **nincs**, **G0 sejtek újra osztódhatnak**



Máj regeneráció



Zeusz megbüntette Prometheus-t – sas naponta evett a májából - visszanőtt

Permanens sejtek/szövetek: terminálisan differenciált sejtek, nem képesek osztódni

(posztmitotikus)

őssejt nincs (vagy minimális), de rezisztens sejtek

központi idegrendszer, idegsejtek, szívizom

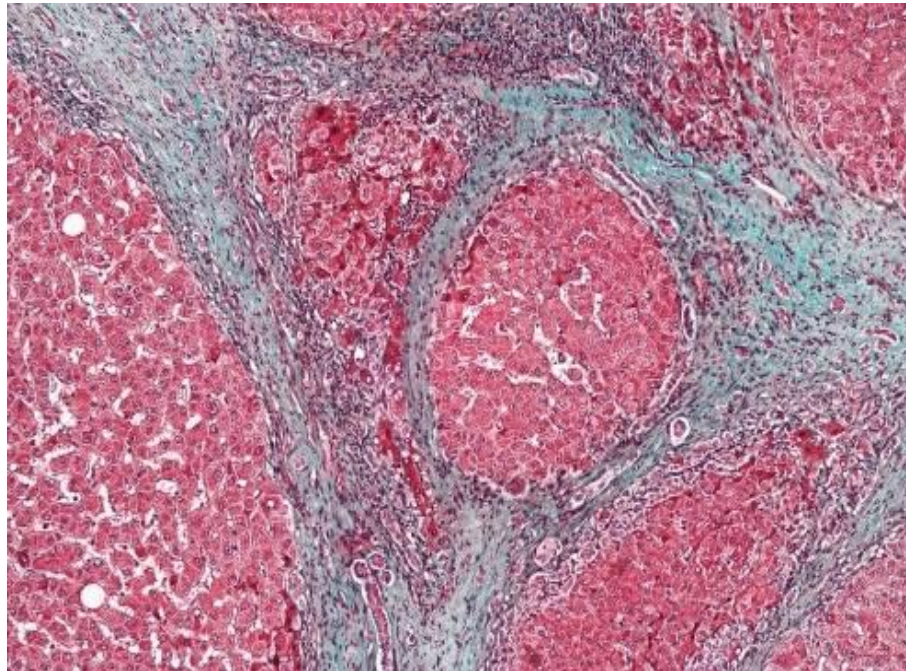
(harántcsíkolt izom? – szatellita sejtek)

Sérülés – **Mindig hegesedéssel gyógyul**

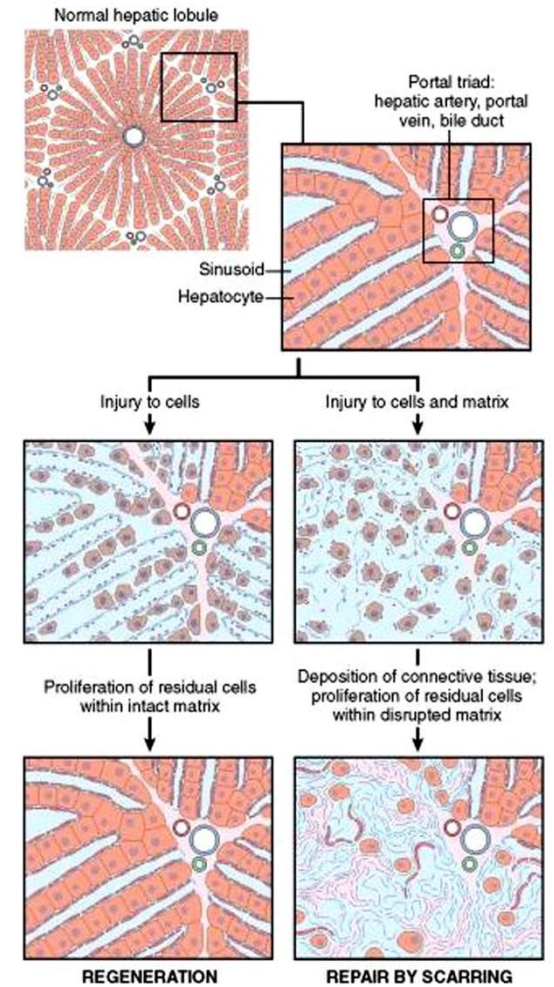
Speciális szövetek gyógyulása

- Meghatározók:**
- a szövet típusa
 - a sejtek regenerációs kapacitása
 - ECM károsodásának mértéke

Máj: regeneráció (fokális, zonalis necrosisok)
helyreállítás (repair) a kettő kombinációja:
az ECM hálózat károsodása - hegesedés
(cirrhosis, kiterjedt abscessus)

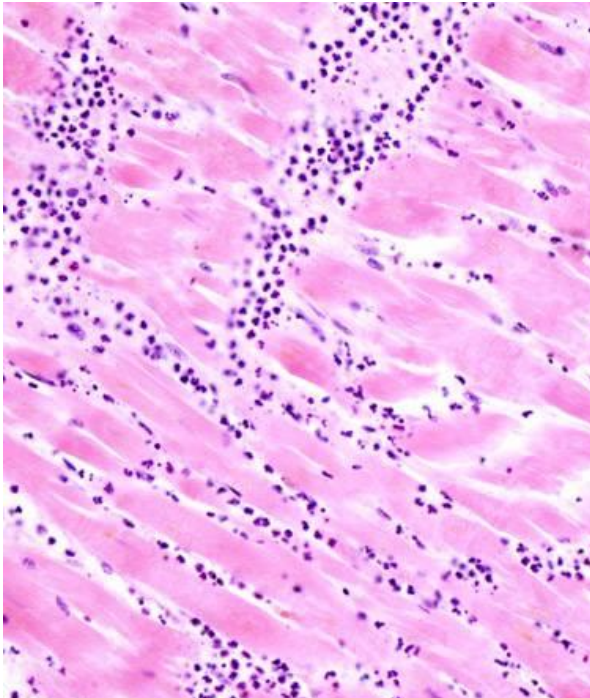


Trikróm-festés: kollagén-zöld, májszövet - piros

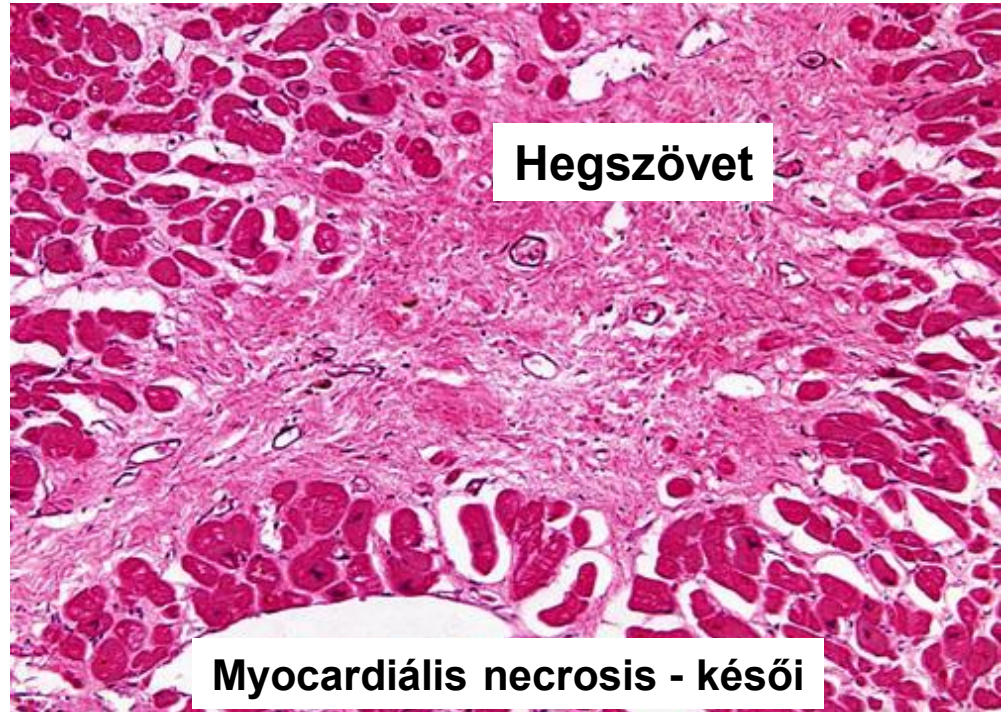


Permanens sejtek/szövetek gyógyulása - heggedéssel

Myocardium: összetett funkció, hosszú élet, regenerációs képesség - őssejt nincs; heggedés (endocardium is); korlátozott pumpa funkció - **aritmia**



Acut myocardialis necrosis



Myocardialis necrosis - késői

Idegrendszer: a neuronok sem tudnak osztódni (SVZ, hippocampus dentate gyrus)

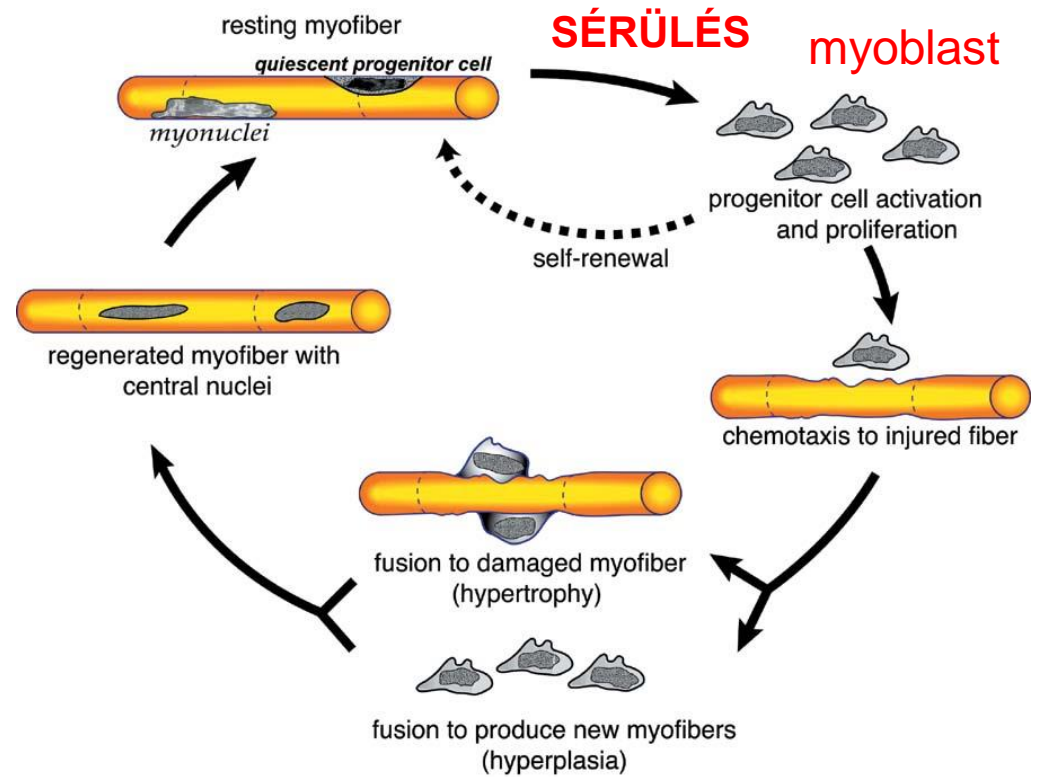
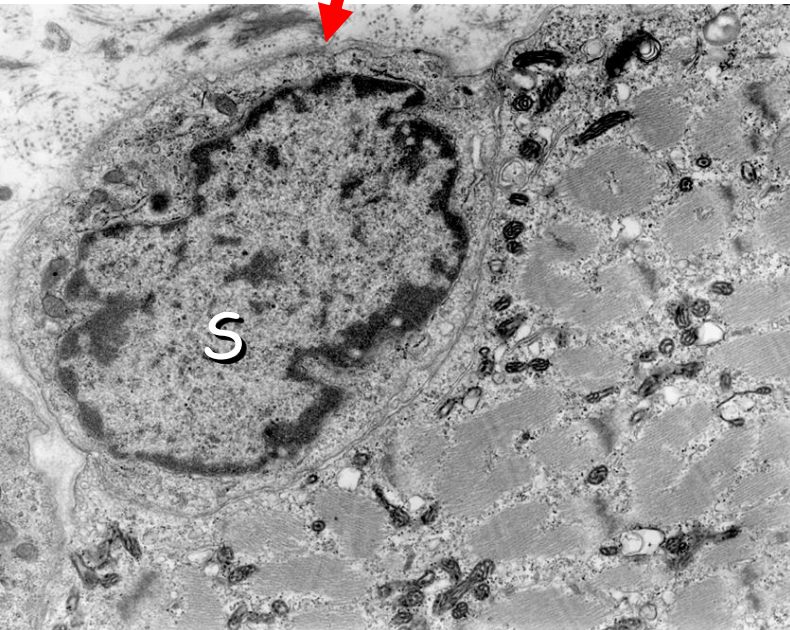
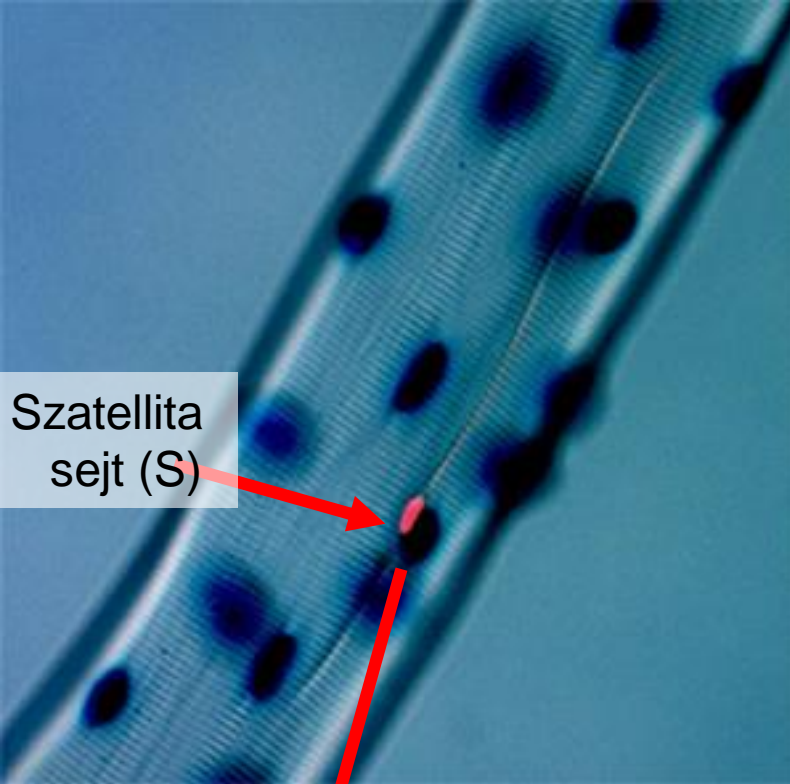
Központi

Nincs axon regeneráció
Gyógyulás: microglia, astrocyta proliferáció (gyulladás)

Perifériás

Axonok regenerálódnak, ha az elvágott végeket tökéletes összeillesztik.
Ha nem, traumás neuroma: granulációs szövet: fibrózis, abortív axon proliferáció.

Harántcsíkolt izom-regeneráció



Permanens szövet?, összejt tulajdonságú szatellita sejtek → myoblast

- Ha a kötőszövet (endo-, perimysium) ép, az izomrostok képesek regenerációra;
- A valóságban ez ritka - óriás syncitium sejtek traumás sérülés – **Hegyesedés**, mindig

Harántcsíktolt izom regeneráció

Notex
(tigriskí
mérge)

zoltantakacs.com

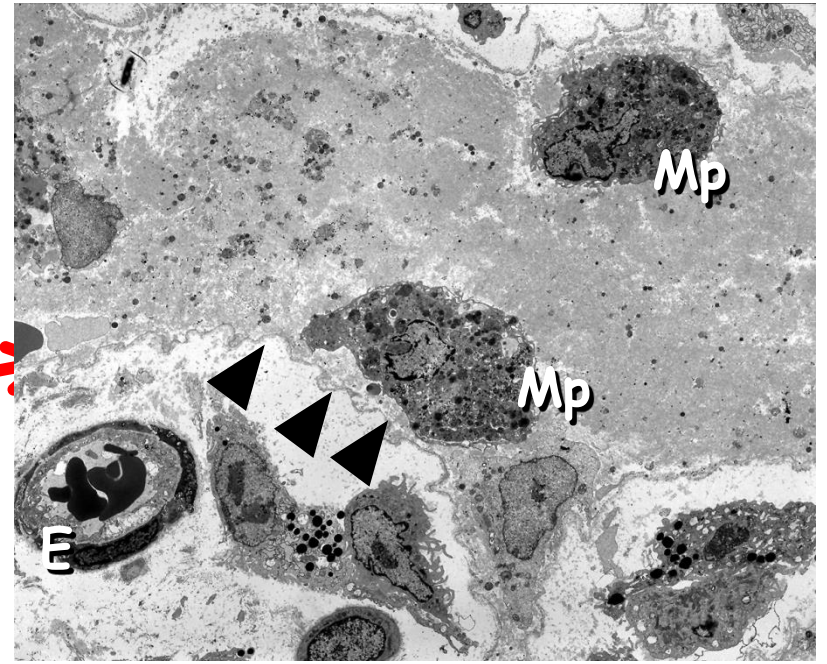


7. n

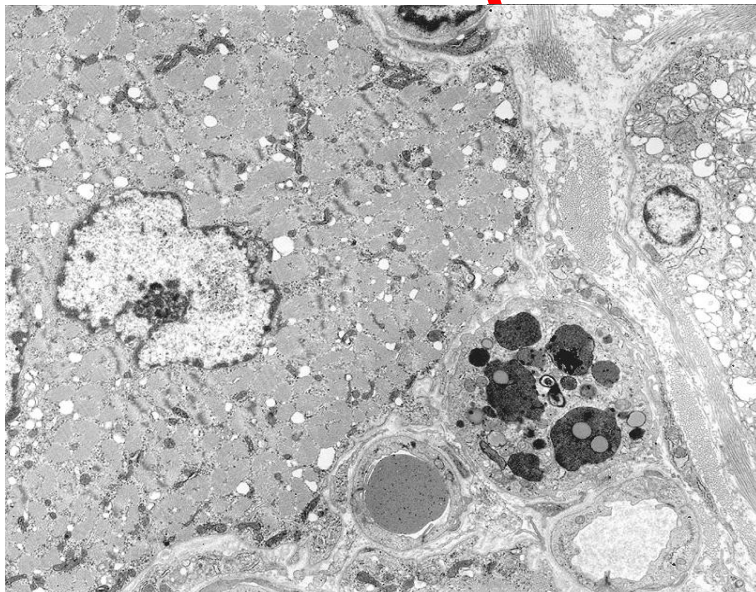
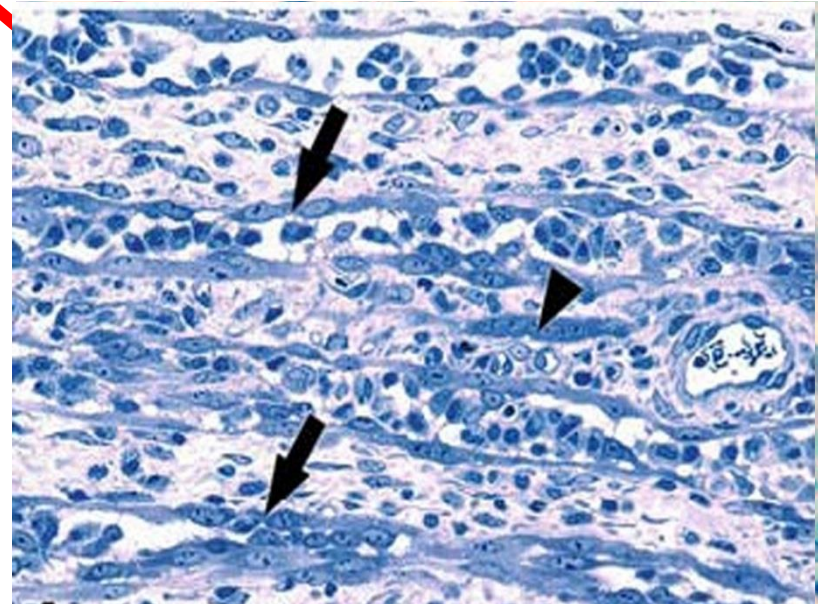


US

24h



72h



Növekedési faktor receptorok

EGFR, FGFR,
PDGFR, VEGFR

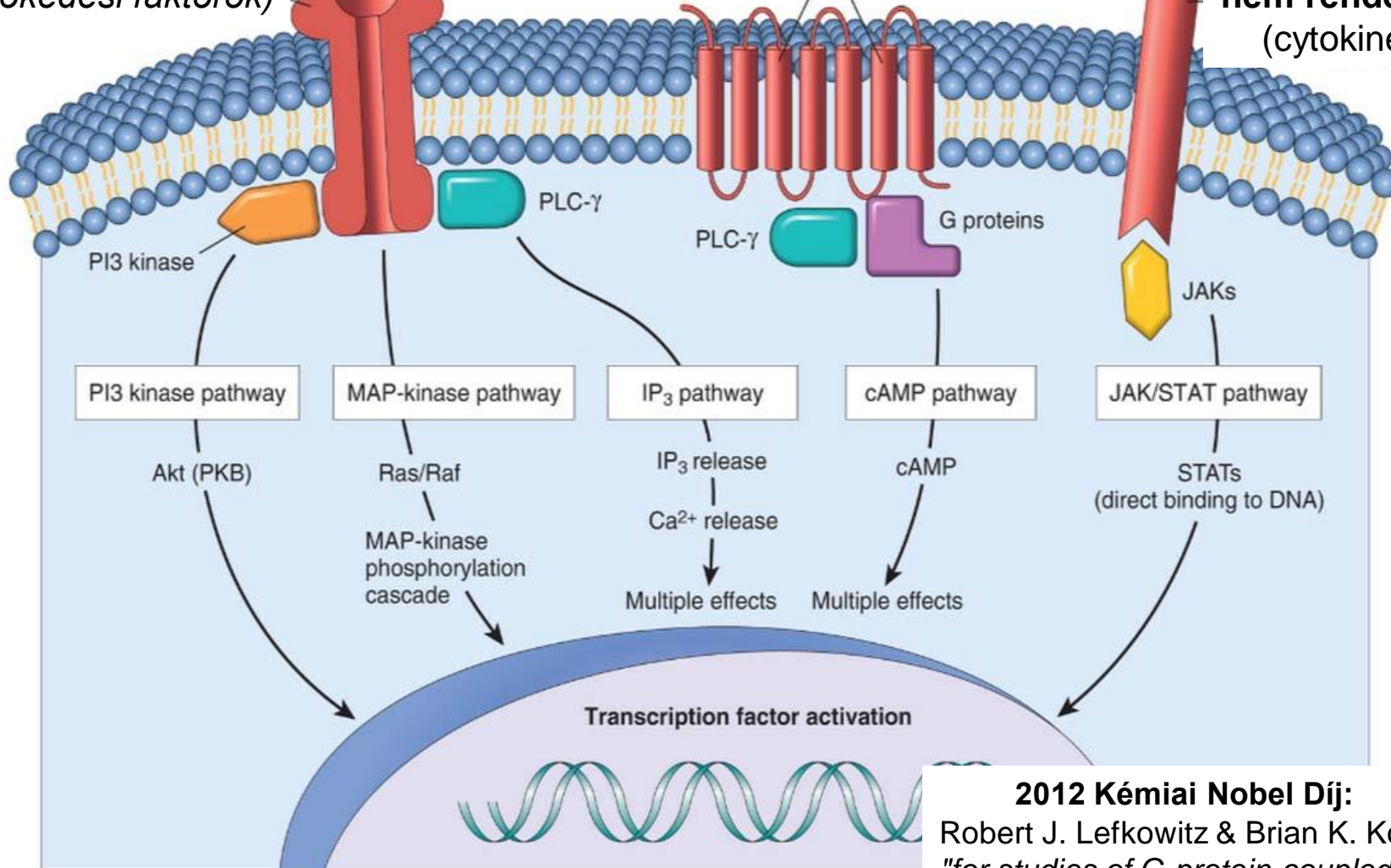
Growth factor

G-proteinhez kapcsolt
(kemokinek)

Cytokine

Kináz típusú
(növekedési faktorok)

**Kináz aktivitással
nem rendelkező**
(cytokinek)



2012 Kémiai Nobel Díj:

Robert J. Lefkowitz & Brian K. Kobilka

"for studies of G-protein-coupled receptors"

Növekedési faktor receptorok

EGFR, FRFR,
PDGFR, VEGFR

Growth factor

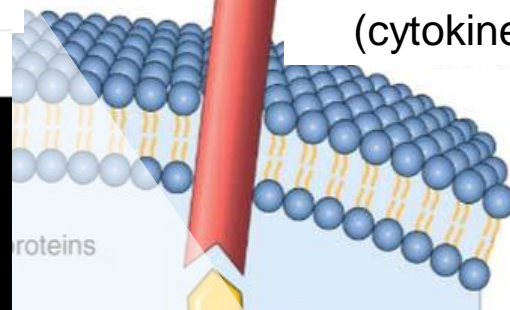
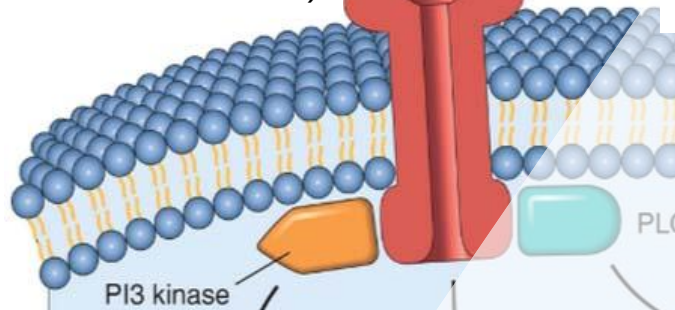
Regenerációs medicina

Látóideg axon-regenerációt
gátló faktorok kikapcsolása

Cytokine

Kináz aktivitással
nem rendelkező
(cytokinek)

Kináz típusú
(növekedési faktorok)



PTEN \dashv Akt/mTOR

SOCS3 \dashv JAK/STAT3

PI3 kinase pathway

MAP-kinase pathway

way

JAK/STAT pathway

Akt (PKB)

Ras/Raf

MAP-kinase
phosphorylation
cascade

STATs
(direct binding to DNA)



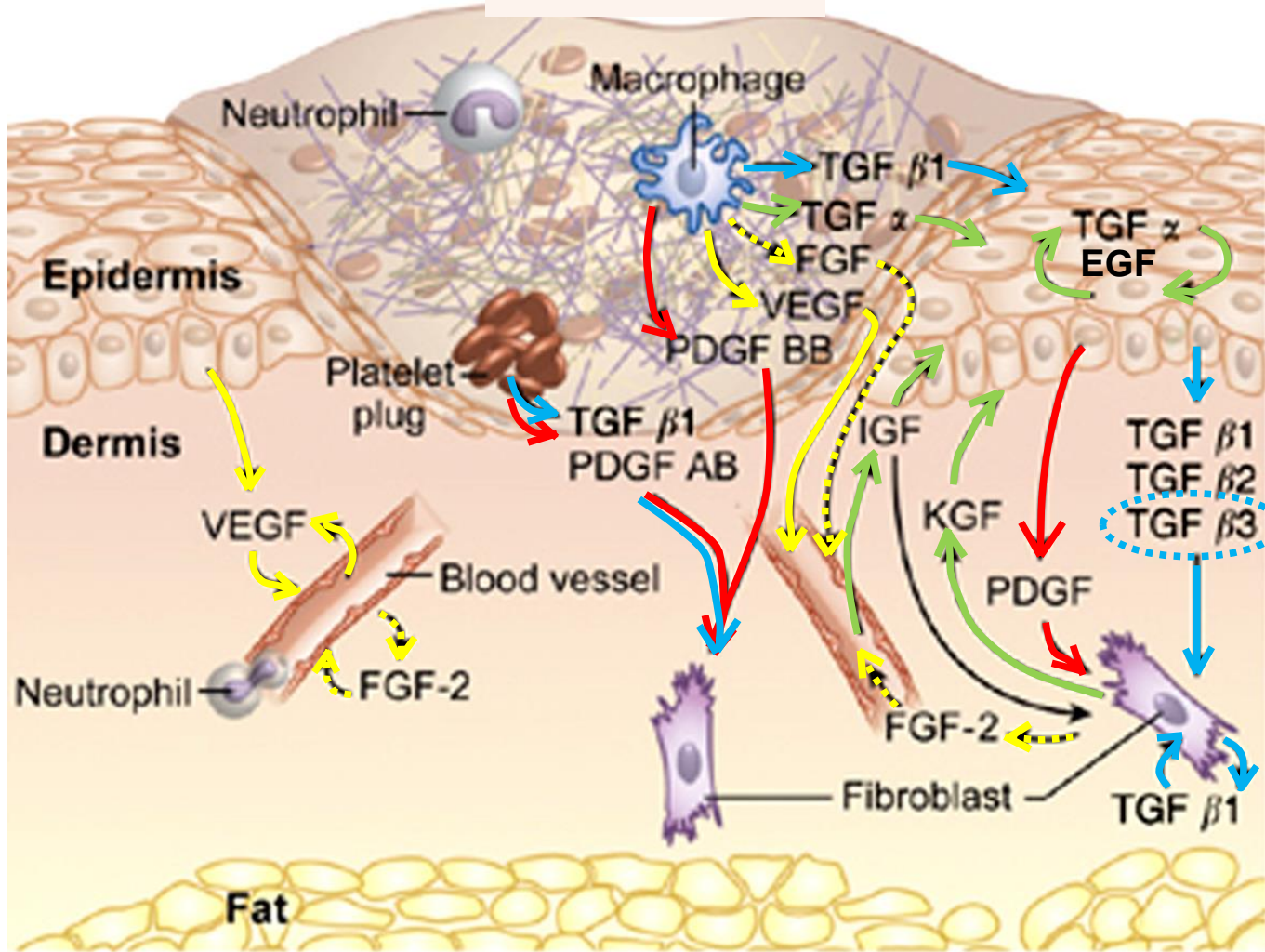
2012 Kémiai Nobel Díj:

Sun et al. Nature. 2011,
480(7377): 372–375.

Robert J. Lefkowitz & Brian K. Kobilka
"for studies of G-protein-coupled receptors"

Sebgyógyulás – növekedési faktorok

Fibrin alvadék



Fibroblast
proliferáció
migráció
ECM szintézis

Keratinocya
proliferáció
differenciáció

inhibitor

Angiogenesis

Sebgyógyulás - növekedési faktorok

(proliferáció, migráció, ECM termelés, kemotaxis, vasodilatáció)

EGFR

Bőr

Epithelialis proliferáció

EGF, TGF- α , KGF, HGF

Monocyta chemotaxis

PDGF, FGF, TGF- β

Fibroblast migráció

PDGF, FGF-2, TGF- β

Fibroblast proliferáció

PDGF, EGF, FGF, TNF

Angiogenesis

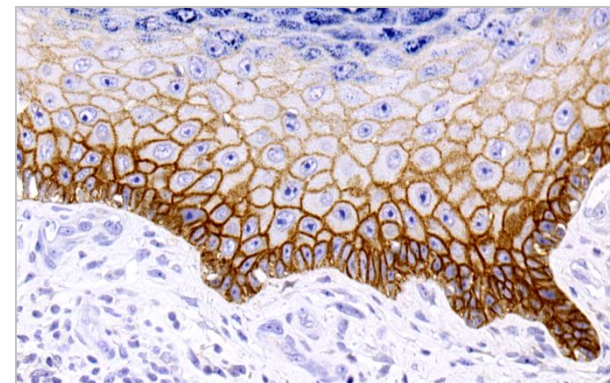
VEGF, Ang, FGF-2

Collagen szintézis

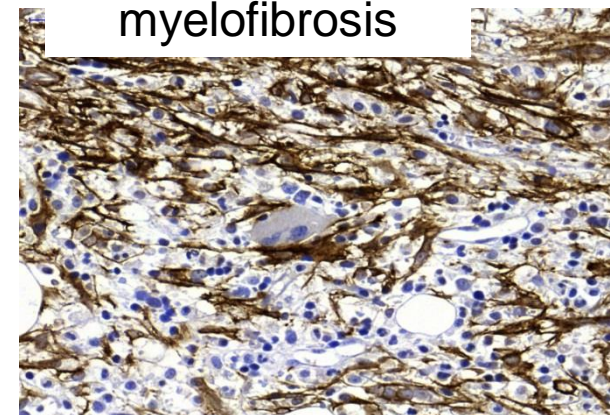
TGF- β 1, PDGF

Collagenase szekréció

PDGF, FGF, EGF,
TNF; (TGF- β 3 gátolja)



Csontvelő stroma
myelofibrosis



A regeneráció gyulladás fázisában részt vesznek kemokinek, gyulladásos mediátorok és cytokinek is melyekről a gyulladás fejezetben hallottak, itt csak a receptor típusaikat említettük!

Extracelluláris mátrix (ECM), sejt-mátrix kölcsönhatások

Az ECM egy dinamikus, folyamatosan átszerveződő makromolekula komplexum

Az ECM nem inert „térkitöltő” anyag!!!

Típusai: **Intersticiális matrix** **Bazális membrán**
(fibrilláris: kollagének, elastin; hidrált gélek: proteoglycan, hyaluronan; multiadhezív: fibronectin, laminin)

Funkciók:

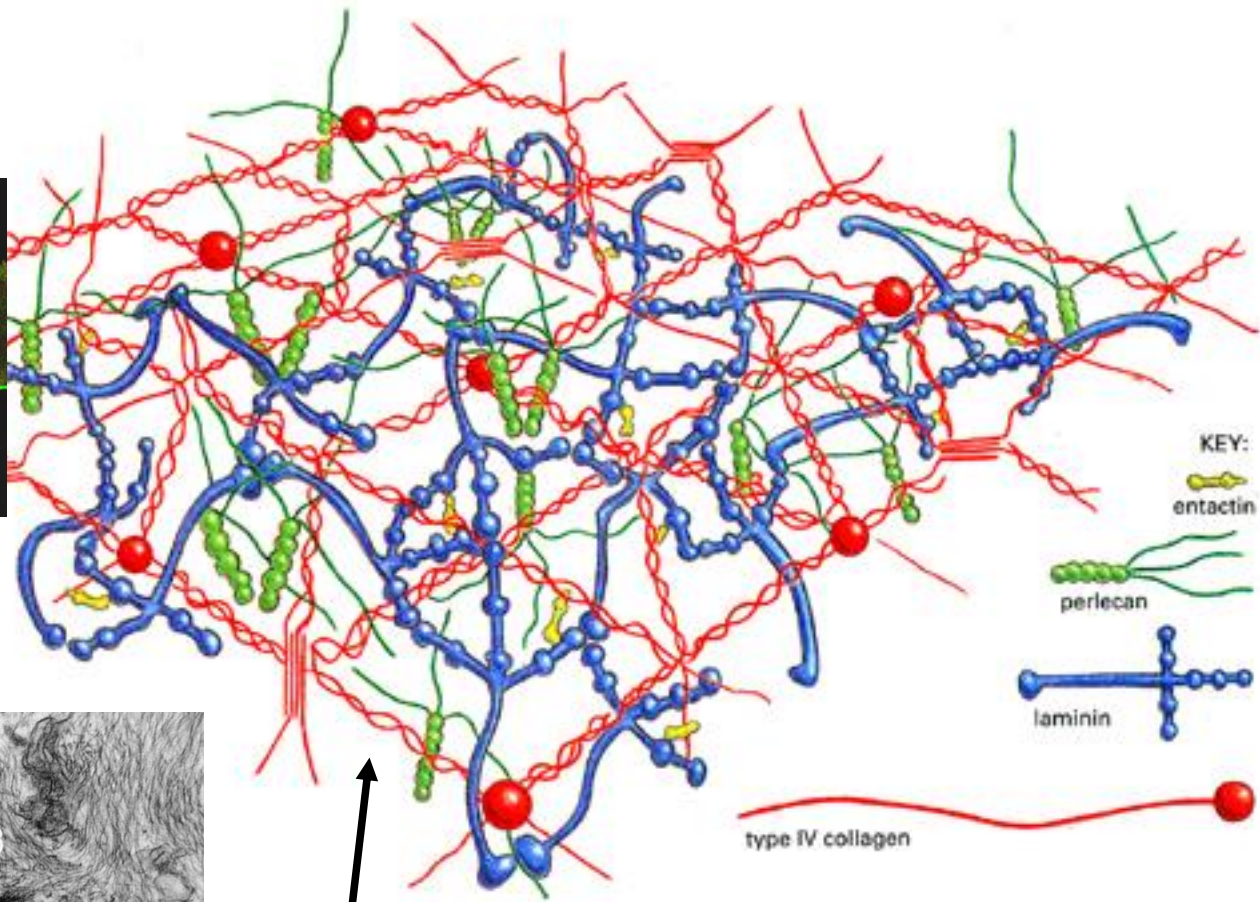
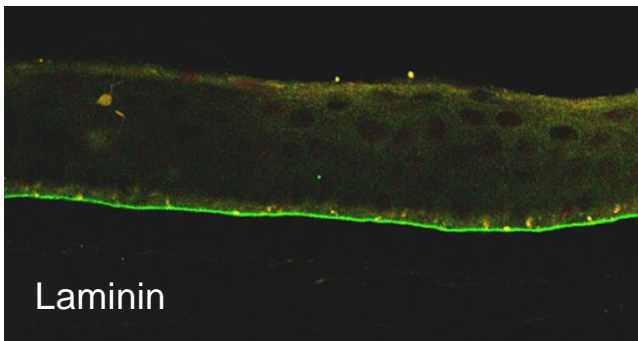
- Raktározás: víz a **szövetek turgorát** biztosítja
kalcium ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) hidroxil-apatit, a **csont szilárdsága**
- A parenchyma **sejtek támasza, lehorgonyzója (BM), migrációját** segíti
- Vese bazális membrán (BM)– **glomeruláris filtráció**

A sebgyógyulás fontos, aktív részese

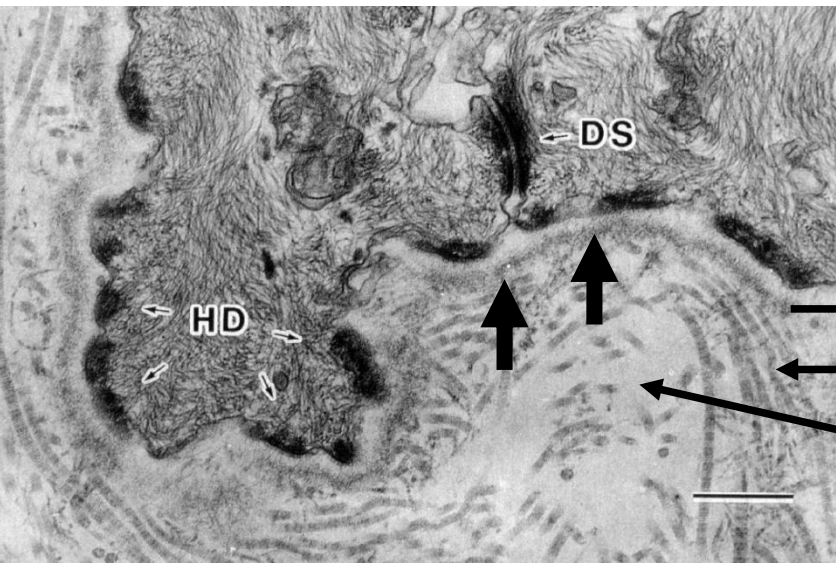
- **A bazális membrán a szövet-újraépülés vázát biztosítja**
- **Regulátoros molekulákat** köt és kínál magas lokális koncentrációban:
részt vesz a sejt proliferáció, migráció, differenciálódás szabályozásában
- Szignálokat kelt **integrineken keresztül**: fibronectin, laminin, kollagén
- Lehetnek transzmembrán molekulák is (syndecan, kollagén XVII)

Bazális membrán

Cornea



Bőr

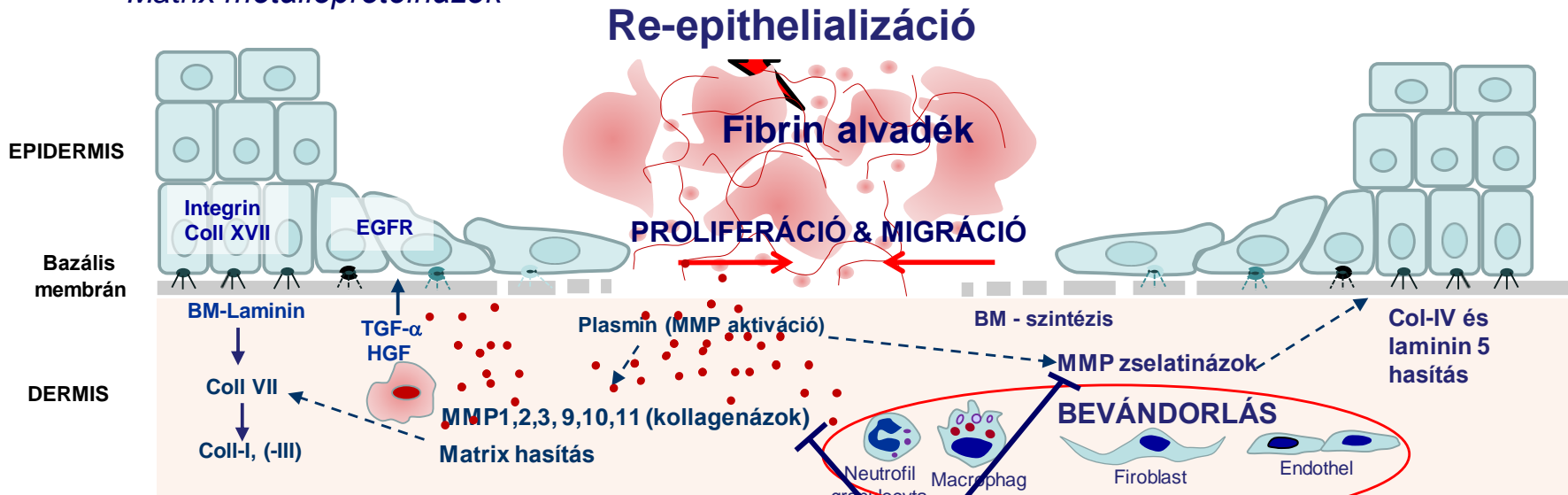


Kollagén I-es III-as rostok

Proteoglycan-ok

Sejt migráció - Matrix „remodeling”

MMP-k (Zn²⁺ katalizálta enzimek): Kollagenázok, Zselatinázok, Strome-lyzinek
Matrix metalloproteinázok



TIMP: „Tissue inhibitor of MMPs”

MMP-k fontosak a tumor áttétképzésben is!

Matrikriptikus helyek

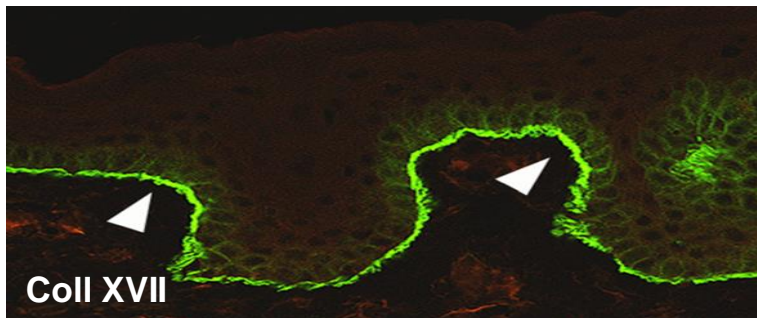
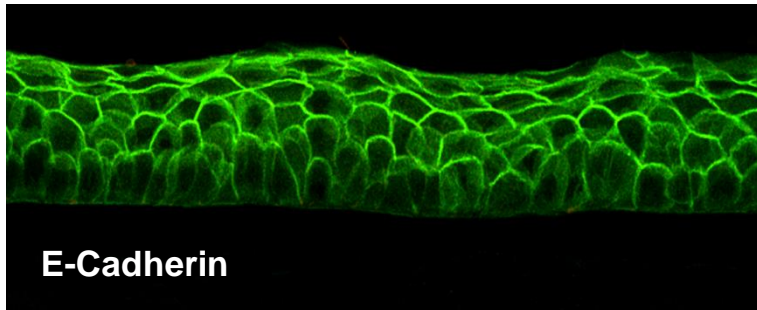
Prekurzor molekulák hasításával új biológiai aktivitás (kontollált proteolízis – bioaktív molekula fragmentek)

Collagen XVIII - endostatin

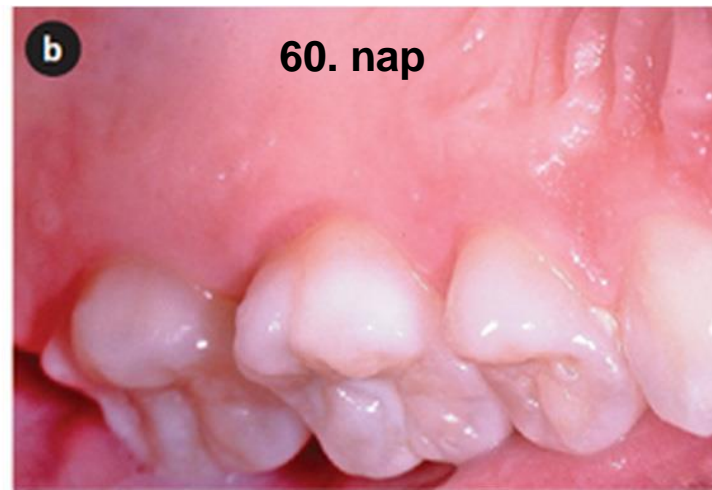
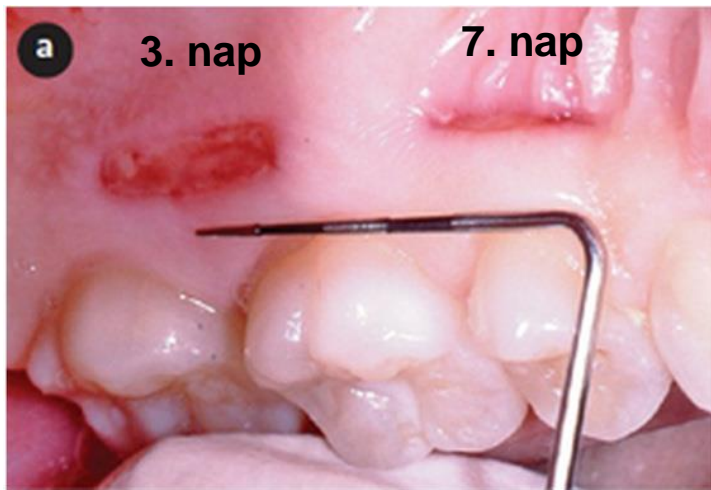
Perlecan - endorepellin

angiogenezis
inhibitors

A gyulladást követő helyreállításban „rezolúció” fontosak



Orális mucosa – Gyógyulás heggedés nélkül



Larjava H: J Can Dent Assoc 2011;77:b18

**A gyógyulás menete megegyezik a bőr seb gyógyulásával,
de annál hatékonyabb**

- Különbségek:**
- **kevesebb gyulladáscsökkentő sejt**, granulocyták, makrofág (szöveti szintű)
 - a **nyál**: antibakteriális protektív (histatinok), gyors alvadás (exosomák) és proliferáció (EGF), leukocyták proteáz inhibitor
 - **kevesebb prokollagén I és fibronectin**, több tenascin
 - fibroblastok fenotípusa (**alacsony TGF β 1 és decorin**)
mérsékelt fibrillogenezis, **kevesebb myofibroblast** (kontrakció)

Sebgyógyulást befolyásoló tényezők

Lokális: szövet típus, vérellátás (tápanyag, oxigén), mechanikus nyomás, seb típusa, mértéke, lokalizációja, rögzíthetőség, mozgatás
károsító tényező (szűrő-vágó, sav, lúg, égés, ionizáló sugárzás, UV stb.)

Szisztémás: keringési státusz, infekciók, tápláltsági állapot (alultápláltság), diabetes (szisztémás betegség), thrombocytopenia, corticosteroidok, C-vitamin hiány (kollagén szintézis-keresztkötések, prolin \rightarrow hidroxiprolin)



Fogínysorvadás



Masszív fogínyvérzés



Skorbut („scurvy”): végtaggyengeség, -bevérzések, depresszió

Sebgyógyulás komplikációi

Nagy, szövethiányos roncsolt seb

Jelentős hegesedés és deformitás



Kifekélyesedés (decubitus)

Elégtelen vérellátás, perfúzió hiánya,
a mechanikai nyomás > artériás ellenállás



Idős beteg, elégtelen keringés

Rossz oxigeniáció, tápanyagellátás, mechanikus stressz



From "Fundamentals of Clinical Nutrition" by R. L. Weinsier copyright 1993 by Mosby-Year Books Inc. N.Y.

Fig. 13-2 A woman with poorly healing surgical wounds.

Krónikus sebgyógyulás (diabetese lábcsőrfekeény)

Arteriopathia, csökkent vér-, tápanyagellátás és immunválasz; infekció, neuropathia

Initial



Area: 111.00 cm²

Intermediate



Area: 25.90 cm²

Most Recent

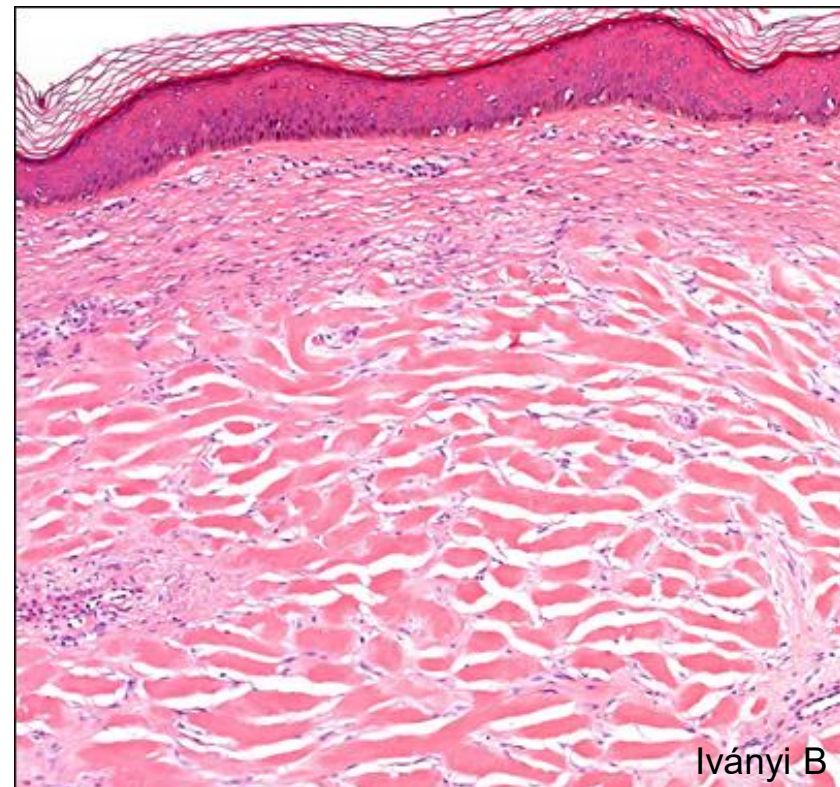


Area: 7.87 cm²

Keloid (vadhús)

Fokozott kollagénszintézis, ill. kontrolljának elvesztése
Öröklött, afro-ameriaknál gyakoribb

Szövettan: nagy mennyiségű sejtmentes eozinofil kollagén rost tömeg
a dermális papillák és a bőrfüggelékek hiánya



ÖSSZEFOGLALÁS

REGENERÁCIÓ: A struktúra és funkció maradéktalan helyreállítása.

A gyorsan elhasználódó sejtek (csontvelő) szövetek (felszíni hámok) újraképzése
Májszövet kompenzatórikus hyperplasiája. (Steril sebészi metszés gyógyulása)

„REPAIR” (Sebgyógyulás): A struktúra és funkció részleges helyreállítása + fibrózis

Minél épebb a matrix váz (BM, retikuláris rostok) és kisebb a fertőzés mértéke, annál nagyobb az esély az eredetihez közeli helyreállításra
Sebészi metszés jelentősége (Langer vonalak), varratprecizitás

MINDKÉT folyamat: Időben átfedő, sztereotip, kaszkád-szerű események sorozata

Összehangolt sejt-sejt és sejt-matrix interakciókkal (solubilis faktorok)
Akut gyulladás, proliferáció, angiogenezis, matrix (MMP-k) fontos szerepe

Az EREDMÉNYT befolyásolják:

Az őssejtkészlet! A szövettípusok proliferációs kapacitása. A károsodás lokalizációja,
mértéke és a behatás tartóssága; vér (tápanyag, oxigén) ellátása; az életkor kísérő betegségei (diabetes!); a szervezet általános állapota, az immunrendszer állapota; vitaminhiány (C-vitamin!); infekciók; gyógyszerek (kortikoszteroidok!)

KÁROS LEHET: Jelentős, túlzott fibrózis, többnyire tartós ischemia (oxigén- és tápanyaghiány),
elhúzódó krónikus gyulladás miatt.

A myocardialis infarktus utáni hegesedés, tüdőfibrózis, májcirrhózis, vagy a diabetes miatti korlátozott sebgyógyulás óriási terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerekre és a nemzetgazdaságokra.

PREVENCIÓ - FELVILÁGOSÍTÁS

Kalcifikáció

Kalcium sók larakódása

- A kalcium fontos szerepet másodlagos hírvivő, részt vesz pl. izomkontrakciók (harántcsíkolt-, sima-, szív-), idegi ingerületátvitel, hormonok és enzimek felszabadítása, vagy programozott sejthalál közvetítésében
- A fiziológiai kalcifikáció a csontok I-es típusú kollagén vázában, a csontok, így a fogak növekedésében, szilárdságában játszik szerepet
- A normális öregedés során kalcifikáció jelentkezhet a prosztatában, agyszövetben, erekben, szív és aorta billentyűkben

De, patológiás kalcifikáció is előfordul

Patológiás kalcifikáció

- A kalciumsók abnormális lerakódása, kisebb mennyiségben egyéb fémsók, ill. ásványi sók lerakódásával kísérvé
- Két formáját különböztetjük meg:

1- Dystrophiás kalcifikáció

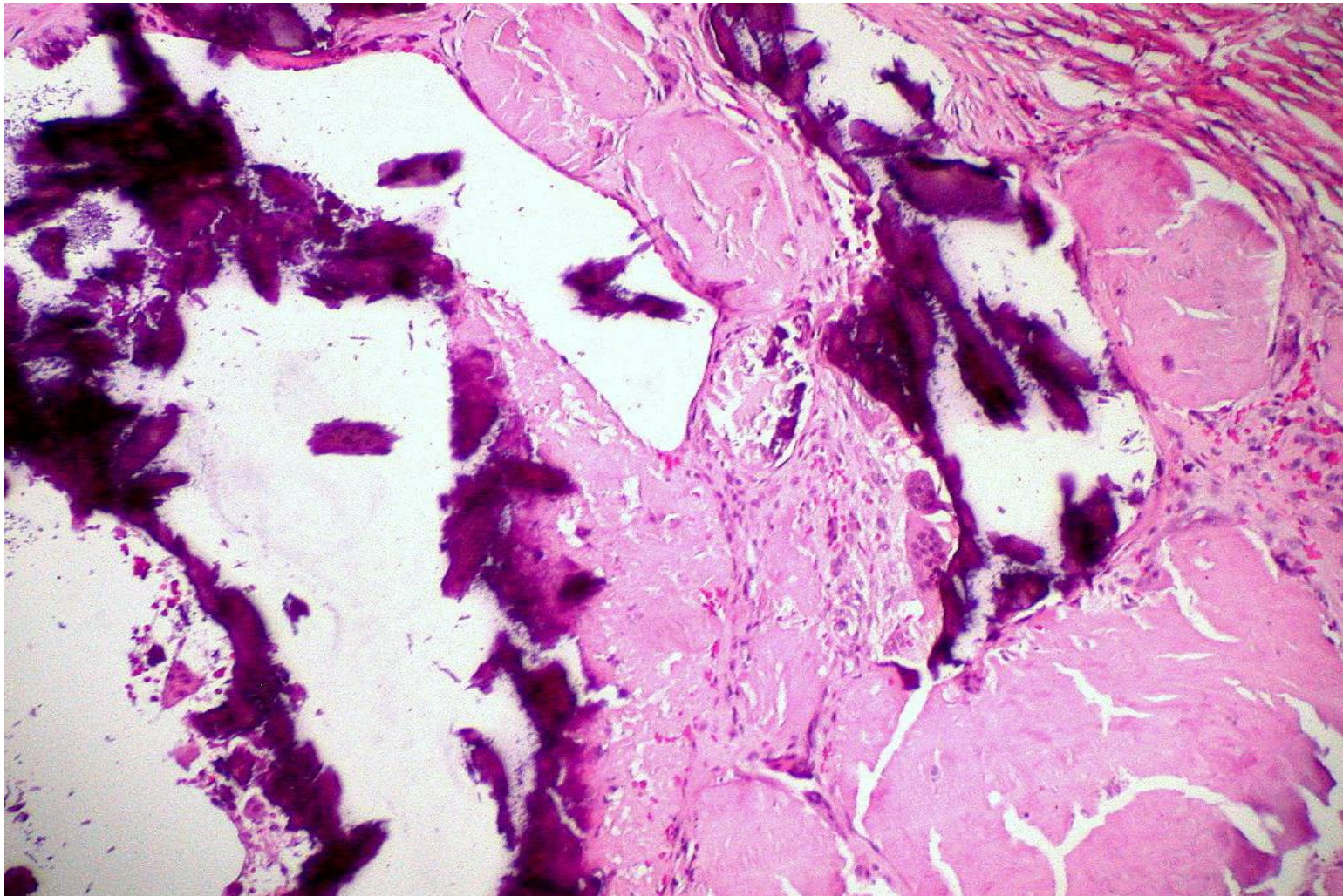
2- Metasztatikus kalcifikáció

Disztrófiás kalcifikáció

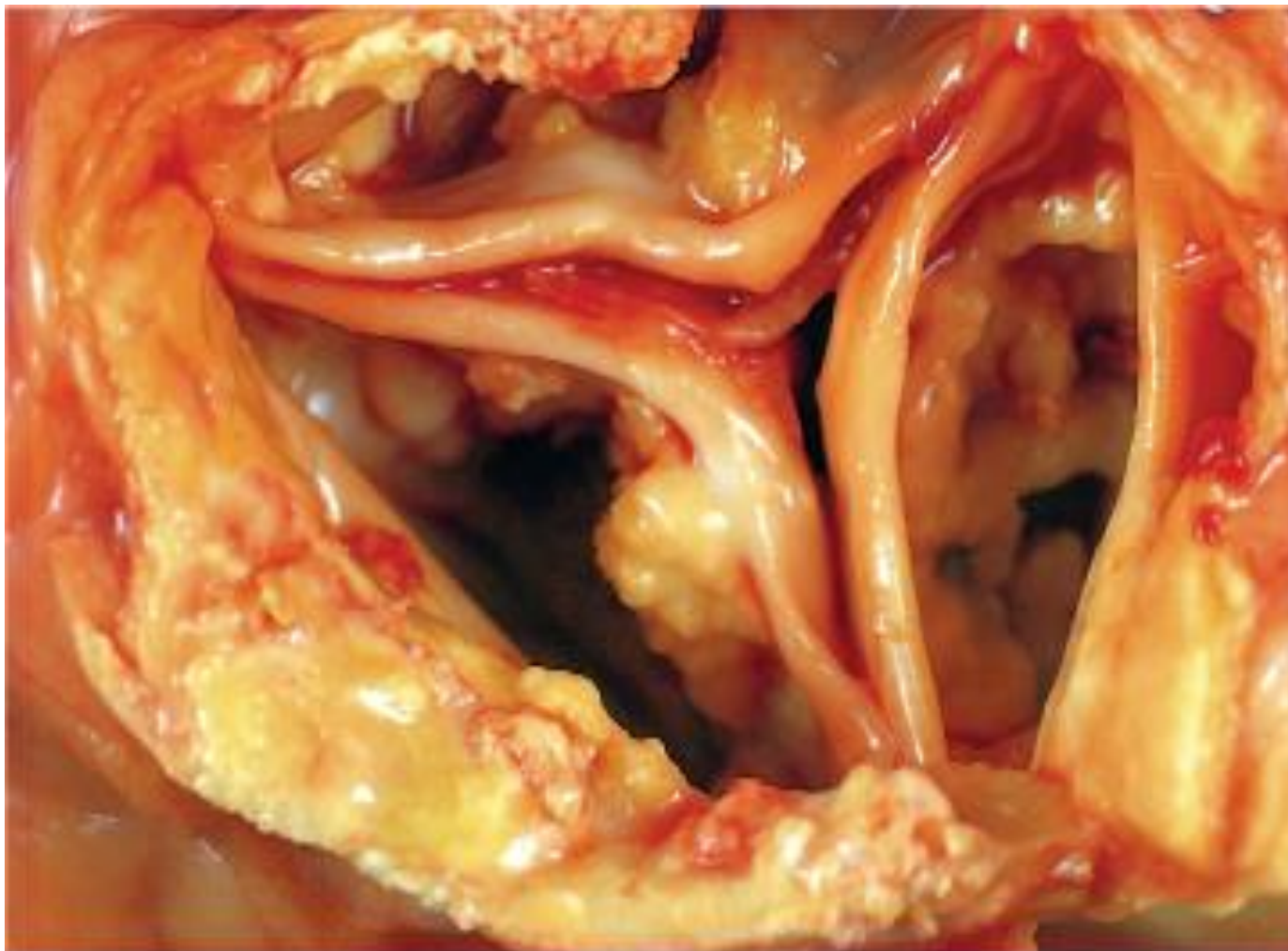
(elhaló szövetekben)

- **Sajtos nekrozis** Tuberculosisban a leggyakoribb
- **Elfolyósodó nekrozis** krónikus gennyes fekélyek
- **Zsírnekrozis** acut pancreatitis vagy traumás sérülés után az emlőben kalcium szappanok képződnek
- **Infarktus után**
- **Thrombusokban** különösen vénásan phlebolithissel járhat
- **Hematomákban** csontok közelében, komplikáció – erek idegek érintettsége
- **Vaskos hegekben**, hyalin degenerációban
- **Aorta atheromáiban**, cisztákban, aorta billentyűkön
- **Elpusztult parazitákon** pl. schistosoma (vérmétely) petéiken
- **Congenitális toxoplasmosisban**, vagy **rubeolában** a Röntgen kalcifikációt jelezhet az agyban.

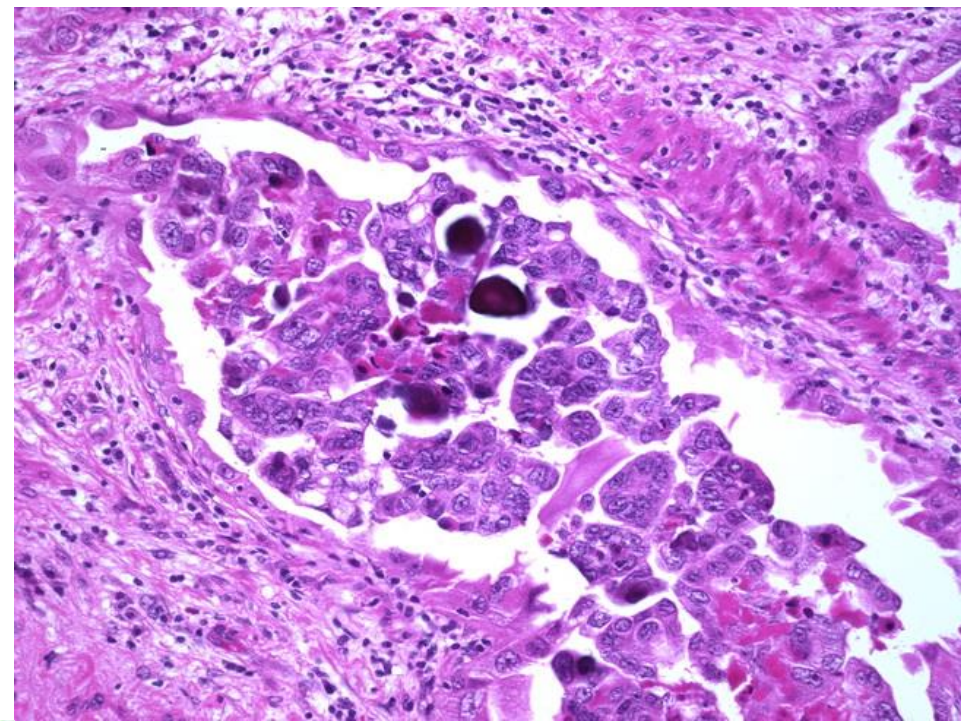
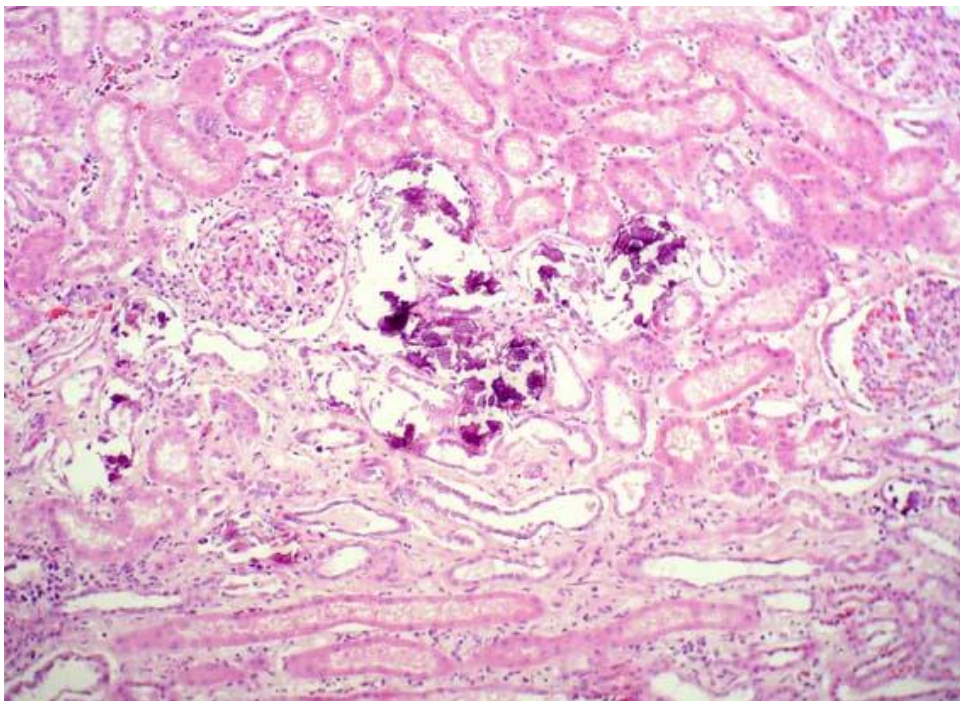
Disztrófiás kalcifikáció (D.C.) **pusztuló, nekrotikus szövetben**,
as in például **orvosi implantátum** által okozott szövetpusztulás
miatt



Aorta billentyű kalcifikációja miatt kialakuló **aorta stenosis**.
A billentyű falai fibrotikusan megvastagodtak, körülöttük
nagy mértékű kalcifikációval.



Vesetubulusok



Endometrium serosus carcinomájában
kialakuló kalcifikáció

Kalcifikálódott kő – a submandibuláris nyálmirigyben



Kalcifikálódott hematoma – medencecsont körül



Disztrófiás kalcifikáció **CREST szindrómában** (szisztémás szklerózis),
ugyancsak gyakran jelentkeznek kötőszöveti autoimmun betegségben
(**scleroderma**)



Metasztatikus kalcifikáció

A kalciumháztartás egyensúlya megbomlik

- Kalcium sók lerakódása emelkedett szérum **Ca²⁺ szint (hypercalcaemia)** miatt, normál szervekben
- A hypercalcaemia a disztrófiás kalcifikáció mértékét is fokozza
- A metastatikus kalcifikációnak nincs köze a tumor áttétéhez! Csupán nagymértékű kalcifikációt jelöl a fentiek szerint.

A hypercalcaemia okai

- Emelkedett parathyroid hormon (PTH) szint, pl. malignus daganat miatt
- Csontdestrukció **myeloma multiplex**ben
- **Paget-kór**: fokozott csont újtrakepződés és reszorpció
- Emlő carcinoma **csont metasztázis**ában
- **D-vitamin túladagolás** – fokozott intestinális Ca^{2+} felvétel
- Nagy mennyiségű **tej, antacidumok** („milk-alkali”) szindróma
- **Sarcoidosis**, az alveoláris macrophagok 1,25-dihydroxyvitamin D-vitamin prekursor (calcitriol) termelése
- **Vese-elégtelenség**, a foszfát kóros visszatartása másodlagos hyperparathyroidismust okoz

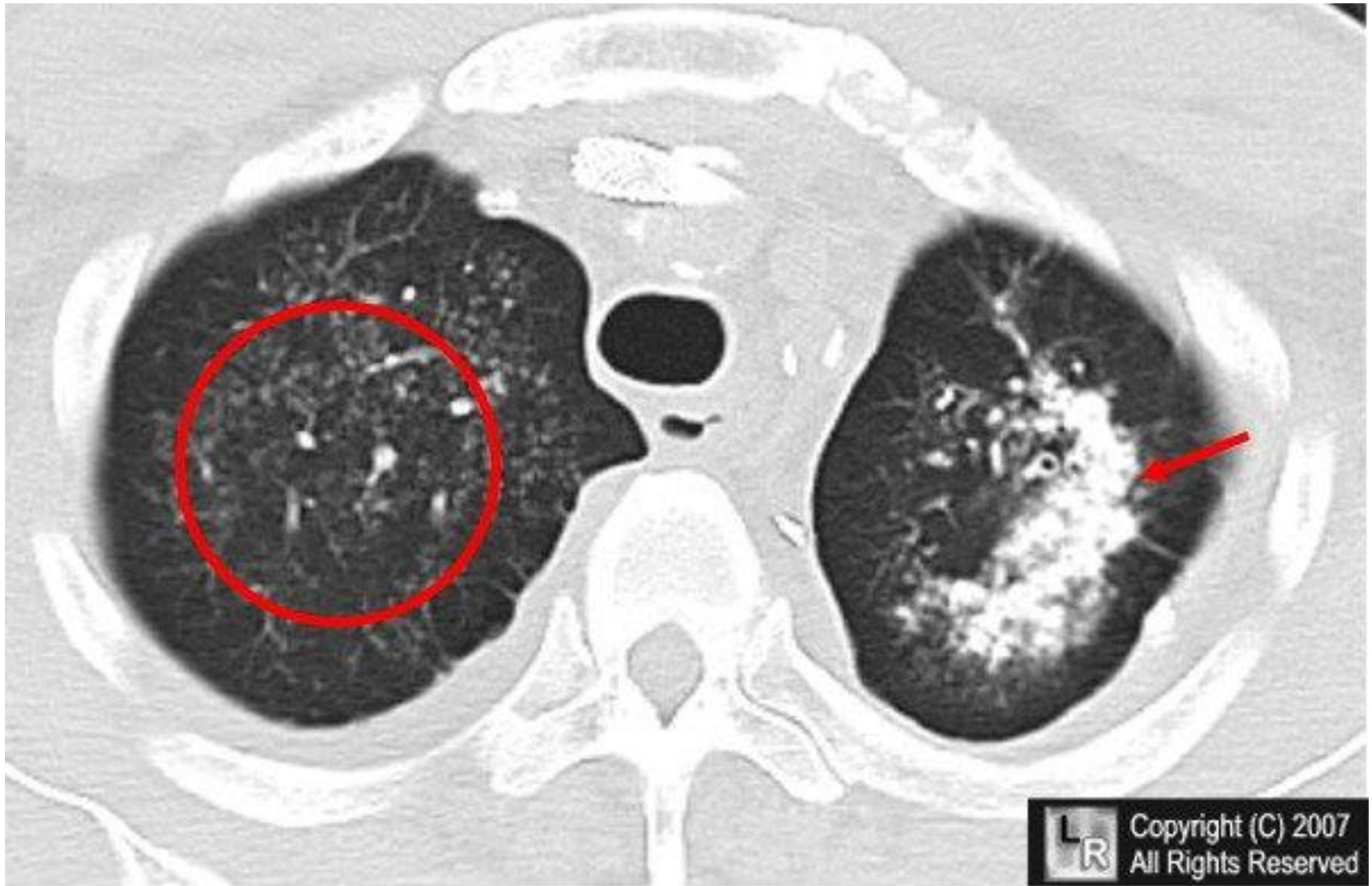


Hiper D-vitaminózis

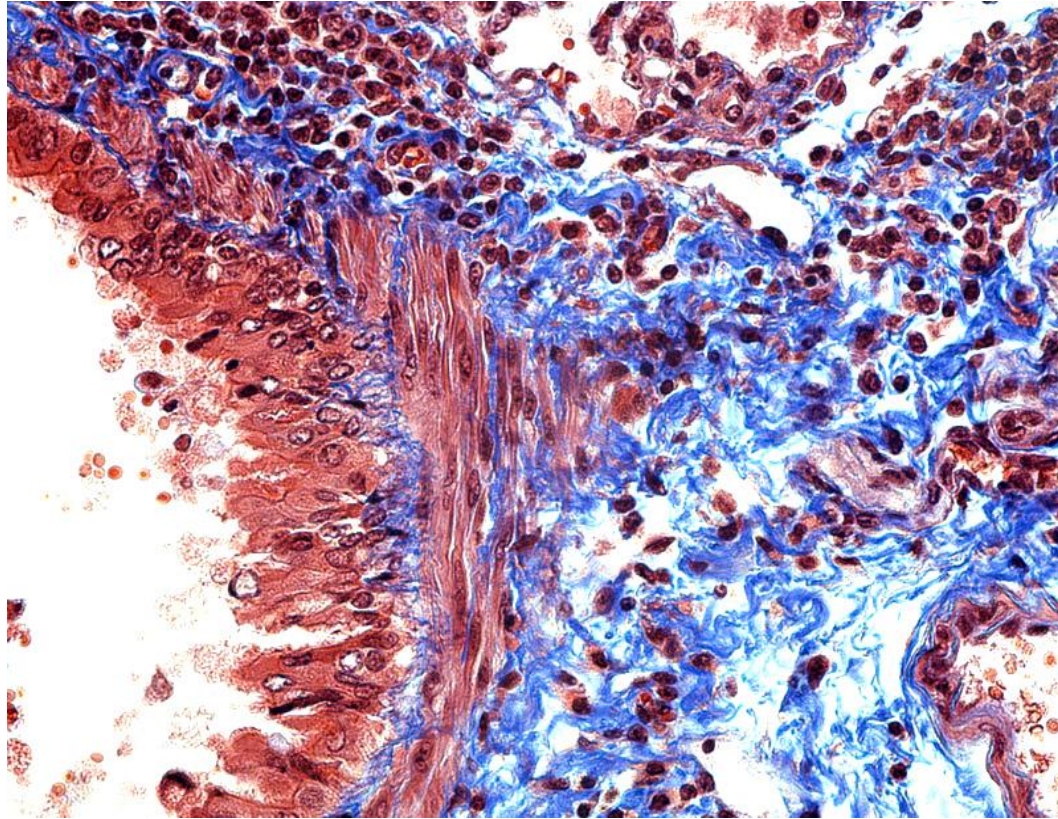
A metasztatikus kalcifikáció főbb előfordulásai

- Vese
 - Tüdő
 - Artériák falában
 - Tüdővénákban
 - A gyomor mucosában
 - Gyakorlatilag bárhol a szervezetben
-
- Morfológiája: Teljesen hasonló a disztrófiás kalcifikációhoz
 - A masszív kalcifikáció funkciókiesést okoz: pl. elégtelen vesefunkció, légzési zavarok

Metasztatikus kalcifikáció a tüdőben



Köszönöm a figyelmet!



Tüdő fibrosis – Trikróm-festés (kollagén – kék)