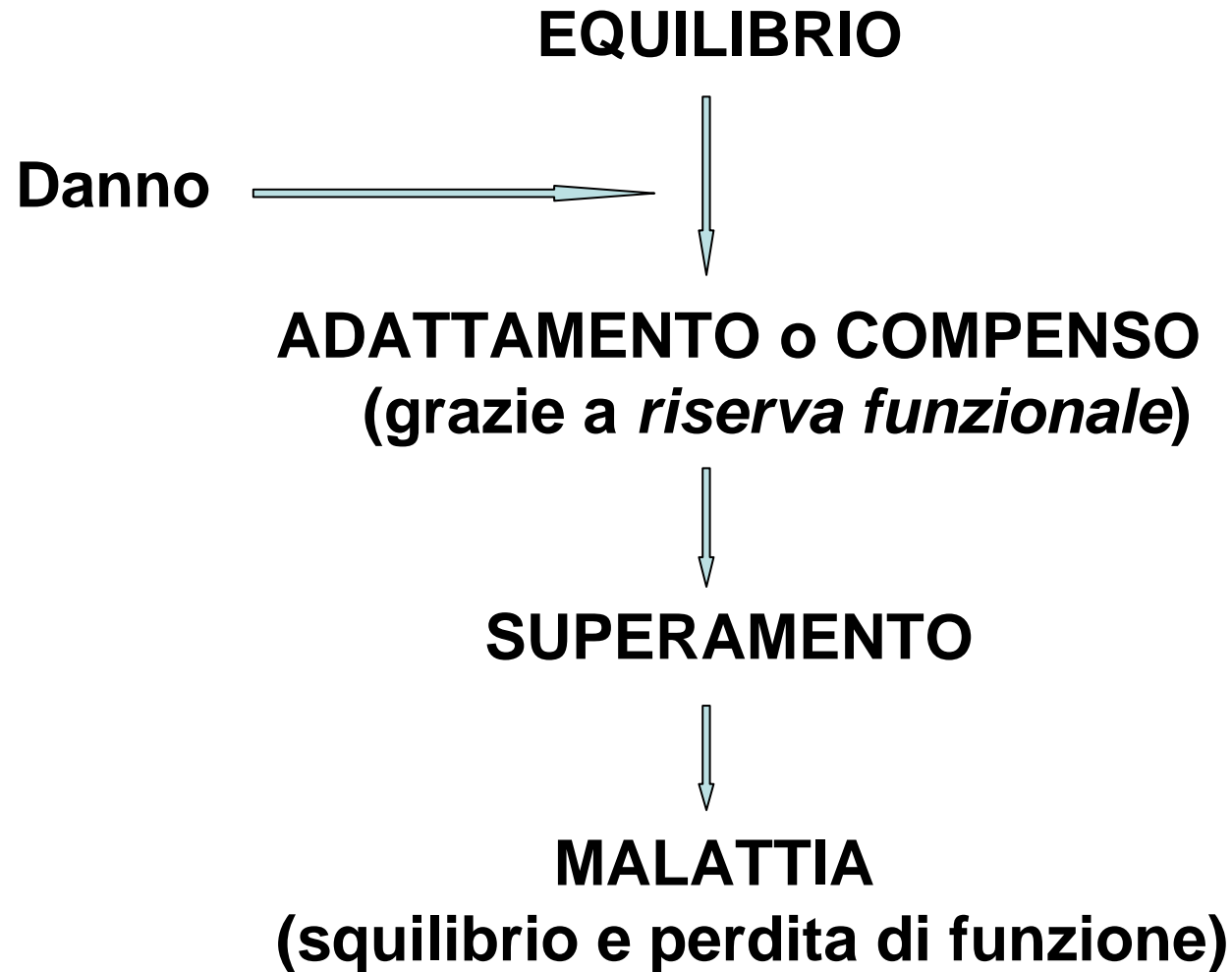


PONTIERI G.M.

Patologia Generale e Fisiopatologia Generale

Ed. Piccin, Padova, II Edizione 2007

**MALATTIA: Alterazione o mancanza di funzione di
*cellule---tessuti---organi***



Esempio:

Iperlipemia (danno endoteliale)



Trombosi coronarica



Sofferenza cellule del miocardio



Diminuita gittata sistolica e pressione



Aumento lavoro delle cellule ancora sane ---- aumento gittata sistolica (compenso)



**Superamento del compenso
Aumento ischemia e comparsa dei sintomi**

CAUSE DI MALATTIA

MALATTIE:

CONGENITE: iniziano prima della nascita

- ***Genetiche:*** alterazioni del genoma
- ***Della gravidanza:*** embriopatie
fetopatie
- ***Del parto:*** lesioni varie

ACQUISITE: iniziano dopo la nascita per cause:

Fisiche (meccaniche, termiche, radiazioni...)

Chimiche (veleni esogeni o endogeni)

Biologiche (microrganismi)

1) DEGENERAZIONE

cellula normale---cellula sofferente---morte cellulare

La sofferenza cellulare si manifesta con varie alterazioni morfo-funzionali

Il punto di non ritorno si ha quando è danneggiato il nucleo

NECROSI

Morte di cellule o tessuti con rottura delle cellule e spandimento del loro contenuto. Ne consegue un danno alle cellule sane adiacenti.

Tipi di necrosi:

Coagulativa

Colliquativa

Fibrinoide

Gangrena (secca, umida, gassosa)

APOPTOSI

Altro genere di morte cellulare, ma senza spandimento del contenuto intracellulare

2) VARIAZIONI DELLE DIMENSIONI DI ORGANI (dovute a variazioni dello stato stazionario delle cellule)

IPOτροφIA/ATROφIA **ridotte** dimensioni di organi per diminuito **volume** delle loro cellule

IPOPLASIA/APLASIA **ridotte** dimensioni di organi per diminuito **numero** delle loro cellule

IPERTROφIA **aumento** delle dimensioni di organi per aumento del **volume** delle loro cellule

IPERPLASIA **aumento** delle dimensioni di organi per aumento del **numero** delle loro cellule

Nota: in realtà nell'ipotrofia/atrofia di organi si può anche osservare diminuzione del numero delle cellule, in particolare quando l'atrofia è dovuta ad apoptosi.

IPOPOTROFIA/ATROFIA

Atrofia fisiologica:

Periodo fetale (tasche branchiali, dotto tireoglosso)

Infanzia (dotto arterioso, vasi ombelicali)

Adolescenza (tessuto linfoide timico)

Adulto (utero dopo il parto, mammella dopo allattamento)

Senescenza (osteoporosi, cute, sistema nervoso)

Atrofia patologica:

Denutrizione: carenza di cibo, alterazioni del tubo digerente, anoressia

Neoplasie

Infezioni croniche: febbre, stato tossico

Da disuso: poliomielite, immobilizzazione, occlusione dotti ghiandolari

Da compressione: tumori, cisti, aneurismi

Circolatoria: anemie, cardiopatie, ischemie

Radiazioni

Endocrina: deficit di stimolazione ipofisaria con diminuzione volume tiroide, surreni, ovaie

Cause: Deficit nutrizionale (cibo, ischemia)

Deficit di stimolazione (ormoni)

Danno da sostanze tossiche

IPERTROFIA

Aumento del volume delle cellule: Esempi:

Muscolo liscio: ostacoli a svuotamento dei visceri

Es. ipertrofia vescicale (per aumento della prostata)

„ esofago, stomaco, intestino, (per stenosi
da neoplasia o altro)

„ colon (per stipsi, neoplasie)

„ utero (ormoni+ stimoli meccanici)

„ arterie (ipertensione)

Muscolo scheletrico: (stimolo meccanico continuato)

Miocardio: ventricolo sin. (ipertensione, vizi aortici,
insufficienza mitralica)

ventricolo des. (vizi della polmonare,
ipertensione polmonare)

Rene: asportazione rene controlaterale (stimolata da materiale non escreto)

Ovaia: asportazione ovaia controlaterale (stimolata da ormoni)

Cause generali: stimolo meccanico continuato

IPERPLASIA

Aumento dimensioni di un organo per aumento del numero delle sue cellule: Esempi:

Ghiandole endocrine: tiroide (morbo di Flajani)
isole pancreatiche (diabete)

Organi bersaglio di ghiandole endocrine:
mammelle (gravidanza,
pubertà, ginecomastia)
prostata
endometrio (menopausa,
terapia con estrogeni)

Epiteli di rivestimento:

irritazione cronica cute e mucose
traumi (calli)
flogosi cutanee
infezioni virali (verruche)

Midollo osseo: anemie, ipossia, pneumopatie,
cardiopatie

Sistema MPS e tessuto linfoide:

flogosi croniche
stimolazione antigenica

Cause: stimolo chimico persistente (reversibile)

3) ALTERAZIONI DELLA DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

METAPLASIA:

cambiamento di differenziazione
cellulare

es. leucoplachia

DISPLASIA:

differenziazione anomala

ANAPLASIA:

mancata differenziazione

FLOGOSI ACUTA O ANGIOFLOGOSI

Reazione stereotipata, locale, a vari agenti dannosi

Cause: fisiche, chimiche, biologiche

Manifestazioni: rubor, tumor, dolor, calor

Fenomeni alla base dell'angioflogosi:

Iperemia attiva (arteriole, capillari, venule)

-*vasodilatazione*

-*umentato flusso di sangue* nella zona

-*contrazione degli endotelioцити e*

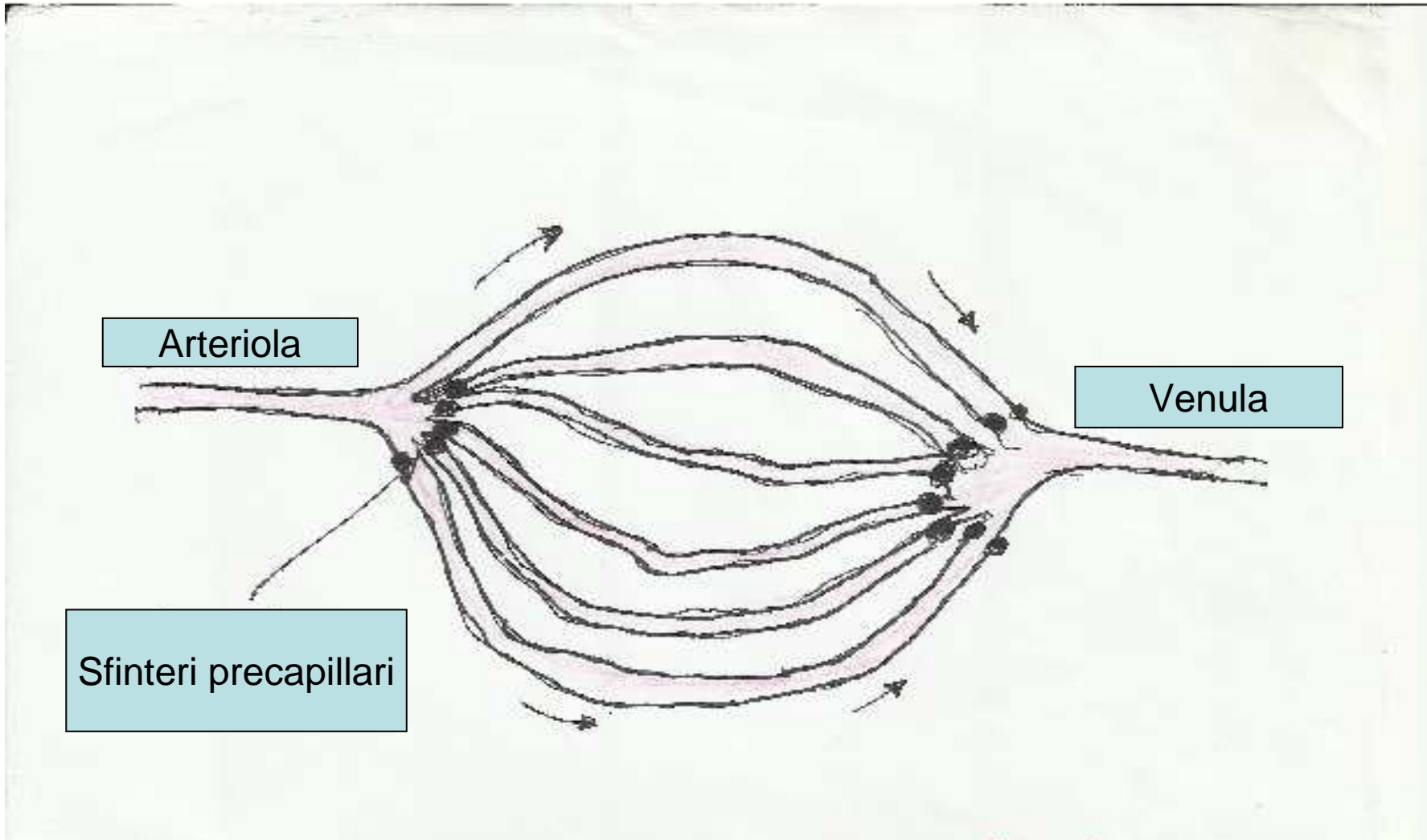
formazione dell'**essudato** (in cavità o nei tessuti)

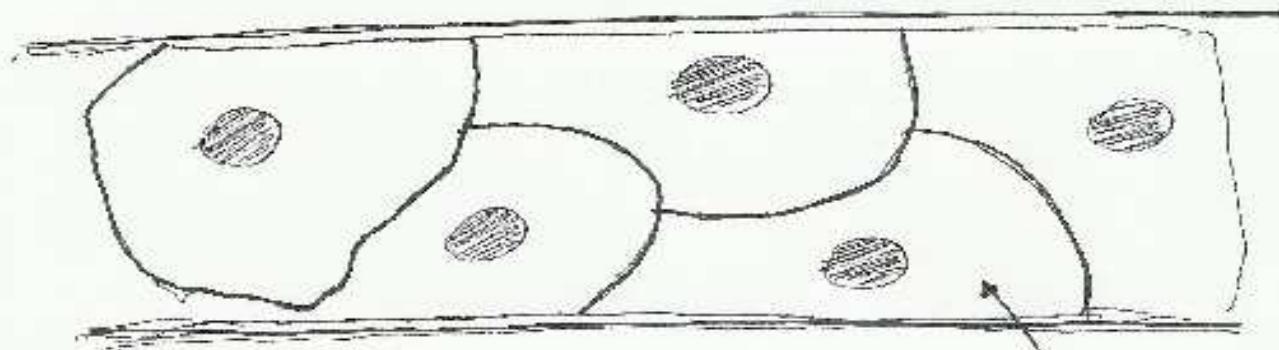
Chemiotassi

-*marginazione dei leucociti*

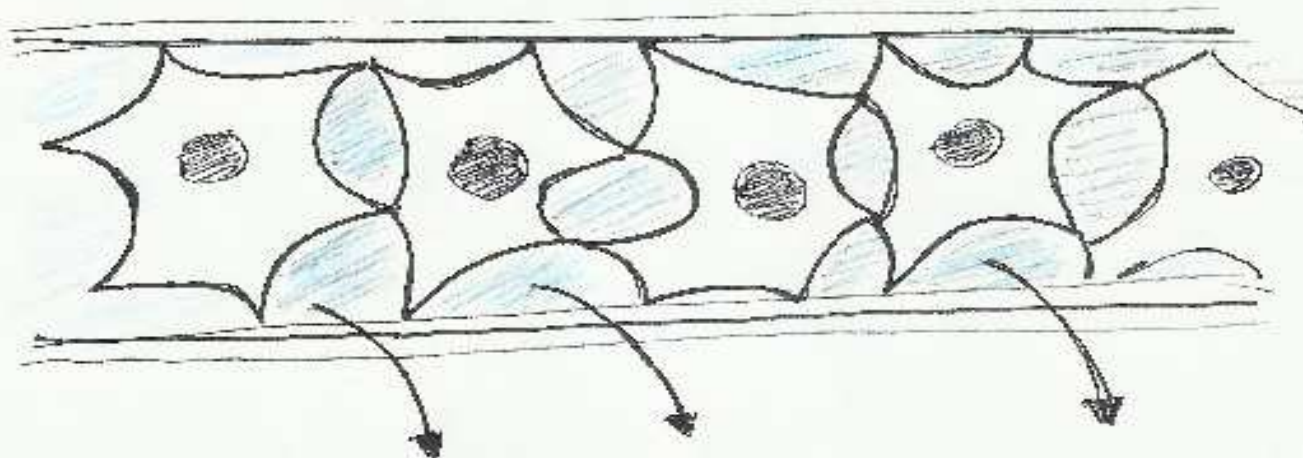
-*diapedesi*

-*migrazione in gradiente di concentrazione*

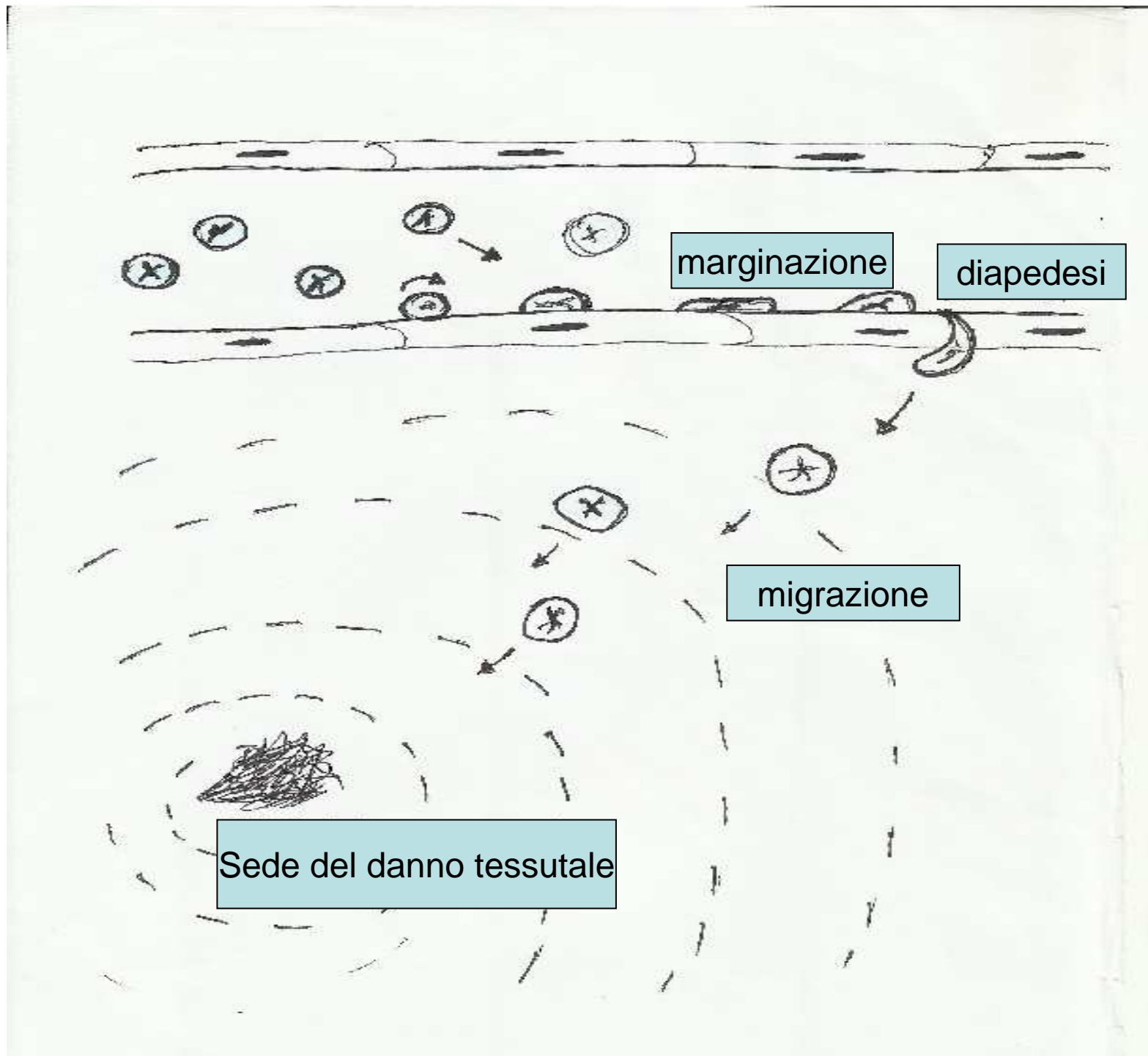




endotelioцити



Fuoriuscita di plasma



Mediatori della flogosi:

Sono le molecole responsabili dei fenomeni che si verificano nella flogosi. Sono prodotti da varie cellule. Ad esempio:

Iperemia: causata da:

istamina (prodotta dai basofili),
serotonina (prodotta dalle piastrine),
prostaglandine, citochine, ecc.....

Chemiotassi: causata da:

batteri e loro prodotti,
molecole derivate dai tessuti lesi
chemochine (prodotte da varie cellule)

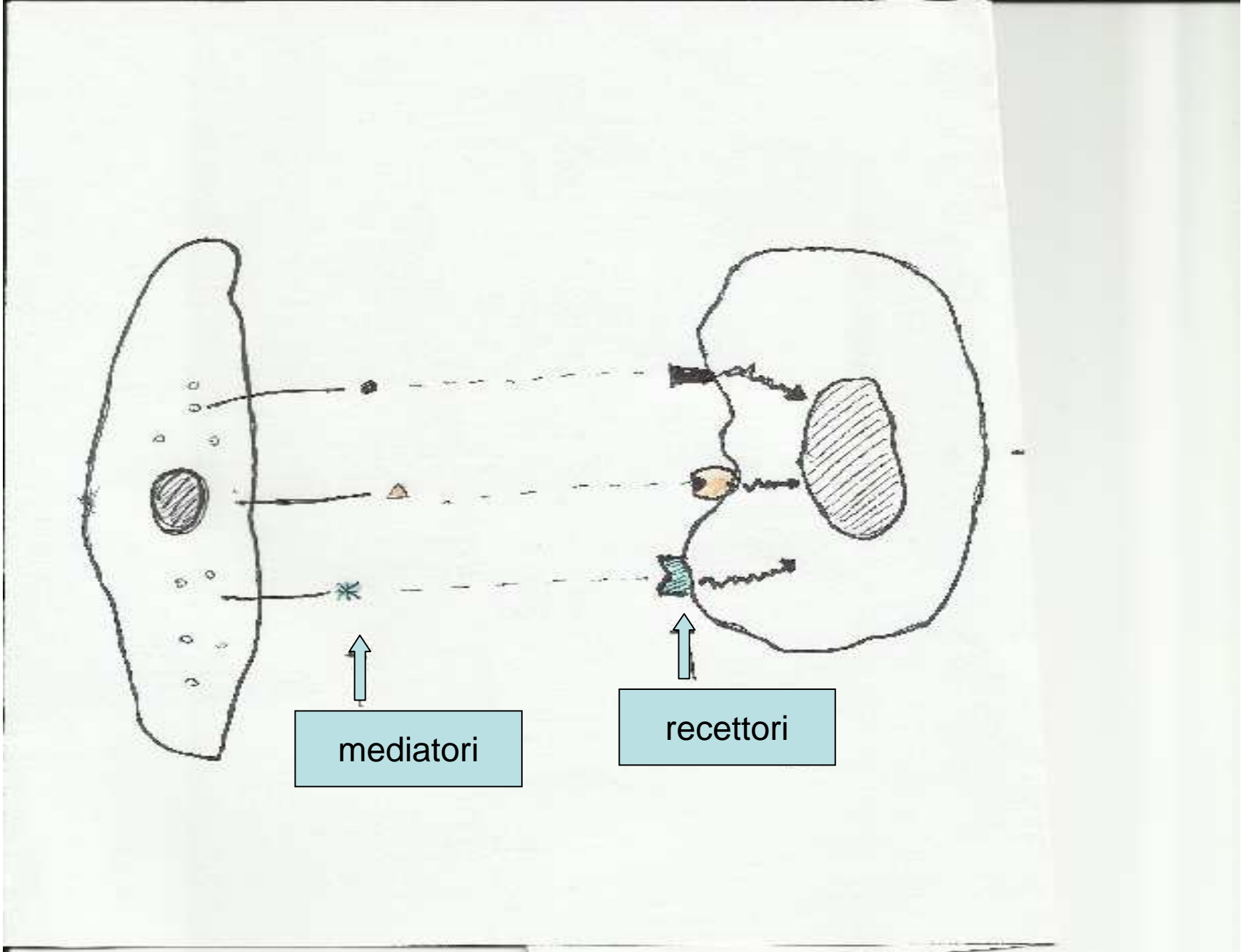
ESSUDATO

Contiene molte proteine plasmatiche

Peso specifico maggiore di 1018

pH intorno a 5-6

Queste caratteristiche lo distinguono dal ***trasudato***



Significato degli eventi della flogosi acuta

Iperemia: apporto di cellule e di nutrienti al tessuto danneggiato

Essudazione: barriera per agenti dannosi
diluizione di tossine, mediatori

Chemiotassi: richiamo di polimorfonucleati



Fagocitosi: digestione agente patogeno intrappolato nella cellula

Esocitosi: liberazione di enzimi

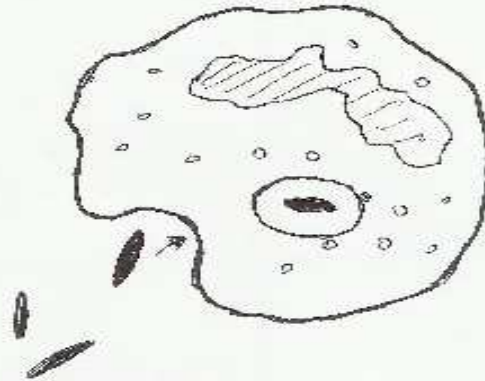


--Distruzione agente patogeno extracellulare, ma anche ***danno al tessuto*** in cui si svolge la flogosi

--Attivazione di mediatori

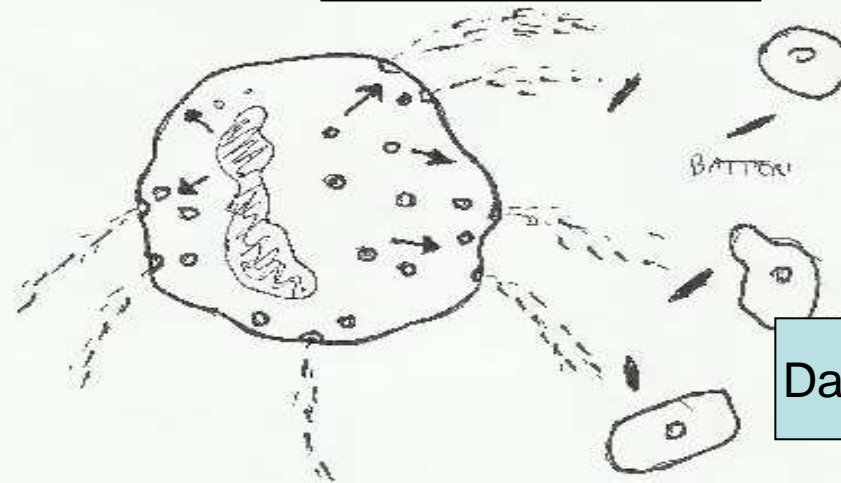
-- Febbre ed altri fenomeni generali

fagocitosi



batteri

esocitosi



Danno cellulare

MANIFESTAZIONI PARTICOLARI DELLA FLOGOSI ACUTA

Dipendono da: agente lesivo
tessuto in cui si svolge la flogosi

ERITEMATOSA

SIEROSA (versamenti)

CATARRALE (essudato vischioso)

FIBRINOSA (pseudomembrane, aderenze)

PURULENTA (ascesso, fistola, flemmone,
empiema, leucorrea)

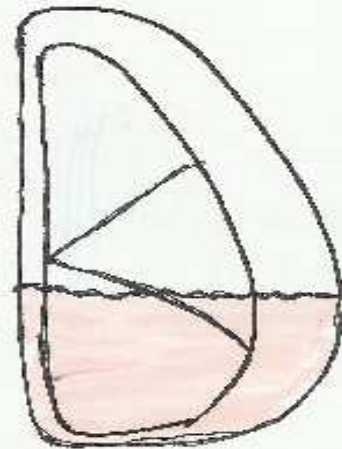
EVOLUZIONE DELLA FLOGOSI

Fenomeni regressivi

„ riparativi

„ rigenerativi

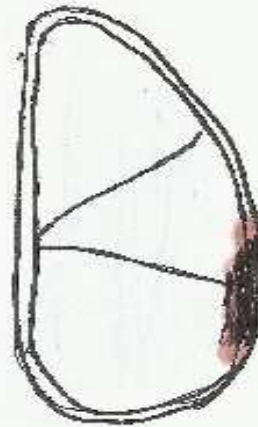
„ cronicizzazione



Versamento pleurico

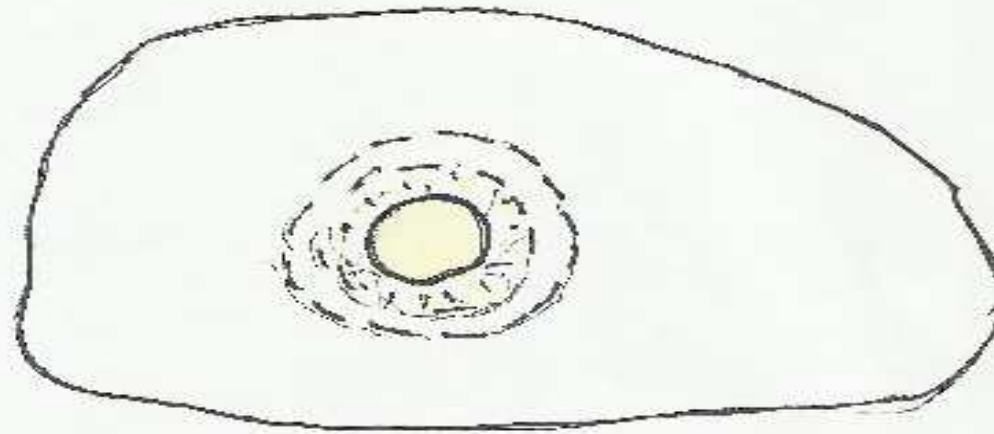


Pseudomembrane

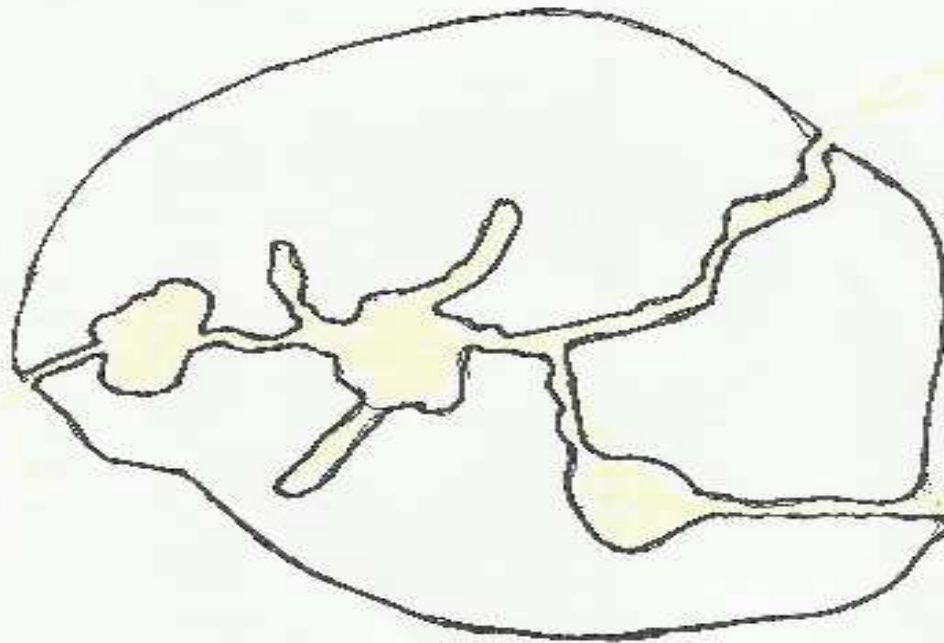


Aderenze pleuriche

Sinechie



Ascesso



Fistole

ISTOFLOGOSI

La flogosi acuta si trasforma in flogosi cronica per la ***persistenza*** dell'agente dannoso. Se tale agente è ***corpuscolato***, si forma il granuloma.

Formazione del Granuloma:

La partecipazione vascolare diventa scarsa.

I granulociti muoiono e arrivano sempre meno

I ***monociti*** restano a lungo e diventano ***macrofagi***

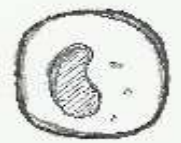
Arrivano i ***linfociti*** e diventano ***plasmacellule*** o varie popolazioni di ***linfociti T***

Arrivano i ***fibroblasti*** e iniziano la riparazione del tessuto

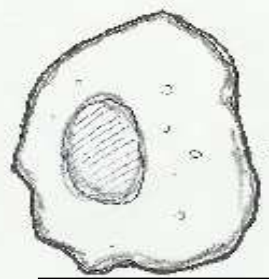
I macrofagi poi evolvono ulteriormente a ***cellule epitelioidi*** (addette alla pinocitosi) e ***cellule giganti*** (funzioni poco note)

Malattie granulomatose:

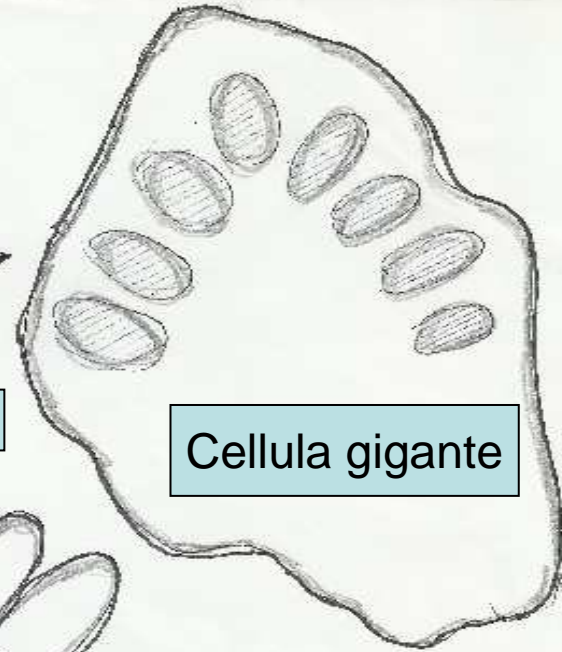
TBC, Sifilide, Lebbra, actinomicosi, corpi estranei,
Pneumoconiosi (silicosi, asbestosi, ecc..)



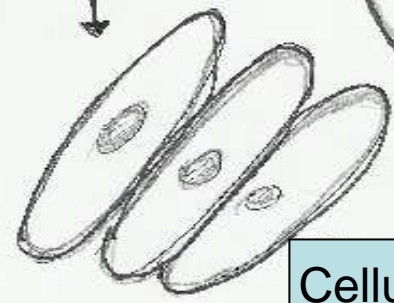
monocita



macrofago



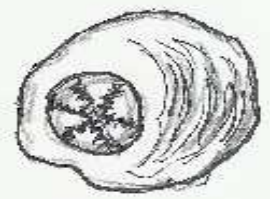
Cellula gigante



Cellule epitelioidi



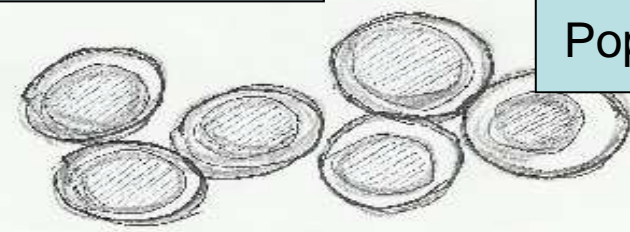
Linfocita B



plasmacellula

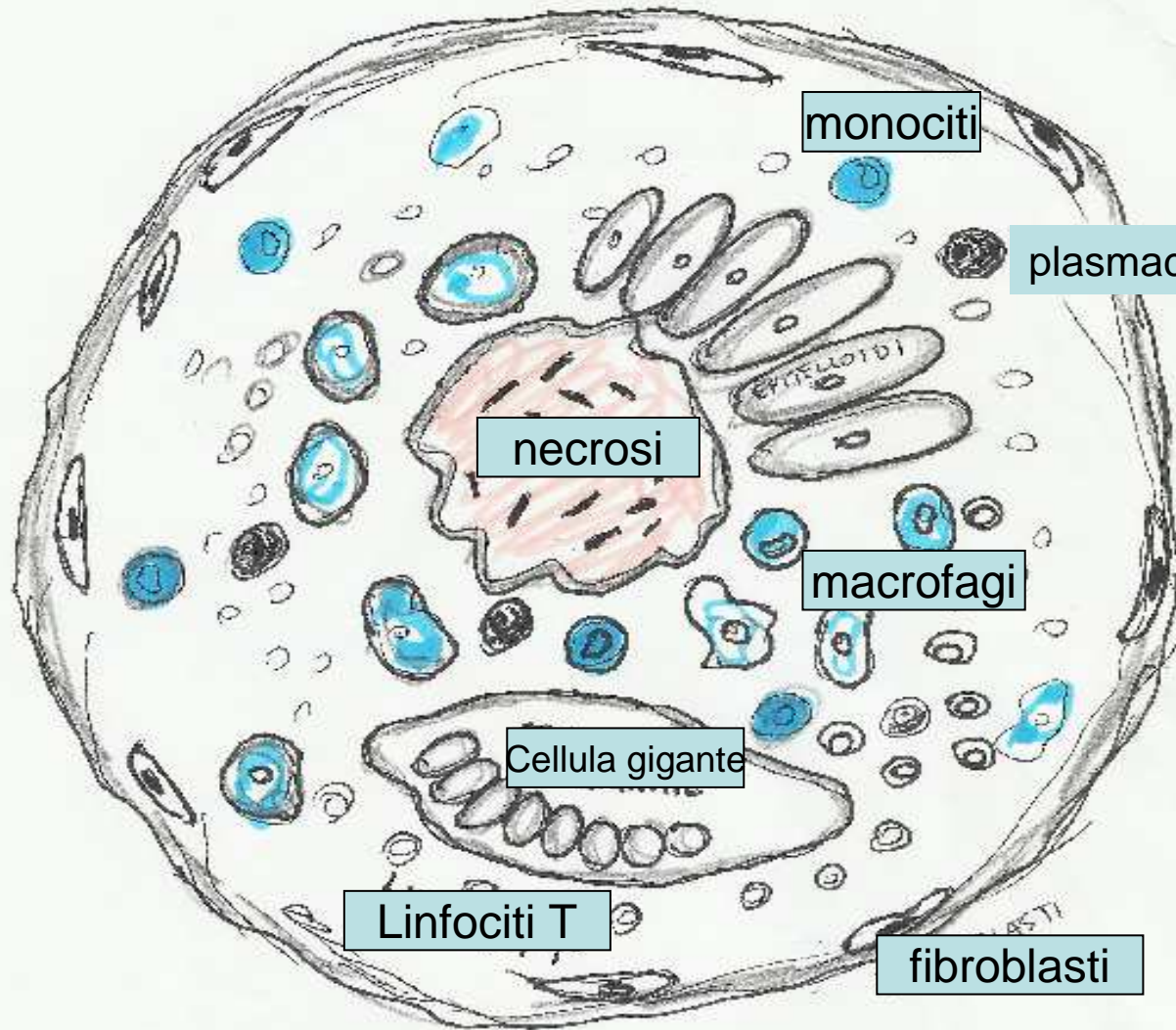


Linfocita T



Popolazioni T

Granuloma



EFFETTI DELLA FLOGOSI ACUTA O CRONICA

Utili:

Circoscrizione del danno, diluizione tossine

Eliminazione dell'agente dannoso (fagocitosi)

Attivazione della risposta immunitaria

Attivazione della riparazione tessutale

Dannosi:

Necrosi cellulare

Iperfunzione di organi

Fenomeni autoimmuni

Fibrosi

EFFETTI GENERALI DELLA FLOGOSI

Febbre

Leucocitosi

Stato tossico

Sintesi delle proteine di fase acuta (detossificanti, opsonizzanti, antiproteasiche)

Catabolismo muscolare (mialgie, cachessia)

Diminuzione di ferro (anemia), zinco

Turbe endocrine (aumento ACTH, insulina
diminuzione appetito
diminuzione sonno REM)

PROCESSO di guarigione di una ferita

(cute, tessuti molli)

Emorragia (per interessamento del derma) arrestata da:

- **Contrazione della ferita** (con retrazione dei margini causata dai ***miofibroblasti*** capaci di contrarsi. Consente la riduzione dell'area lesa)
- **Coagulazione del sangue** che riempie il fondo della ferita
- **Infiammazione acuta** sui margini (per il danno) con ***fagociti*** che inglobano componenti del coagulo (fibrina, globuli rossi) e cellule morte, e attivano i ***fibroblasti*** (che riempiono l'area precedentemente occupata dal coagulo) e gli ***endotelioцитi*** dei capillari

Togliendo la **crosta** che copre la ferita (formata da fibrina e detriti essiccati) si vede una formazione rossa da cui emergono tanti granuli (visibili con una lente) grandi come una punta di spillo, che sono ***capillari neoformati***, facilmente sanguinanti

E' il ***tessuto di granulazione*** formato da capillari, fagociti, fibroblasti (***cicatizzazione***) e cellule del tessuto proliferanti che (dove possibile) rigenerano il tessuto (***rigenerazione***)

Guarigione delle ferite: complicanze

INFEZIONI: cocchi (suppurazione), clostridi (es. spore del tetano), ecc...

DEIESCENZA: riapertura di ferite in via di cicatrizzazione (es. sforzi, tosse)

CHELOIDI: cicatrici esuberanti con eccesso di tessuto connettivo, per eccesso di fattori di crescita agenti sui fibroblasti. Margini digitati a forma di chela

Guarigione per **prima intenzione** (lombi giustapposti) o **seconda intenzione** (lombi separati). Ferite chirurgiche = prima intenzione

La **guarigione delle fratture** è simile:

Ematoma tra i due monconi ossei

Flogosi e tessuto di granulazione che sostituisce il coagulo formando il **callo** che gradualmente aumenta di consistenza per formazione di tessuto fibroso e cartilagine (**tessuto osteoide**) effettuata dagli **osteoblasti**

Deposizione di sali di calcio nel tessuto osteoide per azione di una **fosfatasi alcalina** prodotta dagli stessi osteoblasti

Gli **osteoclasti** rimuovono la cartilagine e il tessuto osteoide

NEOPLASIA

Massa di cellule originata da una sola cellula Ogni cellula può trasformarsi in cellula tumorale

Istologicamente: si hanno cellule da molto simili a molto diverse rispetto a quelle normali del tessuto in cui si sviluppa la neoplasia

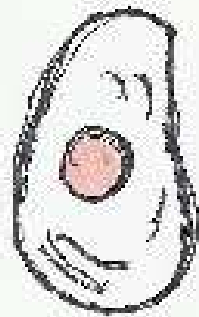
Le cellule sono **immature** (anaplasia) e **atipiche**

Funzionalmente: stessa funzione delle normali
diversa funzione
perdita di funzione

Tumori *benigni e maligni*



Cellula immatura

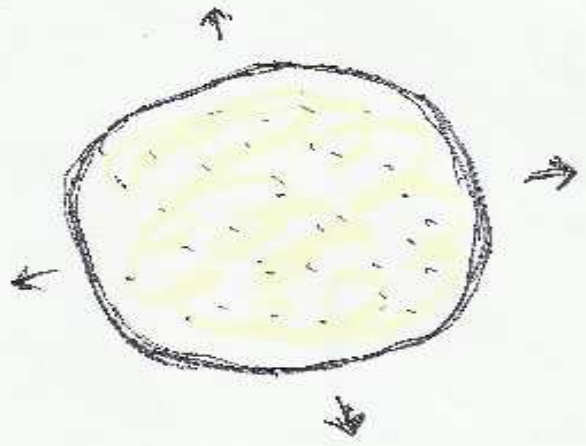


Cellula matura

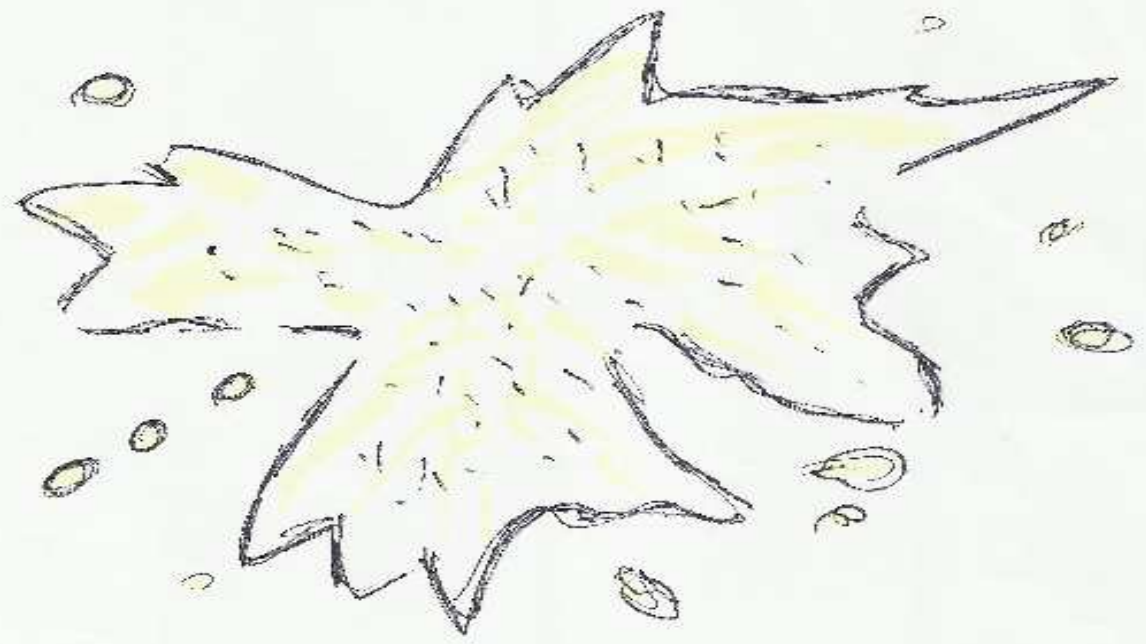


Funzioni specifiche

CRESCITA ESPANSIVA



CRESCITA INFILTRATIVA



Crescita cellulare: variabile nei diversi tumori

Progressiva

Autonoma

Atipica

Afinalistica

Danno all'ospite per:

- deficit o eccesso di funzione dell'organo in cui si trova il tumore
- danno meccanico
- turbe metaboliche
- Metastasi

Causa delle neoplasie:

alterazioni geniche (coinvolti più geni)

oncogeni ed antioncogeni

CARATTERISTICHE DELLA CELLULA TUMORALE

- 1) Perdita dell'inibizione da contatto
- 2) Minore adesività e aggregabilità
- 3) Prolifera senza aderire e non muore se non è adesa (falsa comunicazione al nucleo che la cellula è adesa)
- 4) Non necessita di fattori di crescita
- 5) E' immortale (non va in apoptosi grazie a sintesi dei telomeri)
- 6) Ha varie anomalie (atipia) strutturali, metaboliche e genetiche
- 7) Passa attraverso le membrane basali (proteasi)
- 8) Induce proliferazione vascolare

- 9) Resiste all'immunità: perché?
 - Gli antigeni tumorali sono poco immunogeni, variabili e si distaccano facilmente dalle cellule
 - Depressione della risposta immunitaria
 - Produzione di sostanze bloccanti la chemiotassi dei linfociti
 - Segregazione (connettivo, piastrine, ecc.)

PATOGENESI DELLE NEOPLASIE

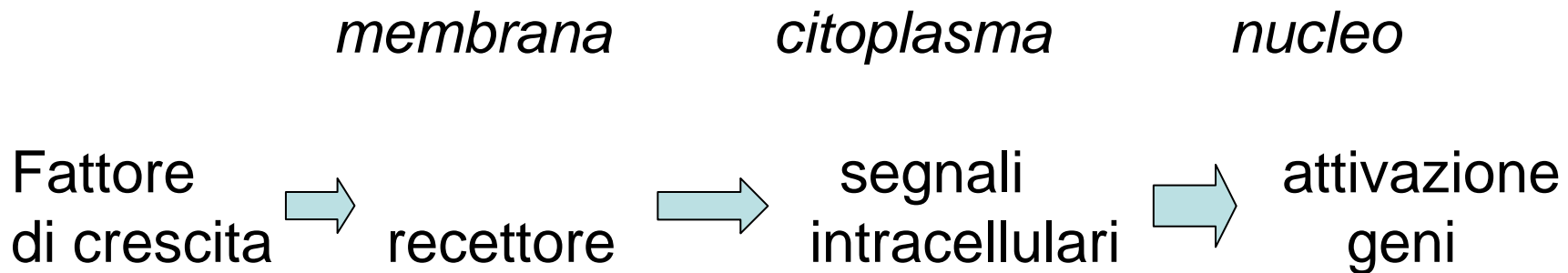
Esistono oltre 100 forme della malattia

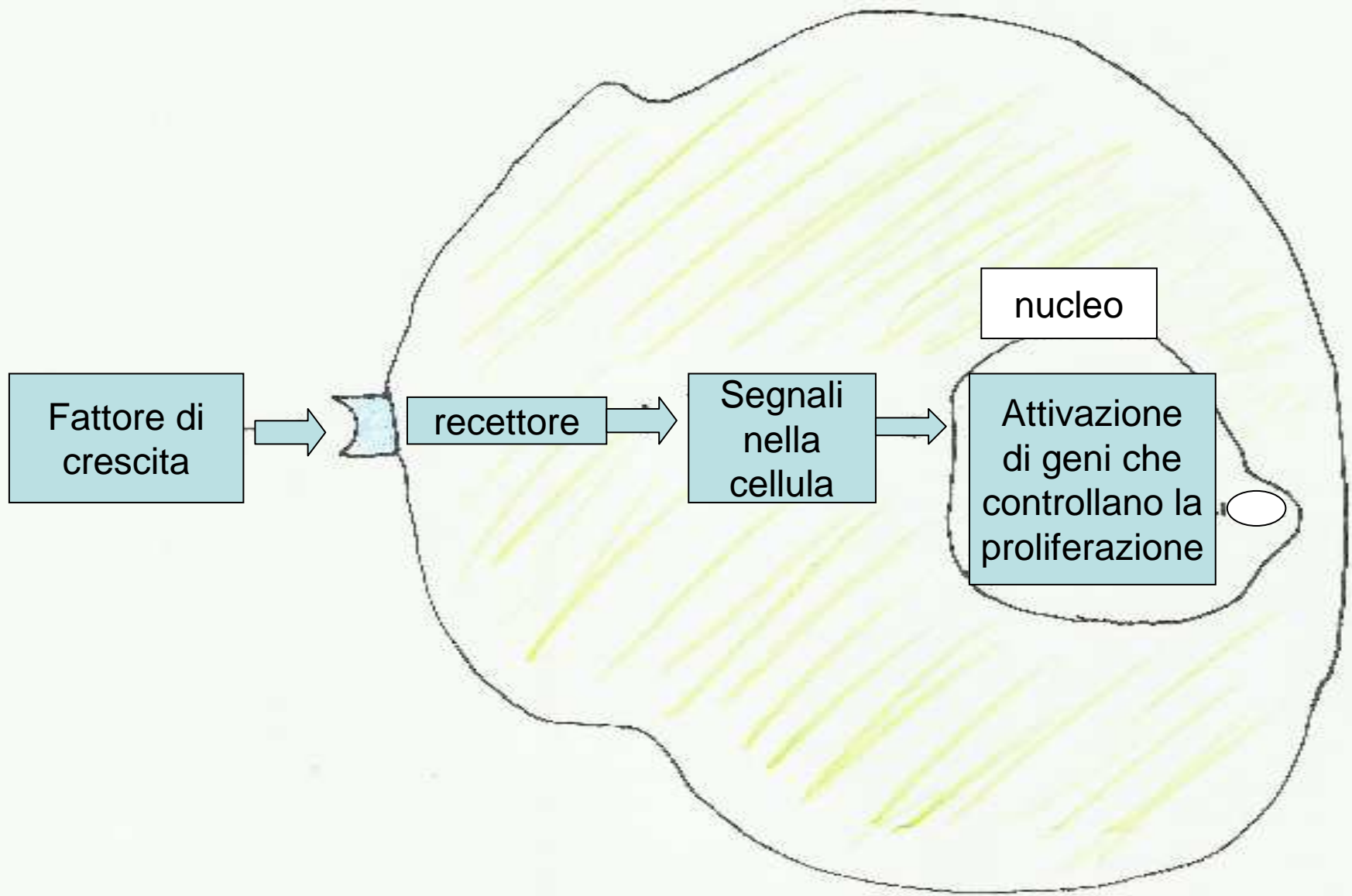
Tutto origina da cellule non ancora mature per mutazioni che riguardano certi geni (almeno 5-6 geni devono essere mutati)

Questi geni sono quelli i cui prodotti controllano la differenziazione e la proliferazione cellulare:

in senso positivo: **oncogeni**

in senso negativo: **antioncogeni**





La proliferazione cellulare è attivata da fattori di crescita che legano recettori sulle membrane delle cellule, da cui partono vari segnali chimici intracellulari che portano all'attivazione nel nucleo di geni regolanti la divisione cellulare.

I prodotti degli **oncogeni** e degli **antioncogeni** sono molecole implicate in questo processo, ma **malfunzionanti**

Tumore = eccesso di segnali da oncogeni
blocco antioncogeni

Rimedio: inserire geni normali nelle cellule

CAUSE DEI TUMORI

I tumori sono causati da ***fattori ambientali + fattori ereditari***, che vengono identificati tramite:

1) Epidemiologia: ha dimostrato ad es. che sono aumentati negli ultimi anni i tumori a polmone, colon, mammella e prostata. Ciò è in relazione a fattori legati a fumo, dieta, ambiente di lavoro, inquinamento, ecc....

Dieta: fattori negativi:

troppi grassi saturi	(cr. colon)
troppo sale	(cr. stomaco)
cibi troppo caldi	(cr. esofago)
troppo alcool	(cr. tubo digerente)
poca frutta e verdura	(cavoli, vitamine)

Fumo: causa cancro a:

polmone

stomaco

laringe

cavo orale

esofago

vescica

pancreas

fegato

rene

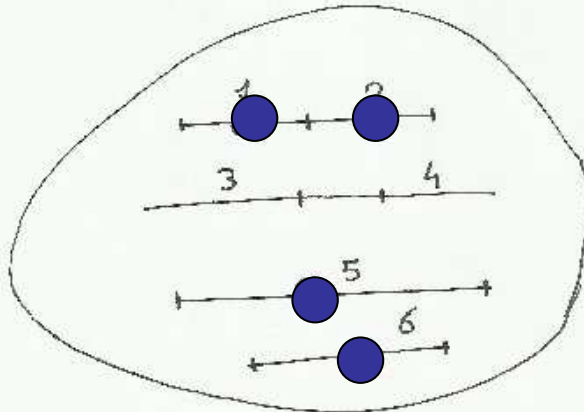
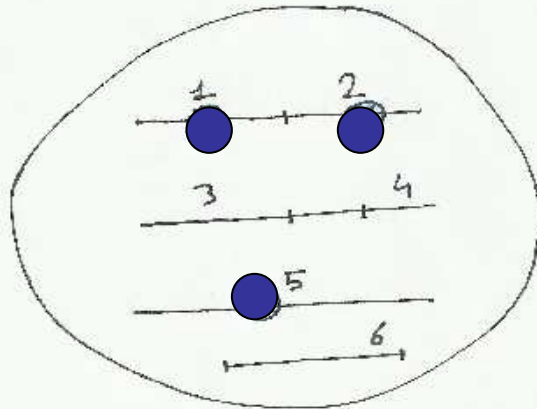
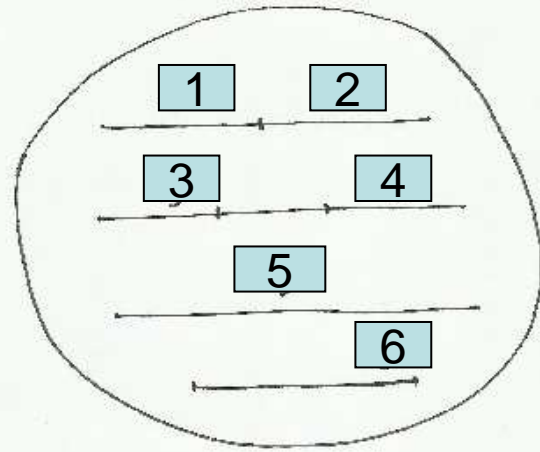
colon

midollo osseo (leucemie)

2) Sperimentazione:

ha dimostrato che il tumore è un processo a tappe, irreversibile:

Iniziazione – promozione - progressione - metastasi



Cancerogeni

1) Chimici: *organici*

- idrocarburi
- amine aromatiche (coloranti)

alchilanti (farmaci)

composti azoici (coloranti alimentari)

alogenati (cloro)

inorganici

arsenico

asbesto

cromo

Nichel

2) Fisici: radiazioni

3) Biologici: virus

Azione: come tali o dopo metabolizzazione

SISTEMATICA DEI TUMORI

Epiteli di rivestimento (cute, mucose, vescica):

Benigni: sessili (verruca, condiloma)
pedunculati (polipi, papillomi)

Maligni: Epiteliomi, Carcinomi (papillare, nodulare,
ulcerato, diffuso)
Melanomi (dai melanociti)

Epiteli ghiandolari:

Benigni: adenomi

Maligni: adenocarcinomi

Nomenclatura particolare:

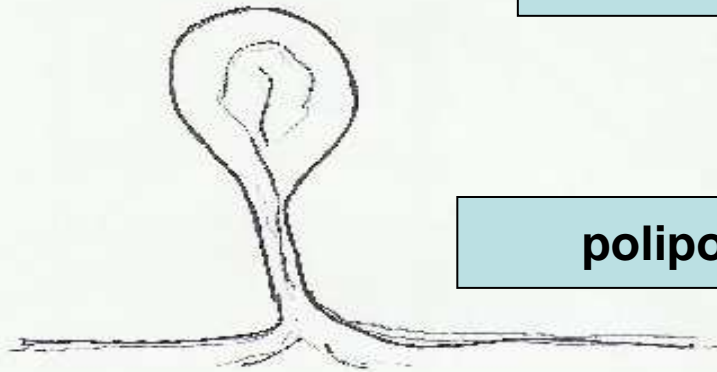
Feocromocitoma (benigno)

Feocromoblastoma (maligno)

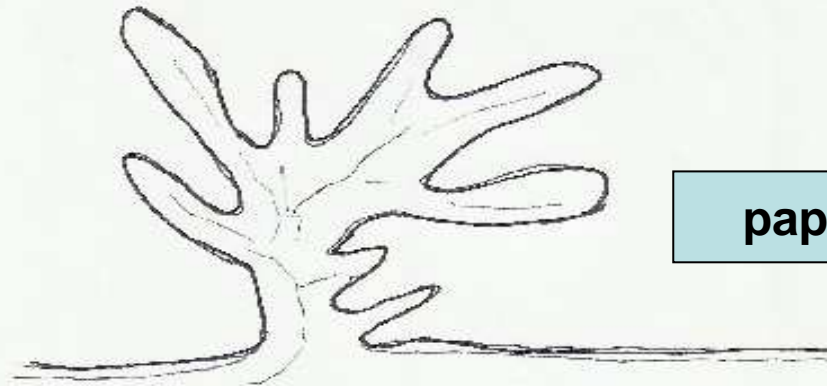
Epatocarcinoma, colangiocarcinoma



tumore sessile



polipo



papilloma

Cellule mesenchimali

Benigni: nome della cellula + ***-oma***

fibroma (fibroblasti), condroma (condrociti),
osteoma (osteociti), lipoma (adipociti), mioma (cellule
muscolari) emangioma (vasi sanguigni)
linfangioma (vasi linfatici), ecc....

Maligni: nome della cellula + ***-sarcoma***

-- *Differenziati:* fibrosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma,
liposarcoma, miosarcoma, emangiosarcoma,
linfangiosarcoma, ecc..

-- *Molto indifferenziati*

-- *Mesoteliali* (sierose)

-- *Tumori dei tessuti emopoietici* (leucemie)

Tumori del sistema nervoso:

centrale:

ependimomi (benigni) ventricoli, plessi corioidei, canale midollare

ependimoblastomi (maligni)

oligodendrogliomi (benigni)

oligodendroblastomi (maligni)

astrocitomi (tipo I-IV secondo la malignità)

glioblastoma: è la forma più anaplastica

Medulloblastomi, medulloepiteliomi (midollo spinale)

da cellule neuronali embrionali, infantili

retinoblastomi (retina) maligni,

retinocitoma (rara variante benigna, non esce dall'occhio)

”

Periferico:

neuroblastomi (neuroni immaturi) infanzia forme a varia gravità
ganglioneuromi (benigni) sono neuroblastomi nelle forme
meglio differenziate

Si sviluppano nella midollare del surrene e lungo le catene
e gangli simpatici.

schwannomi (cellule di Schwann)

Teratomi e teratocarcinomi: da cellule totipotenti di
varia derivazione

EMOSTASI

Sistema che serve per: Bloccare l'emorragia
Iniziare la riparazione

Fasi:

1) Contrazione vaso (transitoria)

2) Fase piastrinica : formazione del tappo piastrinico:

a) adesione alla parete lesa

b) attivazione (aspetto "spinoso", adesività)

c) aggregazione (tappo bianco)

Le piastrine attivate secernono:

--- sostanze aggreganti

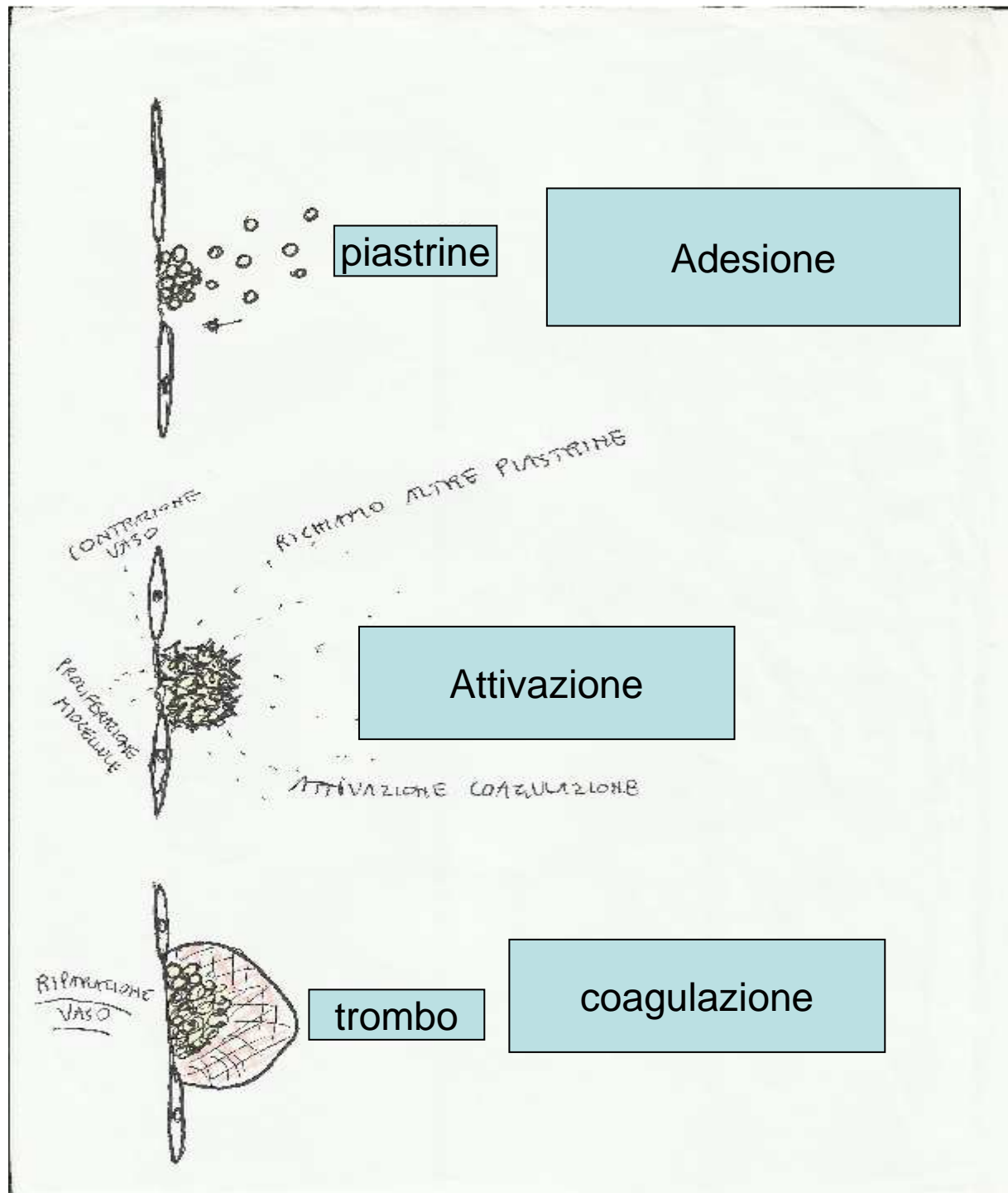
--- ,, che fanno contrarre i vasi

--- ,, coagulanti (fattore piastrinico III e IV)

--- ,, che fanno proliferare le miocellule

3) Coagulazione

Attivazione a cascata dei vari fattori della coagulazione



TROMBOSI

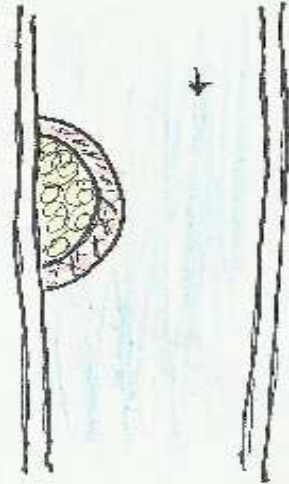
Eccessiva attivazione dell'emostasi

Trombi: strutture formate da piastrine e fibrina

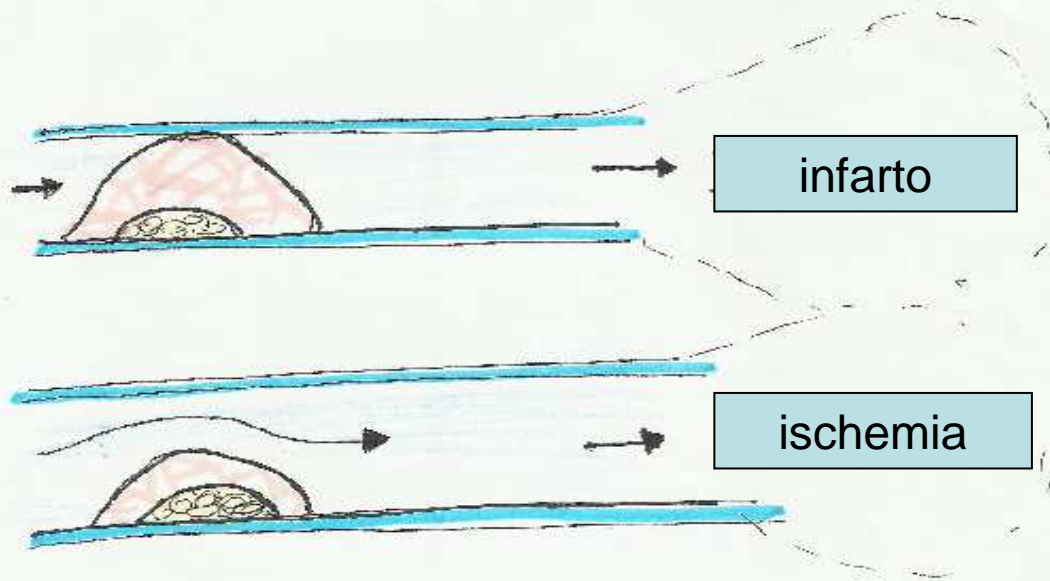
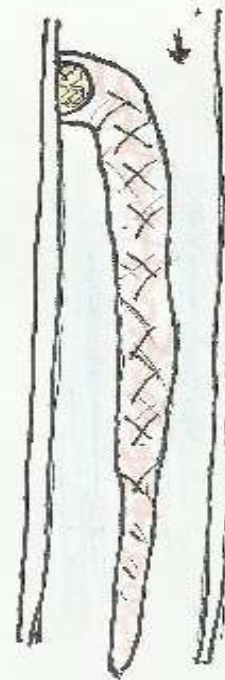
Patogenesi della trombosi:

- 1) Rallentamento del circolo** (immobilità, obesità, cardiopatie)
- 2) Alterazione della parete vasale** (traumi, flogosi, aterosclerosi)
- 3) Alterazioni del sistema dell'emostasi** (deficit di antitrombina III, deficit di fibrinolisi, oppure diabete, fumo, ipertensione, che causano iperaggregabilità delle piastrine)

Trombo bianco (arterie)



Trombo rosso (vene)



Trombosi arteriosa:

Cause: danno alla parete del vaso

Tipo di trombi: Trombi bianchi

Conseguenze:

occlusione parziale: **ischemia** (angina,
claudicatio intermittens)

Occlusione totale: **infarto** (necrosi, gangrena)

Trombosi venosa:

Cause: rallentamento del circolo

Tipo di trombi: Trombi rossi

Conseguenze: anossia stagnante, embolia polmonare

EMBOLIA

Gli **emboli** sono particelle di materiale insolubile che possono occludere un vaso

Tipi di emboli:

derivati da trombi

gassosi

lipidici

neoplastici

parassitari

Micotici

Gli effetti della trombosi dipendono da:

grandezza del trombo (entità di occlusione)

velocità di formazione (e quindi di occlusione)

circolazione terminale o anastomotica

attività dell'organo colpito

Conseguenze della trombosi coronarica:

Arresto cardiaco/rottura del cuore

Shock cardiogeno

Aritmie

Ipertrofia ventricolare

Solo dolore

Sedi più frequentemente interessate da trombosi:

cuore, arti, polmone, rene

cervello (ictus: turbe motorie e/o sensoriali)

Infarto: anatomia patologica

Area di necrosi con flogosi attorno e più o meno infarcita di sangue.

Evoluzione: possibile riparazione (cicatizzazione)

Effetti generali dell'infarto:

febbre, leucocitosi, ecc...

Aumento in circolo di enzimi specifici dell'organo colpito (es. CPK, LDH, GOT, ecc)

Evoluzione di un trombo

Risoluzione

Canalizzazione

Rammollimento

Organizzazione

Calcificazione

DEFICIT DELL'EMOSTASI

Emorragie: *fuoriuscita di sangue*

- All'esterno dell'organismo
- In cavità sierose (es. **emoperitoneo**)
- In visceri cavi:
(**ematemesi, melena, ematuria, emoftoe**)
- Nei parenchimi (emorragia cerebrale, renale, ecc..)

Cause di emorragia: - **Vascolari**

- **Da deficit dell'emostasi:**

deficit Piastrine

„ Coagulazione

„ Fibrinolisi

1) Vascolari: esempi:

teleangectasie ereditarie

scorbuto (deficit di vit. C)

ipercortisonemia

immunità anti-vasi sanguigni

danno tossico o infettivo

atrofia senile

2) Piastriniche:

trombocitopenie:

diminuita produzione midollare

aumentato consumo periferico (DIC)

distruzione periferica (immunità)

aumentata sequestrazione nella milza

trombocitopatie:

congenite: *diminuita adesione,*

aggregazione, metamorfosi

acquisite: *farmaci (aspirina, ampicillina)*

Conseguenze delle emorragie piastriniche: diminuita formazione del tappo piastrinico, **emorragie spontanee.**

3) Deficit della coagulazione:

Deficit dei fattori della coagulazione:

quantitativo: epatopatie, deficit di vit. K,
autoimmunità, consumo es. DIC

qualitativo: emofilia (fattore VIII non attivo)
inattivazione fattori (anticorpi)

Conseguenze: **emorragie post-traumatiche**

4) Iperfibrinolisi

da: -aumento attivatore tissutale (traumi, necrosi,
mancata inattivazione epatica)

- diminuzione di inibitori della fibrinolisi
- farmaci attivatori (urochinasi, streptochinasi)

DIC: Coagulazione Intravascolare Disseminata

Condizione in cui si verifica una massiva attivazione della coagulazione. Esempi:

Incidenti del parto

„ chirurgici

Emolisi massiva

Tossicosi

Neoplasie

Aspetti generali delle emorragie:

Anemia: pallore, astenia, tachicardia, tachipnea

Ipossia: cianosi, turbe sensoriali

ANOSSIA

ANOSSICA

DA STASI (ISCHEMICA)

ANEMICA

ISTOTOSSICA

ARTERIOSCLEROSI

Aterosclerosi

Sclerosi calcifica della media

Arteriolo-sclerosi