

# Patologia Generale

Si occupa delle reazioni di base di cellule, tessuti e organi a stimoli anomali,

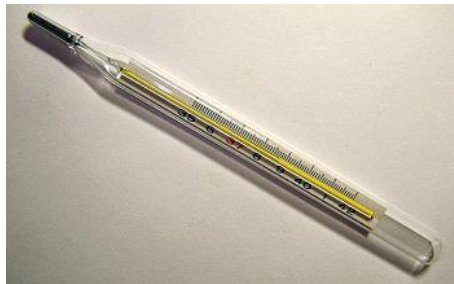
Queste reazioni stanno alla base di tutte le malattie

## Aspetti di una malattia

1. **fattori eziologici** (causa): genetici o acquisiti, esogeni o endogeni, determinanti o coadiuvanti
2. **patogenesi** (evoluzione): sequenza di eventi che caratterizzano la risposta delle cellule, dei tessuti e dell'intero organismo al fattore eziologico
3. **alterazioni strutturali**: modificazioni morfologiche delle cellule o dei tessuti
4. **importanza clinica**: conseguenze funzionali delle alterazioni strutturali

# Manifestazioni patologiche

- **Sintomi** di una malattia: fenomeni soggettivi
- **Segni** di una malattia: fenomeni oggettivi



## Parkinson's Disease Symptoms



# Manifestazioni patologiche

- **Diagnosi:** riconoscimento del tipo di malattia



- **Prognosi:** predizione della durata e degli esiti della malattia



- **Definizione di salute (OMS):**
  - ✓ Stato di benessere fisico, mentale e sociale completo,
  - ✓ non semplice assenza di malattia.
- **Definizione di malattia:**
  - ✓ Qualsiasi condizione del corpo e della mente che diminuisce la probabilità di sopravvivenza dell'individuo o della specie
  - ✓ Assenza dello stato di salute.
  - ✓ Deviazione rilevabile della condizione di omeostasi.

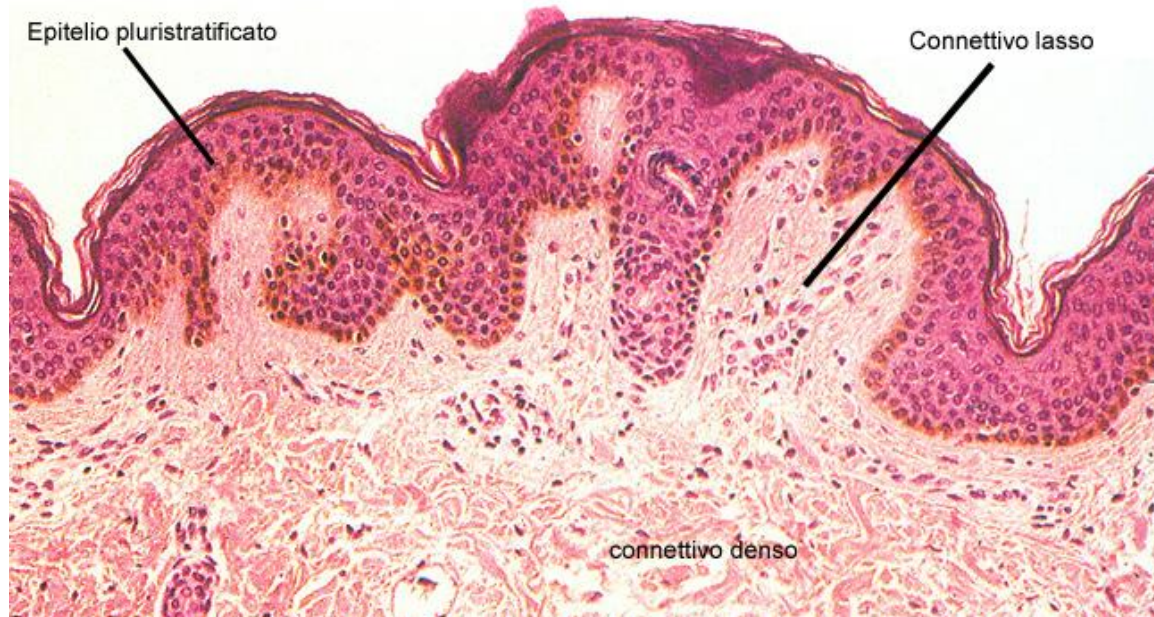
# Cause di stimoli patologici

Tipo	Esempi
Genetico	Difetti genici, difetti cromosomici
Nutrizionale	Deficit o eccessi di sostanze nutritive (es. ferro, vitamine, colesterolo, ecc)
Immunologico	Reazioni di ipersensibilità, autoimmunità
Endocrino	Attività ormonale deficitaria o eccessiva
Agenti fisici	Traumi, danno termico o da radiazioni
Agenti chimici	Metalli pesanti, solventi, farmaci
Agenti infettivi	Virus, batteri, funghi, ecc
Ipossia/Anossia	Alterazioni della funzione circolatoria o respiratoria
Radicali liberi derivati dall'ossigeno	Fenomeni ossidativi

- **Omeostasi:** condizione di equilibrio di un tessuto o di un organismo
- **Adattamento:** nuova condizione di equilibrio in risposta ad uno stimolo stressante
- **Danno:** modificazione reversibile o irreversibile della funzione cellulare e tessutale in risposta ad uno stimolo stressante

# Omeostasi tessutale

Le cellule che compongono un tessuto tendono a mantenere costanti nel tempo il loro numero, le dimensioni e l'aspetto differenziativo





# I tessuti sono sistemi stazionari

**perdite** = **entrate**  $\Rightarrow$  **OMEOSTASI**

**Perdite:** necrosi, apoptosi, esfoliazione (es. cute), fagocitosi di cellule morte.

**Entrate:** proliferazione di cellule con caratteristiche di staminalità da un comparto germinativo

**Mantenimento della differenziazione**  $\Rightarrow$   
**OMEOSTASI**

**Differenziazione** delle cellule di un tessuto:  
caratteristiche morfologiche e funzionali acquisite durante lo sviluppo embrionale



- **Tessuti a cellule perenni:** muscolare e nervoso con scarse capacità proliferative
- **Tessuti a cellule stabili:** epatociti, endoteli, tessuti connettivi, con capacità replicative dopo danno
- **Tessuti a cellule labili:** epiteli e cellule ematiche caratterizzate da un compartimento germinativo continuamente funzionante

**La proliferazione è affidata principalmente a cellule di tipo staminale che vanno incontro a divisione in risposta a fattori di crescita (growth factors = GF)**

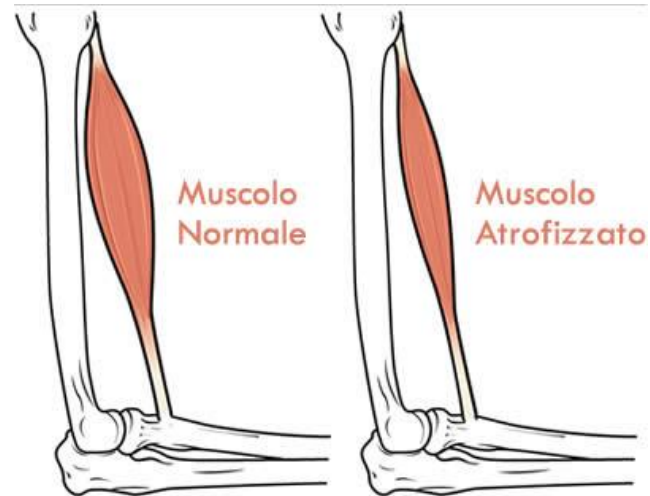
# Adattamenti cellulari

- **In risposta ad aumentate o ridotte richieste funzionali o stimoli patologici** le cellule acquisiscono un nuovo equilibrio
- **alterazione della struttura e della funzione del tessuto**
- **Gli adattamenti possono avvenire con alterazioni di:**
  - **dimensioni delle cellule**
  - **proliferazione cellulare**
  - **aspetto differenziativo**
- **Generalmente**, si tratta di fenomeni limitati ad un distretto dell'organismo **e solitamente reversibili**
- **Il persistere può portare all'insorgenza di patologie**

# Ridotte richieste funzionali o risposta a danno cronico

Il tessuto può rispondere con riduzione di:

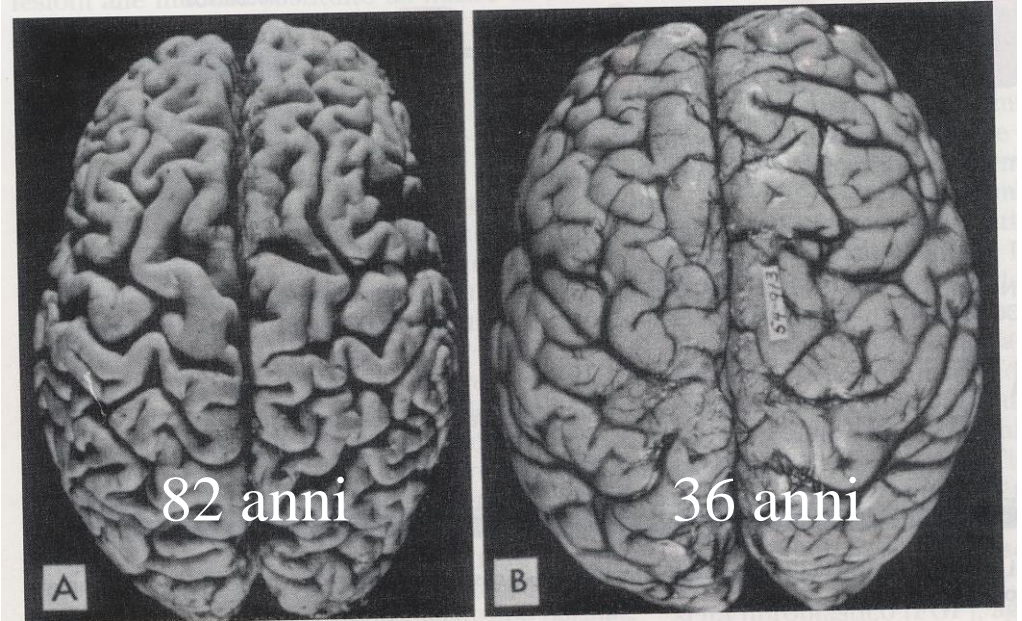
- volume delle cellule (**ipotrofia**),
- numero delle cellule (**ipoplasia**)
- frequentemente, entrambi (**atrofia**).



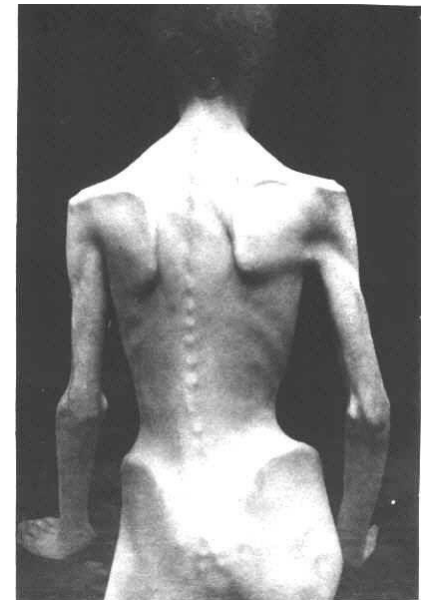
## Cause di ipotrofia/ipoplasia (atrofia)

- **mancato uso:** es. immobilizzazione di un arto per ingessatura causa ipotrofia muscolare
- **perdita di innervazione:** per cause traumatiche o legate al processo di invecchiamento
- **perdita di stimolazione endocrina:** atrofia delle gonadi nell'invecchiamento
- **ridotto apporto sanguigno:** atrofia dell'encefalo in seguito ad aterosclerosi
- **ridotta nutrizione**

# Atrofia fisiologica del cervello



**Atrofia  
muscolare  
dovuta a  
cachessia**



# Ipotrofia

Diminuzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione delle dimensioni** delle cellule che lo compongono

- Entro certi limiti sono compatibili con **sopravvivenza** ed una ridotta funzionalità cellulare.
- Persistenza o intensificazione dello stimolo → morte cellulare

# Ipoplasia (involuzione)

Riduzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione del numero** di cellule che lo compongono

- Possono portare a completa perdita di funzione dell'organo

# Aumentate richieste funzionali

Possono provocare aumento di

- volume delle cellule (**ipertrofia**) prevalentemente dei tessuti a cellule perenni
- numero delle cellule (**iperplasia**) caratteristica delle cellule capaci di divisione mitotica (epidermide, epiteli degli organi interni, cellule emopoietiche midollari, linfociti linfonodali, epatociti, fibroblasti, cellule endoteliali)
- frequentemente, **entrambi**.



# Ipertrofia

Aumento del volume delle cellule con conseguente aumento del volume del tessuto/organo

## Muscolo striato

Allenamento (= aumentata richiesta funzionale)



Stiramento meccanico della fibra muscolare



Aumento dell'apparato contrattile e del volume

# Ipertrofia cardiaca

Può verificarsi in caso di:

- **Esercizio fisico (aumentata richiesta funzionale)**
- **Ipertensione**
- **Stenosi o insufficienza valvolare**
- **Danno miocardico**

**Meccanismo di compenso per mantenere una adeguata portata cardiaca.**

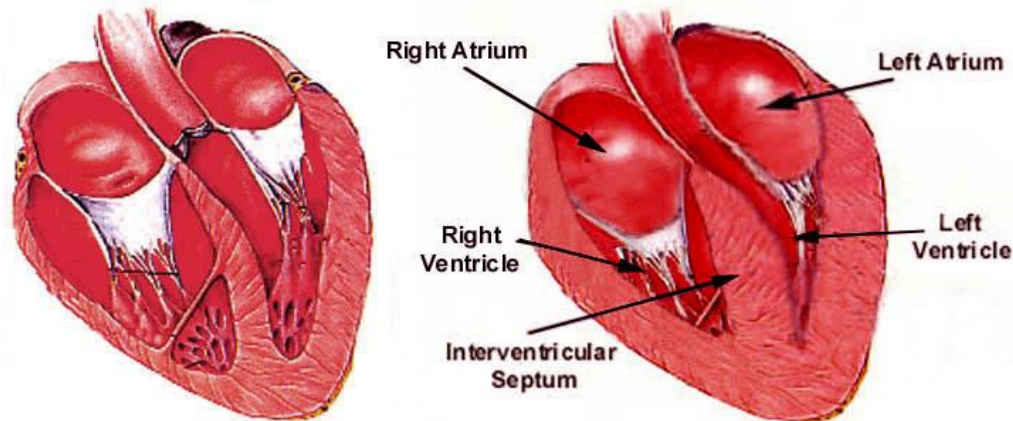
**Esercizio fisico:** determina ipertrofia “fisiologica”.

Il cuore degli atleti generalmente è sottoposto a sforzo saltuario con tempi di recupero rispetto per es. ad un soggetto con valvulopatia.

# Ipertrofia cardiaca

- I miocardiociti rispondono a stimoli meccanici, come lo **stiramento**, con meccanismi che determinano la risposta ipertrofica.
- **ingrandimento dei miocardiociti** con accumulo di proteine sarcomeriche
- Meccanismo compensatorio potenzialmente reversibile.

## Hypertrophic Cardiomyopathy



Normal Heart

Hypertrophied Heart

# Ipertrofia cardiaca progressiva

- Se lo stress persiste il miocardio diventa irreversibilmente ingrandito e dilatato.
- La massa ingrandita richiede un maggior apporto di ossigeno e nutrienti che non sempre si riesce ad ottenere con la creazione di nuovi vasi
- Si crea così una condizione di ipossia con danno cellulare fino alla necrosi di piccoli gruppi di cellule
- Si può arrivare all'“esaurimento” del miocardio con ridotta funzionalità

# Iperplasie

## **Fisiologiche, da stimolazione ormonale:**

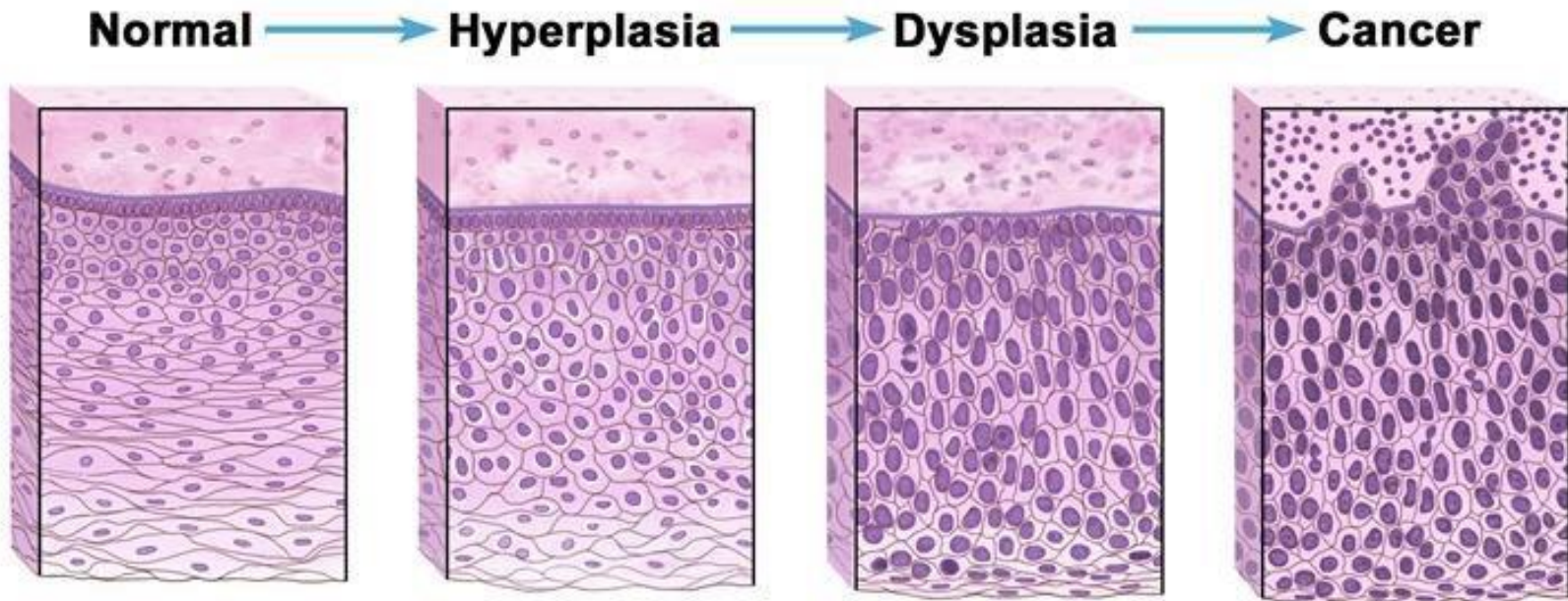
- epitelio ghiandolare della mammella alla pubertà e in gravidanza in risposta agli estrogeni
- mucosa e ghiandole dell'utero nel ciclo mestruale in risposta ad estrogeni e progesterone

## **Patologiche, da stimolazione patologica**

- ghiandole dell'endometrio per aumento assoluto o relativo di estrogeni rispetto ai progestinici
- Fegato in seguito ad epatectomia parziale o danno da cause infettive o tossiche (alcol)

# L'iperplasia patologica rappresenta un rischio per l'instaurarsi di modificazioni patologiche tra cui displasia e cancro

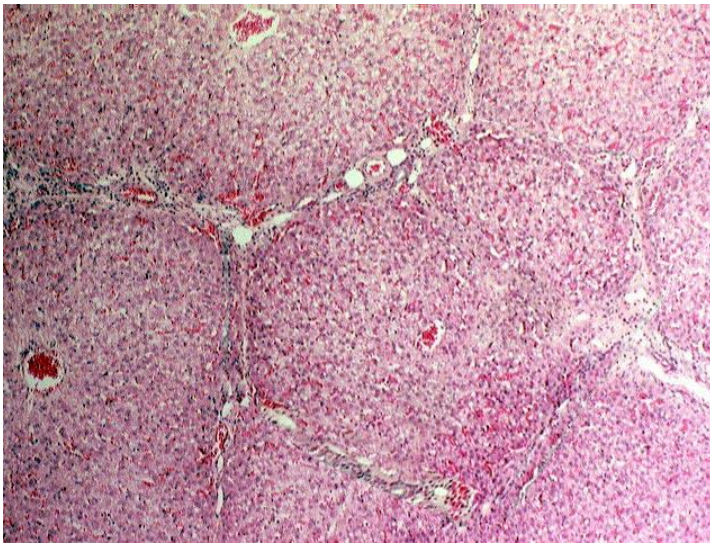
## Normal Cells May Become Cancer Cells



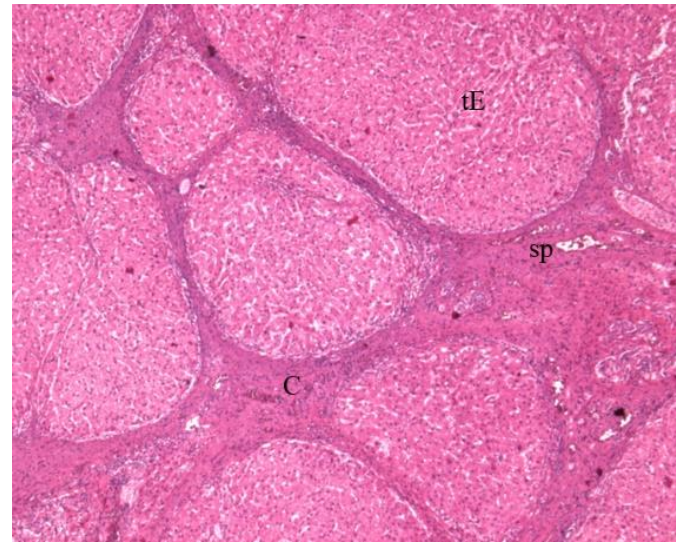
# Iperplasia compensatoria degli epatociti - fegato rigenerante

- Particolarmente evidente dopo **epatectomia parziale**.
- Compare anche in diverse condizioni di **danno cronico** (es. **epatiti virali, alcoliche o metaboliche**)
- Avviene secondo la seguente sequenza di eventi:
  1. **Avvio della proliferazione cellulare in risposta a fattori di crescita:**
    - **TGF- $\alpha$**  (Transforming growth factor), prodotto dalle cellule parenchimali (epatociti)
    - **HGF** (hepatocyte growth factor), rilasciato dalle cellule stromali (cellule di Kupffer, cellule endoteliali)
  2. **arresto della proliferazione** in risposta al **TGF- $\beta$**  prodotto dalle cellule stromali una volta raggiunta la massa iniziale: viene così **impedita la proliferazione incontrollata**.



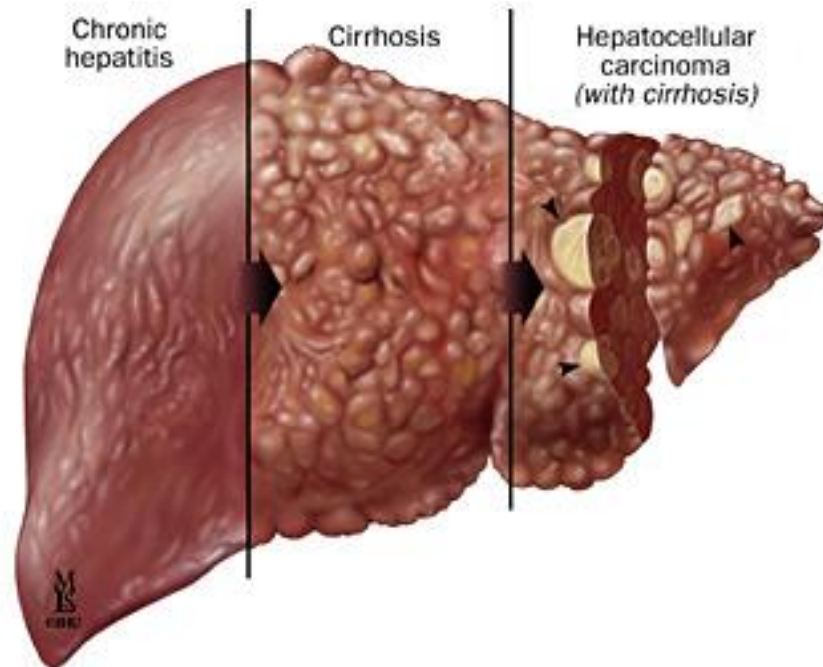


**Fegato normale**



**Fegato rigenerante**

**La perdita del controllo della proliferazione cellulare può provocare insorgenza di neoplasia (epatocarcinoma)**



# Ipertrofia ed iperplasia

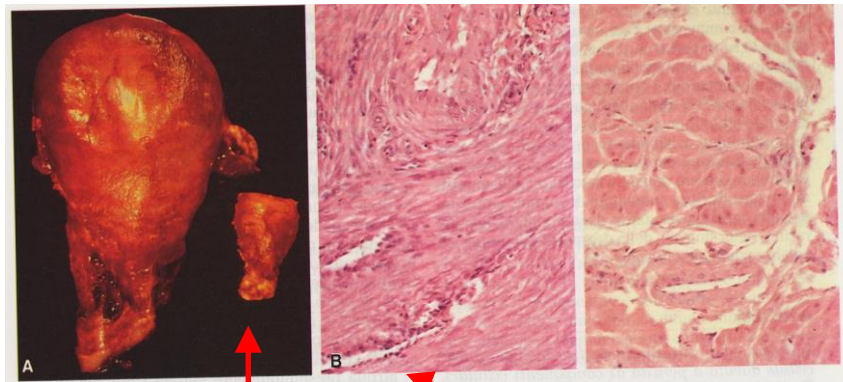
## Rene

- in seguito a nefrectomia monolaterale (asportazione di uno dei due reni)
- Ipertrofia ed iperplasia. Ingrandimento dei glomeruli e dei tubuli.

## Muscolo liscio

- L'aumento di volume è dovuto a ipertrofia ed iperplasia.
- Es. ingrandimento di circa 70 volte dell'utero in gravidanza.

Utero gravidico

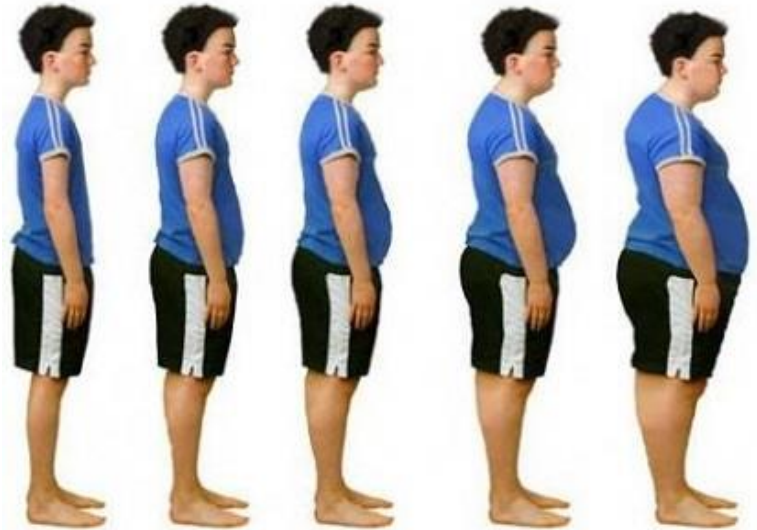


Utero gravidico

Utero normale

# Ipertrofia ed iperplasia

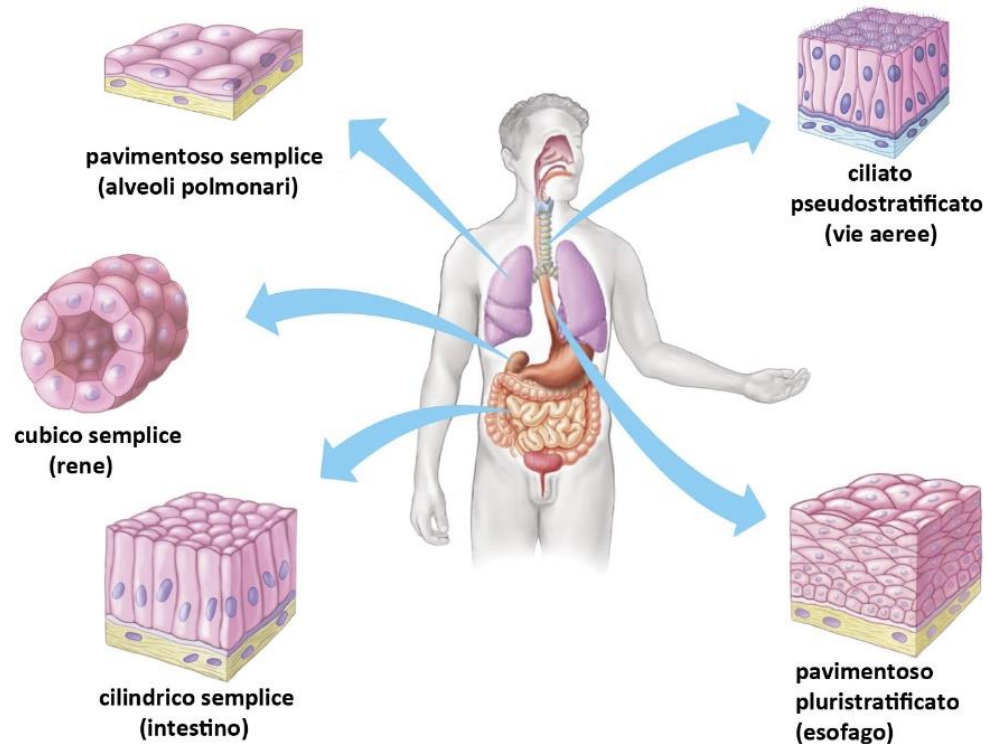
- Durante il primo anno di vita il tessuto adiposo presenta **ipertrofia**,
- durante la crescita fino alla vita adulta il tessuto adiposo aumenta per incremento del numero degli adipociti (**iperplasia**).
- I nuovi adipociti potranno ridursi di dimensioni ma permangono per tutta la vita, eccetto in condizioni di estrema denutrizione.
- L'obesità che si sviluppa in età infantile influisce notevolmente sulla salute del soggetto.
- Nell'adulto, l'eccesso di calorie determina inizialmente ipertrofia (potenzialmente reversibile).
- Se l'ipernutrizione persiste si arriva ad iperplasia.
- **I soggetti obesi possiedono cellule adipose più numerose (iperplastiche) e più grandi (ipertrofiche).**



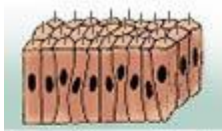
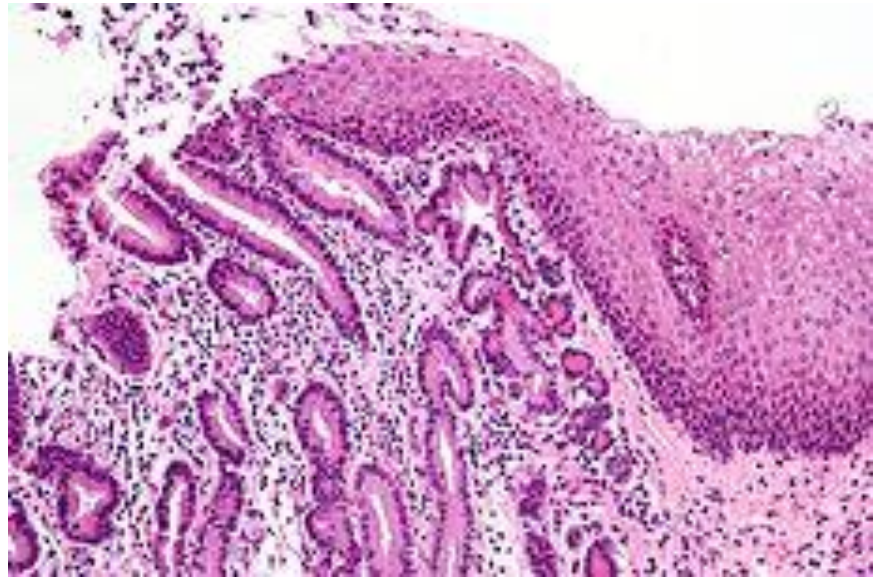


# Metaplasia

Cambiamento reversibile dell'aspetto differenziativo di un tessuto, in risposta a diversi stimoli irritativi



- un tessuto ben differenziato assume le caratteristiche di un altro tessuto altrettanto differenziato, sia morfologicamente che funzionalmente, sempre nell'ambito della stessa derivazione istogenetica (es. epitelio)
- Risposta adattativa che porta alla **sostituzione di cellule più sensibili al danno con altre meno sensibili** e in grado di sostenere condizioni avverse



Cilindrico ciliato



Pavimentoso pluristratificato

# Metaplasia: esempi

## **comparsa di epitelio squamoso pluristratificato**

- nella trachea e nei bronchi per fumo di sigaretta o infiammazione cronica
- nell'endocervice in seguito ad infiammazione cronica
- nella mucosa dello stomaco in seguito a reflusso alcalino dal duodeno

## **comparsa di epitelio cilindrico muco-secernente**

- nella mucosa dell'esofago in seguito a reflusso acido dallo stomaco (esofagite da reflusso)

## **comparsa di tessuto osseo in tessuti muscolari**

- Un trauma cronico può indurre conversione di cellule muscolari a osteoblasti con deposizione di tessuto osseo

# Displasia

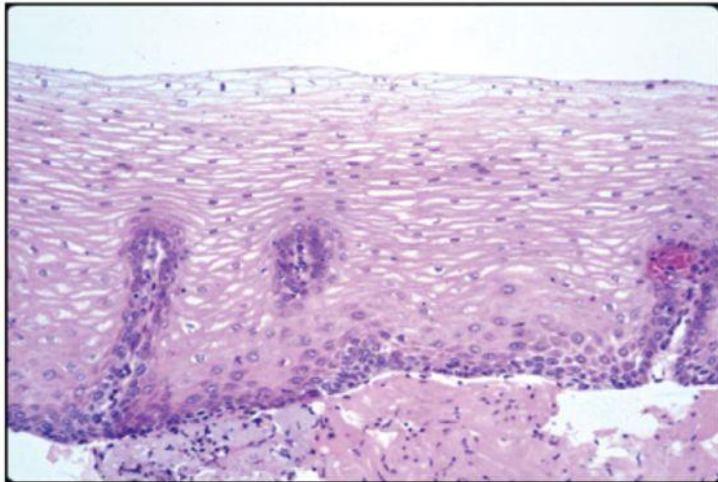
- Alterazione dell'aspetto differenziativo di un tessuto in **risposta a stimoli irritanti** (es. fumo, infiammazione, ecc.),
- Si riscontra principalmente negli epitelii
- Varietà di modificazioni che comprendono:
  - **perdita di uniformità dell'aspetto delle singole cellule**
  - **perdita del loro orientamento nell'architettura del tessuto**

Le cellule displastiche mostrano **pleomorfismo** (variazioni di forma e dimensione):

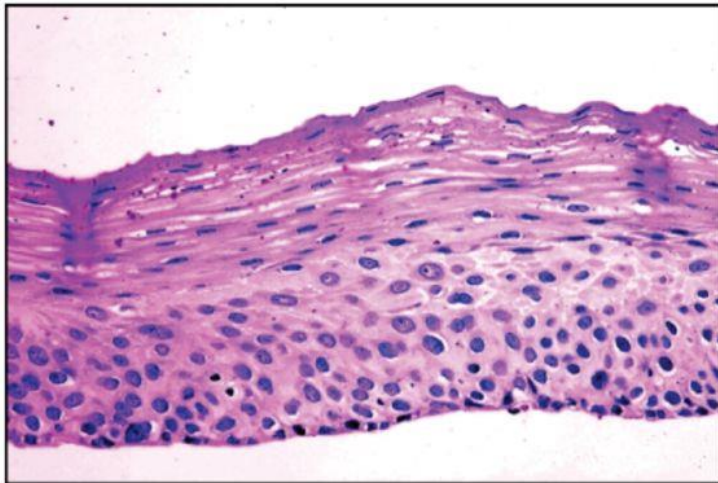
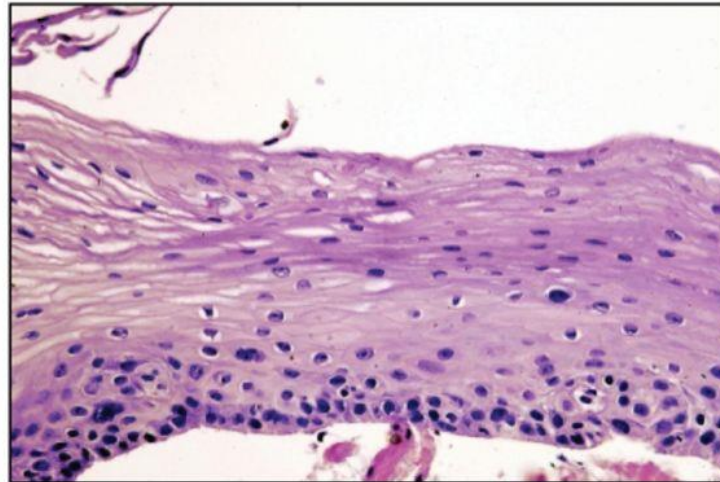
- **nuclei** spesso **voluminosi** ed ipercromici,
- **rapporto nucleo-citoplasma aumentato**,
- **mitosi frequenti** con localizzazione anomala negli epitelii, non solo negli strati basali
- **anarchia nell'architettura tessutale** con tendenza a perdere l'organizzazione a strati con diversa morfologia cellulare



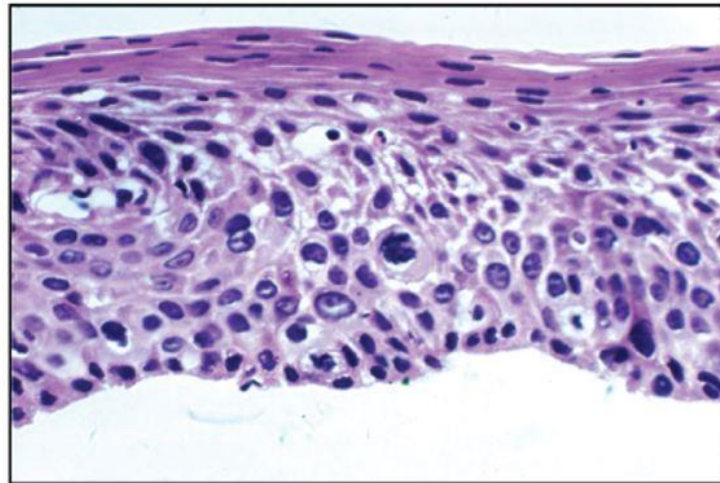
Normal



Mild dysplasia



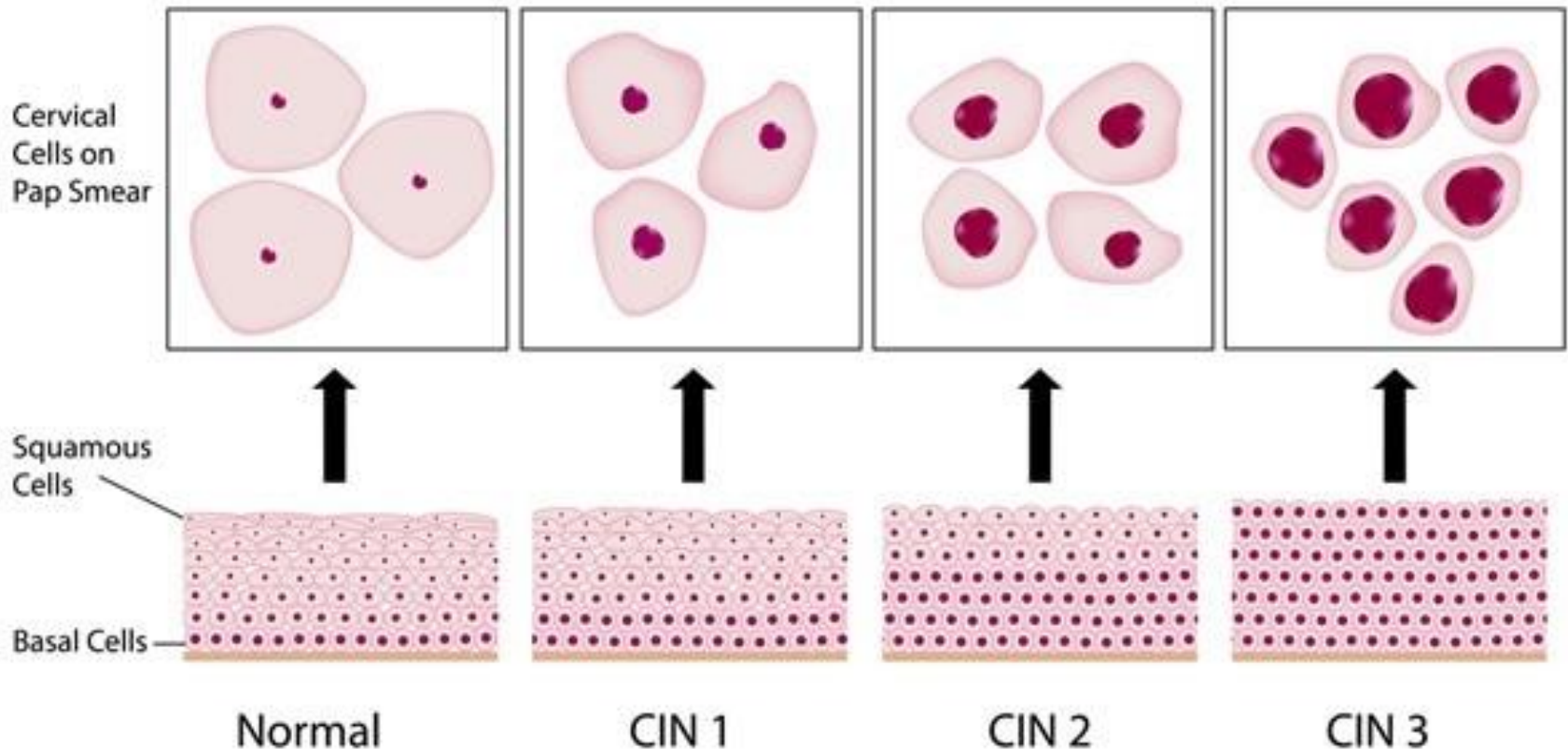
Moderate dysplasia



Severe dysplasia

Una displasia grave che coinvolge l'intero spessore dell'epitelio = **carcinoma in situ (es. CIN)**

## Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

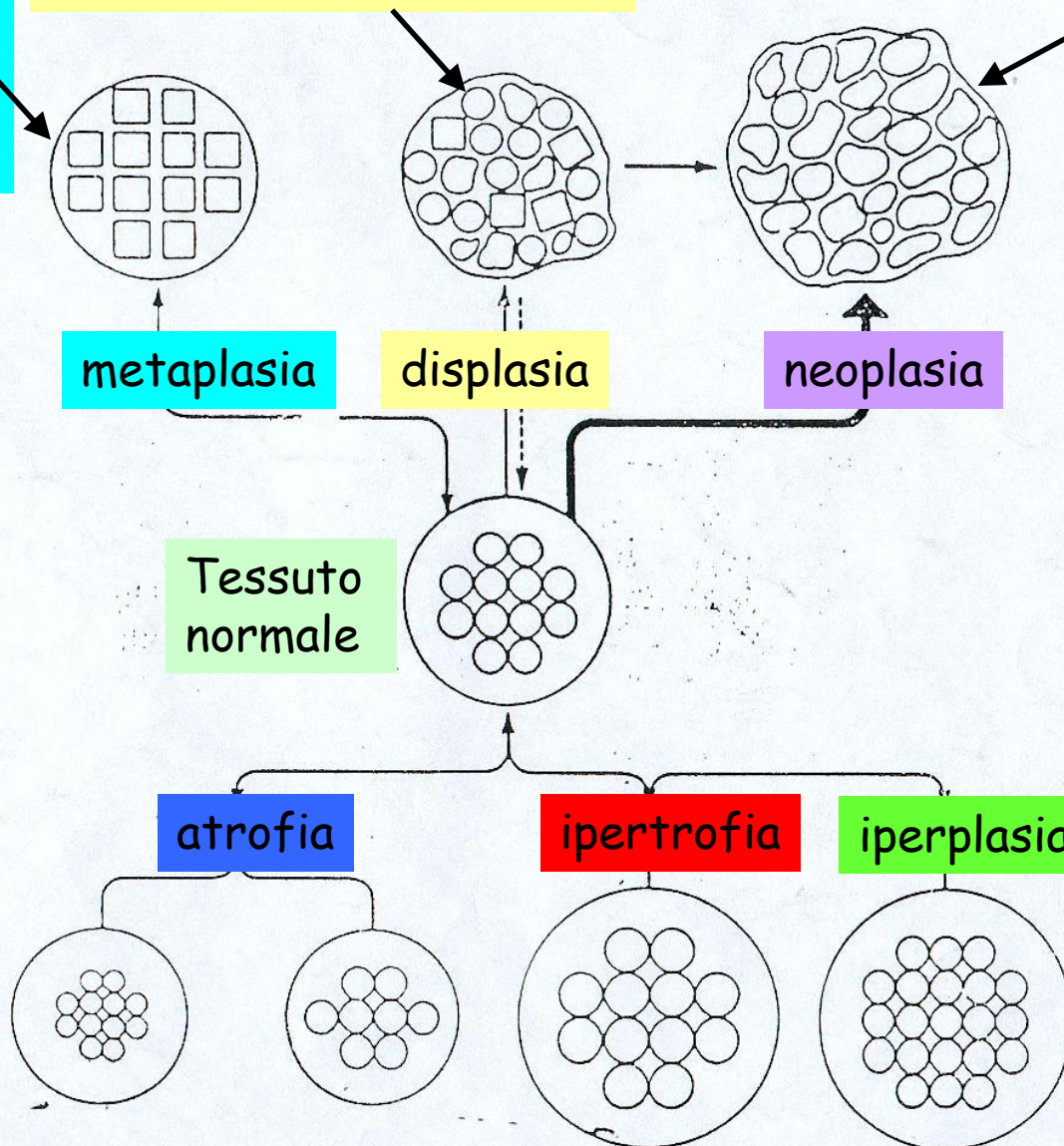




Sostituzione di cellule di un tipo con cellule di un altro tipo. Mantenimento della normale architettura tessutale. Reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita parziale della organizzazione. Anormalità citologiche. Parzialmente reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita completa del controllo proliferativo e marcato aumento del numero delle cellule. Perdita variabile della organizzazione tessutale. Anormalità citologiche. Irreversibile



## Processi degenerativi cellulari

Alterazioni di morfologia e funzione cellulare in risposta a diversi stimoli.

### Danno reversibile

Provocato da ipossia, composti tossici o agenti infettivi.

La cellula presenta citoplasma gonfio e granulare, rigonfiamento anche dei mitocondri con alterazione della respirazione cellulare → riduzione ATP



### Danno irreversibile

Indotto dalle stesse cause che provocano il danno reversibile.

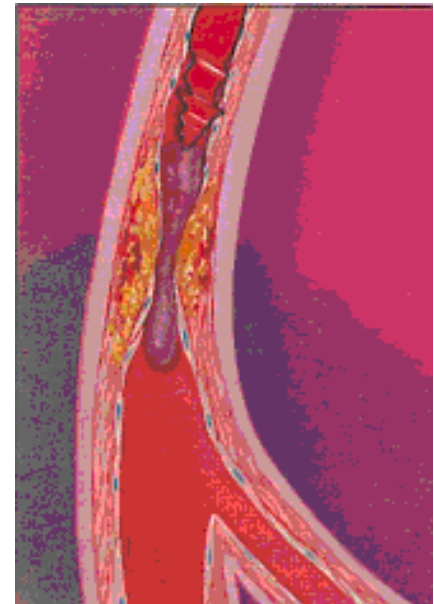
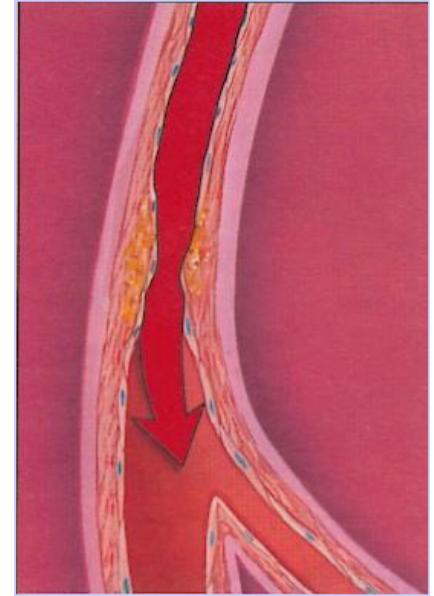
Si verifica degenerazione di tutti gli organelli citoplasmatici, **danno di membrana e morte cellulare.**

L'occlusione di un vaso arterioso determina **ischemia al tessuto.**

La conseguente carenza di ossigeno (**ipossia**) può essere causa di danno e morte cellulare per **necrosi**

# L'ischemia cardiaca può manifestarsi con effetti diversi a seconda della durata e della entità

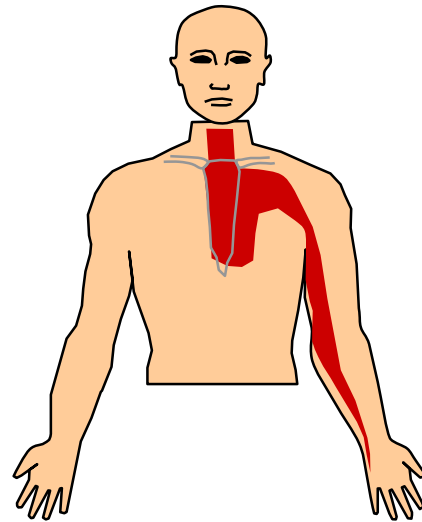
- ❖ Una **placca aterosclerotica** nelle coronarie determina **ischemia** in una parte del miocardio.
- ❖ **Stenosi (occlusione) minima**: la quantità di sangue che arriva al tessuto ne consente ancora un normale funzionamento e il soggetto può non percepire alcun sintomo (**ischemia silente**).
- ❖ **Ispessimento progressivo della placca**: provoca ulteriore restringimento del vaso con parziale ostacolo al flusso sanguigno. Il soggetto può percepire i sintomi **dell'Angina pectoris**, dolore dovuto a sofferenza tessutale a causa di una temporanea carenza di sangue/ossigeno (danno reversibile)



# Angina pectoris

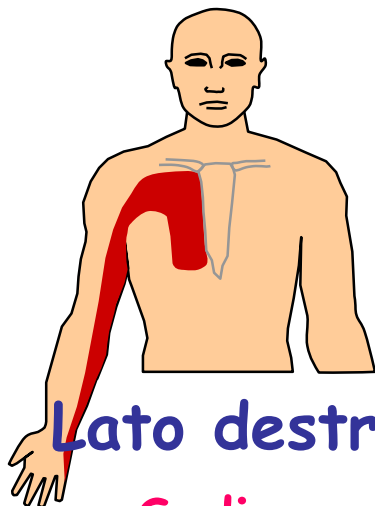
Angina stabile: sotto sforzo

Angina instabile: a riposo



Sede frequente del dolore miocardico ischemico:

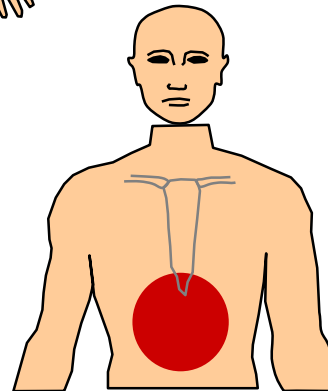
Parte sottosternale del torace, può irradiarsi al braccio sx e all'epigastrio



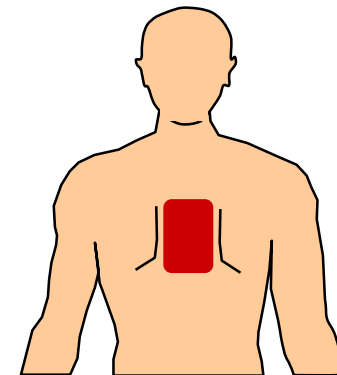
Lato destro



Mascella



Epigastrio



Dorso

Sedi meno frequenti del dolore miocardico ischemico

# Ischemia cardiaca

- **Infarto acuto del miocardio (IMA)** conseguente a occlusione completa di una coronaria e **ischemia protratta** di una regione limitata del miocardio
- **necrosi dell'area del miocardio irrorata dalla arteria occlusa**
- Dolore è un sintomo frequente (85% dei casi) all'esordio dell'IMA.
- **l'area di necrosi viene rimossa dalla reazione infiammatoria e sostituita da tessuto fibroso.**
- **Il paziente può sopravvivere**
  
- **Arresto cardiaco** in caso di **ischemia estesa e grave**: la necrosi estesa provoca insufficienza cardiaca acuta responsabile della **morte improvvisa del paziente.**



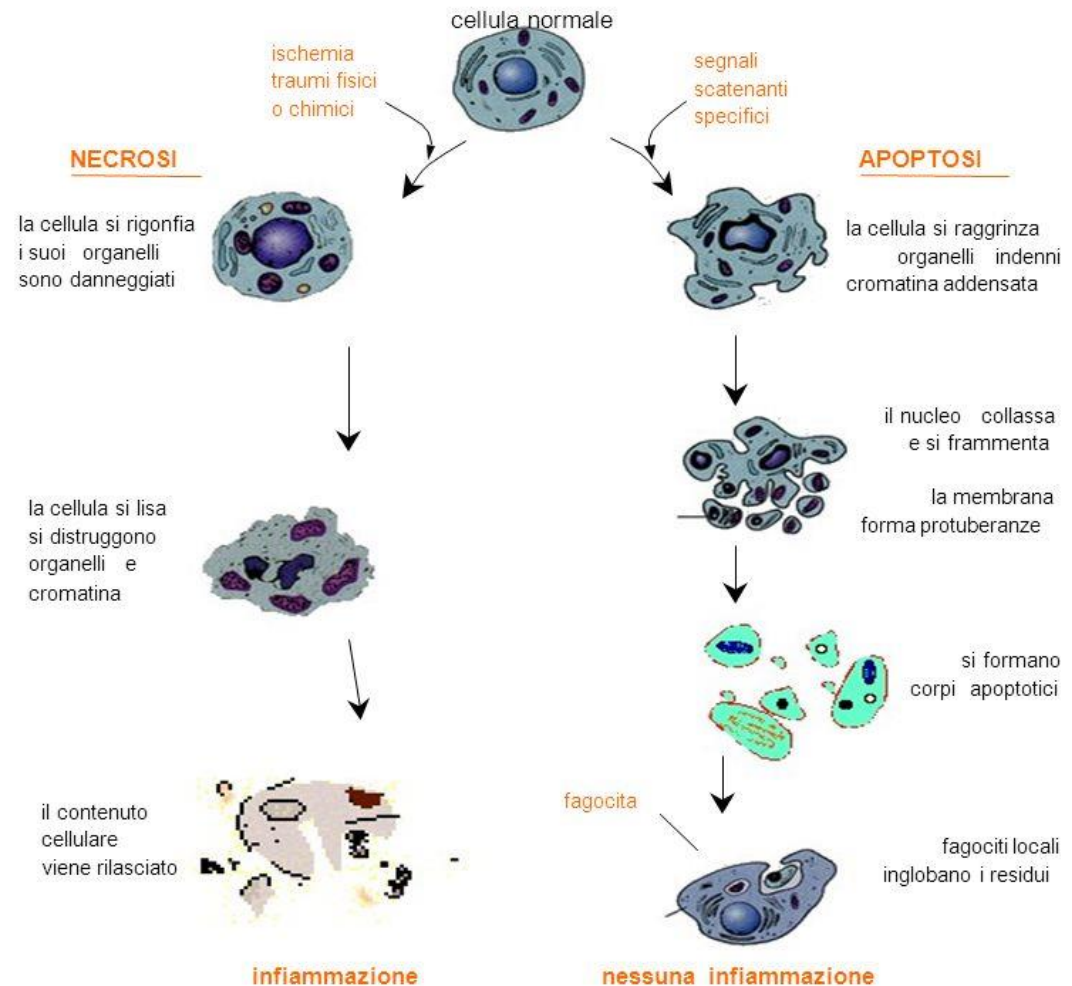
# L'ischemia cerebrale può manifestarsi con effetti diversi a seconda della durata e della entità

- **Attacco ischemico transitorio (TIA): disfunzione cerebrale focale** (emiplegia, deficit sensoriale, cecità, afasia, ecc) dovuta a **danno ischemico reversibile** che dura da pochi minuti ad un massimo di 24 ore. I neuroni vanno incontro a danno reversibile senza necrosi. Seguito da completa “restitutio ad integrum”. Il paziente è predisposto ad infarto cerebrale (ictus)
- **Danno ischemico permanente a causa della necrosi cellulare (infarto):** si manifesta con **ictus (deficit neurologico generalmente cronico:** emiplegia, deficit sensoriale, cecità, afasia, altri sintomi)  
**l'infarto (area di necrosi ischemica)** provoca una reazione infiammatoria con rimozione dell'area di necrosi da parte dei macrofagi e formazione di una cavità cistica con proliferazione delle cellule gliali (gliosi)

# La morte cellulare

Può manifestarsi con due principali modalità:

- **Necrosi**
- **Apoptosi**



# Necrosi cellulare

- **Morte dovuta a perturbazione dell'omeostasi cellulare, improvvisa, accidentale e violenta, dovuta di solito a cause esterne all'organismo.**
- Si verifica come conseguenza di danno irreversibile.
- Vengono **rilasciati componenti cellulari** (proteine, enzimi, DNA, ATP, ecc.) che agiscono come **segnali di attivazione della risposta infiammatoria**.
- La **liberazione degli enzimi lisosomiali delle cellule in necrosi può causare ulteriore danno ai tessuti circostanti**.
- **La risposta infiammatoria ha la funzione di**
  - Eliminare la causa del danno
  - Rimuovere le cellule necrotiche
  - Ripristinare l'omeostasi del tessuto (riparazione).

# Necrosi tissutale

- La necrosi cellulare si manifesta a livello macroscopico come necrosi tessutale

## Tipi di necrosi tessutale

- **necrosi coagulativa**
- **necrosi colliquativa**
- **necrosi caseosa**
- **necrosi gommosa**
- **necrosi emorragica**
- **steatonecrosi**

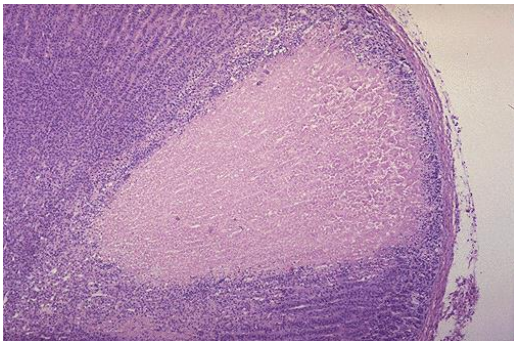
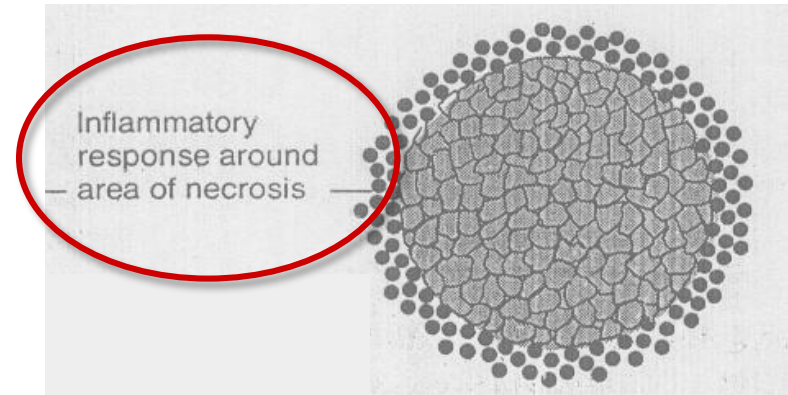
# Necrosi coagulativa

**Caratterizzata da denaturazione dei componenti cellulari**

Perdita del nucleo e **conservazione della forma delle cellule**

Rimossa da parte della reazione infiammatoria

Si verifica in seguito ad improvvise e **gravi ischemie in organi compatti quali cuore e rene.**



Infarto renale



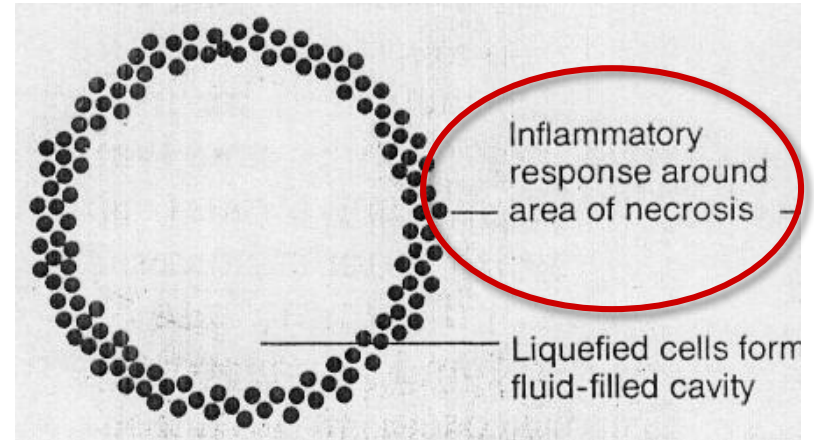
Infarto miocardico acuto  
(IMA)

# Necrosi colliquativa/liquefattiva

**Completa digestione del tessuto da parte di enzimi**

rilasciati dalle cellule in necrosi o da **cellule infiammatorie** che intervengono nel sito del danno

Caratteristica anche della morte delle **cellule del sistema nervoso centrale**.





# Altri tipi di necrosi tessutale

**necrosi caseosa:** massa proteica amorfa con aspetto di formaggio molle. Caratteristica **dei granulomi da *Mycobacterium tuberculosis***.

**steatonecrosi:** necrosi nel tessuto **adiposo** con rilascio di lipidi che formano materiale duro e giallo. Provocata da traumi del tessuto adiposo

# La necrosi nella medicina di laboratorio

- **Le proteine liberate nel sangue dopo necrosi sono utilizzate per uso diagnostico**
- Il loro dosaggio nel plasma può essere utilizzato nella pratica clinica per stabilire se si sia verificato un danno a carico di un tessuto specifico
- Per essere utile ai fini diagnostici, la proteina/enzima deve essere
  - **specifica** per un determinato tipo di cellule o tessuto
  - presente a basse concentrazioni nel plasma di soggetti normali, così che dopo un danno sia possibile riscontrarne un **aumento**

# La necrosi nella medicina di laboratorio

**Cellule danneggiate**

**Epatociti**

**Enzimi aumentati nel sangue**

**transaminasi (ALT)**

Aumentano in epatiti virali,  
danni da farmaci o da sostanze tossiche.

**Muscolo striato**

**creatinfosfochinasi (CPK)**

aumenta nel danno al muscolo striato/cardiaco

**Pancreas esocrino**

**amilasi**

aumenta in corso di pancreatite

**Miocardio**

***troponina cardiaca (cTn)***

indice specifico di IMA, aumenta dopo 4-8h,  
picco dopo 24-48h

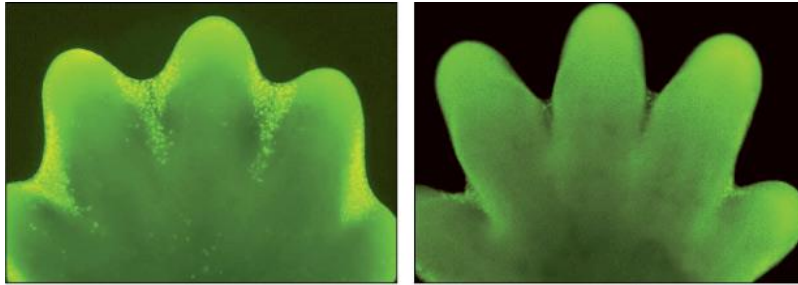
***mioglobina (Mgb).***

Rappresenta un indice precoce di infarto  
miocardico (aumenta dopo 1-2h, picco entro 7-10h)

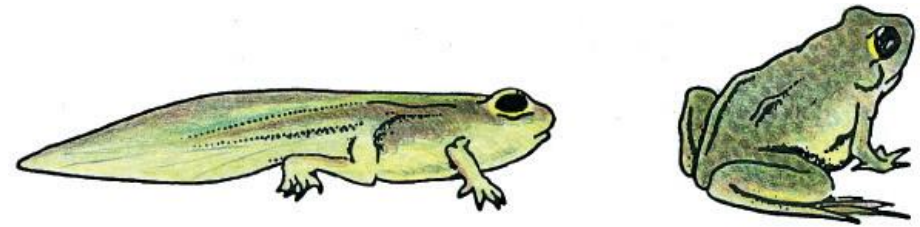
# Apoptosi

- Termine che deriva dal greco, significa “caduta dei petali da un fiore”
- A differenza della necrosi è un **evento programmato**
- Riguarda cellule singole o appartenenti ad una determinata popolazione
- Serve ad **eliminare cellule che abbiano terminato la loro funzione, danneggiate o non correttamente funzionanti**
- Responsabile di **eventi fisiologici e patologici**:
  - Distruzione programmata di cellule durante **l’embriogenesi**
  - **Involuzione di tessuti ormone-dipendenti** dopo cessazione dello stimolo (es. cellule endometriali nel ciclo mestruale)
  - Morte di cellule infiammatorie al termine delle loro funzioni
  - Morte di cellule il cui **DNA** è stato **danneggiato**
  - Atrofia di tessuti e organi per **involuzione**

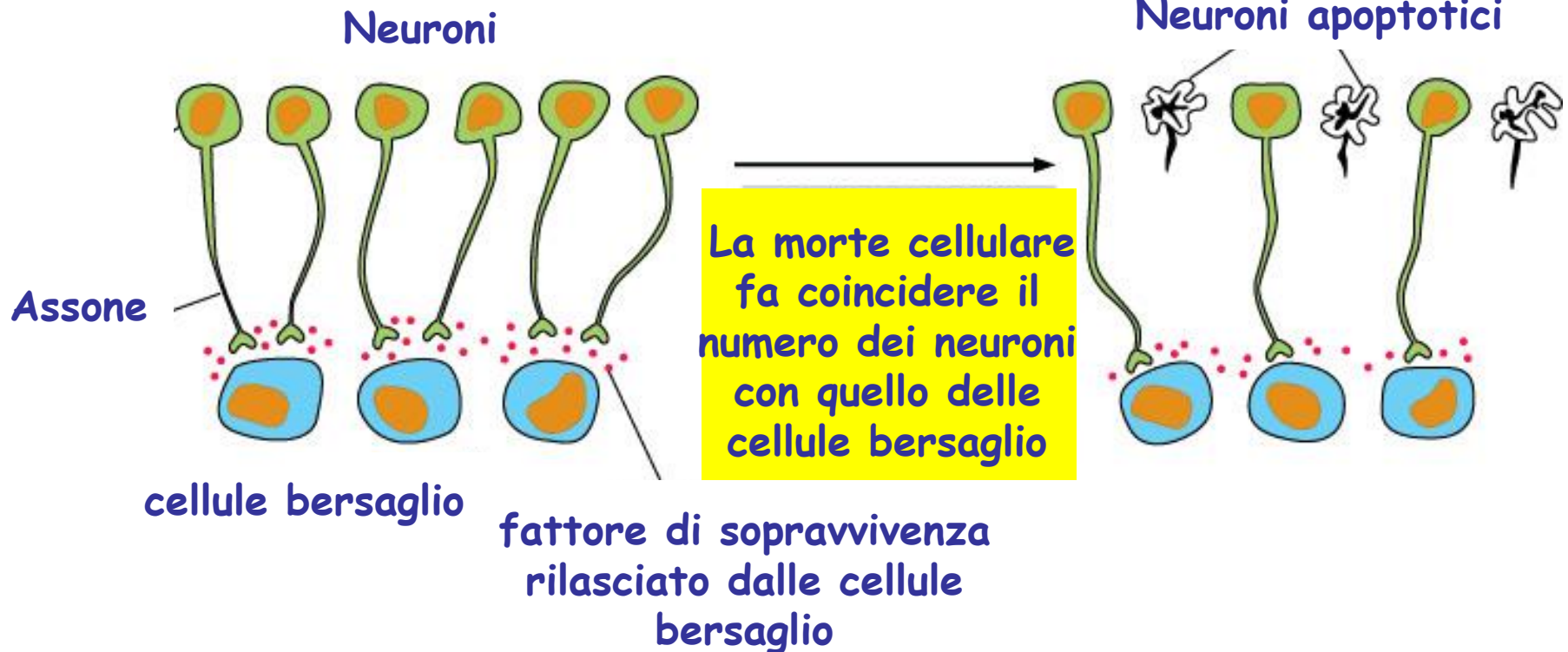
## Regressione della coda del girino



1 mm

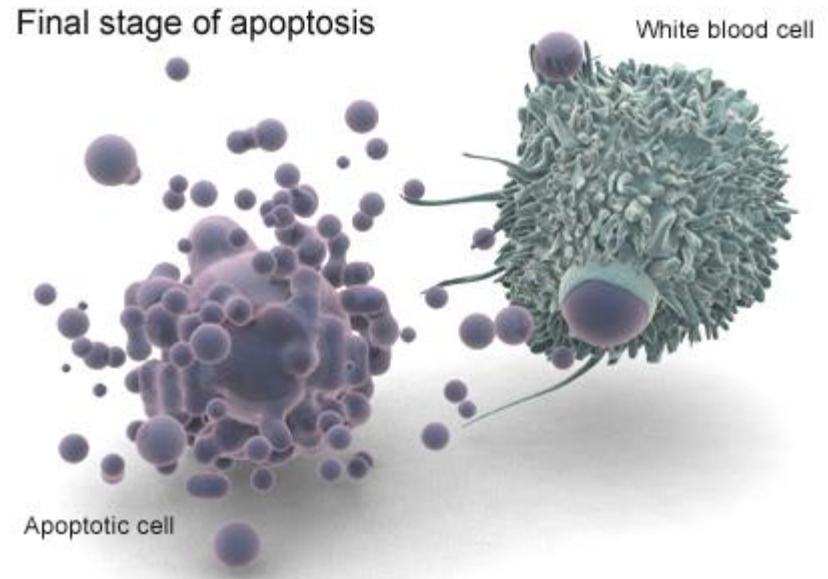


## Definizione delle forma delle dita

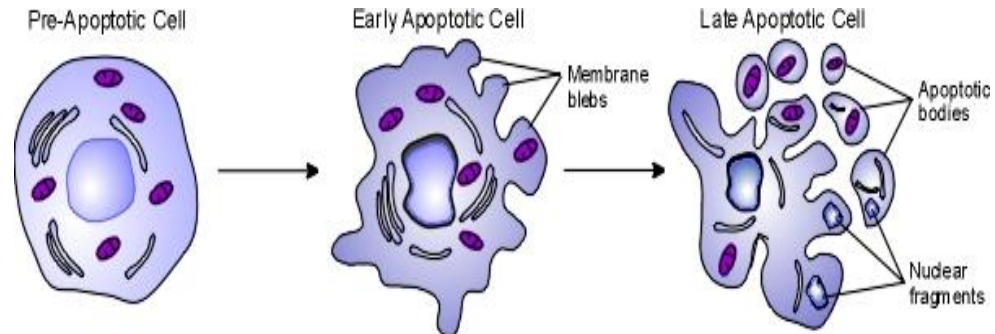


# Fenotipo di una cellula apoptotica

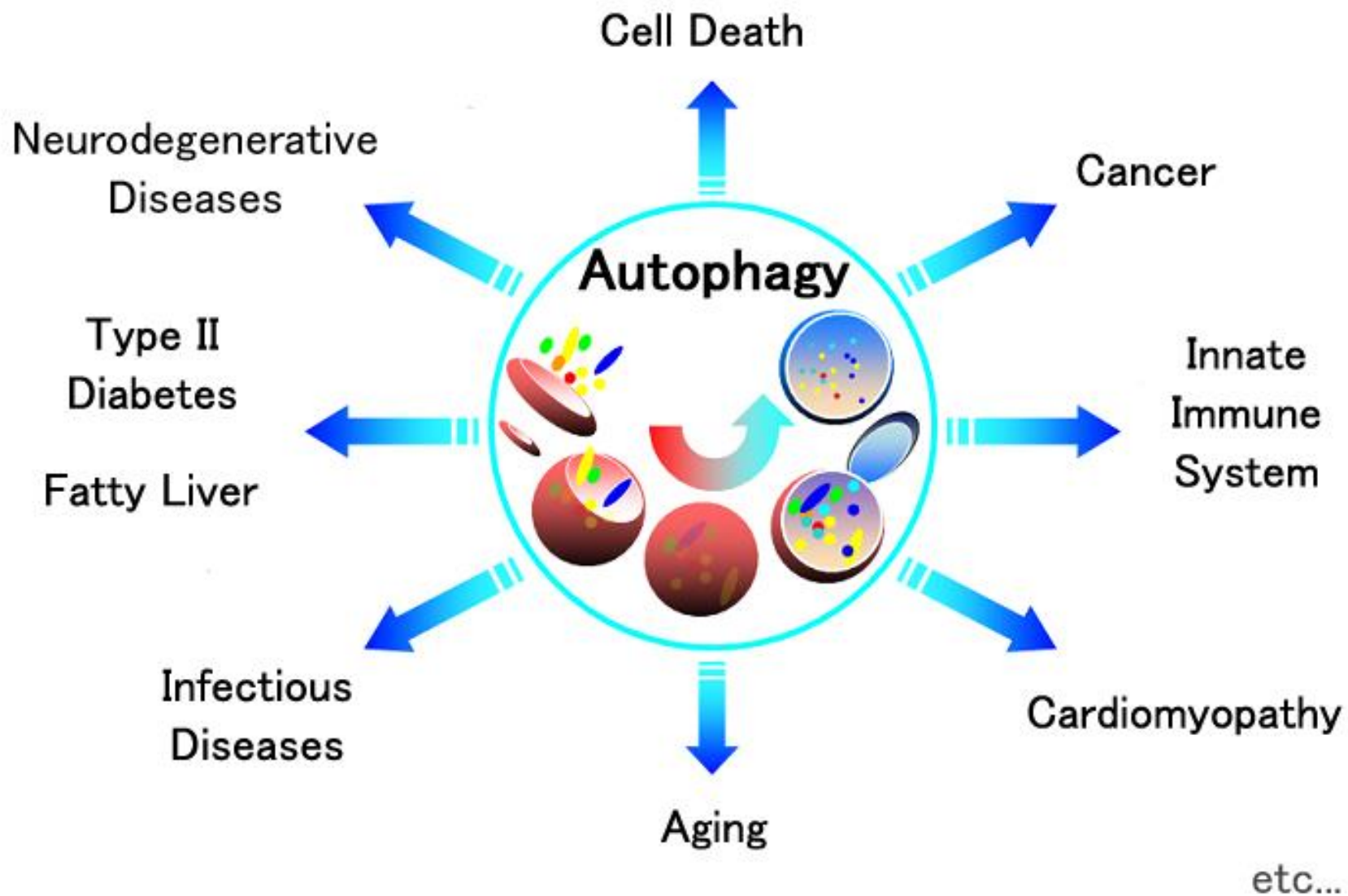
- Riduzione delle dimensioni cellulari e disidratazione (shrinkage)
- Rilascio di vescicole (blebbing)
- Frammentazione del DNA
- Formazione di corpi apoptotici che vengono fagocitati da cellule vicine



U.S. National Library of Medicine

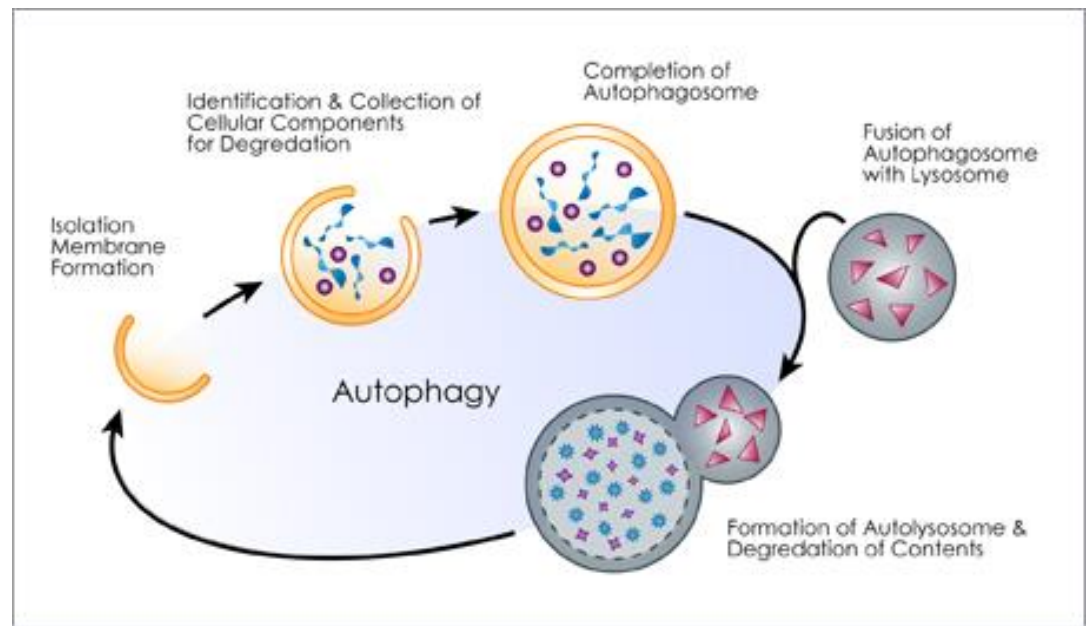






# Autofagia

Insieme di sistemi di auto-digestione cellulare che provocano la degradazione di costituenti cellulari



- **proteine difettose, organelli danneggiati o invecchiati** vengono sequestrati in vescicole (**autofagosomi**)
- Gli autofagosomi si fondono con i lisosomi formando autolisosomi per la **digestione** e la degradazione del loro contenuto
- Utilizzata per il normale turn-over di componenti cellulari
- in condizioni di stress (**digiuno, ipossia, carenza di fattori di crescita**) è sovra-espressa e rappresenta una fonte alternativa di nutrienti per la cellula
- Può anche rappresentare una **modalità di morte cellulare**

# Modalità di morte cellulare

