Pathology

Subject : —

Lec no : 7

Done By : Rama Alwraikat

وقل رب زدني علماً

تفريغ المحاضرة : محمد العمري / جهينة طه

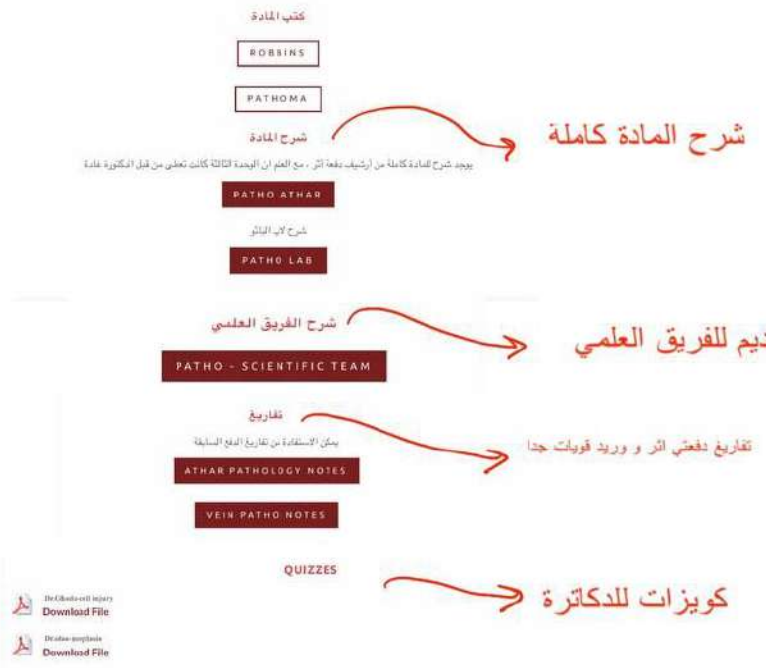
تدقيق المحاضرة : راما الوريكات

طباعة المحاضرة : —

للوصول الى guidance الباثو و تفاريغ المادة كاملة :

كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة التيليغرام

تجدون في guidance مادة الباثو على موقع النادي :



شرح المادة كاملة

شرح قديم للفريق العلمي

تفاريغ دفعتي اثر و وريد قويات جدا

كويزات للدكاترة

خلونا يا جماعة قبل ما نبلش بالمحاضرة نعطيكم طريقة تكسبوا فيها أجر وانتو قاعدين بمحلكم

طب يلا اتحمسنا شو هي طريقة ؟

الموضوع هو كالآتي التبرع برصيد الطباعة تبعكم للطلاب المحتاجة
الأغلب عنا بستخدم ايباد وما بحتاج هاد الرصيد فليش ما تكسب أجر وتعطيه لناس محتاجيته

طب خلص أنا اقتنعت وبدي اتبرع شو أعمل؟

الموضوع جدا بسيط عزيزي الطالب كل يلي عليك تعمله هي أنه تتاكد أول اشي أنه عندك رصيد طب كيف ؟ سهلة بتروح على
بوابة > خدمات أخرى > رصيد الطباعة

اذا أعطاك (لا يوجد أي حركات طباعه حاليا) معناها رصيدكم موجود وفيكم تتبرعوا

طب تأكدت كيف أتبرع هسا ؟

من البوابة > خدمات أخرى > الدخول لشبكة الانترنت (المختبرات واللاسلكية)
بتاخد أسم المستخدم (ويلي هو رقمك الجامعي) وبتنسخ كلمة السر
واخر اشي بتدخل على QR CODE يلي تحت وبتعبي فورم تبع التبرع بالرصيد

وبس كده انتهت القصه شفتوا قديش سهلة وبتكسب فيها أجر كل حدا رح يدرس من الورق يلي اتبرعت فيه

قال -صلى الله عليه وسلم-: (صنائعُ المعروفِ تقي مصارعَ السوءِ و الآفاتِ و الهلكاتِ، وأهل المعروفِ في الدنيا هم أهل المعروفِ في الآخرة)

يلا روحوا كملوا المحاضرة
يعطيكم العافيه

النادي الطبي

Proteins

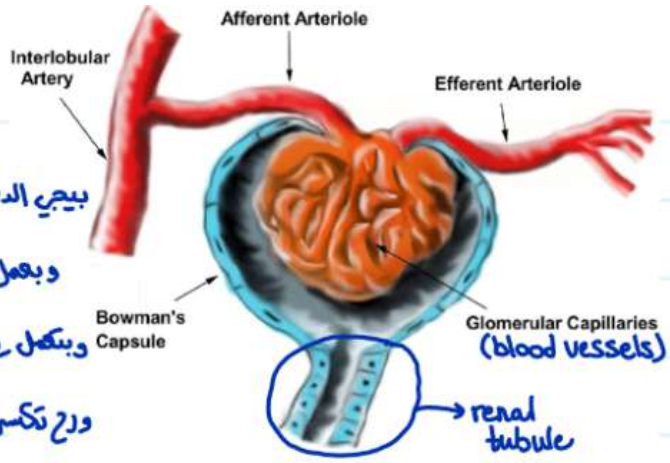
(1) In disorders with heavy protein leakage across the glomerular filter proteinuria, e.g., in **nephrotic syndrome**, there is marked increased pinocytic reabsorption of the protein, resulting in the appearance of pink, hyaline cytoplasmic droplets in the renal tubular epithelium.

The process is reversible ; if the proteinuria ends, the protein droplets disappear.

(2) Marked accumulations of synthesized immunoglobulines in the RER of some plasma cells, resulting Russell bodies.(this accumulation because of multiple myeloma in plasma cells (نوع من أنواع السرطان – malignant))

(3) Eosinophilic intracytoplasmic, protein inclusions in the liver cells that are highly characteristic of alcoholic liver disease are called "**alcoholic hyaline**" or **Mallory bodies**

These inclusions composed predominantly of aggregated intermediate filaments that resist degradation.



Nephrotic Syndrome

بيجي الدم بشرايين Afferent Arteriole وتوصل glomerular capillaries وبعمل عمليات filteration لكن البروتينات كبيرة الحجم بتكون داخلهم وبتكمل oncotic pressure تسحب للكونات اللي برا الها وترجعهم filteration وراح تكسر blood vessels في oncotic pressure راح يقل والبروتينات راح تطلع باتجاه tubules وتستقر داخل epithelium وتتراكم فيه لأنها الجسم بسببها فنبربر proteinuria ≥ 3-4 grams

presented with periorbital edema (early morning edema الوجه منتفخ) / Bilateral pedal edema (بتورم الرجلين) because of hypoproteinemia in the blood

*Multiple Myeloma = Plasma cell neoplasia

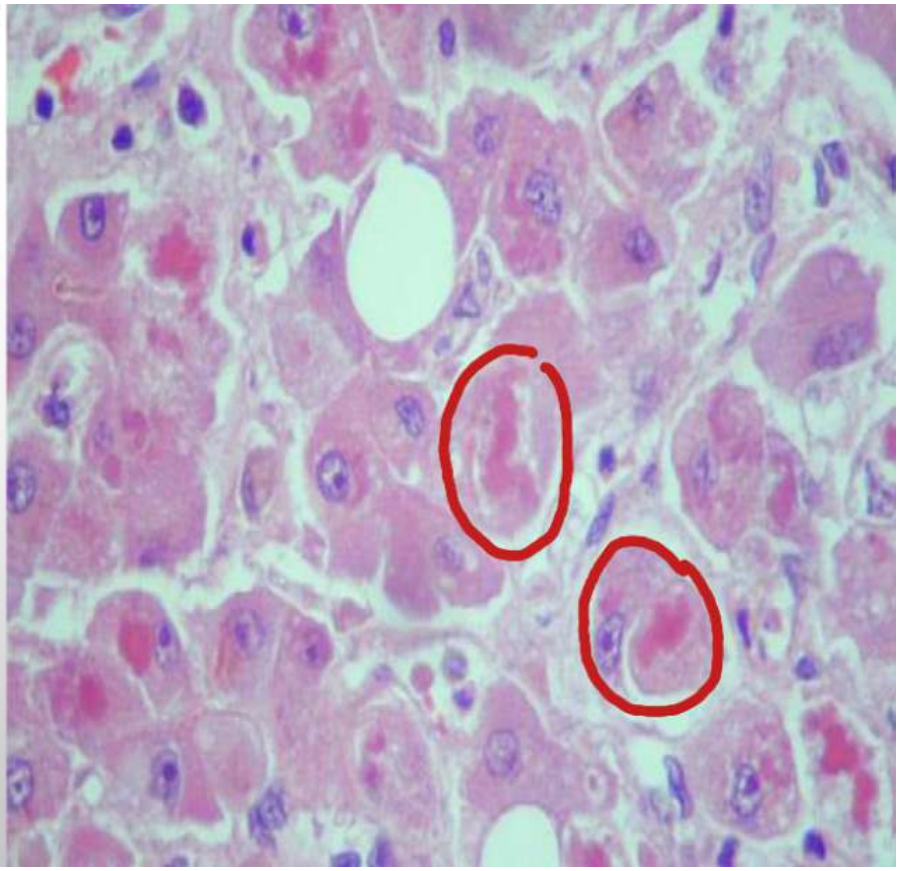
F 96 : Protein reabsorption droplets in the renal tubular epithelium. In nephrotic syndrome . لونها أحمر بسبب الهيبغة

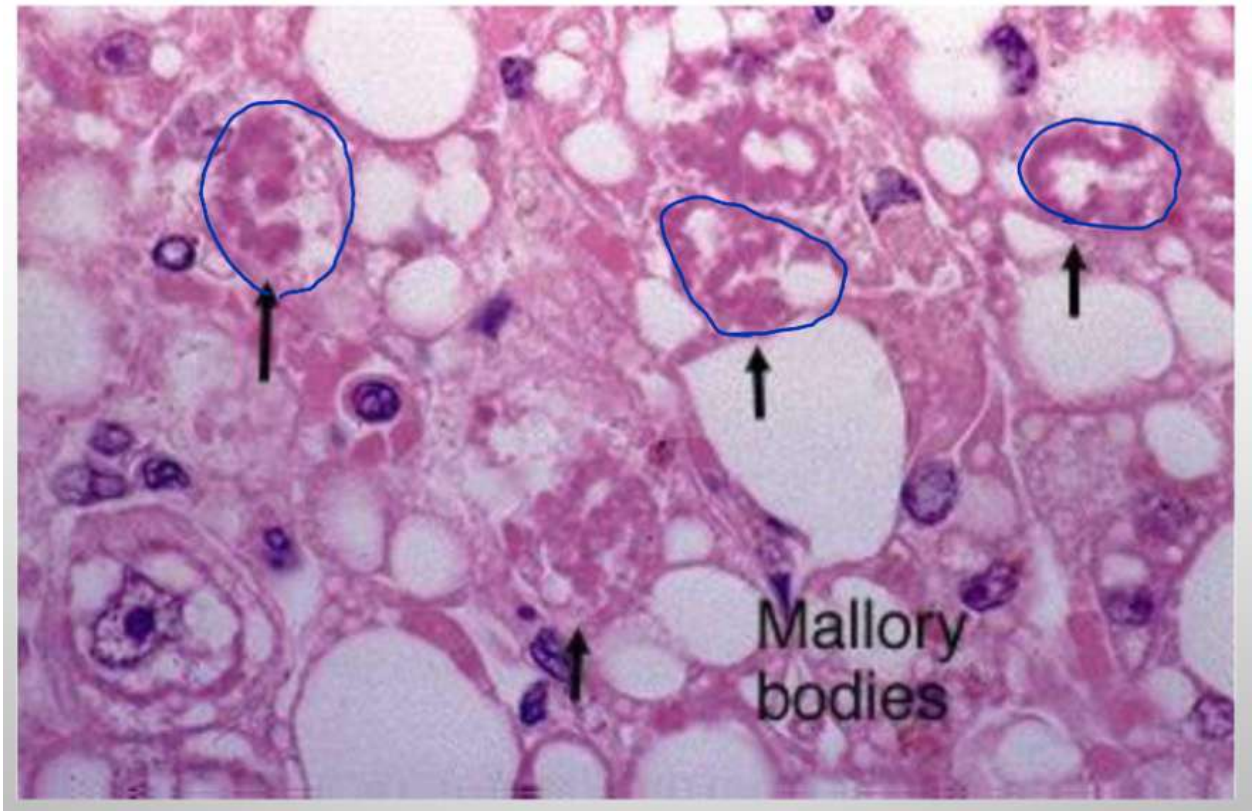
* Nephrotic syndrome is an autoimmune disease, or due to immune complexity حيث الجسم بفرز immunoglobulin, واللي بتفكره الantibodies عبارة antigen وبتهاجمه, وبصير ما يسمى antibody-antigen reaction

الnephrotic syndrome هو عبارة عن خلل في الglomerular basement membrane يؤدي إلى حدوث leakage للprotein في البول دون أن تتم إعادة امتصاصه, ما يؤدي إلى حدوث hypoproteinemia, وبالتالي بصير في خلل بالoncotic pressure, ما يدفع السوائل للتجمع في الinterstitial space, فالمريض بصير عنده edema و swelling, زي اللي بصير في ال renal edema, وبتظهر specifically في الوجه

* Nephrotic syndrome is characterized by : proteinuria, hypoproteinemia, edema

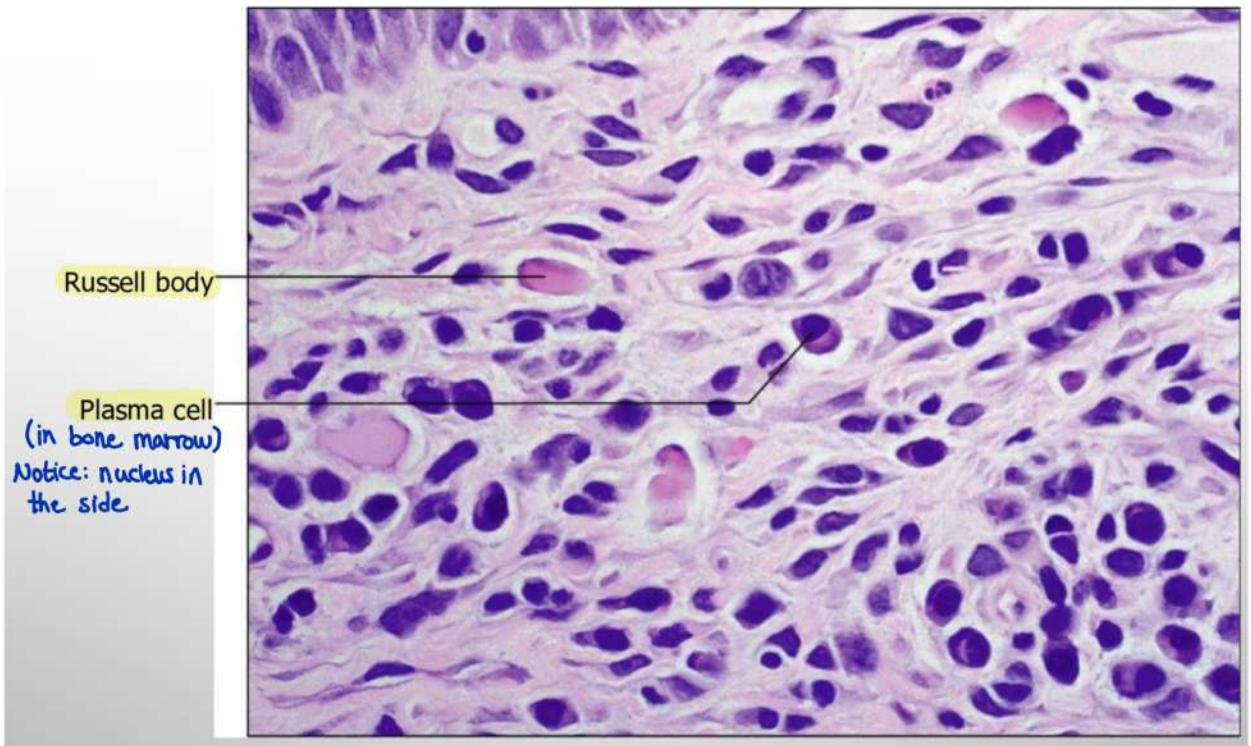
Here are Mallory bodies (the red globular material) composed of cytoskeletal filaments in liver cells chronically damaged from alcoholism. These are a type of "intermediate" filament)





Mallory hyaline in alcoholic liver disease.

- وفي حالة أخرى برضه تسمى الMallory bodies, واللي بتظهر بوضوح (highly intra-eosinophilic في الAlcoholic liver disease, حيث بصير عنا (characteristic protein داخل الliver, وبكون لونه برتقالي او زهري (intensely pink), ونوع الprotein المتراكم هون هو intermediate filaments (واللي بظهر على شكل cytokeratin عند فحص العينة immunohistochemically)



Russel bodies (red colored dots, consisting of immunoglobulins) in plasma cells

presented with anemia , bone pain, lytic lesion , spontanous fracture in ribs & vertebrae & high ESR (erythrocyte sedimentation rate – a blood test than can show you if you have an inflammation) specially in elderly people

ترسيب

- المثال الآخر هو تجمع الproteins على شكل immunoglobulin في الplasma cells, بالتحديد في حالات الmultiple myeloma داخل الRER للcells atypical or neoplastic (malignant)

- الmultiple myeloma هو مرض malignant يصيب الblood بصير فيه neoplastic (the body makes too many plasma cells) proliferation of plasma cell

- الRussell bodies عبارة عن immunoglobulin, واللي يتم صناعتها داخل الplasma cells

*الplasma cell هي نوع من أنواع الblood cells (WBCs) اللي بنميزها عن طريق الeccentric nucleus غريبة

Glycogen (مخزن الجلوكوز في الكبد)

- Excessive intracellular deposits of glycogen are associated with abnormalities in the metabolism of either glucose or glycogen.

(1) In poorly controlled diabetes mellitus : **glycogen accumulates in renal tubular epithelium, cardiac myocytes, & beta cells of the islets of Langerhans.** → in pancreas which produce insulin

(2) In a group of related **genetic disorders** collectively referred to as glycogen storage diseases, or glycogenosis, glycogen accumulates within cells.
In these diseases, enzymatic defects in the synthesis or breakdown of glycogen result in **massive accumulation of glycogen with secondary Injury & cell death.**

لما يصير عنا impairment بالmetabolism للglucose and glycogen (زي اللي بصير عند مرضى الdiabetes) رح يصير accumulation للglycogen عند ال renal tubular او في الepithelium cardiac myocytes

لما تكون المشكلة مرتبطة بgenetic disorder بنسمي الحالة glycogenosis, حيث المشكلة بتكون بالenzymes, بغض النظر إن كانت مسؤولة عن الsynthesis أو الbreakdown.. فبتجمع الglycogen في الliver مثلا أو غيره من organs ما يؤدي لinjury. والحالة هاي بما انها genetic يعني بتكون موجودة منذ الولادة, ويمكن توريثها (inherited) وهي في المعظم autosomal recessive .

وفي عدة حالات مختلفة (زي الhypoglycemia), وممكن تسبب growth and mental retardation

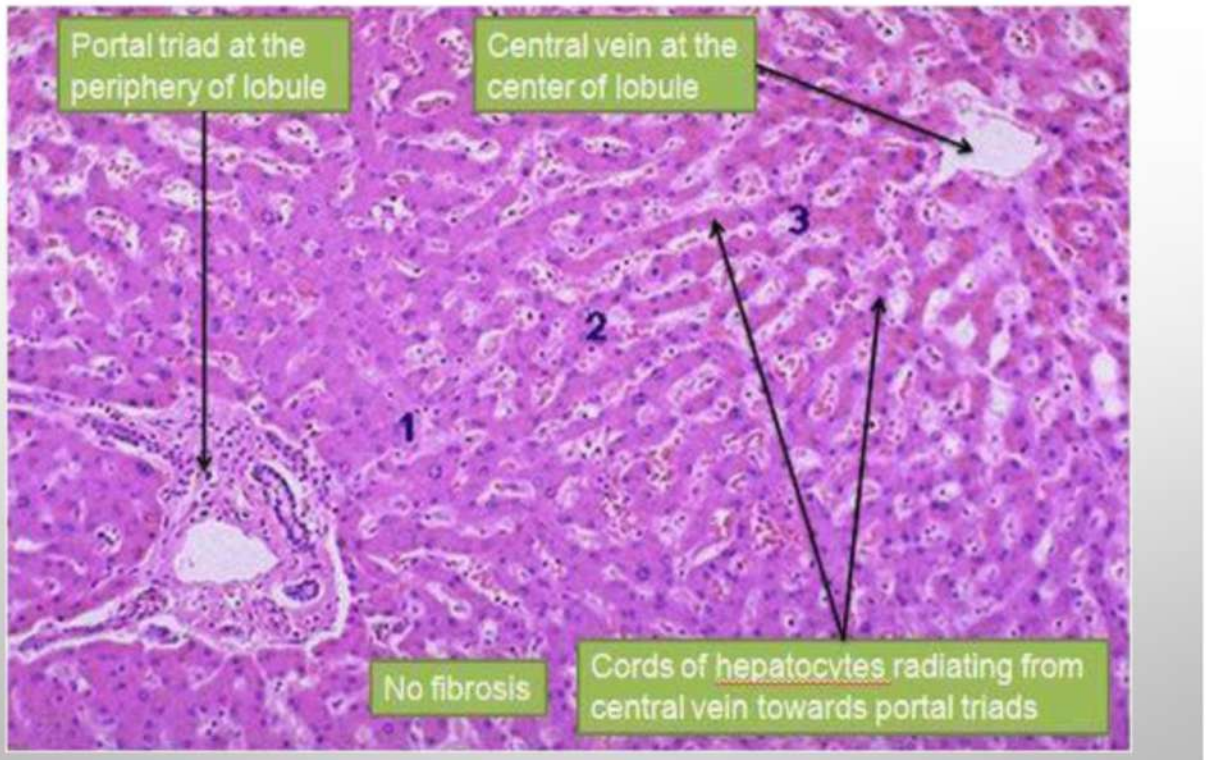
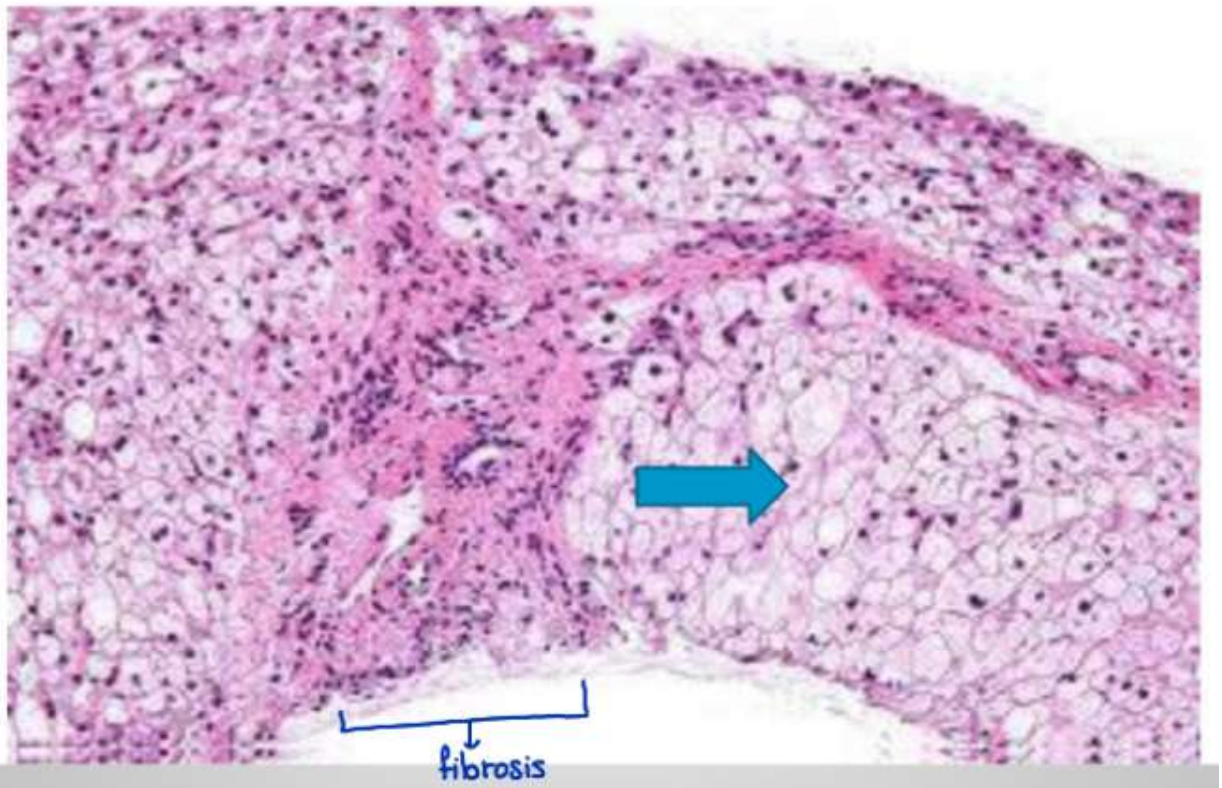


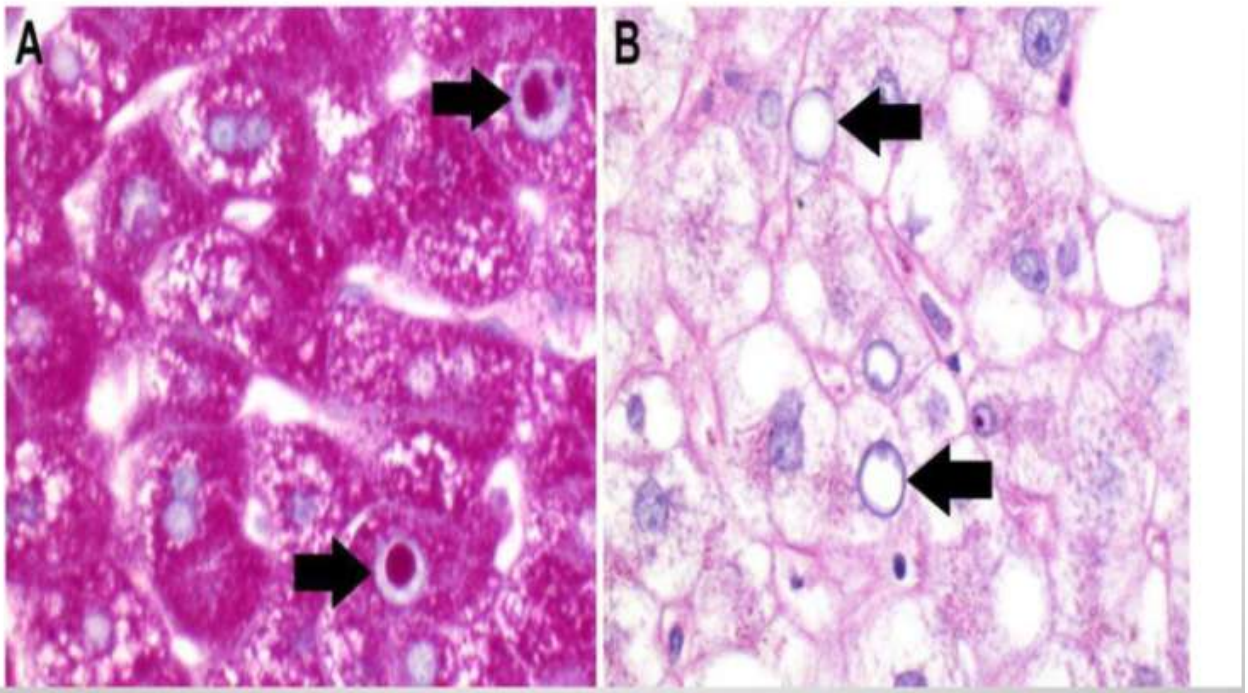
Figure 100 : Normal liver

للتمييز بين الهورتين من السلايد التالي

وللتمييز ما اذا كان اللي عنا في العيّنة هو fat ولا glycogen, رح نعتمد على الstains,.
فالPAS stain هي الصبغة المستخدمة في حالة الglycogen (pink color droplets), وتستخدم أيضا مع الcarbohydrates بشكل عام, وأيضا مع الmucin. (الصبغة المستخدمة مع الfat هي الred oil O)



Microscopic view of liver biopsy from case of Glycogen storage disease , showing vacuoles of glycogen in hepatocytes .(clear cells/ fibrosis in Portal Triad)



Liver tissue : Glycogen droplets left :(red colored by PAS stain) .Right : white vacuole in the cytoplasm by H&E stain.

white colored

نستخدم الصبغات من تميز نوع المادة المسببة ل accumulation

Pigments

Are colored substances can be either :

Endogenous pigments i.e. synthesized within the body itself, or exogenous pigments coming from outside the body

I- Exogenous pigments :

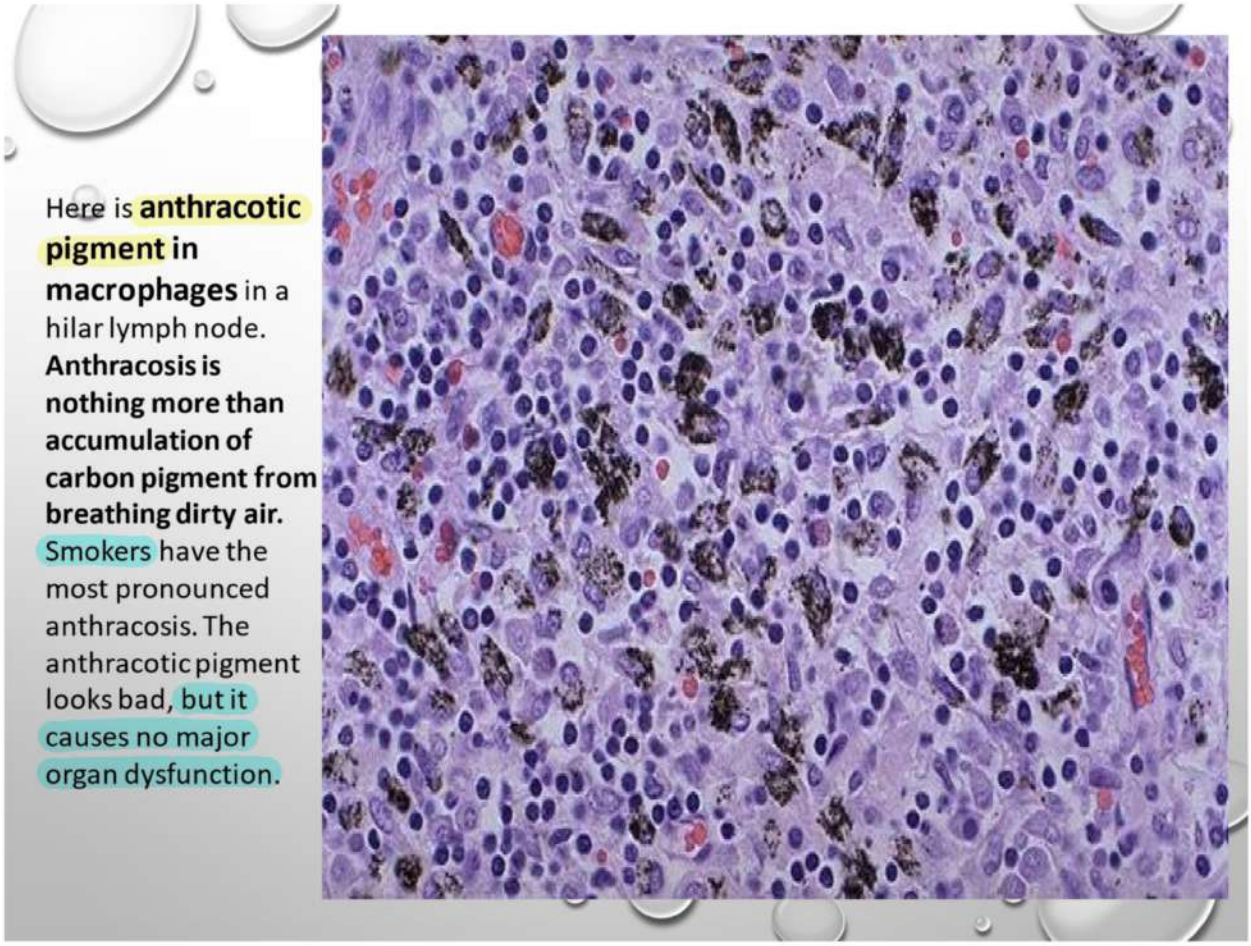
The most common exogenous pigment is **carbon** (e.g. coal dust), a universal air pollutant. When inhaled, carbon is phagocytosed by alveolar macrophages & transported through lymphatic channels to the regional lymph nodes (LN).

Aggregates of the carbon pigment grossly blacken the draining LN & the pulmonary parenchyma (anthracosis).

Heavy accumulations may induce a fibroblastic reaction that can result in a serious lung disease called coal dust worker **pneumoconiosis**.

ال C هو أشهر ال exogenous pigments,
واللي ممكن يدخل الخلايا عبر التدخين أو التواجد في بيئة الهواء فيها ملوث, وبس يتم استنشاق ال C رح يصير له phagocytosis مباشرة ويترسب (deposition) داخل الخلايا بانتظار إنه يتم التخلص منه

و تَرَسّب كميات قليلة منه ما بشكل ضرر أو خطورة (harmless), لكن لو تجمع بكميات كبيرة لفترة طويلة ممكن يأدي لحدوث fibrogenic reactions ويعمللنا pneumoconiosis (تكوين fibrous tissue داخل ال lung, ما يؤثر على عملها)



الان لما بتيجينا حالة مش أكيد يكون عندها accumulation of C, عشان نتحقق بنوخذ عينة من الsputum (بلغم) وبنتأكد من وجود alveolar macrophages, لو مش موجودة ممكن يكون مجرد saliva (لُعاب)

II- Endogenous pigments

include lipofuscin , melanin & derivatives of hemoglobin .

(1) Lipofuscin : or "wear-&- tear pigment" seen due to aging , is an insoluble, brownish-yellow granular intracellular material that accumulates in a variety of tissues (particularly the heart , liver, & brain) . It causes a brownish color of the tissue e.g. thebrown atrophy of the heart .

(2) Melanin : is an endogenous, brown-black pigment.

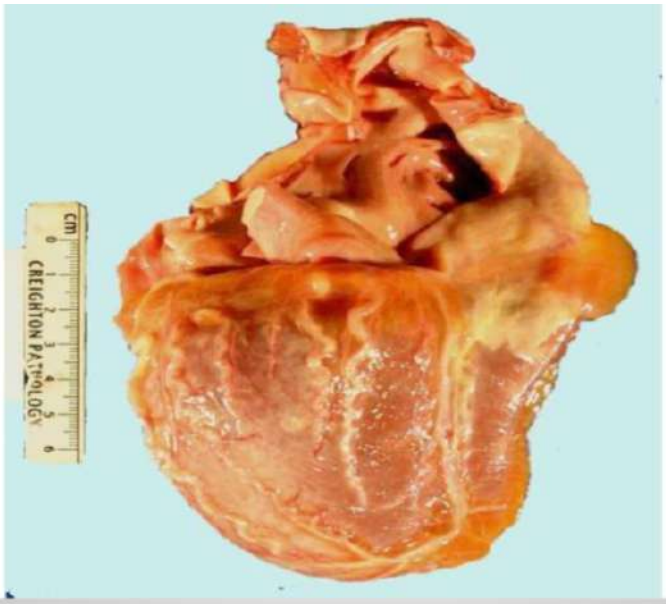
It is synthesized exclusively by melanocytes , specific cells characteristically found in the epidermis of skin & acts as an endogenous screen against harmful ultraviolet radiation. but heavy accumulation causes melanoma (skin cancer)

(3) Hemosiderin : Is a hemoglobin-derived granular pigment that is golden-yellow to brown & accumulates in tissues when there is a local or systemic excess of iron.Local excess of iron, & consequently of hemosiderin, result from hemorrhage, e.g., in the skin, where it called bruise. → local excess of iron (كميات)

The iron ions of hemoglobin are accumulated as golden-yellow hemosiderin .

→ result from degredation of RBCs

بصير نتيجة الaccumulation of iron في الtissue, وبنستخدم special stain (زي الperls stain) عشان نكشفه بتخليه يظهر بلون أزرق (Prussian blue reaction)

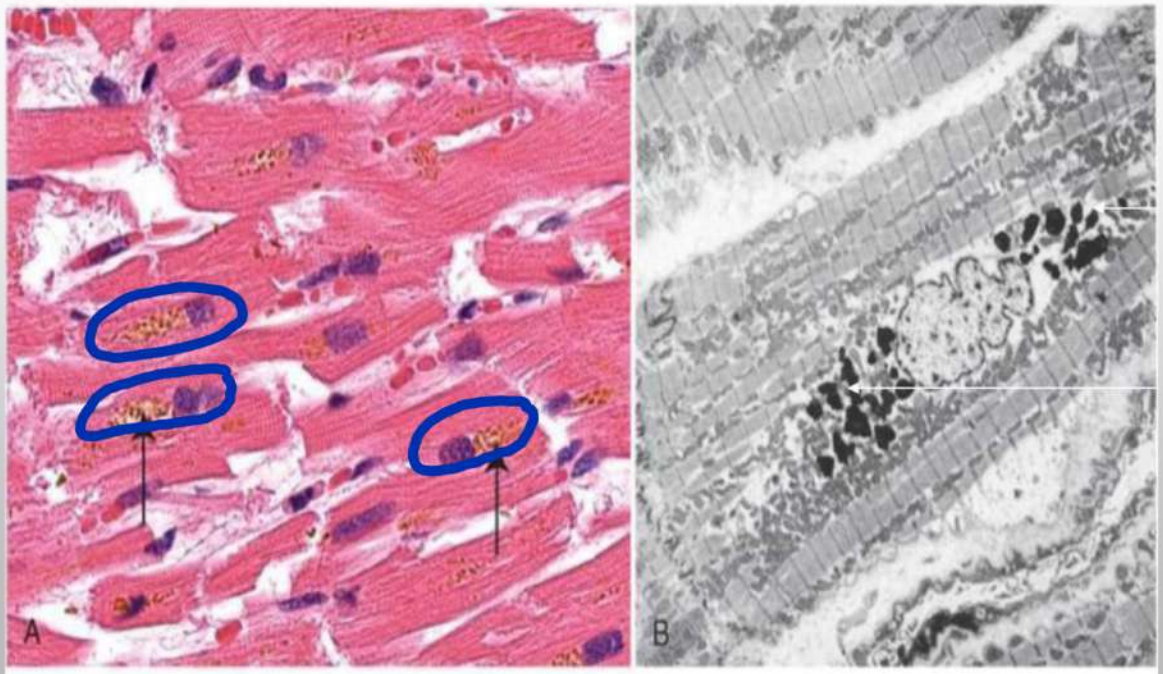


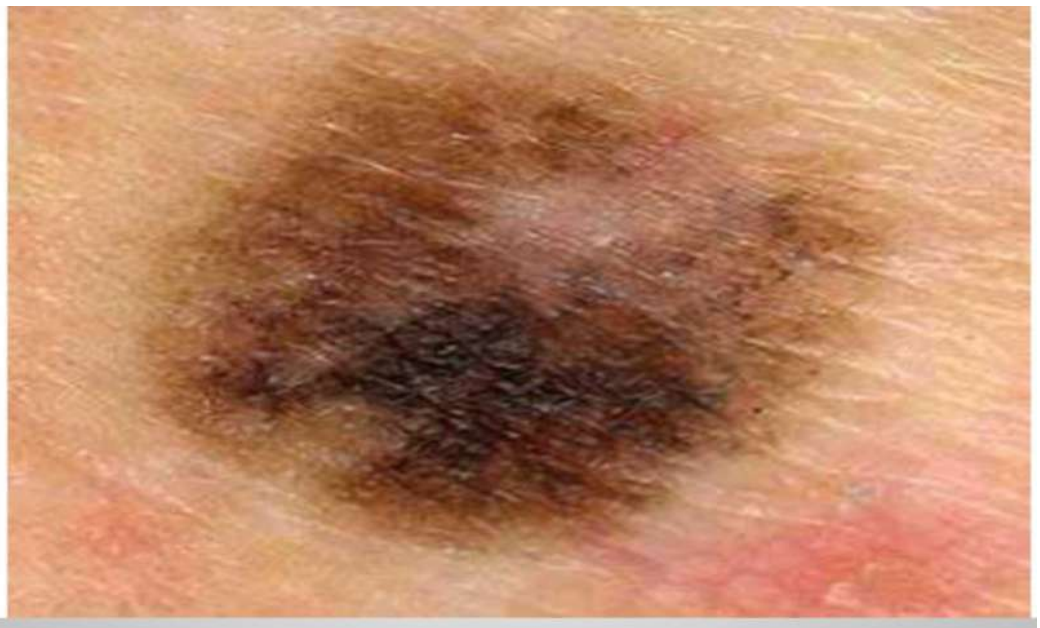
Brown atrophy: heart. The heart is small & atrophic, its brown color is due to accumulation of lipofuscin pigment within the myocardial muscle .because of Aging

: Lipofuscin granules in a cardiac myocyte.

A, Light microscopy (deposits indicated by arrows).

B, Electron microscopy.





Skin : Malignant melanoma. Brownish color of skin lesion due to melanin pigment deposition .with irrgular shape
تشبه السلامة

❑ **Hemosiderosis** : is a condition characterized by systemic overload of iron, with hemosiderin deposited: **first in the mononuclear phagocytes of the liver**, bone marrow, spleen, & lymph nodes, but, later, in the **parenchymal cells of the body, principally in the liver, heart, & pancreas.**

Hemosiderosis occurs in the setting of:

(1)**Increased absorption of dietary iron**, a disease called hereditary hemochromatosis, one of the most common inborn errors of metabolism, in which excessive absorption of iron from the intestine lead extensive accumulations of iron in tissue, causing liver cirrhosis, heart failure& diabetes mellitus .we can measure it by serum ferritin (a protein that stores iron) تظهر عند المواليد

(2) **Hemolytic anemias** (degredation of RBCs)

(3)Frequent **Blood transfusions**, in which the transfused red cells constitute an exogenous load of iron. ← نقل الدم

~~(3)~~ 4 **Localized hemosiderosis** : occurs at **sites of trauma** بقع ,commonly seen in hands feet, trunk or face as dark red patches due to local hemorrhage its color gradually changes into brownish , bluish , yellowish then disappears .

↓ تابع نقطة ① :

لما الiron يدخل الجسم ما في عنا وسيلة للتخلص منه, ف بصيرله deposition (عشان هيك دايما يجب توخي الحذر عند أخذ أدوية تحتوي على iron وعمل فحص دم للتأكد من كمية الحديد في الجسم, لإنه لو الجسم ما كان بحاجته رح يترسب كله في الخلايا, وإله أضرار و آثار سلبية), وأول مكان لترسب الiron هو في الmononuclear phagocytes of the liver (أو كما تسمى أيضا بالKupffer cells), اذا استمر ترسبها بالliver ممكن تأدي لحدوث cirrhosis , في الpancreas ممكن تأدي لحدوث diabetes, في الheart ممكن تأدي لcardiomyopathy

↓ تابع نقطة ② :

في هاي الحالة بصير عنا hemolysis وتكسّر في كريات الدم الحمراء (RBCs), زي اللي بصير عند بعض الأفراد لما يتناولوا الفول, حيث بصير تكسّر للRBCs (خاصة الfemales لإنه المرض محمول على ال X chromosome, ما يعني إنه ممكن يكون inherited, بس برضه ممكن يكون بسبب infectious agents) فلما تتكسر رح تأدي لترسب الiron اللي بداخلها في الجسم ,

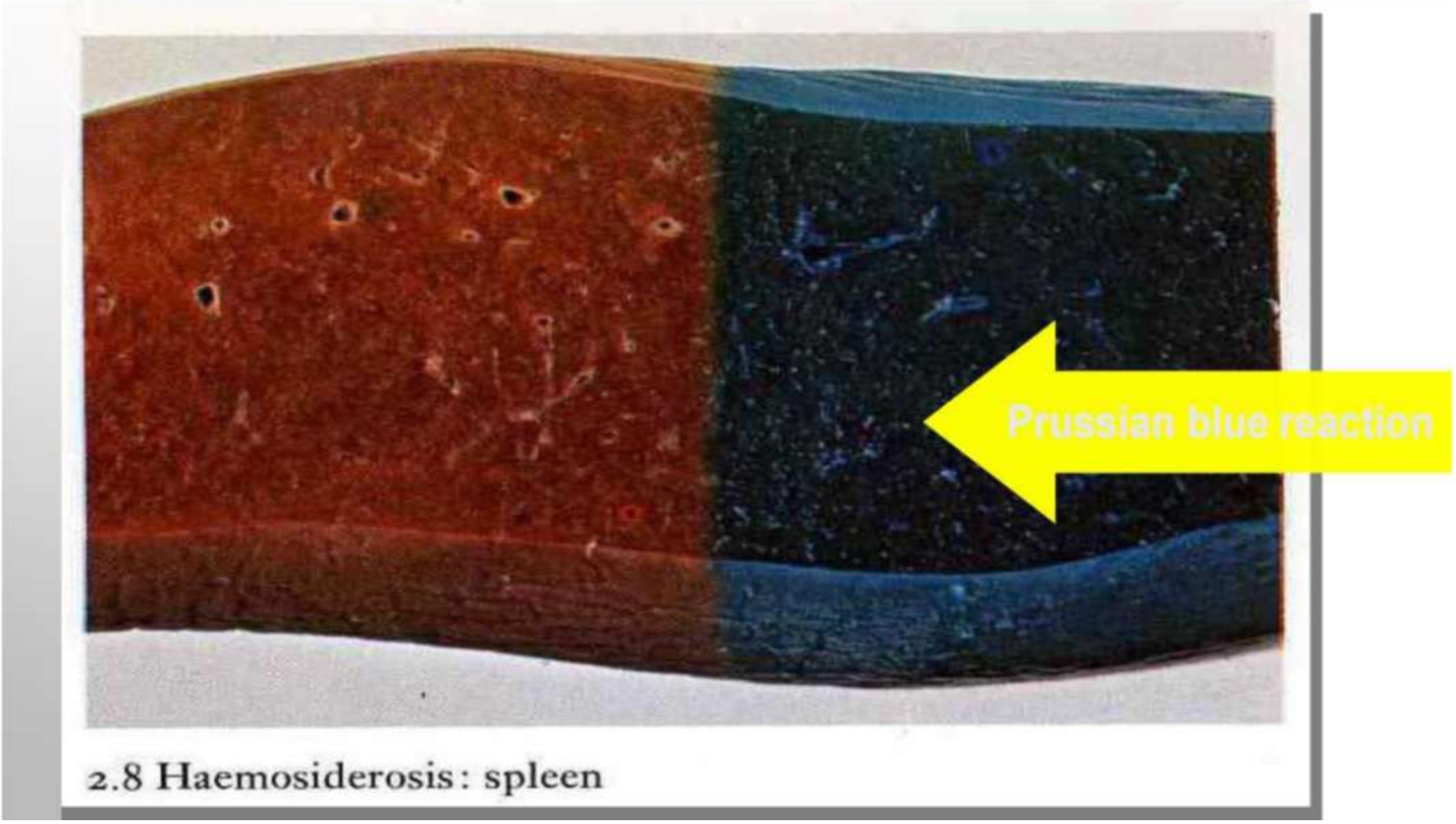
تابع نقطة ③:

الحالة هاي ممكن نشوفها أكثر اشي عند الthalassemia major (المصابين بالتلاسيميا, مش الminor اللي فقط حاملين للمرض), حيث بكونوا بحاجة دائمة لنقل الدم, وهاض ممكن يأدي ل accumulation of iron, وممكن تسبب أي مرض من اللي ذكرناها بالسلايد السابق زي الcardiomyopathy, واللي ممكن تسبب الوفاة

تابع نقطة ④:

و أيضا التعرض لtrauma أو bruises (كدمات) في مختلف الجسم, حيث بصير تجمع للblood في الskin أو الsoft tissue, فبتظهر المنطقة بلون أزرق نوعا ما, واللي مع الوقت بصير يميل للون الأصفر حيث بكون تم التخلص من الدم اللي بالمنطقة و ضل عنا الiron, وهاض هو سبب اللون الأصفر

Hemosiderosis in the Spleen .The section of the splenic tissue on the right has been immersed in Perls' solution & the deep blue color (Prussian blue reaction) confirms the presence of iron-containing pigment.

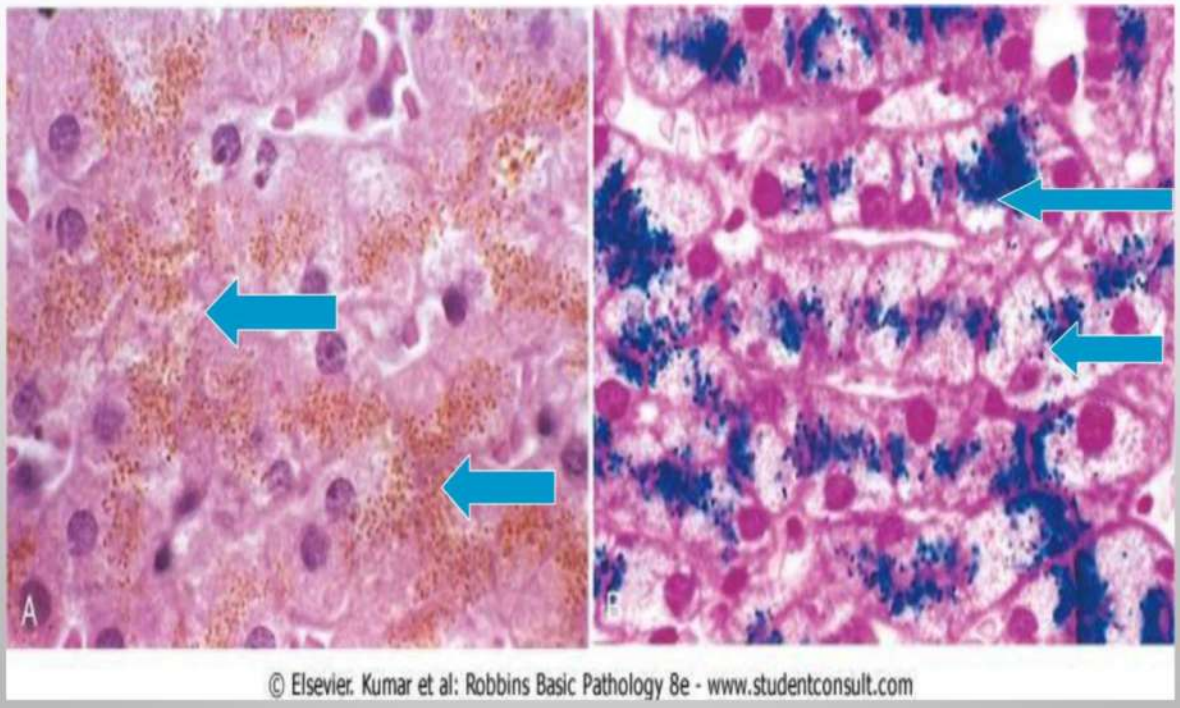


2.8 Haemosiderosis: spleen

Hemosiderin granules in liver cells.

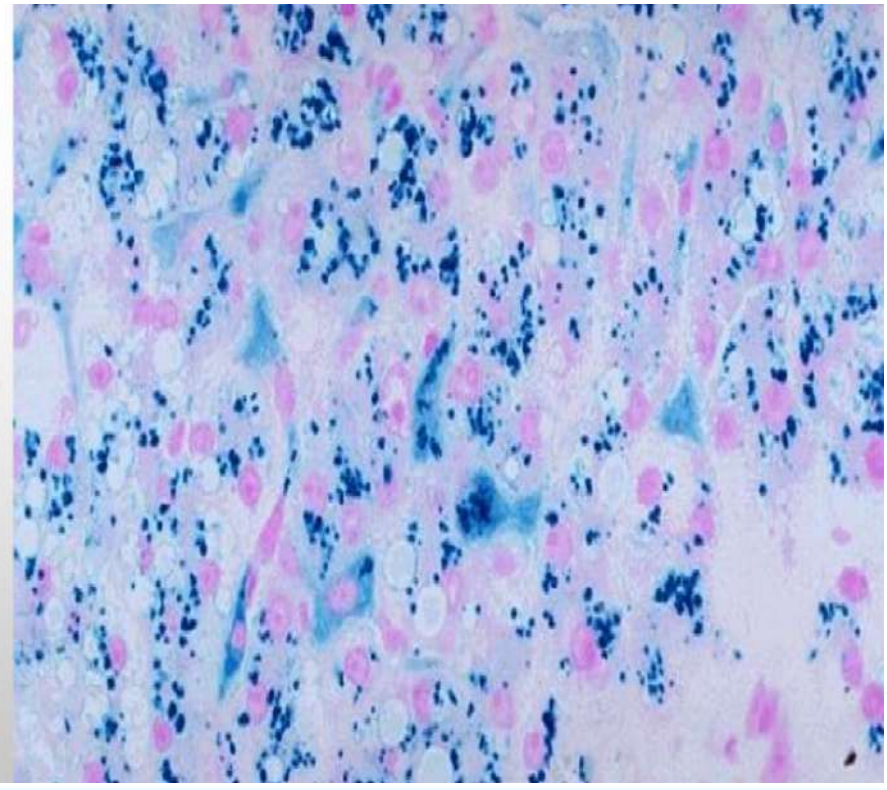
A, H&E section showing golden-brown, finely granular pigment.

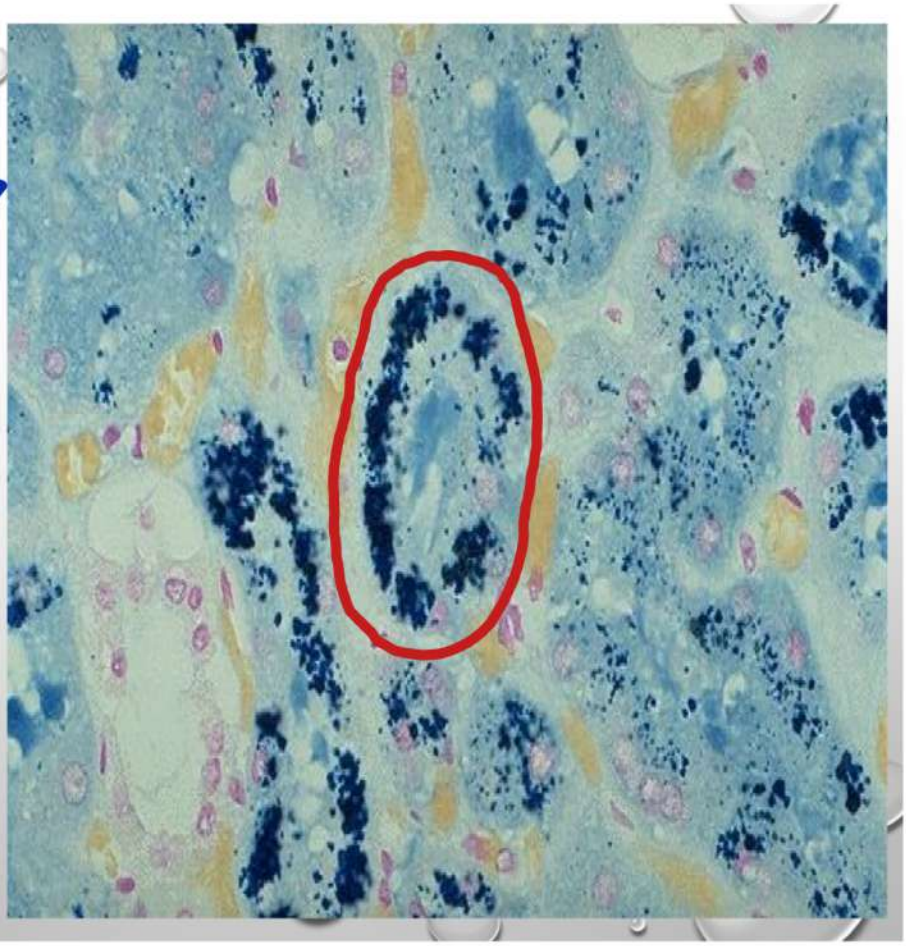
B, Positive Prussian blue reaction, iron stains blue .



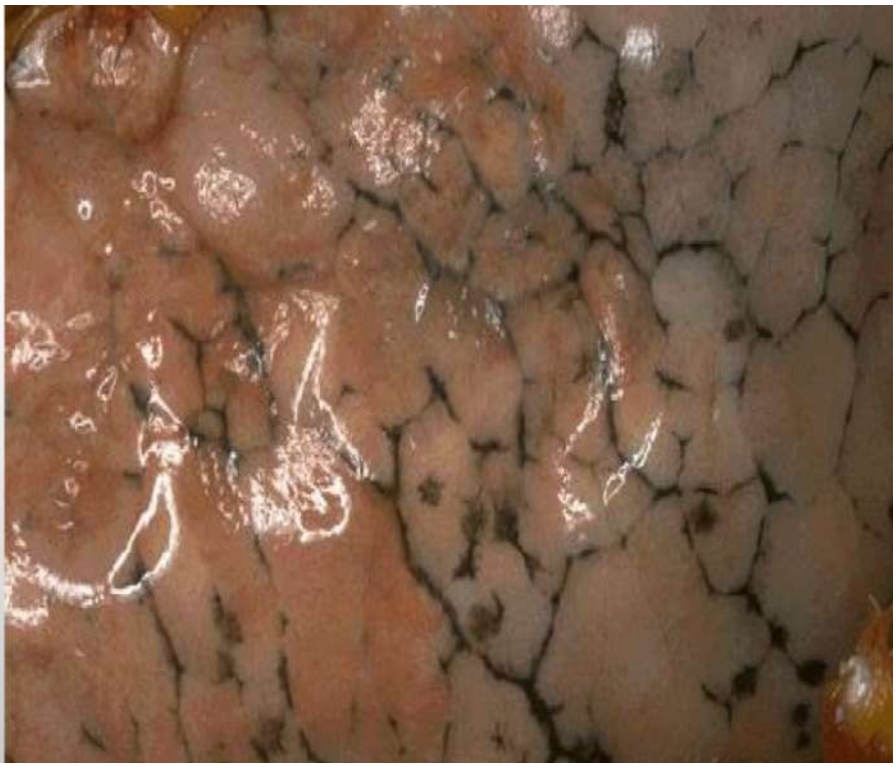
A Prussian blue reaction is seen in this iron stain of the liver to demonstrate large amounts of hemosiderin that are present within the cytoplasm of the hepatocytes and Kupffer cells. Ordinarily, only a small amount of hemosiderin would be present in the fixed macrophage-like cells in liver, the Kupffer cells, as part of iron recycling.

Kupffer cells → immune cells in the liver





These renal tubules contain large amounts of hemosiderin, as demonstrated by the **Prussian blue** iron stain. This patient had chronic hematuria.



The black streaks seen between lobules of lung beneath the pleural surface are due to accumulation of anthracotic pigment. **This anthracosis of the lung is not harmful and comes from the carbonaceous material breathed in from dirty air typical of industrialized regions of the planet.** Persons who smoke would have even more of this pigment.

Pathologic Calcification

Is the abnormal deposition of calcium salts in tissue. Can be :

I-Dystrophic calcification . II-Metastatic calcification.

I- Dystrophic calcification:

• In this form calcium salts are **deposited in necrotic tissue** with **normal calcium level in blood .**

- **Dystrophic calcification can be seen in :**

(1) **TB** caseous necrosis .

(2) Calcification in atheromas of advanced **atherosclerosis**, is • extremely common

(3) **Calcific aortic valve** in the elderly.

(4) **Carcinoma of the breast**.

❑ **Grossly:**

- the calcium salts are seen as fine, white granules or clumps, often felt as gritty deposits, or stony hard white nodules .

II- Metastatic calcification :

It is characterized by deposition of **calcium salts in normal tissues** due to **increased calcium level** in blood :(hypercalcemia ↑Ca^{+2})

Causes of hypercalcemia are :

1- Increased secretion of parathyroid hormone

2- Destruction of bone : due to immobilization, or bone involvement by tumors as in in multiple myloma, leukemia (سرطان الدم), or diffuse skeletal metastases (أورام خبيثة). due to osteolytic activity (تكسير العظم للحصول على الكالسيوم)

(3) Vitamin D-related disorders → increases the absorption of Ca^{+2} in intestine

(4) Renal failure in which phosphate retention leads to secondary hyperthyroidism . causes hypercalcemia

Metastatic calcification resemble (يشبه) dystrophic calcification. (من ناحية الشكل والمنظر)

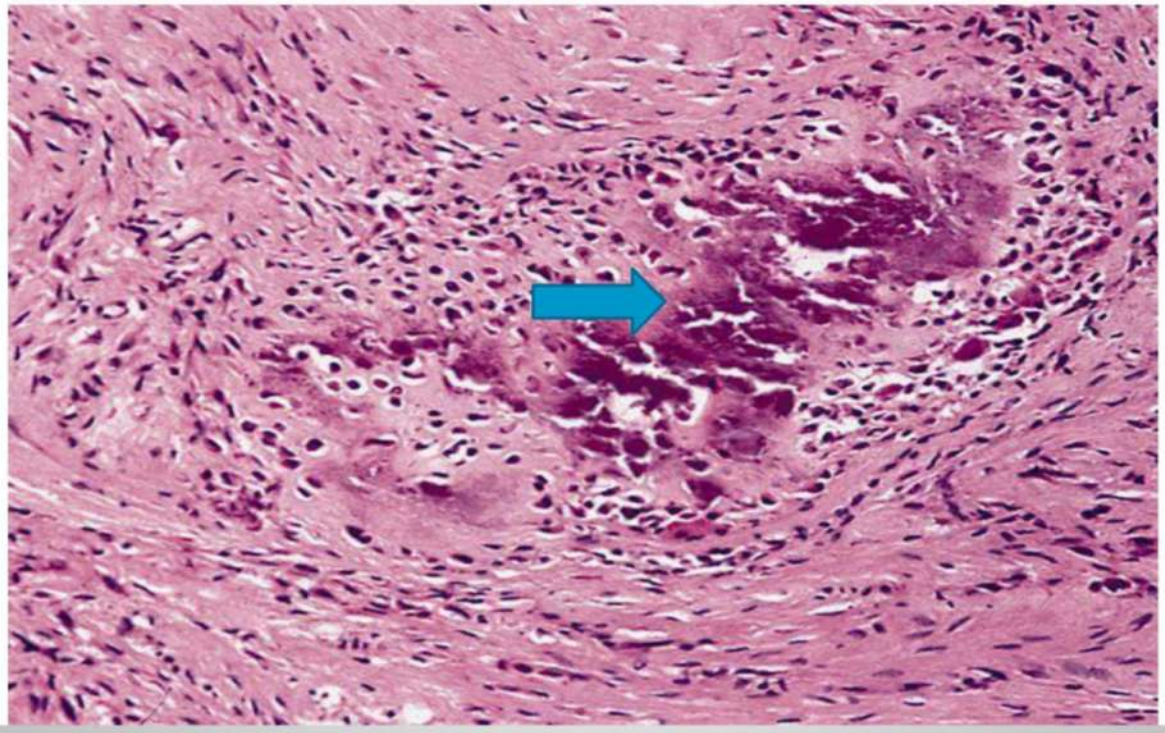
It can occur widely throughout the body but principally affects the interstitial tissues of the blood vessels , , kidneys, lungs & gastric mucosa .

locations

Parathyroid Hormone → is a hormone that is secretted by parathyroid glands (الغدد الجار درقية) which increases the absorption of Ca^{+2} in intestine & stomach after withdrawing it from bones to blood in the state of hypocalcemia

Parathyroid Adenoma/ Parathyroid hyperplasia cause hypercalcemia

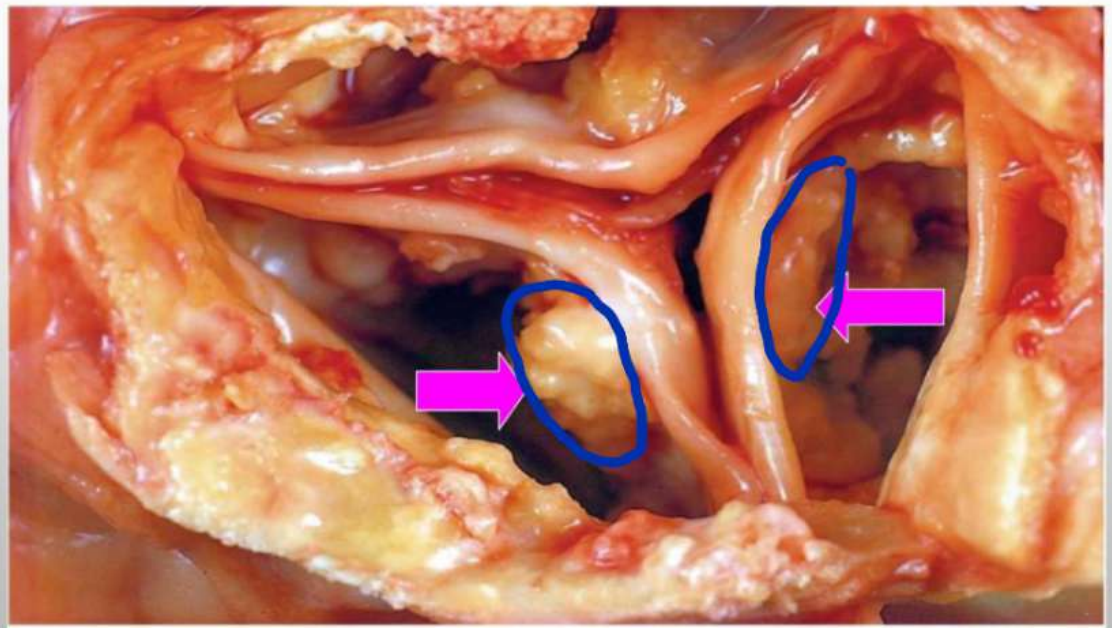
Renal failure → retention of phosphate to the blood due to kidney failure ,so it will deposite calcium then a state of hypocalcemia will happen . the body will increase parathyroid hormone .

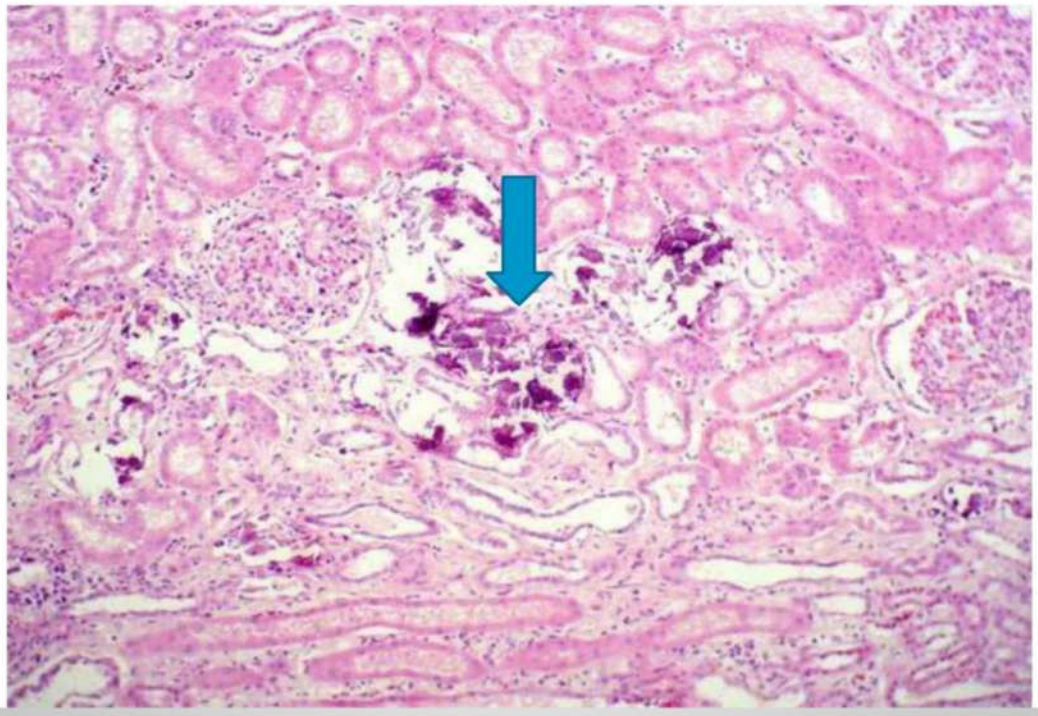


Microscopic view , showing dystrophic calcification in soft tissue granuloma looks purple color

Epithelioid cells (immune system)

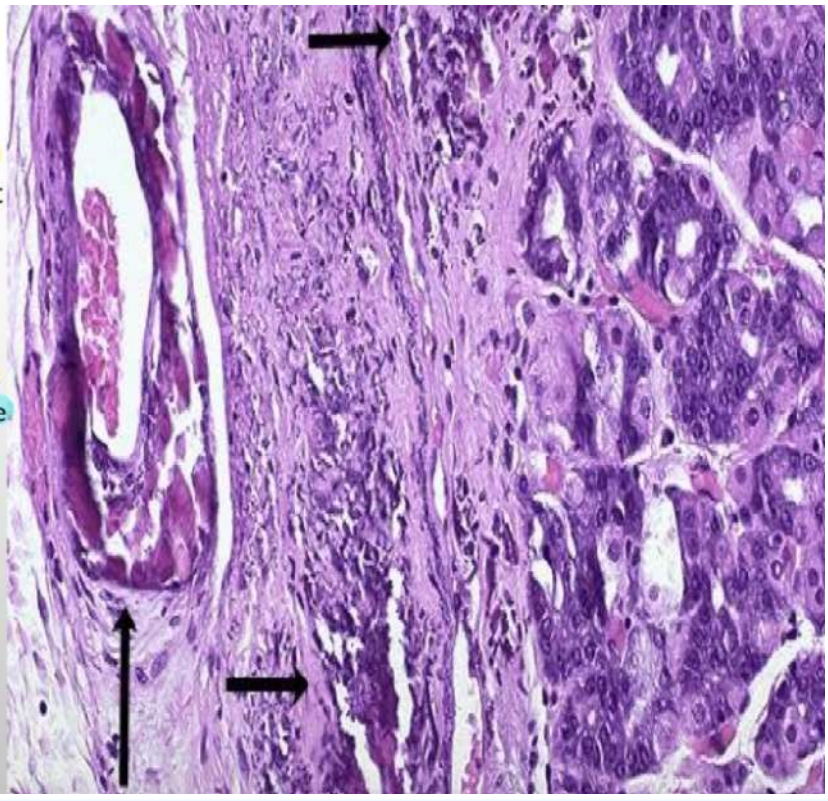
Calcification of the aortic valve in elderly people. Seen as large, irregular white masses of dystrophic calcification (arrows) .





Microscopic view of kidney showing metastatic calcification called nephrocalcinosis .Dark purple calcium salts seen in renal tubules (arrow) .

This is **dystrophic calcification** in the wall of the stomach. At the far left is an artery with calcification in its wall. There are also irregular bluish-purple deposits of calcium in the submucosa. Calcium is more likely to be deposited in tissues that are damaged.



Aging

- Aging is one of **the strongest independent risk factor** for chronic diseases like cancer , Alzheimer disease & ischemic heart diseases .
- Aging of any individual is simply due to their **cellular aging**.
- Aging is regulated by limited number of genes and signaling pathways that are evolutionary conserved from yeasts to mammals .
- Cellular aging is the result of a progressive decline in the life span and functional capacity of cells.
- Aging is caused by changes in **genetic information, chromosome structure, and protein homeostasis**
- Cellular senescence, defined as irreversible cell cycle arrest, is another important characteristic of aging cells.

Aging سببه cellular scenescence مش كل
but aging characterised by scenescence cells

Cellular Senescence ⟶ when the cell arrested, so it can't divide & it's life cycle stopped
as an aged cell or dormant cell because of DNA damage or aging or any stimuli (even during embryogenesis)
accumulation of these cells causes damage

مع تقدم العمر بصير في تجمع وتراكم (arrest) للخلايا اللي أصبحت غير قادرة على الإنقسام والسبب هو حدوث shortening في الtelomers داخل الخلايا
(more notes the next slide)

** الان الcellular senescence مش مشروط بالaging, حيث ممكن يصير في حالات ثانية منها خلال الembryogenesis, أو نتيجة لحدوث DNA damage, أو أي عامل آخر يؤدي لتوقف الخلية عن الانقسام, بينما بالمقابل الaging of the cells بكون characterized by senescence ومرتبط فيه
أو باختصار the term isn't interchangeably used ← ((الدكتورة ركزت جدا على هاي النقطة))

** والsenescence بأدي لتجمُّع هاي الخلايا اللي توقفت عن الانقسام, وتجمُّع كميات كبيرة منها رح تعملنا مشاكل, فمثلا لو تجمعت في الimmune cells رح تأثر على قدرة الجسم في التعامل مع الdiseases, ولو صار تجمُّع في الbrain رح يأدي لضرر في الmental functions in brain, وممكن تسبب مشاكل في الknowledge والunderstanding زي ما بنشوف عند بعض الelderly people

** وننتبه برضه إنه هاي مش dead cells, هي لسا عايشة لكنها فقدت قدرتها على الانقسام, لكن بسبب كبر عمرها وعدم قدرتها على التجدد ممكن تفرز مواد تكون harmful to the body, واللي might promote inflammation

Several mechanisms are responsible for cellular aging, including :

DNA damage :

- A variety of metabolic insults (مواد مؤذية) that accumulate overtime may result in damage to nuclear & mitochondrial DNA . Although most DNA damage is repaired by DNA repair enzymes ,some persists (يستمر) and accumulates as cells age .
  - → because of enzymes deficiency by time

Decreased cellular replication :

- All normal cells have a limited capacity for replication .and after a fixed number of divisions cells become arrested (توقف) in a terminally non dividing state , known as replicative senescence .
- Aging is associated **with progressive replicative senescence** .
- **replicative senescence can be triggered by a DNA damage response due to the shortening of telomeres. Cells can also be induced to senesce by DNA damage in response to elevated reactive oxygen species (ROS), activation of oncogenes, and cell-cell fusion.**

- CELLS FROM PATIENTS WITH **WERNER SYNDROME**, A RARE DISEASE CHARACTERIZED BY **PREMATURE AGING**, HAVE A MARKEDLY REDUCED IN VITRO (بالمختبر) CELLULAR LIFE SPAN (TISSUE CULTURE) , AS COMPARED TO CELLS TAKEN FROM HEALTHY CHILDREN WHICH HAVE THE CAPACITY TO UNDERGO MORE ROUNDS OF REPLICATIONS & LONGER LIFE SPAN ALSO SEEN IN PROGERIA SYNDROME .=Werner Syndrome

Progeria syndrome , photograph of a child showing premature aging.

- In human cells , the mechanism of replicative senescence involves progressive shortening of telomeres , which ultimately results in cell cycle arrest.
- Telomeres are short repeated sequence of DNA present at the ends of linear chromosomes ,that are important for ensuring the complete replication of chromosome ends & for protecting the ends from fusion (الدمج) & degradation .
- When somatic cells replicate a small fraction of the telomere is not duplicated and telomeres become progressively shorter, & as a consequence for its shortening the DNA may break & its ends cannot be protected .

- Telomere length is maintained by nucleotide addition mediated by enzyme called Telomerase which is a specialized RNA-protein complex that uses its own RNA as a template for adding nucleotides to the end of chromosomes . to protect DNA from breaking
- Telomerase activity is present at germ cells , less in stem cells & absent in most somatic cells .

In cancer cells, telomerase is often reactivated.

↓ Activity of Telomerase will cause shortning by Aging to Stem & germ cells

while ↑ Activity of Telomerase in case of cancers to increase the rate of DNA replication

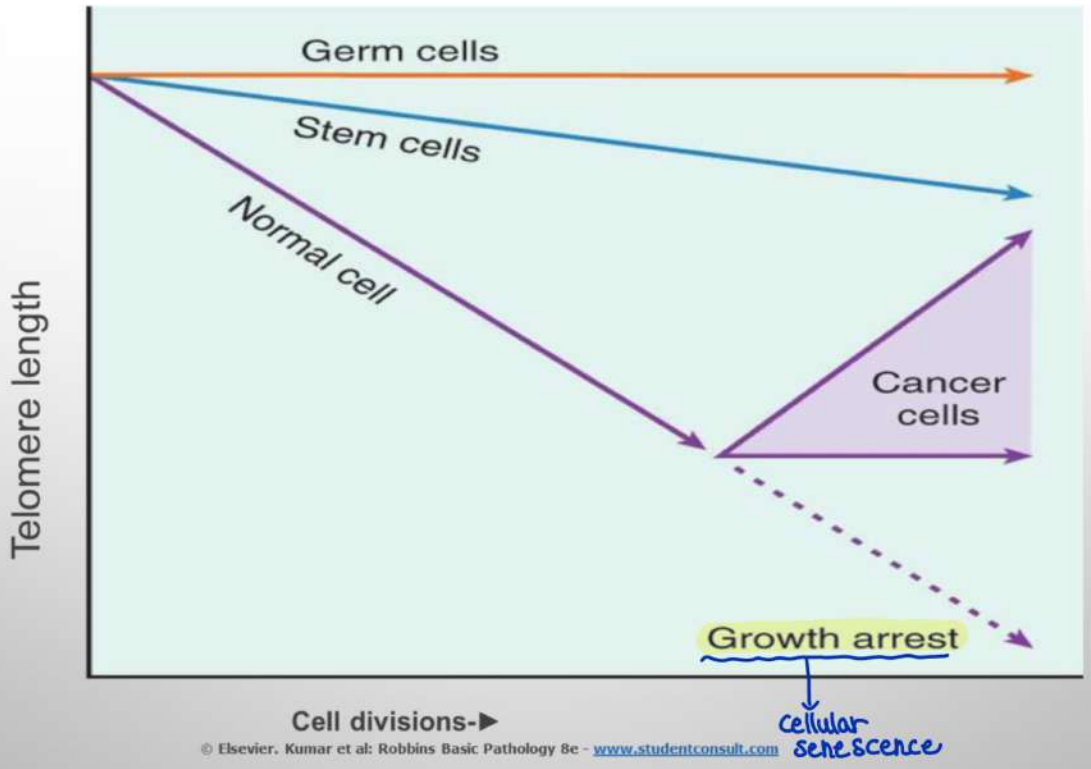


Figure 114 : The role of telomeres in replicative senescence of cells .

Defective protein Homeostasis:

Overtime the cells cannot maintain normal protein homeostasis , because of increased turnover & decreased synthesis.

Abnormal protein homeostasis can have many effects on cell survival , replication & function , as well accumulated misfolded proteins , which trigger apoptosis .

Other factors : progressive accumulation of metabolic damage ; possible roles of growth factors that promote aging in simple model organisms

SAMPLE QUESTIONS

- **<Q> CHOOSE THE CORRECT ONE OF THE FOLLOWING STATEMENTS ?**
- **A-CLOUDY SWELLING AND HYDROPIC SWELLING ARE THE SAME.**
- **B- RUSSELL'S BODIES REPRESENTING EXCESSIVE IMMUNOGLOBIN IN PLASMA CELLS' ROUGH ENDOPLASMIC RETICULUM WHICH IS A FORM OF HYALINE CHANGES THAT SEEN IN MULTIPLE MYELOMA.**
- **C-IN NEPHROTIC SYNDROME THERE IS EXCESSIVE LEAKING OF LIPOFUSION THROUGH GLOMERULI RESULTING IN PUFFINESS OF THE FACE AND PERIORBITAL EDEMA.**
- **D-MALLORY'S HYALINE IS SEEN IN HEPATOCYTES IN CHOLESTASIS.**
- **E-METASTATIC CALCIFICATION OCCURS IN ABNORMAL NECROTIC TISSUE.**

- **<Q>WHICH OF THE FOLLOWING STATEMENTS ABOUT CELL INJURY IS TRUE?**
- A- PHOSPHOLIPID RICH AMORPHOUS DENSITIES ARE SEEN IN MITOCHONDRIA IN IRREVERSIBLE CELL INJURY.
- **B- ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IS MAINLY BECAUSE OF OXIDATIVE DAMAGE TO CELL.**
- C- GENERATION OF OXYGEN FREE RADICALS OCCURS IN CYTOPLASM.
- D-SUPEROXIDE OXYGEN IS THE MOST REACTIVE OF THE OXYGEN FREE RADICALS.
- E-NORMALLY NO OXYGEN FREE RADICALS PRODUCED IN THE CELLS.

- **<Q>WHICH OF THE FOLLOWING STATEMENTS REGARDING CELL INJURY IS TRUE?**
- A- IRREVERSIBLE CELL INJURY CHARACTERIZED BY ACUTE CELLULAR SWELLING.
- **B-INABILITY TO REVERSE MITOCHONDRIAL FUNCTION AFTER REMOVAL OF CAUSATIVE AGENT AND MEMBRANE DAMAGE ARE TWO DEFINING DIFFERENCES BETWEEN REVERSIBLE AND IRREVERSIBLE INJURY.**
- C-INTRACELLULAR ACCUMULATION OF SODIUM AND WATER IS A CAUSE OF CHROMATIN CLUMPING.
- D-INTRACELLULAR ACCUMULATION OF POTASSIUM CAUSES HYDROPIC SWELLING OF CELL.
- E-MYELIN FIGURES ARE FOUND ONLY IN IRREVERSIBLE INJURY.

Protein accumulation :-

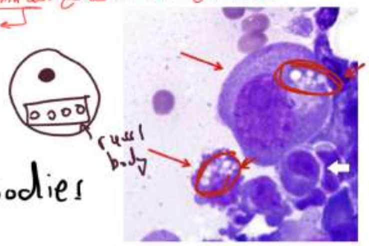
- proteinuria. بروتينات في البول

- الوضع الطبيعي انه في بروتينات بالدم ، الدم بوصل الكلية لتصير اله عملية فلترة ، هسا البروتينات حجمها أكبر من انه يصير الها فلترة ، لو صار عندي خلل او مرض سبب فلترة ومرور للبروتينات بال glomular ، هسا عكسها يصير reabsorption للبروتينات واعادته الأخرى وهي من بطلع برا.

- هسا هدول البروتينات حوصلها بتجمع بال renal tubuler epithelium وتتراكم بداخل وطبعاً حقيقي ورديه أكثر

- Russell bodies.

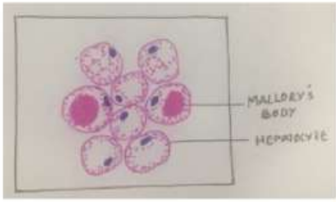
- B cells بتعمل cell devision بعد تطلع Plasma cells ← تنتج ال antibodies ← عبارة عن بروتينات
↑
لو صار اي خلل فيها متراكم هنا plasma cells تعمل كتل تسمى Russell bodies ← في بشل في السرطان



- Mallory bodies

- تفسه الي عنده Alcoholic abuse حيصير عنده
→ fatty change بال liver
→ Proteins acomulation

- مفهوم الكحول حيتراكم ال intermediate filiments الي هي جزء من Cyto skeleton
← تعمل inclusions
← بتكون eosineophilic



Glycogen Accumulation :-

✓ poorly controlled Diabetes.

مرضى السكري عندهم خلل في الانسولين ، فالكلوكوز بكون بالدم دايما بس هاد بيتفلتر مع ال Kidney وبعدها ال tubules
بتعمل اله reabsorption فيتراكم الغلايكوجين بال Renal tubular epithelium
Cardiac Myocytes
Beta cells of the islets of Langerhans ← the endocrine part of pancreas.

✓ Glycogen stores diseases.

مجموعة امراض جينية ، والجين فيه خلل encode لبروتين (انزيم) ← مسؤول عن تصنيع او هدم Glycogen

هسا الانزيمات الي بتصنع ال glycogen حيصير الها activation بكميات أكبر
← بتهدم ال glycogen بيصير الها inhibition
↓
تراكم ال Glycogen

Pigments acumulation :-

* these pigments could be:

① Exogenous

- Coal dust (carbon)

- قبل الحال يستنشقوا الكربون بكميات اكبر.
  ↳ بدخل لعند الرئتين ← فالجسم بتعرف عليه كجسم غريب
  فبتيجي الـ alveolar macrophages بتلعمه وحيتغير لونها لهذا السبب
- وهاد هو السبب من انه لما أنطلع على lung بشوفها مايلة على الرمادي والأسود (معبية Carbon)
- بعض هاي الـ alveolar macrophages بمشي وبطلع مع lymphatic vessels ليوصلوا الـ regional lymph nodes
  → الي بتكون حول الـ lung
  → حيتغير لونها لتصير مايلة للرمادي أو الأسود → anthracosis

② Endogenous

* Lipofuscin :-

Brownish-yellow

- صبغة لونها بني بتراكم مع التقدم بالعمر.
- العالم كاي ← wear and tear pigment.
- بتميل انها تروح لـ
  → liver
  → heart ← مثال عليها: Brown atrophy of heart
  → brain

* Melanin :-

- هي الصبغة المسؤولة عن لون الجلد ، لونها Brown-Black ، تركيزها هو الي بحدد درجة البشرة
- هاي الصبغة مقتصرة على نوع واحد من الخلايا ← Melanocyte
  ↳ موجودة في epidermis بال skin

* Hemosiderin :-

- مشتقة من Hemoglobin
  ↳ صبغة ذهبية ← Golden-yellow
  ↳ سببها تراكم الحديد
  - local
    ↳ جرح (hemorrhage, bruise) ← عوامل ← تحول hemoglobin الى hemosiderin
    ↳ الـ iron بضل مثل ماهو
  - systemic
    ↳ حنفصله بعدين ..

Lipofuscin

- Wear and tear pigment.
- Due to aging.
- Brown-yellow.
- Heart, liver, Brain.
- Brown atrophy of heart.

Melanin

- Black Brown
- Only in melanocyte
- Found in epidermis
- Prevent from UV light.

Hemosiderine

- Hemoglobin derived.
- Golden yellow to brown.
- local - systemic excess of iron
- local in skin ⟶ Bruise

Hemosidrosis :-

↳ systemic overload of iron:-

mono cellular phago cytes ⟶ parenchy mal cells
- liver ⟶ liver cirrhosis.
- Heart ⟶ heart failure.
- pancrease ⟶ DM

- liver
- Bone Marrow
- Spleen
- lymph nodes

* هسا مع الأكل دخلت كمية iron على جسمي ، فجسمي بمتص من الكمية اللي داخلت [15٪ - 20٪] بس.
لو صار عندي أي خلل بالأمتصاص وامتصيت أكثر من هيك ⟵ بتخل كميات أكبر من الحديد ⟵ تراكم ⟵ Hemosidrosis عالجسم كامل.

↳ Causes :-

1. Increased absorption
2. Hemolytic anemia.
3. frequent blood transfusions.
4. Localized Hemosidrosis

Dystrophic Calcification :-

- Occures in necrotic tissue.
- Normal Ca^{+2} level.
- fine, white, gritty deposits.
- Or stony hard white nodules.

Seen in :-

- TB caseous necrosis.
- Advanced atheroma.
- Calcific aortic valve.
- Breast carcinoma.

Metastatic Calcification :-

- in normal tissues.
- ↑ blood Ca^{+2} level.
- The same gross appearance as dystrophic.
- Mainly affects IST of blood vessels, kidney, lung, Interstetial mucosa.

Causes :-

- ↑ parathyroid.
- Destruction of bones.
- Vitamin D related.
- Renal failure.

AGING:

Mechanisms of cellular aging:

• DNA damage

ربنا خلق عنا Repairing System ، في جينات معينة مسؤولة انها تطلع بروتينات أو انزيمات معينة
↳ شغلها انها تعمل Scan لل DNA ، وتلقط الخلل الي فيه ، وتروح تصلحه.
** حتى لو ما قدرنا نصلح هاد ال damage ، الله خلق ال Mechanism الثانية ، وهي لتكتشف انه هاد ال DNA موقادرين نصلحه فبروح نعمل الو Apoptosis
↳ عشان وجوده ما يعمل الي ضرر
هاد الإشي بكون في اخطاء ما قدر نظام ال repairing يصححها ، لهيك بتتراكم مع الوقت حتسبب Cellular aging
او اذا هاي العملية بدها تصير بشكل أسرع ، الا الخلل عند حد في الجينات لي بتطلع Repairing System فصارت الأخطاء بتصير في DNA وما في شي يصلحه
↳ حتسرع ال Cellular aging

• Decreased cellular replication

* الخلايا بتتفاوت بال Cell devision بس بشكل عام كل خلية الها عدد انقسامات معينة ، فلو وصلت لرقم الأقصى المسموح الها بتدخل بشي اسمه Non-dividing state
↳ or replicative senescence → مابقدر تعمل division كمان مرة

* طيب ليش في عدد معين من الانقسامات ؟؟

ال DNA مترتب بال nucleous على شكل كروموسومات
↳ الها زوايا

طرف ال DNA معرض لل damage أكثر

لهيك ربنا خلق لهاي الأطراف تكون متسلسل نفسه بتكرر عند الأطراف لحد ما يعمل قطعة صغيرة منه
ال DNA الي بالأسود بنسميها **Telomere**
↳ short repeated sequences of neocleotides.
↳ وظيفته انه يضمن انه صار في انقسام تام و ما تضاعف كامل لل DNA ، بنفس الوقت تحمي الأطراف من أي damage ممكن يصير

*هنا ال DNA مترتب بطريقة معينة بحيث لو صار في Cell division ، ال DNA الي نتج جديد دائماً أقصر من ال DNA الأصلي.
↳ بتعوضها من عند ال Telomeres ، لحد ما الخلايا تصل لمرحلة انه لو عملت Cell devision حتاكل أجزاء مهمة من ال DNA وانا محتاجه [طعن] ← لهيك الخلية بتوقف عملية replication
↓
والخلايا بتدخل بمرحلة شيخوخة

** في هنا انزيم اسمه Telomerase ← بيتكون من enzyme و RNA
⇐ وظيفته انه بروح على ال DNA الي نتج جديد الي بكون أقصر ويستعمل ال RNA الي معه كمبراسيتل بنبني عليه الجزء ال DNA الي نقص ويرجعه
• طبعاً هو موجود بكل الخلايا : Somatic cells → موجود
Genetic cells → موجود
Stem cells → موجود (بكميات قليلة)
Cancer cells → موجود

• Defective protein homeostasis:

اختلال في توازن البروتينات
↳ البروتينات بتدخل بأنشطة الخلايا.
↳ فأي خلل بالبروتينات بأثر على نشاط الخلايا و ال Aging