

Università degli Studi di Ferrara
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2015-2016



Corso di Anatomia Patologica

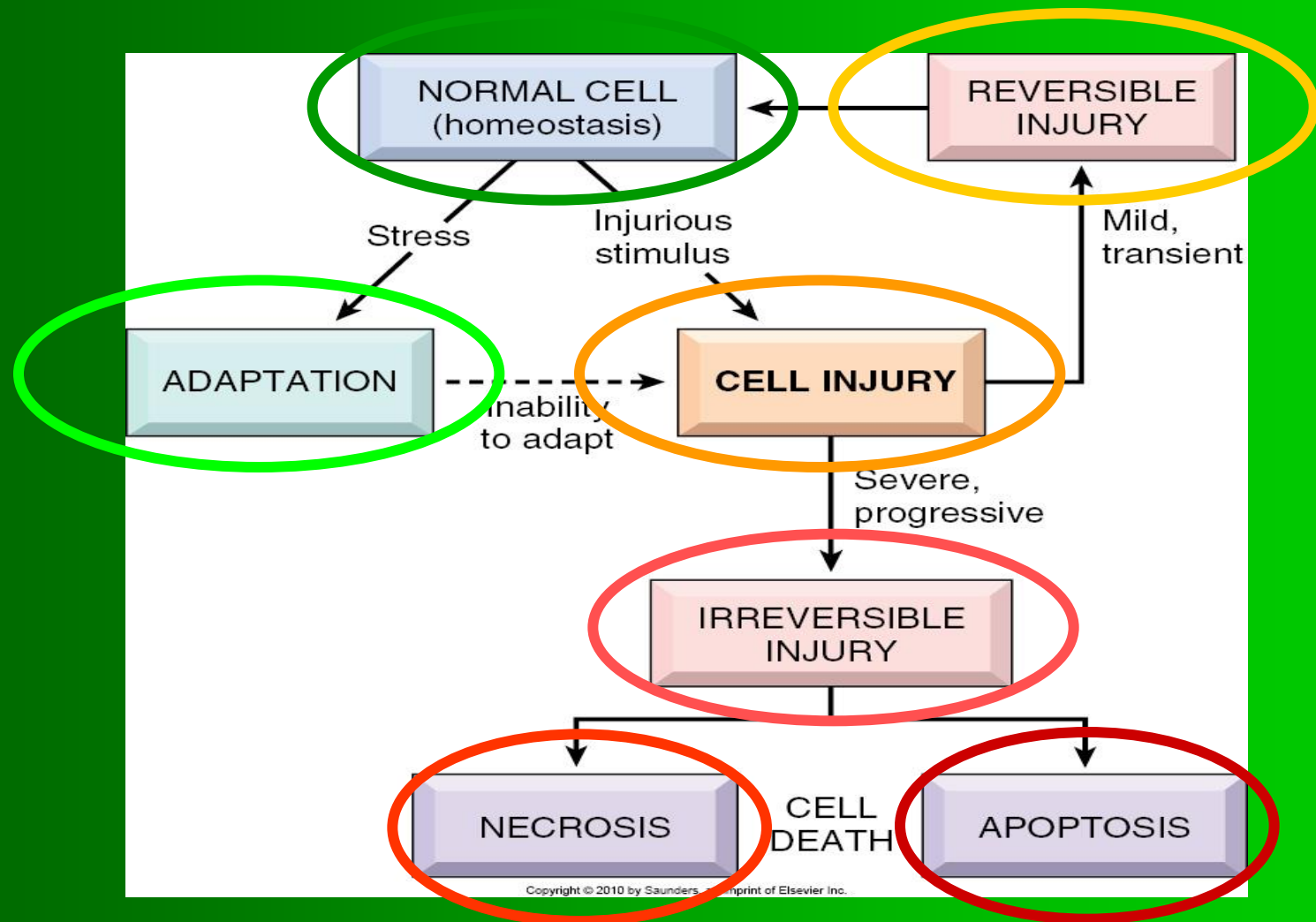
Dr. Stefano Ferretti
Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale
Università di Ferrara

**Ossa, articolazioni,
apparato neuromuscolare I**



Tessuto osseo: fisiopatologia

Risposte cellulari al danno

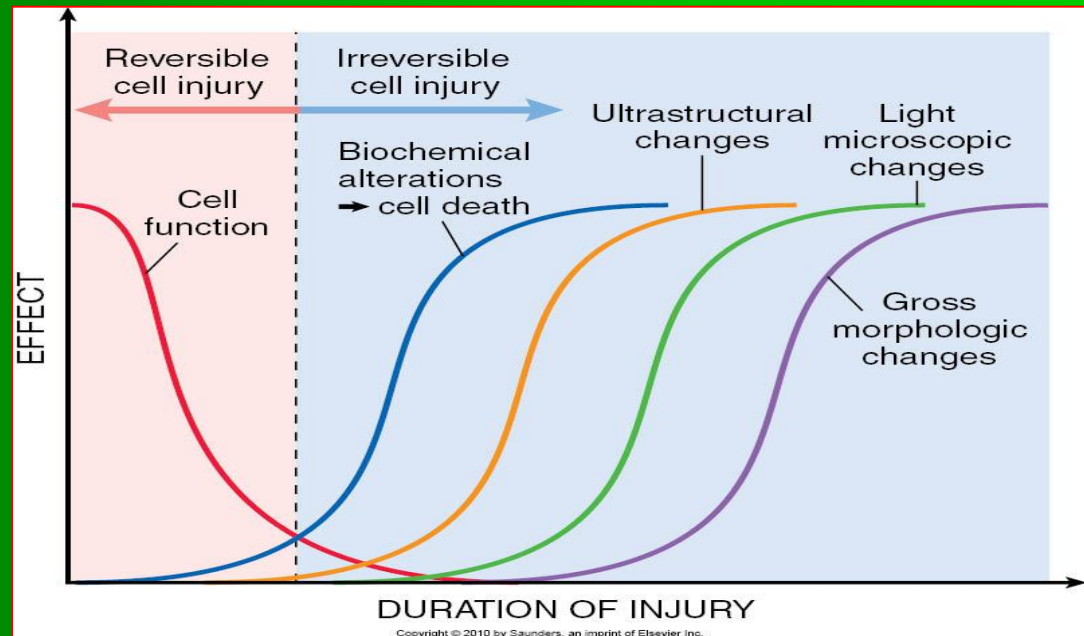


Risposte cellulari al danno

entro i limiti di una risposta adattativa

-> **DANNO CELLULARE**

REVERSIBILE



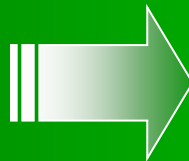
oltre i limiti di una risposta adattativa

-> **DANNO CELLULARE**

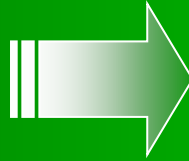
IRREVERSIBILE

Risposte cellulari adattative

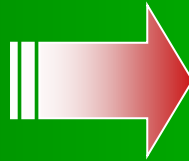
stimolo



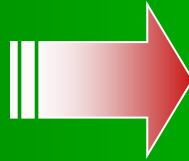
ipertrofia



iperplasia



ipotrofia



ipoplasia

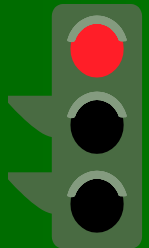
Proliferaazione cellulare



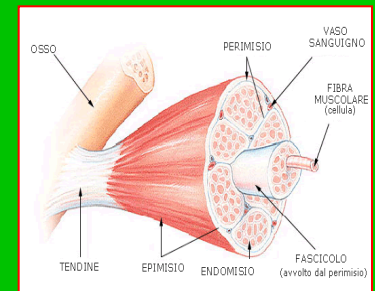
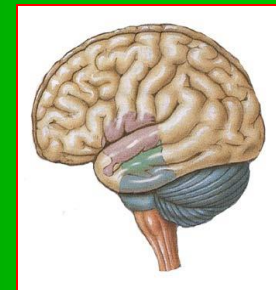
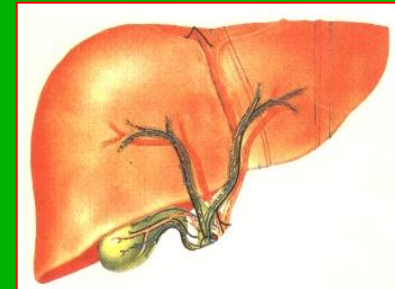
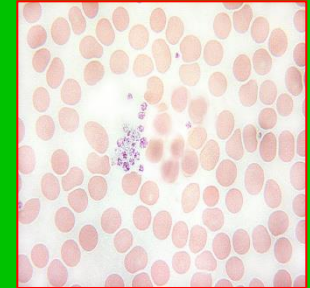
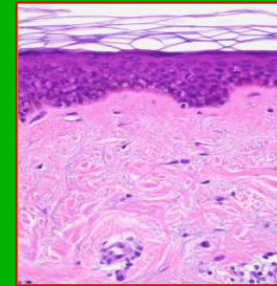
cellule labili



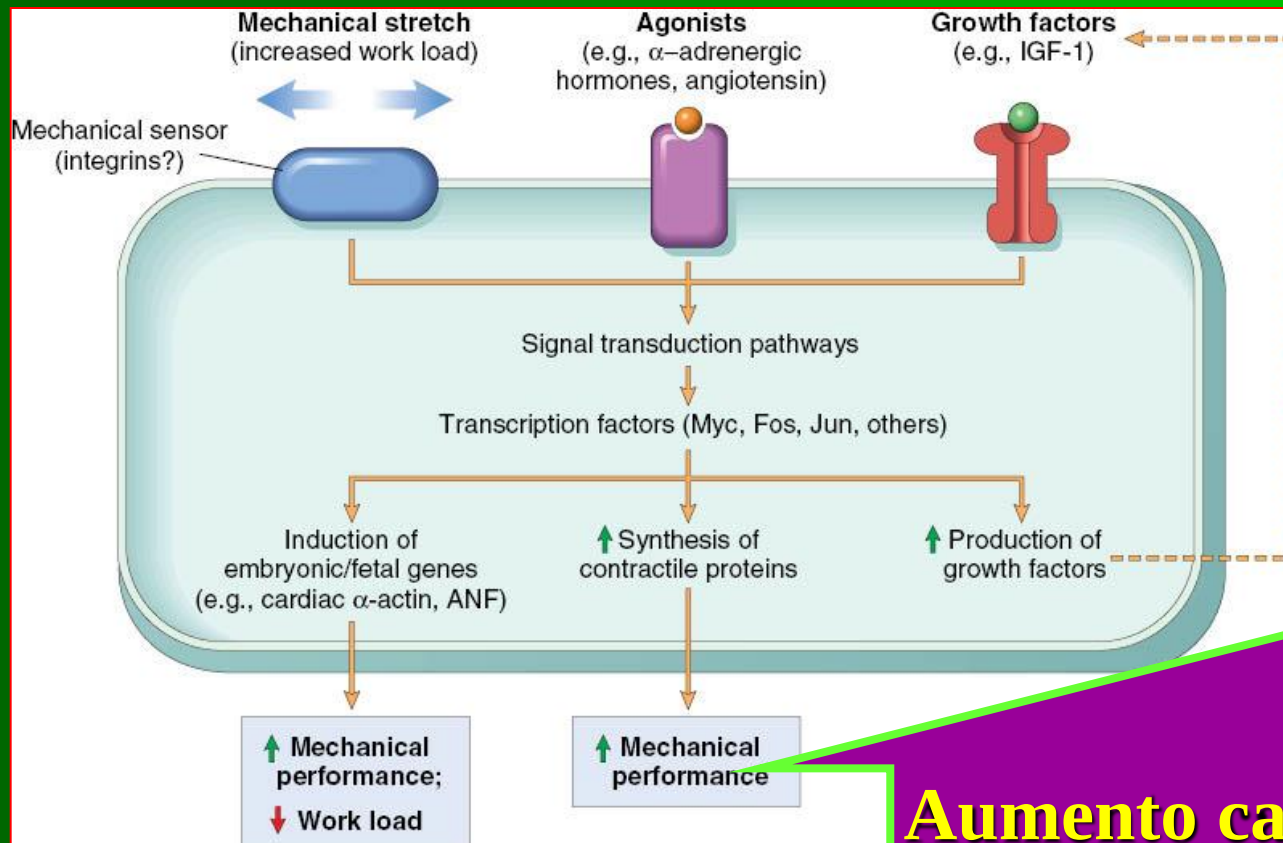
cellule stabili



cellule perenni

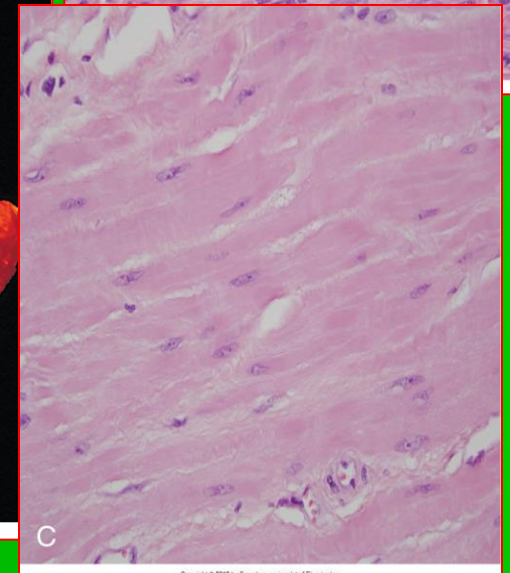
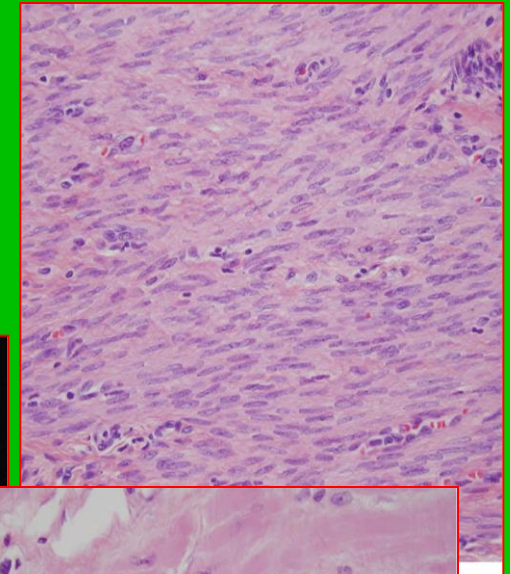
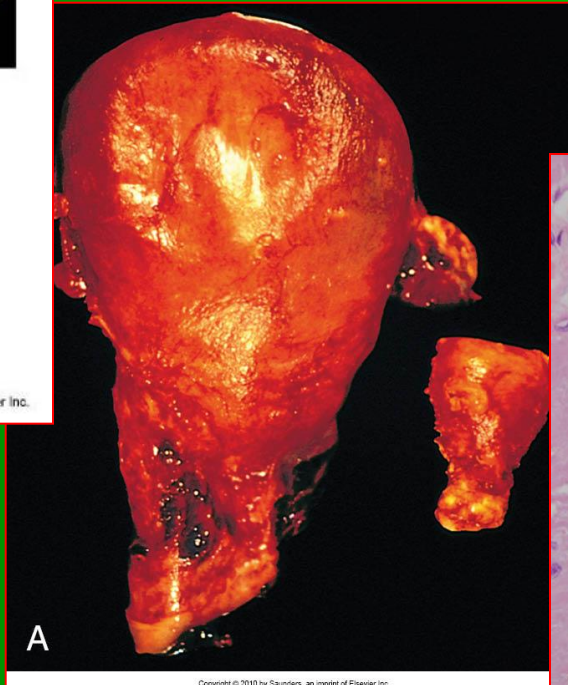
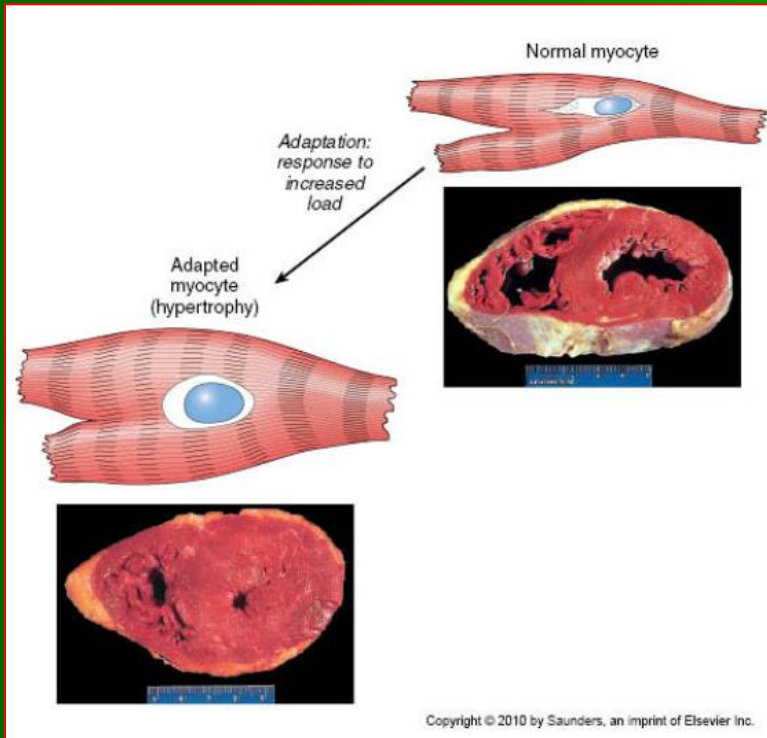


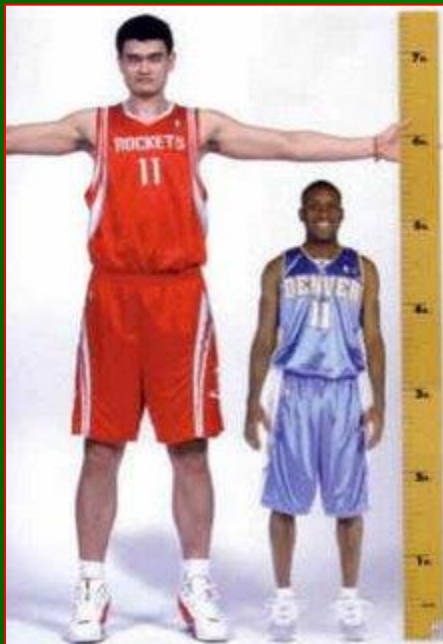
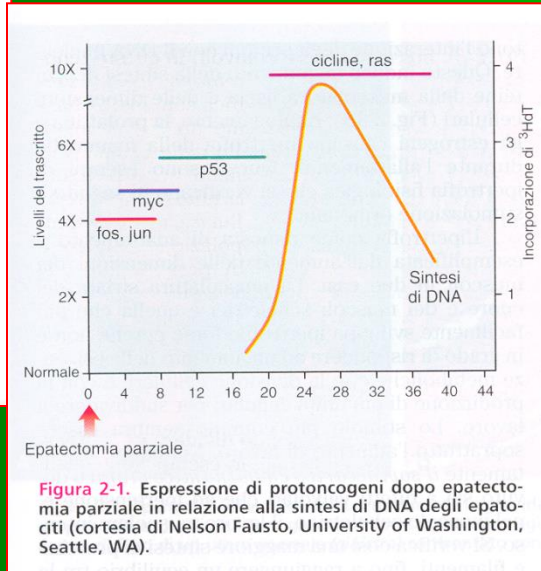
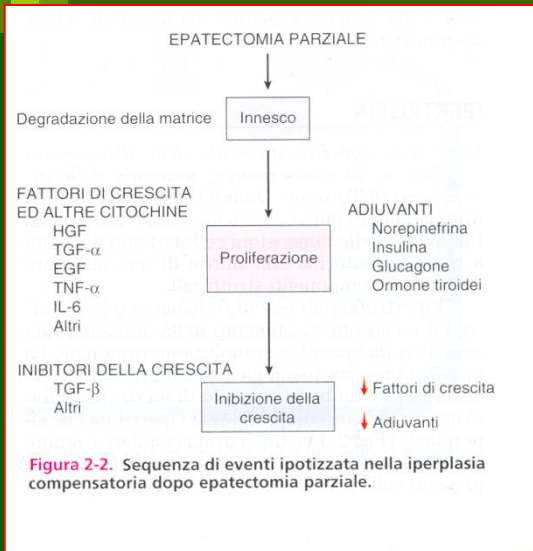
Adattamento cellulare: ipertrofia



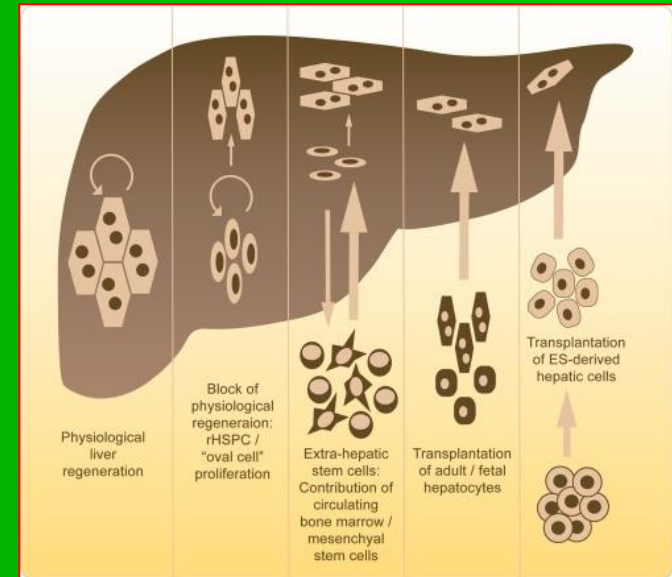
Aumento carico di lavoro
Ormoni
Fattori di crescita

Adattamento cellulare: ipertrofia



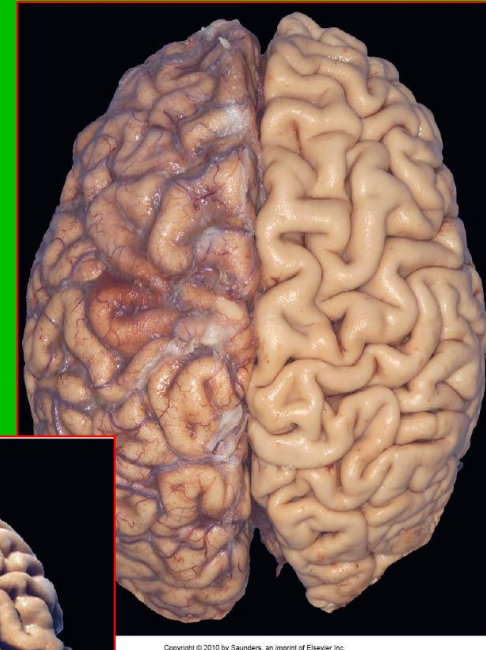


Adattamento cellulare: Iperplasia/ipertrofia



Adattamento cellulare: **ipotrofia-atrofia**

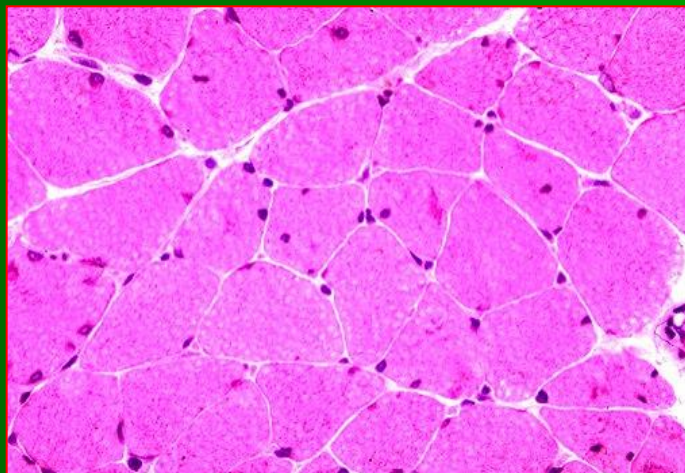
Ridotto utilizzo (disuso)
Perdita di innervazione
Ischemia cronica
Inadeguata nutrizione
Perdita stimolazione endocrina
Invecchiamento
Pressione



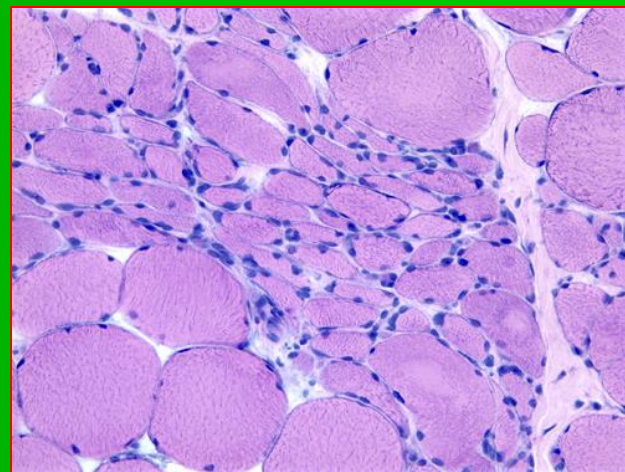
Adattamento cellulare: ipotrofia-atrofia



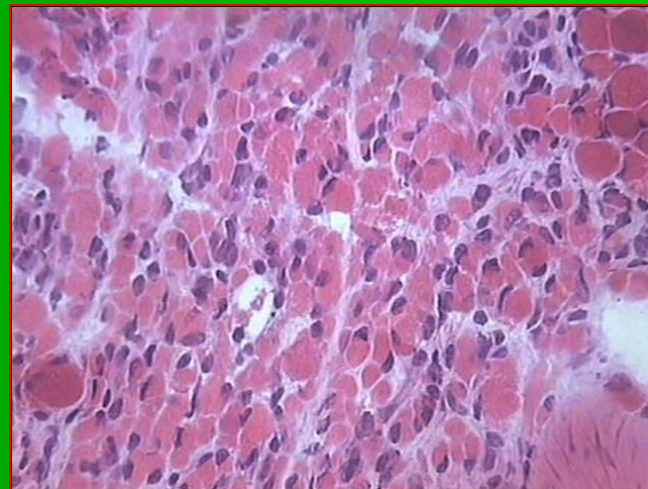
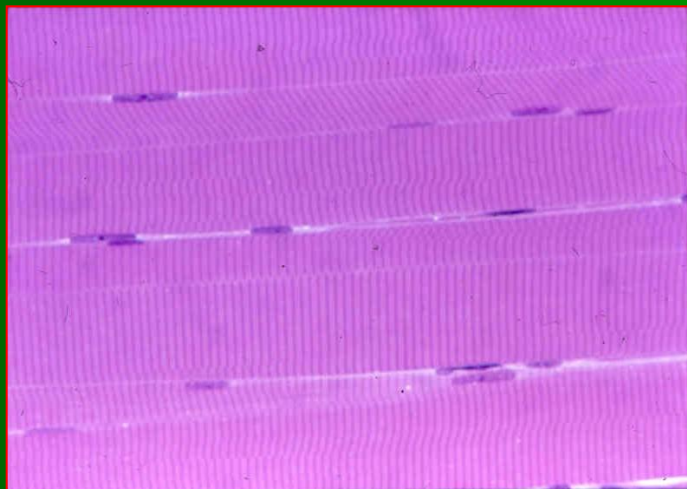
Adattamento cellulare: ipotrofia-atrofia



normale



atrofia



Adattamento cellulare: **metaplasia**

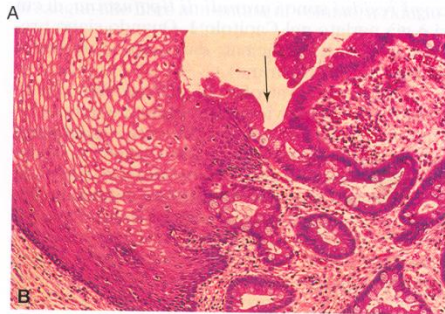
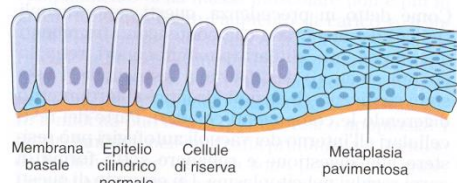
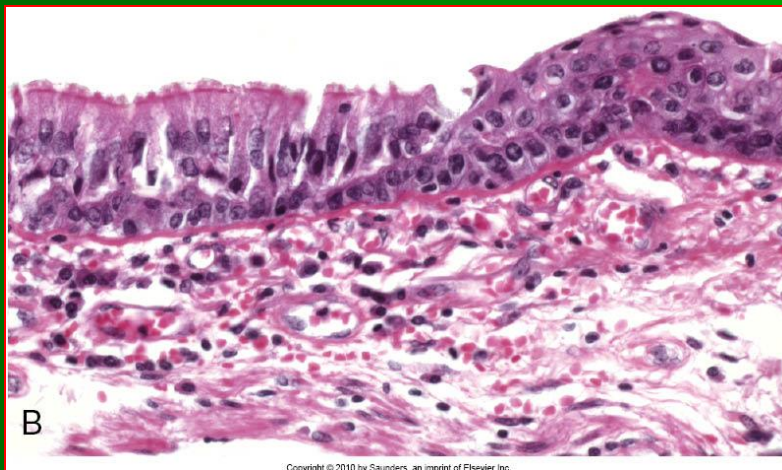
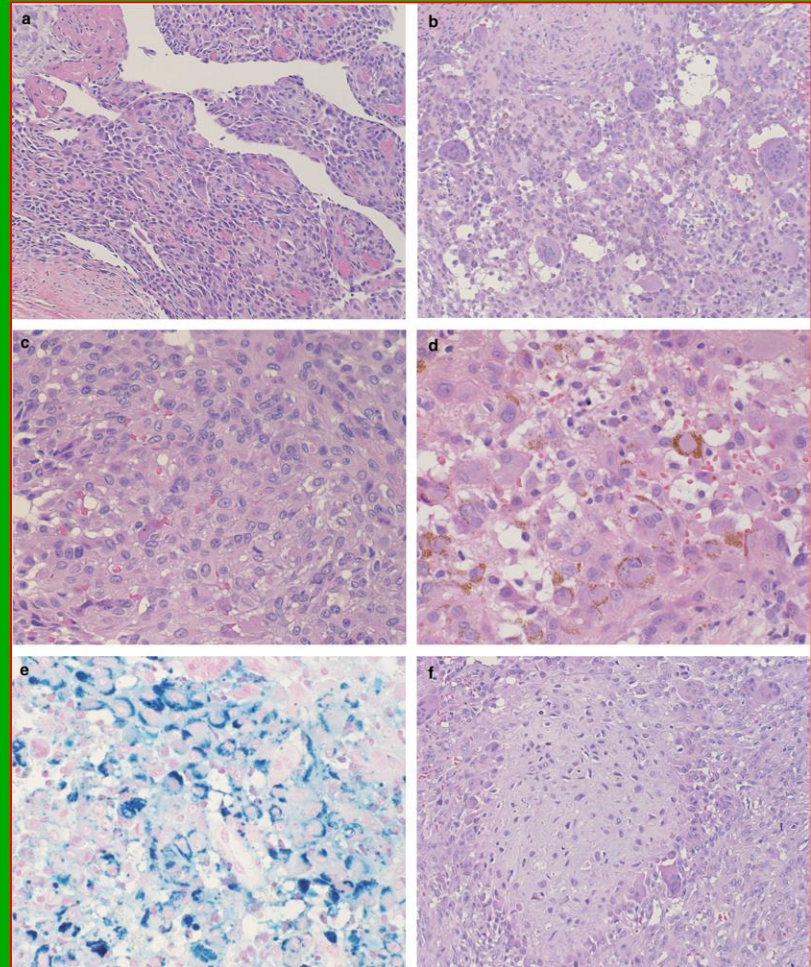


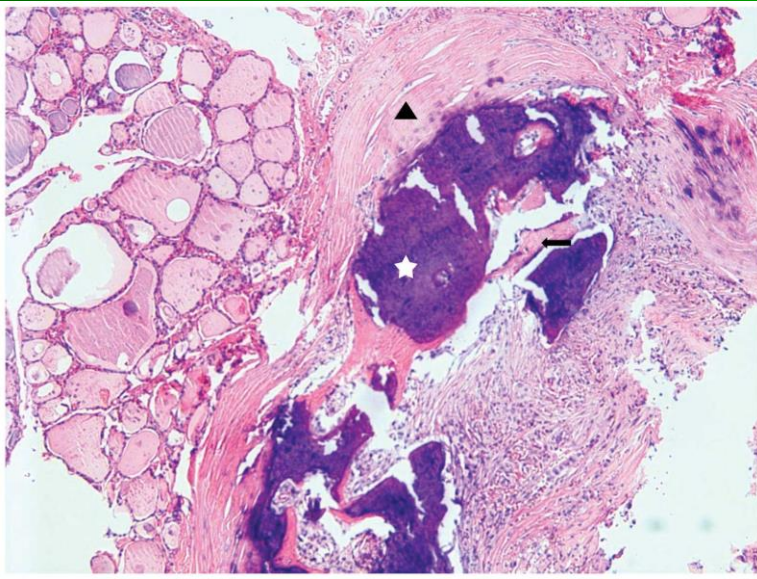
Figura 2-6. Metaplasia. **A**, diagramma schematico della metaplasia da epitelio cilindrico ad epitelio pavimentoso stratificato. **B**, trasformazione dell'epitelio pavimentoso stratificato dell'esofago (sinistra) ad un epitelio cilindrico maturo (nella cosiddetta metaplasia di Barrett).



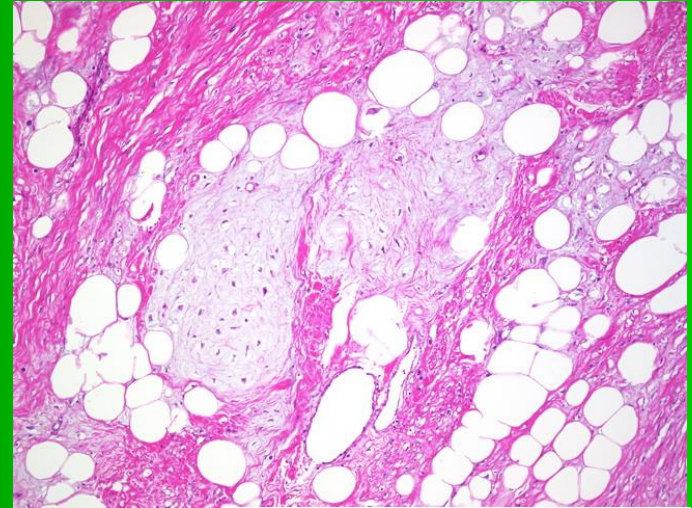
Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



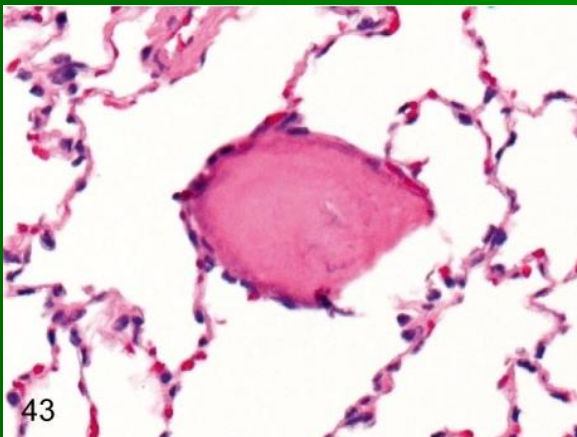
Adattamento cellulare: **metaplasia**



Metaplasia ossea tiroidea

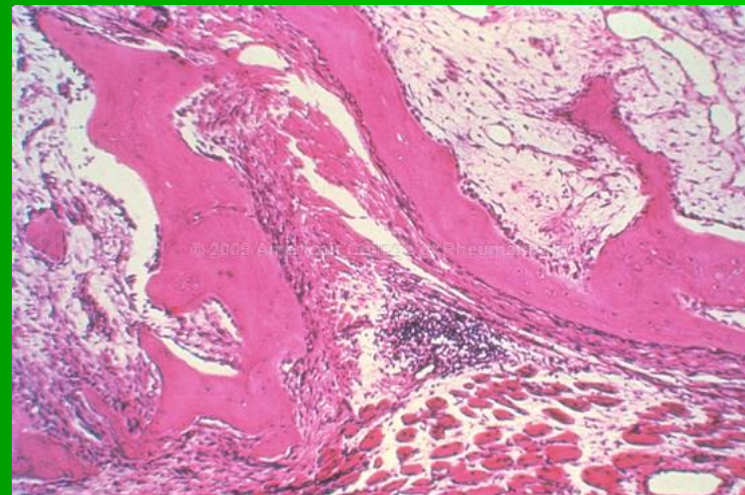


Leiomioma metaplastico



43

Metaplasia ossea polmonare



Miosite ossificante

- Eterogeneità morfologica
- Orientamento/architettura
- Pleomorfismo
- Anomalie mitosi

Alterazioni cellulari: **displasia**

Disordine di crescita

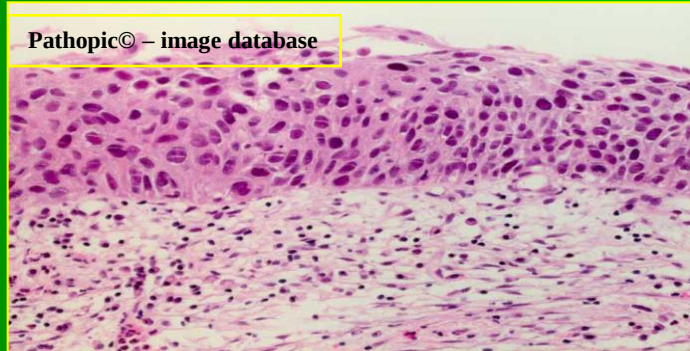
- Differenziazione
- Proliferazione

Normal



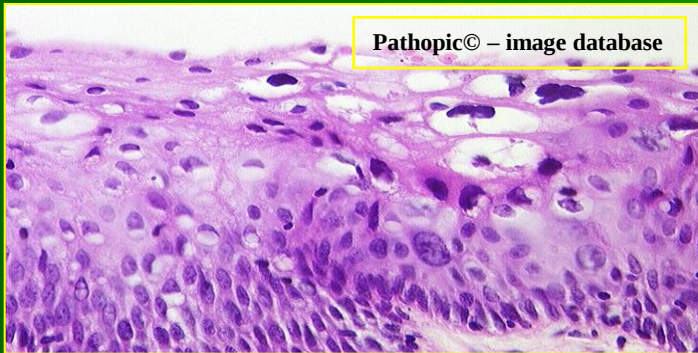
CIN 2

Pathopic© – image database

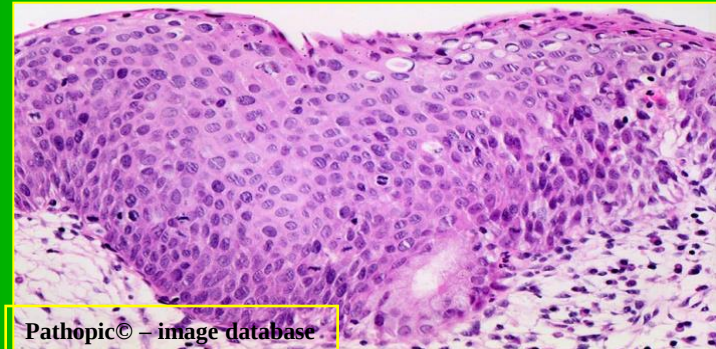


CIN 1

Pathopic© – image database

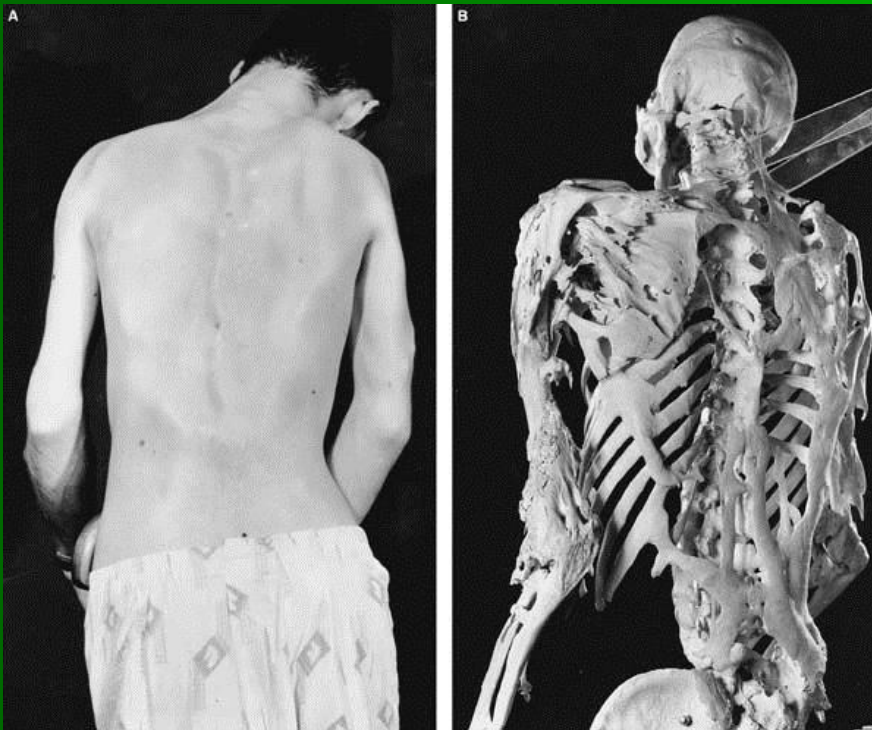


CIN 3/IS



Alterazioni cellulari: **displasia**

Anomalie scheletriche determinate da difetti nella formazione dell'osso



Fibrodysplasia ossificans progressiva

- Acondroplasia
- Esostosi
- Condromatosi
- Osteogenesi imperfetta
- Osteopetrosi

Reversibilità del danno

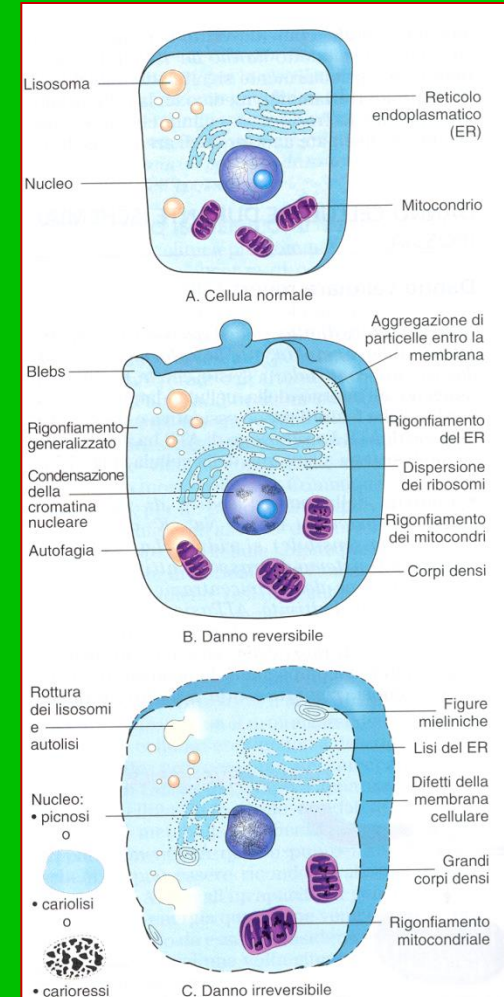
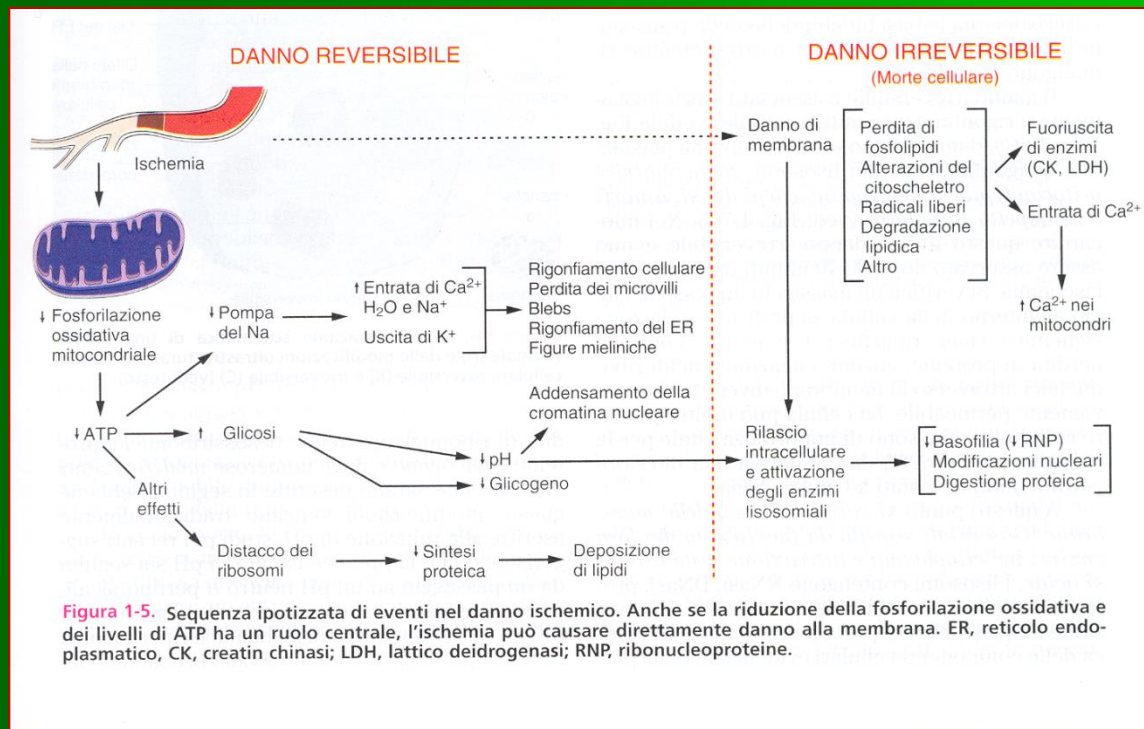
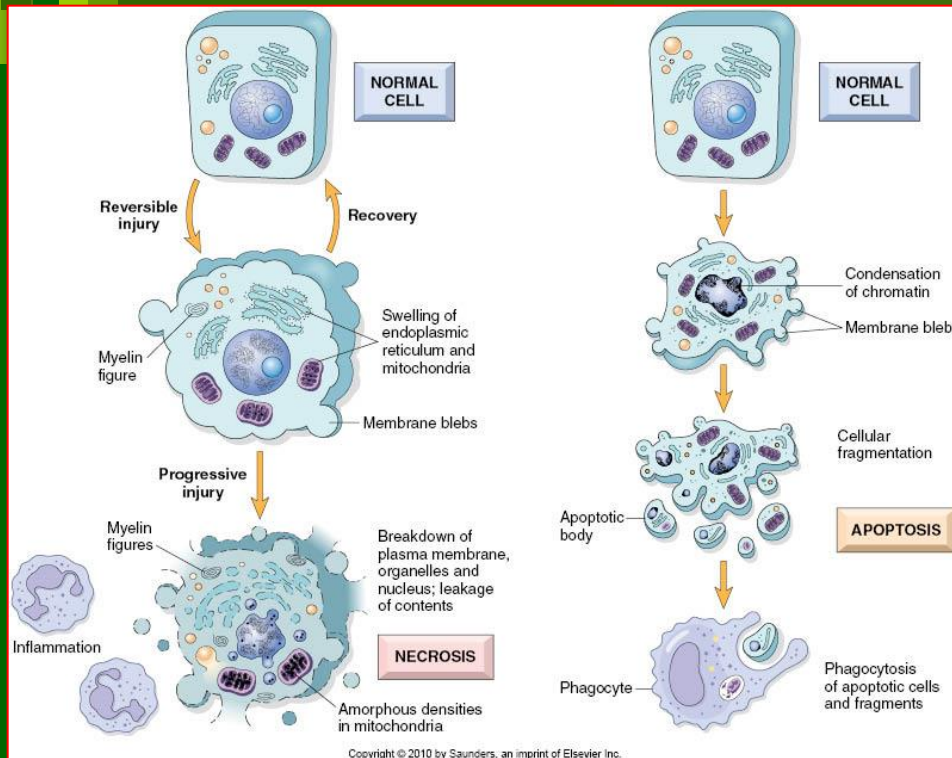
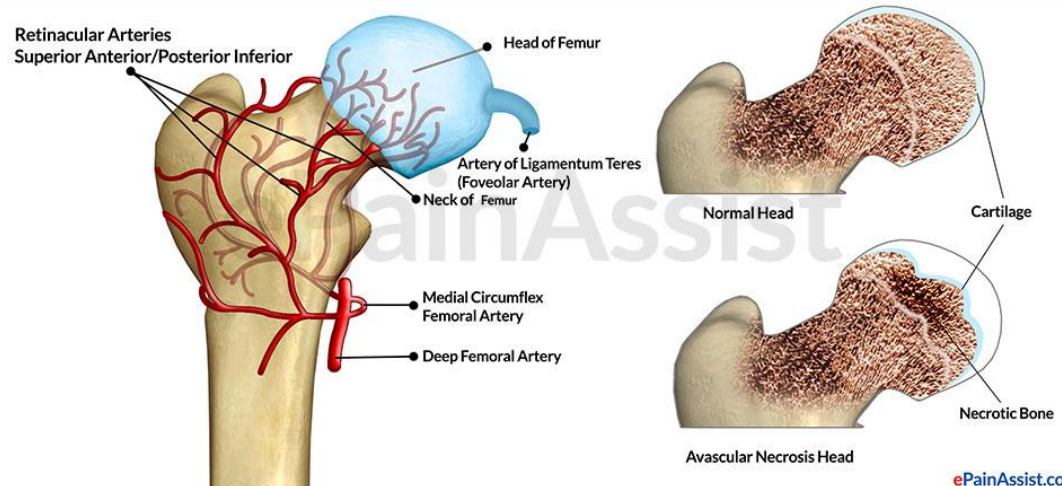


Figura 1-6. Rappresentazione schematica di una cellula normale (A) e delle modificazioni ultrastrutturali nel danno cellulare reversibile (B) e irreversibile (C) (vedi testo).

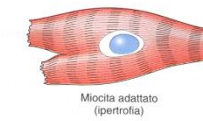
Risposte cellulari al danno



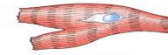
Avascular Necrosis



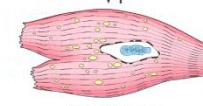
“morte
cellulare
generalmente
in seguito
a stimoli
esogeni”



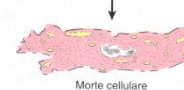
Miocita adattato
(ipertrofia)



Miocita normale



Miocita con danno
reversibile



Morte cellulare

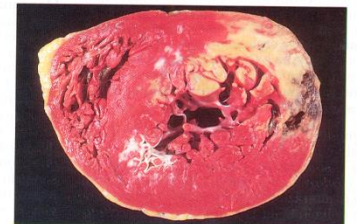
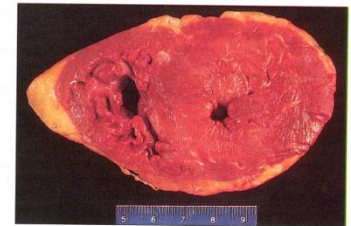


Figura 1-1. Relazioni fra le cellule miocardiche normali, in fase di adattamento, danneggiate in modo reversibile e morte. L'adattamento cellulare qui mostrato è l'ipertrofia, e il tipo di danno cellulare è la necrosi ischemica. Nel miocardio danneggiato in modo reversibile, ci sono solo conseguenze funzionali, senza nessun cambiamento macroscopico o microscopico immediatamente leggibile. Nell'esempio dell'ipertrofia del miocardio, la parete ventricolare sinistra misura più di 2 cm, di spessore (quella normale va da 1 a 1.5 cm.). Nel campione che mostra necrosi, l'area chiara trasversale della parete posterolaterale del ventricolo sinistro mostra un infarto miocardico. Tutte e tre le sezioni trasversali sono state colorate con cloruro di trifeniltetrazolo, un substrato enzimatico che colora il miocardio vitale in color magenta. La mancanza di colorazione è dovuta a perdita di enzimi dopo la morte cellulare.

Caratteristiche generali:

- *focolaio a margini ben delimitati*
- *Coinvolgimento della maggior parte delle cellule*
- *Evidente risposta infiammatoria*

Tipi di necrosi:

Coagulativa

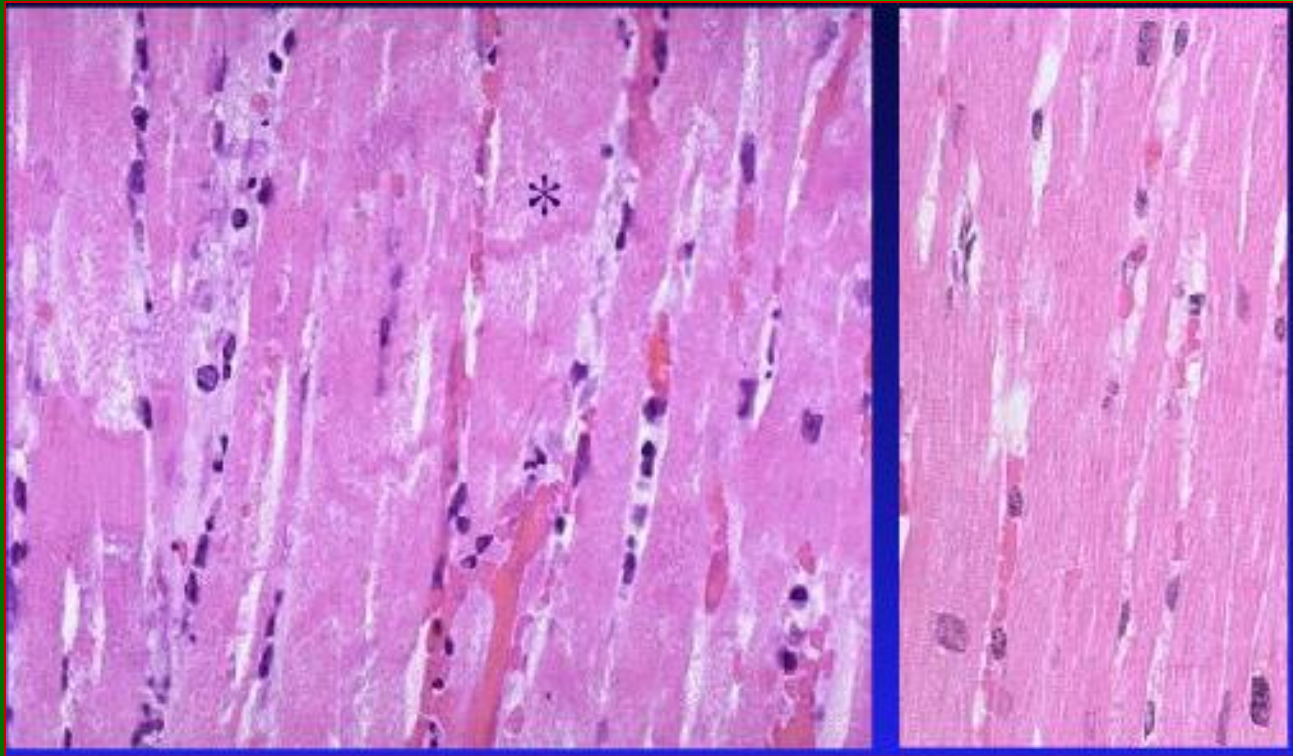
Colliquativa

Caseosa

Gangrenosa

Steatosica

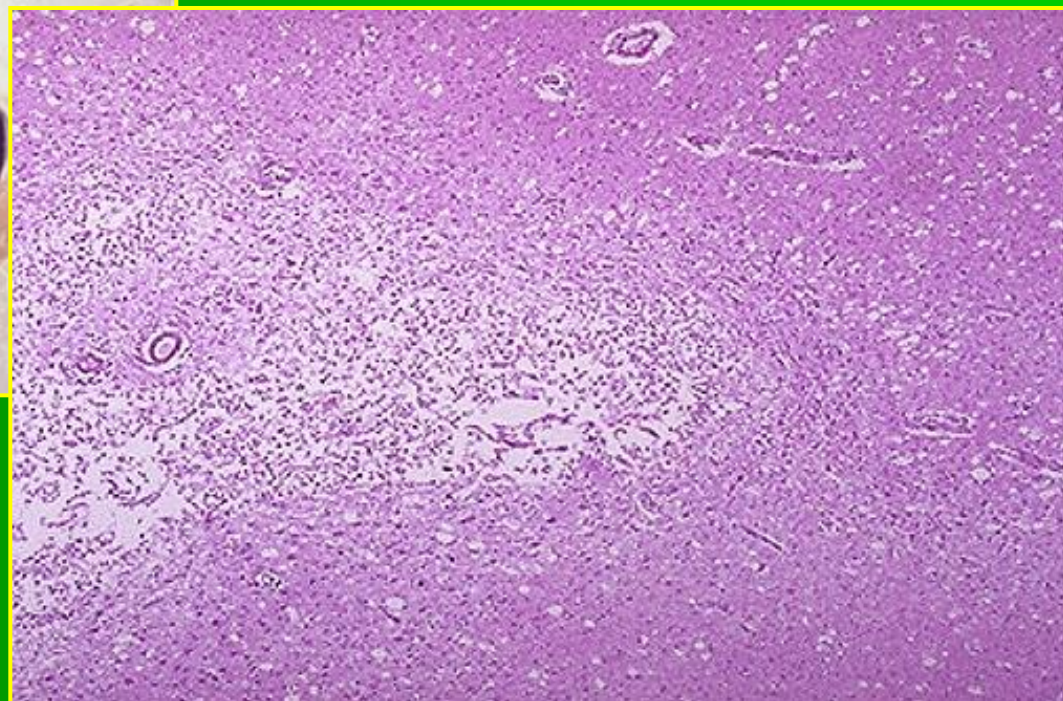
Necrosi coagulativa



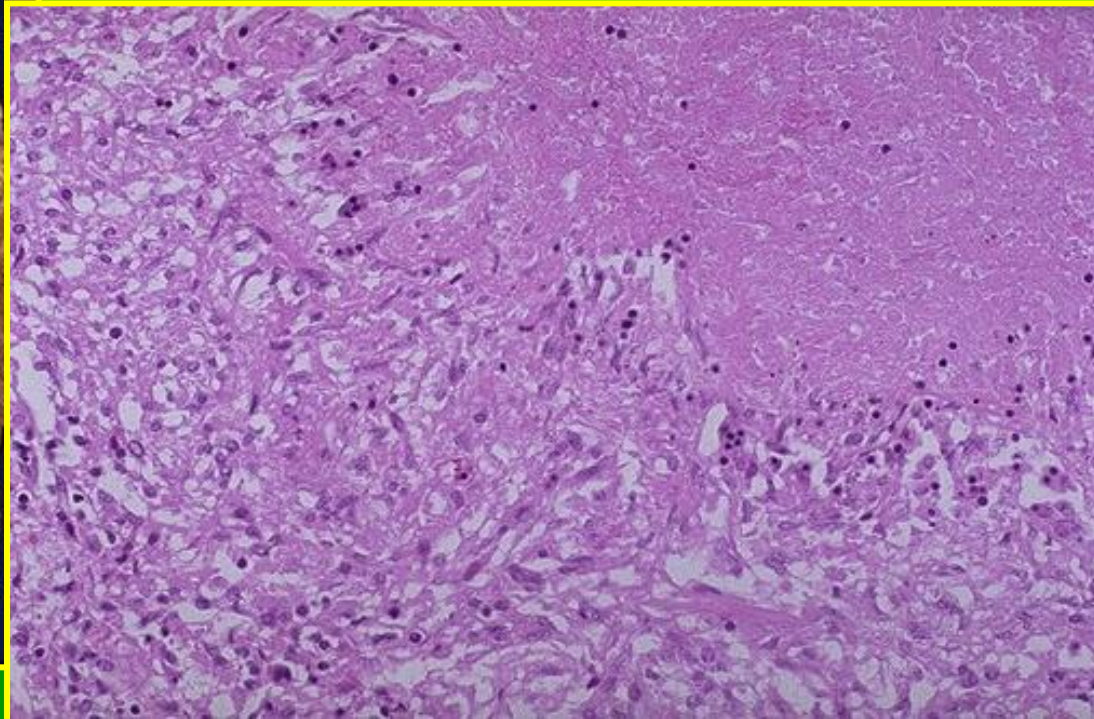
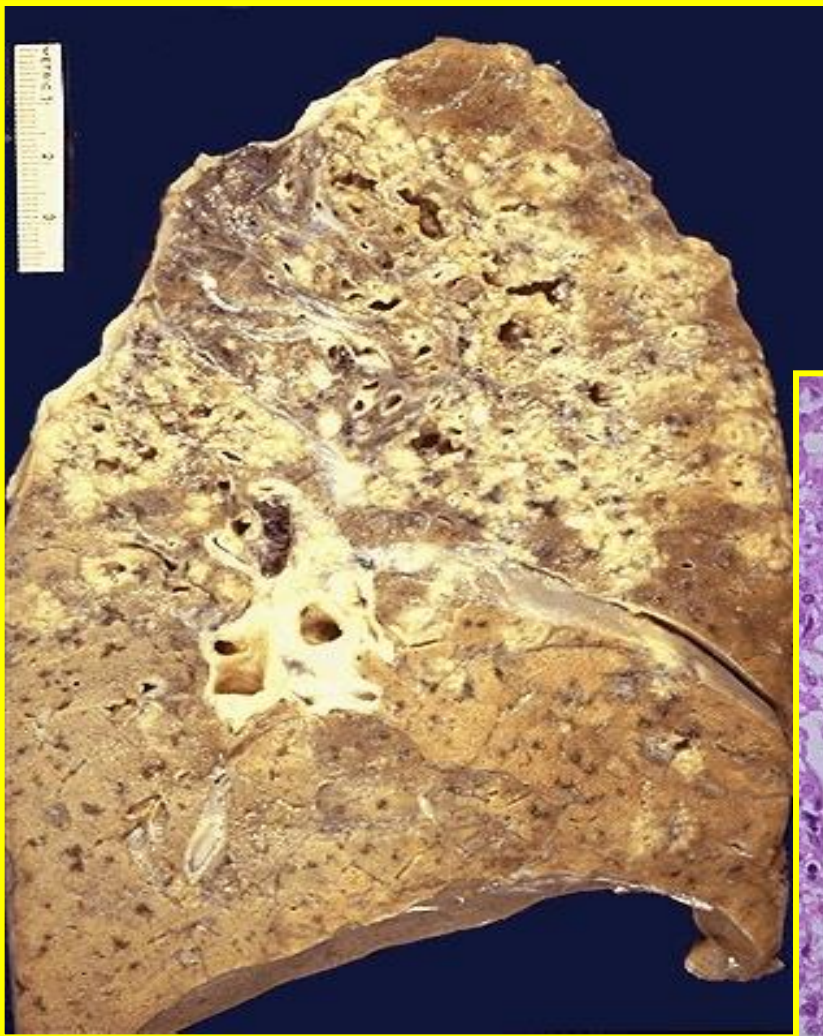
Miocardio (necrosi)

(normale)

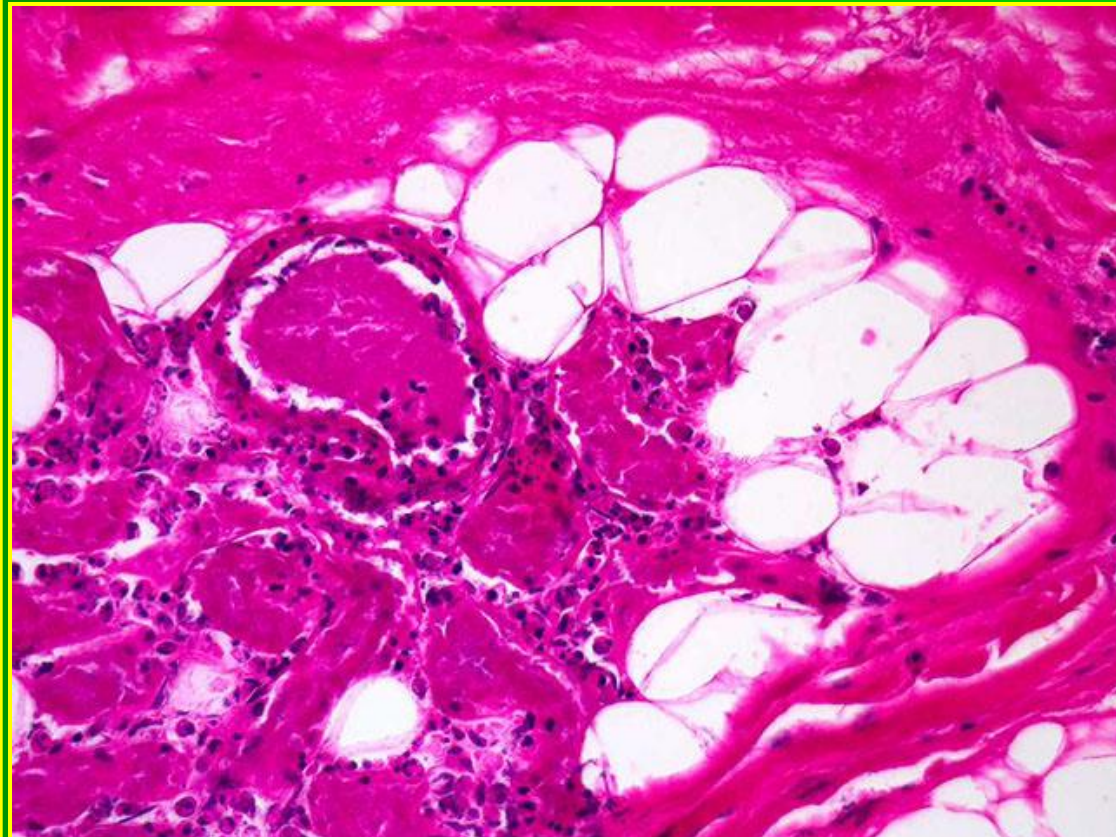
Necrosi colliquativa



Necrosi caseosa



Necrosi gangrenosa



Necrosi vs apoptosi

Necrosi

genesi
deplezione ATP
radicali liberi
danno di membrana

morfologia
rigonfiamento cellulare
“vescichette” membrana
rottura degli organuli
ombre cellulari residue
infiammazione

tempo
ore

Apoptosi

genesi
fisiologica
virale
immune

morfologia
contrazione cellulare
perdita di acqua
frammentazione cito-nucleare
formazione di corpi apoptotici

tempo
minuti

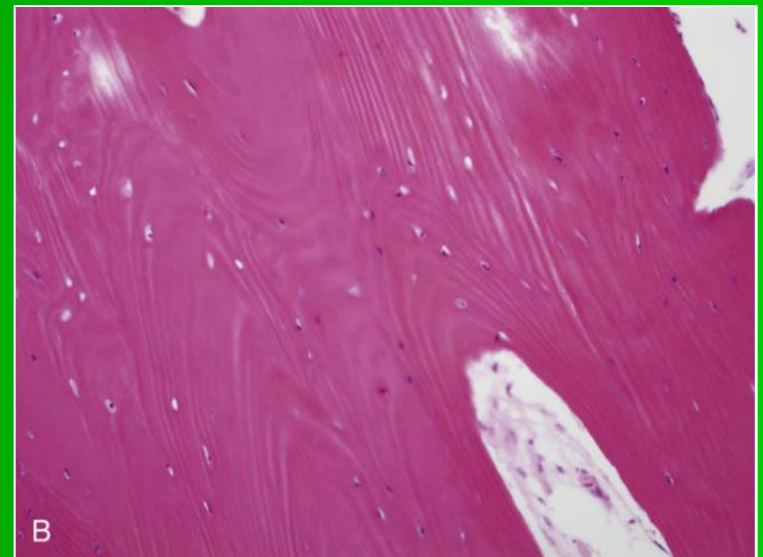
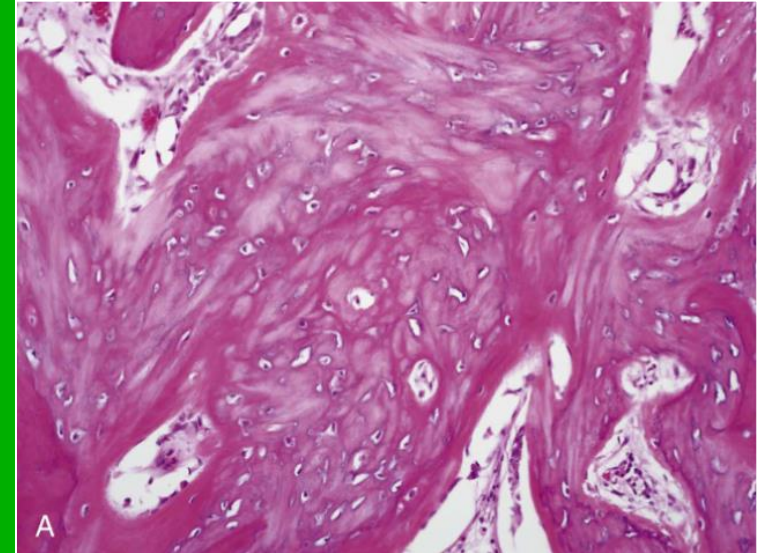
Struttura e funzioni del tessuto osseo

Funzioni:

- Supporto meccanico
- Trasmissione delle forze
- Protezione degli organi
- Omeostasi dei minerali
- Sito dell'emo-linfopoiesi

Struttura:

- Matrice ossea
 - 65% minerale (idrossiapatite)
 - 32% osteoide
 - Mineralizzazione della matrice in 12-15 gg.
- Osso «intrecciato»
- Osso lamellare (*circonferenziale, concentrico, interstiziale, trabecolare*)



Osteoblasti:

- Derivazione mesenchimale
- Sintesi e trasporto proteine matrice
- Iniziatori della mineralizzazione
- Recettori di superficie
 - PTH, Vit. D, leptine, estrogeni, citochine, proteine matrice

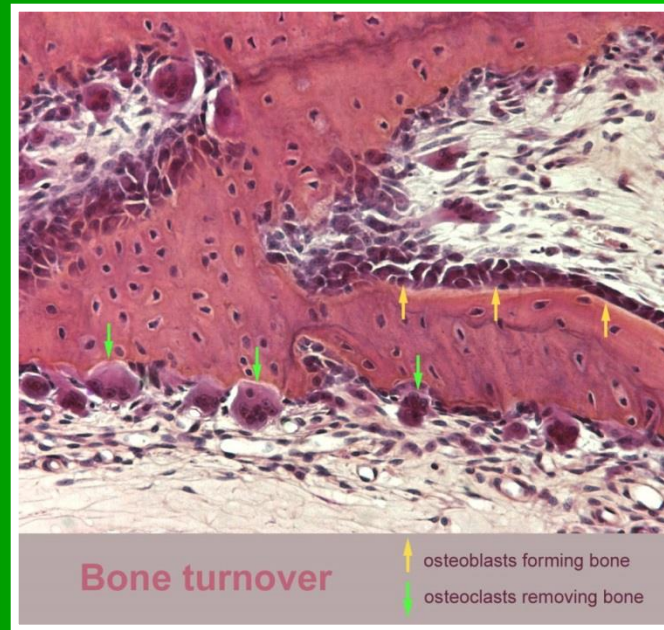
Osteociti:

- Popolazione più numerosa
- Collegamenti via giunzioni strette
- Controllo omeostasi minerali
- Trasduzioni forze meccaniche (cAMP)

Osteoclasti:

- Derivazione da precursori granulomonocitari
- Sensibilità alle citochine (IL-1, 3, 6, 11, TNF, GM/M-CSF)
- Riassorbimento osseo

Omeostasi e rimodellamento osseo



Cellula
mesenchimale
pluripotente

miogenina

Cell. muscolare

PPAR γ

Cell. adiposa

CBFA1

Osteoblasti

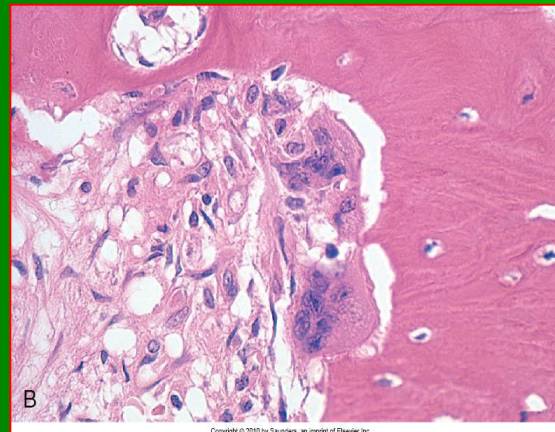
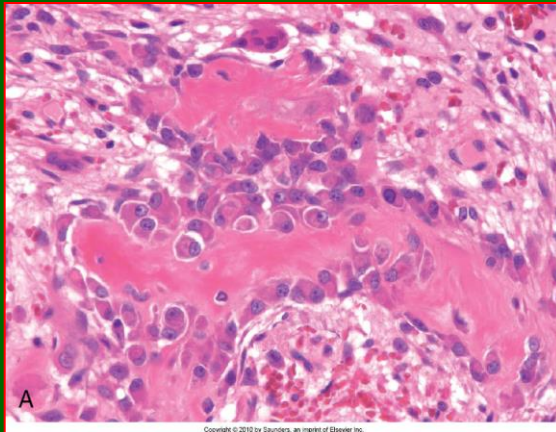
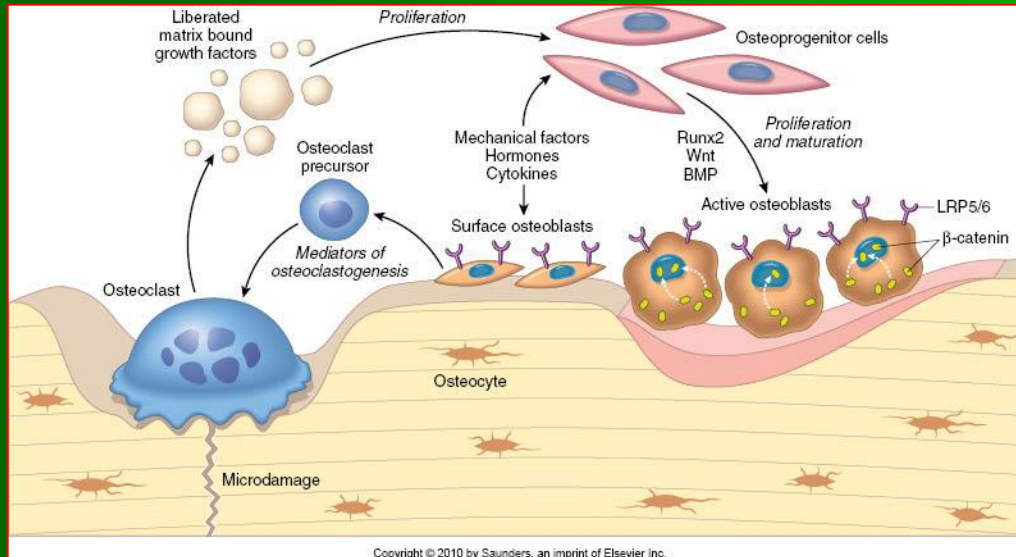
?

Condroblasti

?

Endoteli, fibrobl.

Omeostasi e rimodellamento osseo



Proteine della matrice ossea

Proteine di derivazione osteoblastica

Collagene di tipo I

Proteine dell'adesione cellulare

osteopontina, fibronectina, trombospondina

Proteine leganti il calcio

osteonectina, sialoproteina ossea

Proteine coinvolte nella mineralizzazione

osteocalcina

Enzimi

collagenasi, fosfatasi alcalina

Fattori di crescita

IGF-1, TGF- β , PDGF, FGF

Citochine

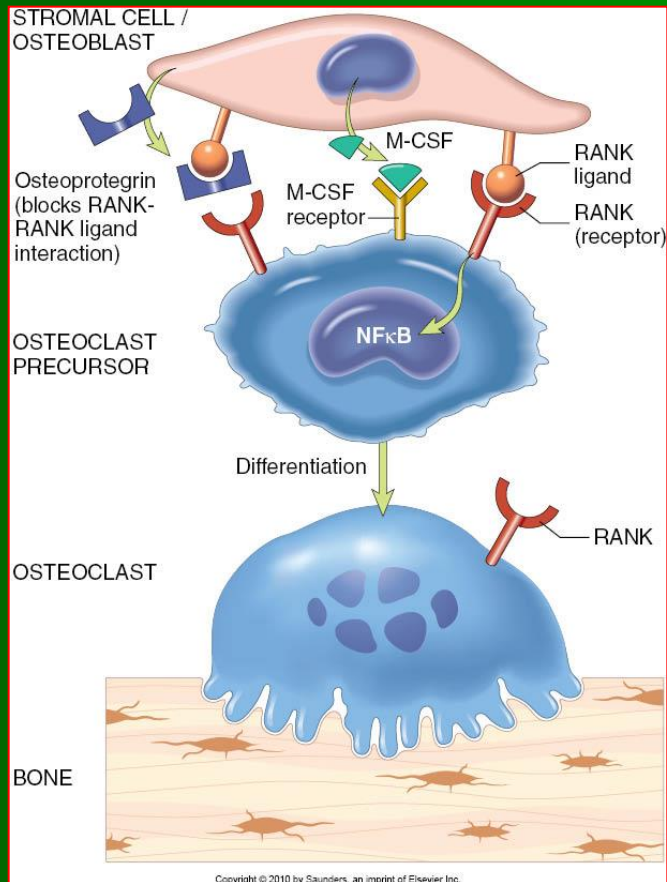
IL-1, IL-6, RANKL

Proteine concentrate dal siero

β 2 microglobulina

Albumina

Omeostasi e rimodellamento osseo



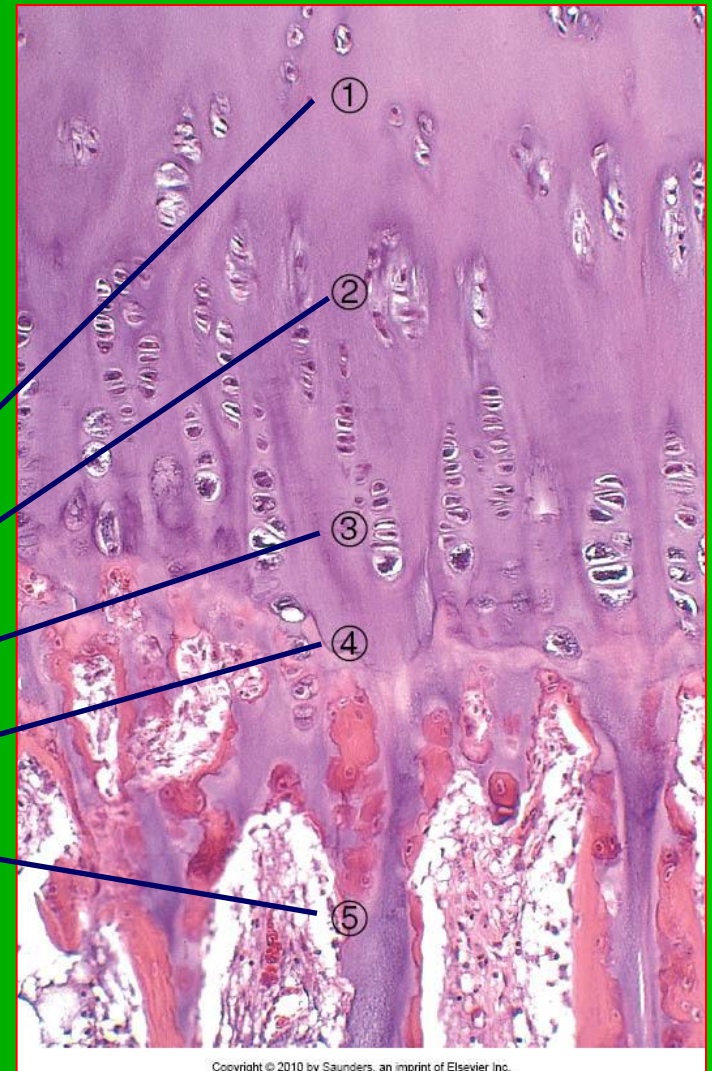
riserva

proliferazione

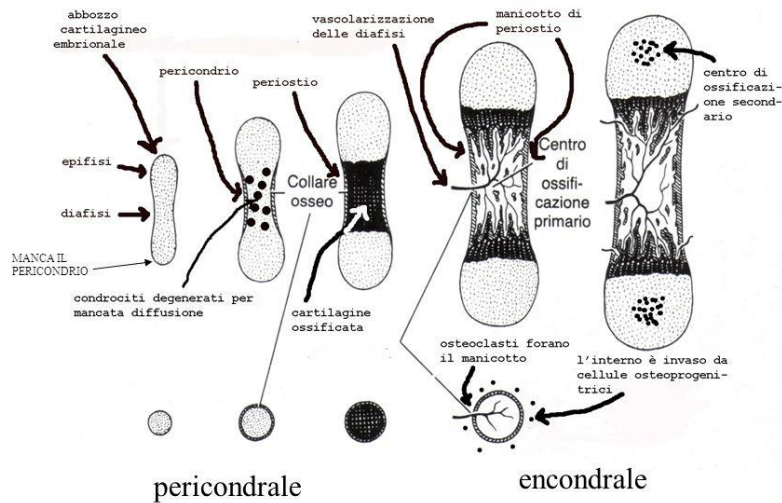
ipertrofia

mineralizzazione

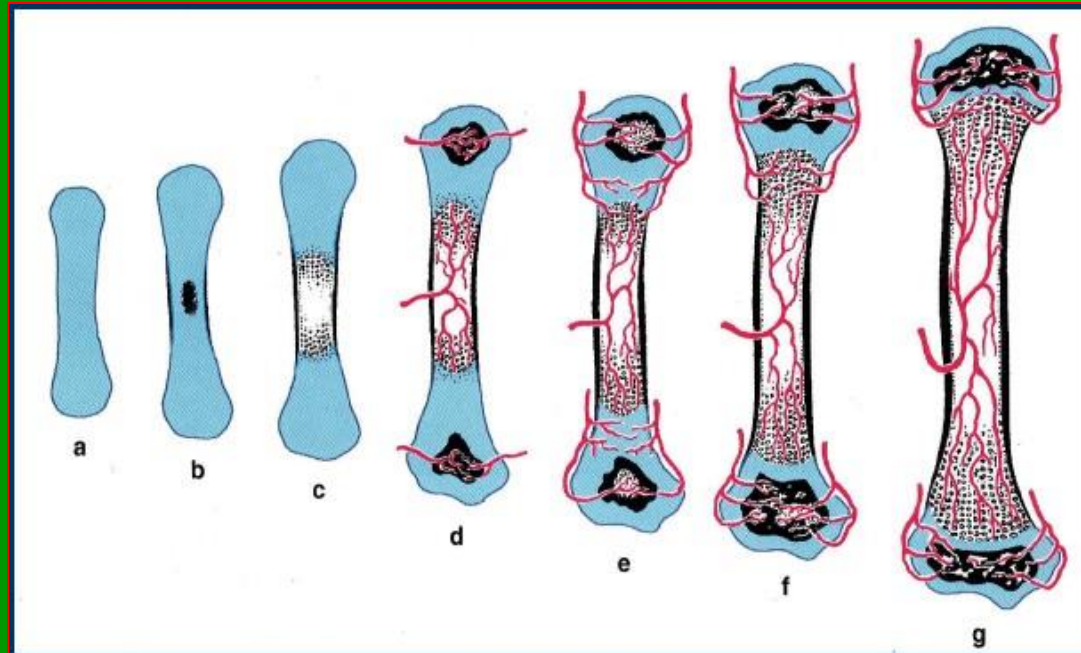
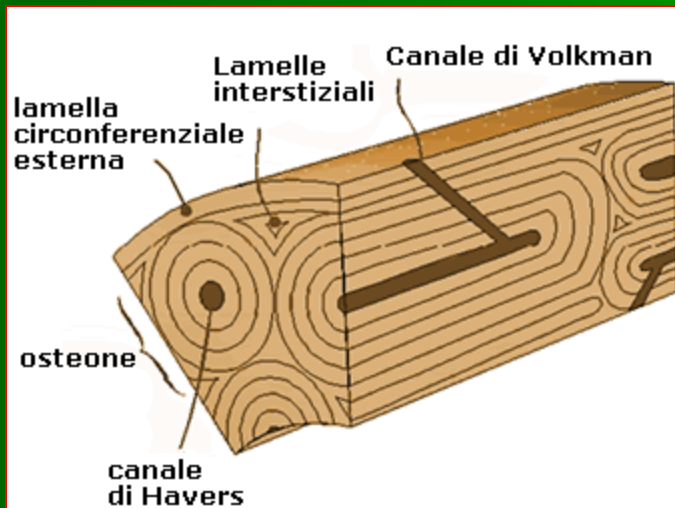
spongiosa



Centro di ossificazione primario



Ossificazione encondrale

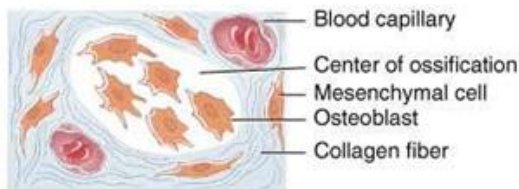


Ossificazione intramembranosa

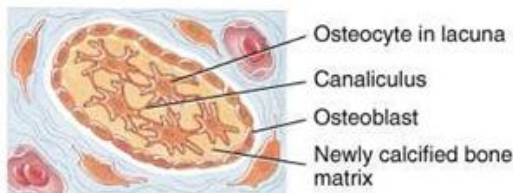
Intramembranous (between membranes)

Ossification occurs in flat bones

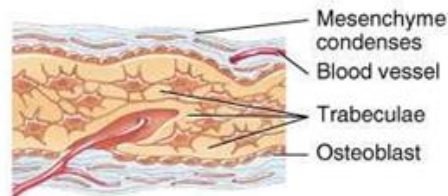
- Skull, mandible, clavicle.
- Fibrous membrane, Os. center, trabeculae



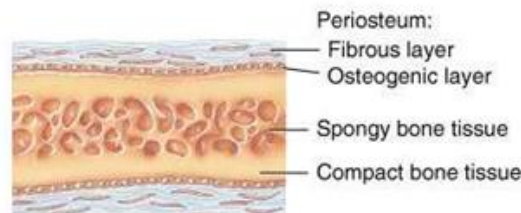
1 Development of center of ossification



2 Osteocytes deposit mineral salts (calcification)



3 Formation of trabeculae



4 Development of periosteum, spongy bone, and compact bone tissue

Patologia metabolica

Anomalie di sviluppo

Malattie causate da disfunzioni
osteoblastiche/osteoclastiche

M. Di Paget

Malattie associate a diminuzione
della massa ossea

Osteopenia
Osteoporosi

Malattie associate a difetti
strutturali delle proteine
extracellulari

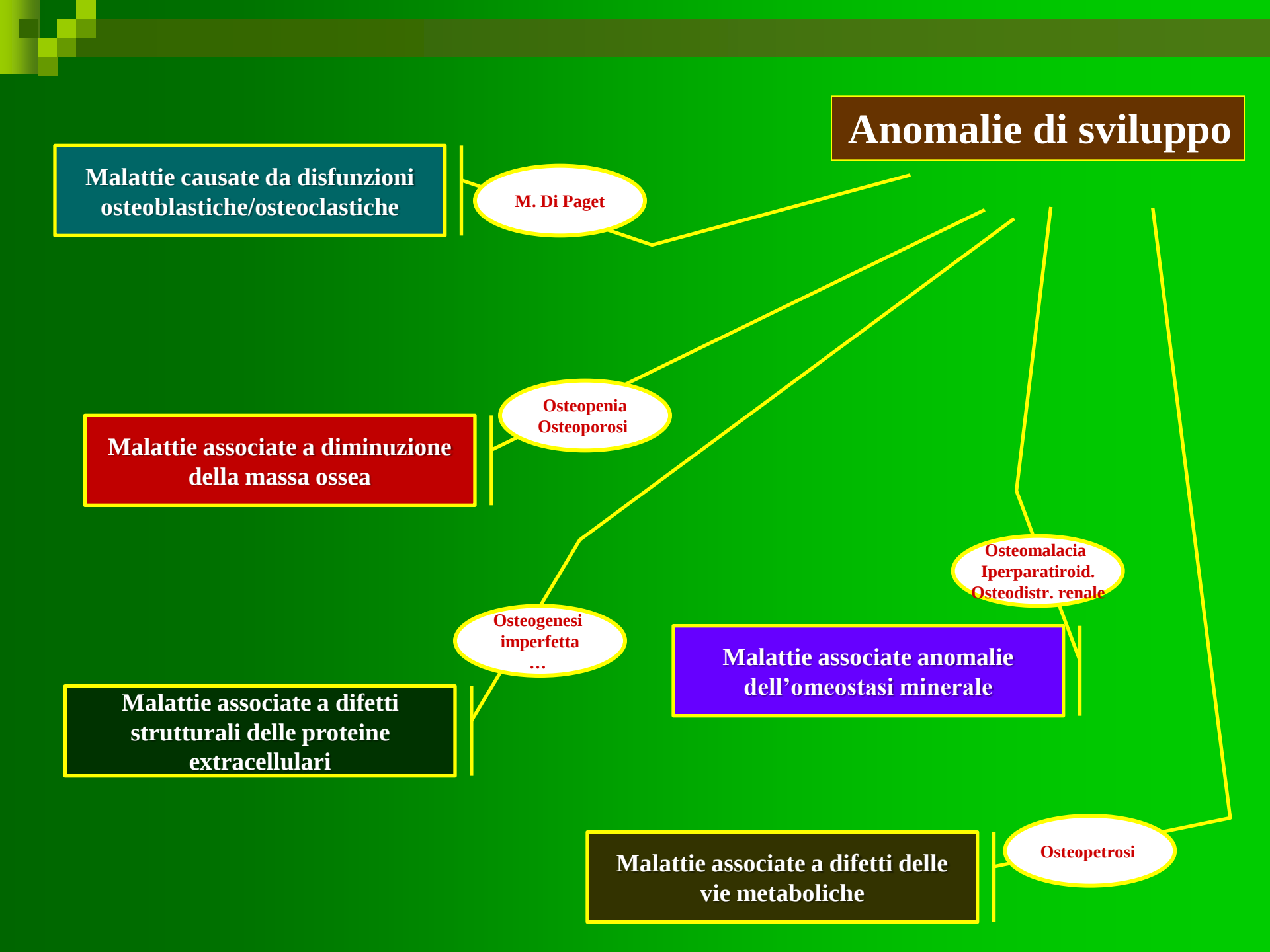
Osteogenesi
imperfetta
...

Malattie associate anomalie
dell'omeostasi minerale

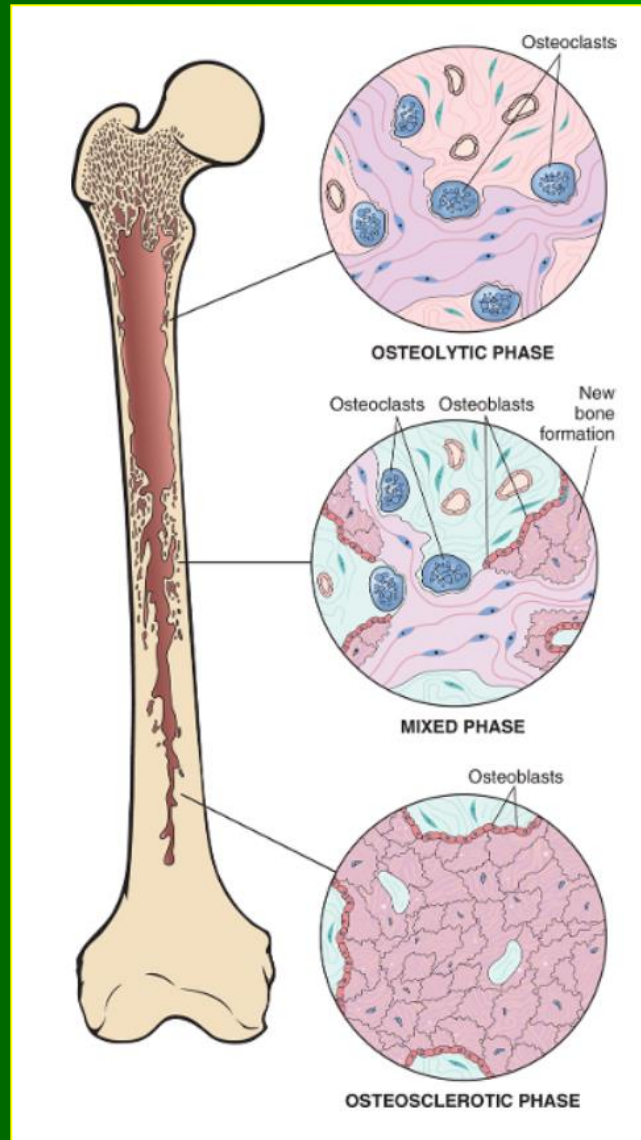
Osteomalacia
Iperparatiroid.
Osteodistr. renale

Malattie associate a difetti delle
vie metaboliche

Osteopetrosi



Malattia di Paget (osteite deformante)



Eziopatogenesi

- Eziologia incerta
- Familiarità (I grado 7:1)
- Mutazione gene SQSTM1 > att. osteoclasti
- Ruolo infiamm. cronica (paramyxovirus)
- Modulazione sens. vit. D e IL-6
- Iperattivazione o.blasti/o.clasti
- 3 fasi:
 - ✓ Fase osteolitica iniziale
 - ✓ Fase osteolitico-osteoblastica
 - ✓ Esito osteosclerotico

Malattia di Paget (osteite deformante)

Clinica

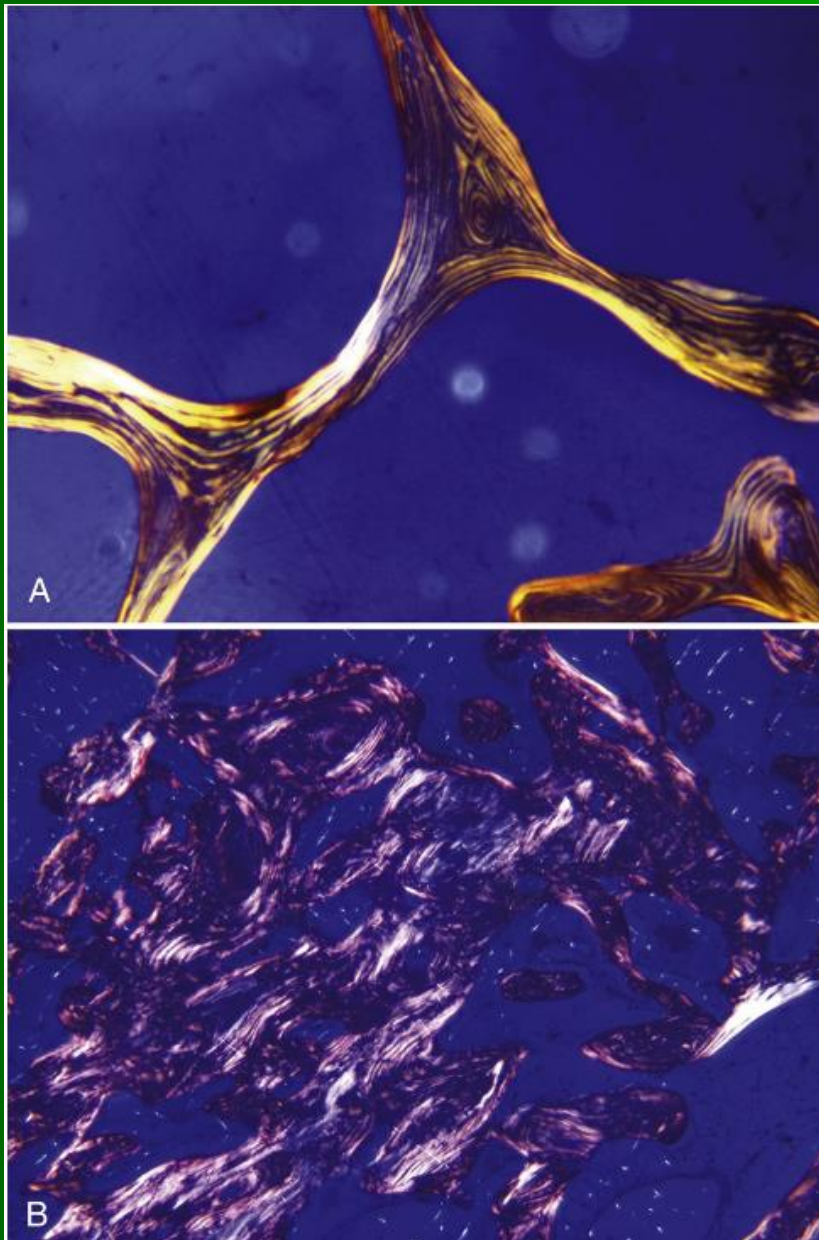
- Insorgenza in età medio-avanzata ($\cong 70$ aa.)
- Mono/poliosiotica con andamento progressivo
- Sedi: scheletro assiale (80%), vertebre, cranio, pelvi, tibia, femore
- Dolore, calore
- Indolenzimento
- Deformità ossee, curvature, osteoartriti
- Tendenza alle fratture
- Ipervascolarizzazione ossea, sovraccarico cardiaco
- Cefalea con aumento vol. cranio
- Elevata ALP, normale Ca P
- Possibile evoluzione
 - Tum a cell. giganti
 - Emopoiesi extraossea
 - Osteo/fibrosarcomi (3%)
- Prognosi discreta



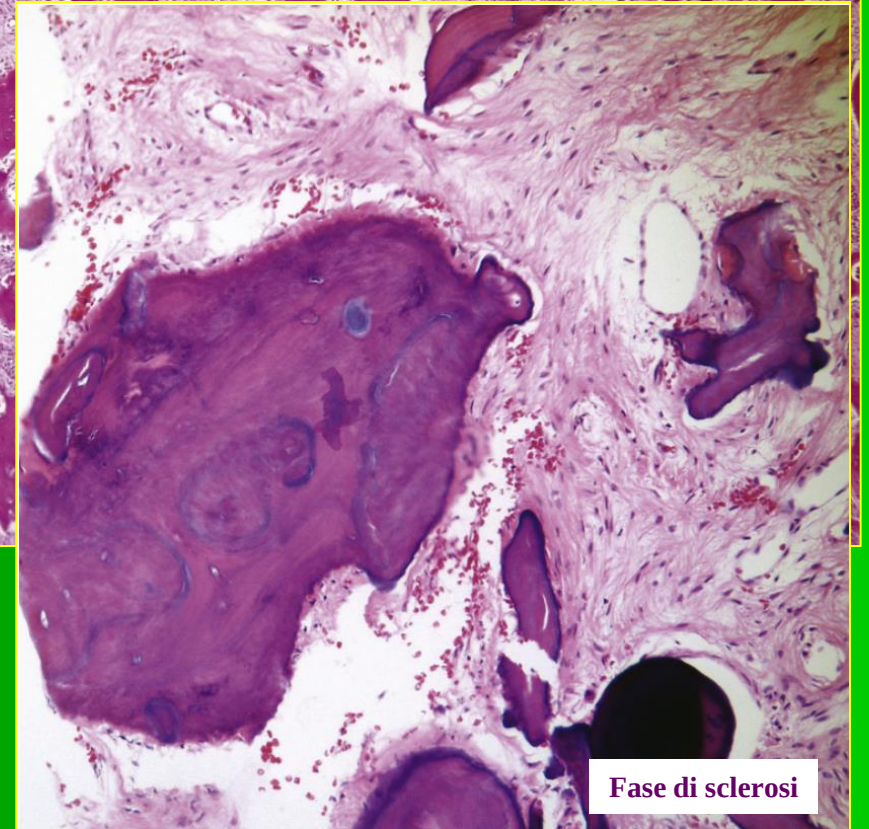
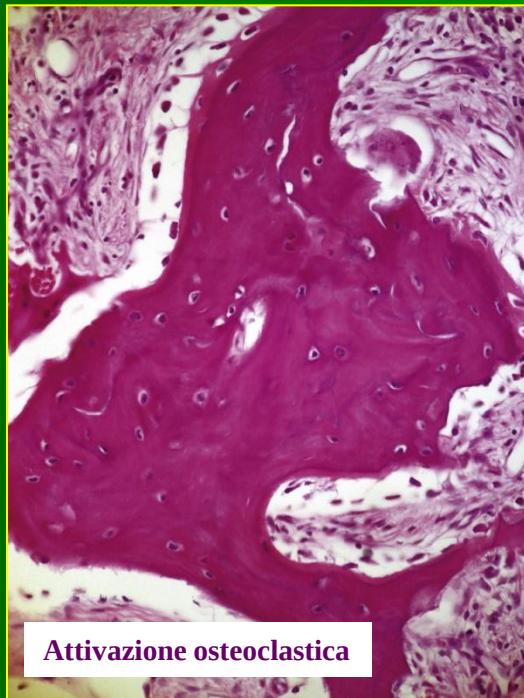
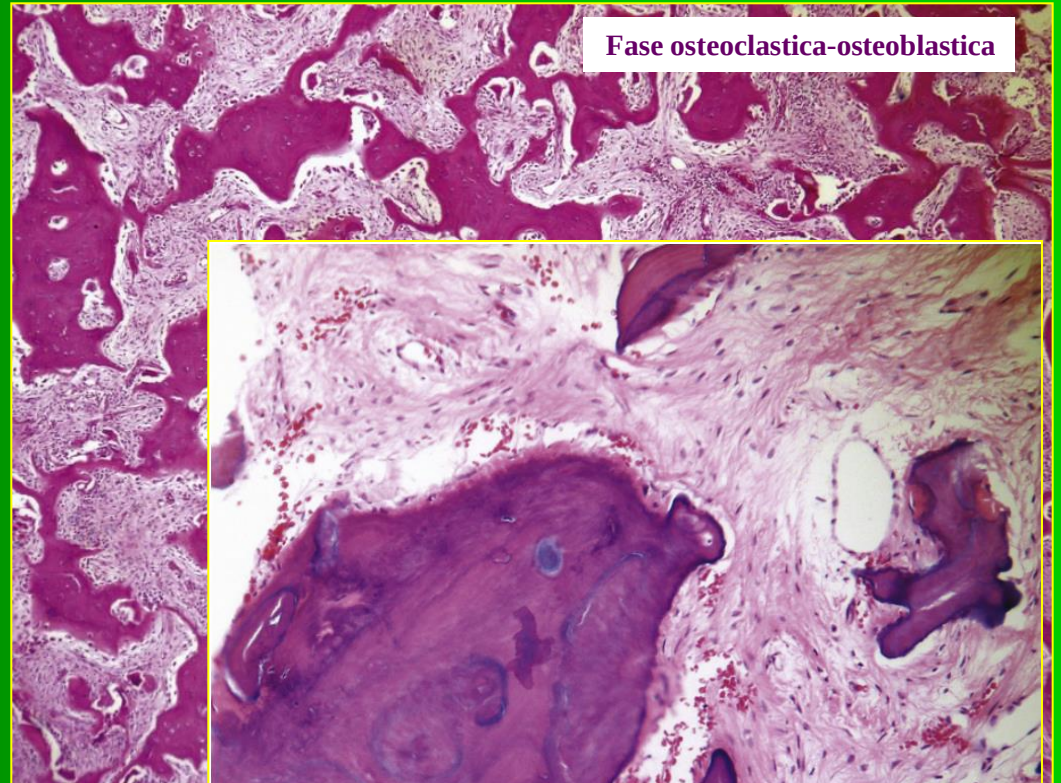
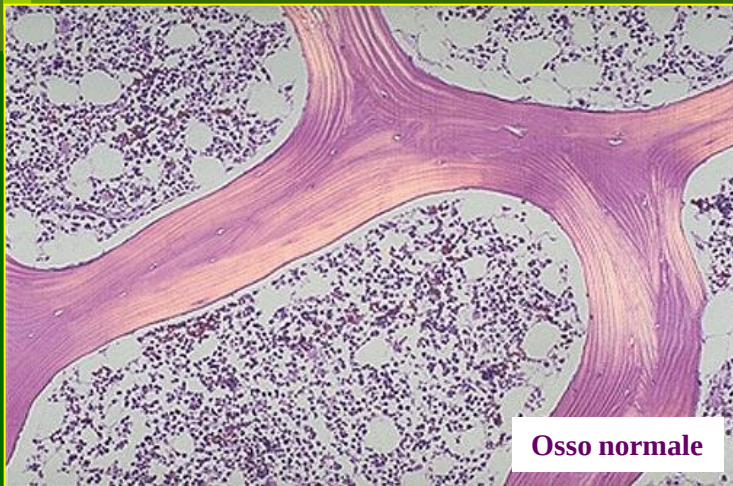
Malattia di Paget (osteite deformante)

Anatomia patologica

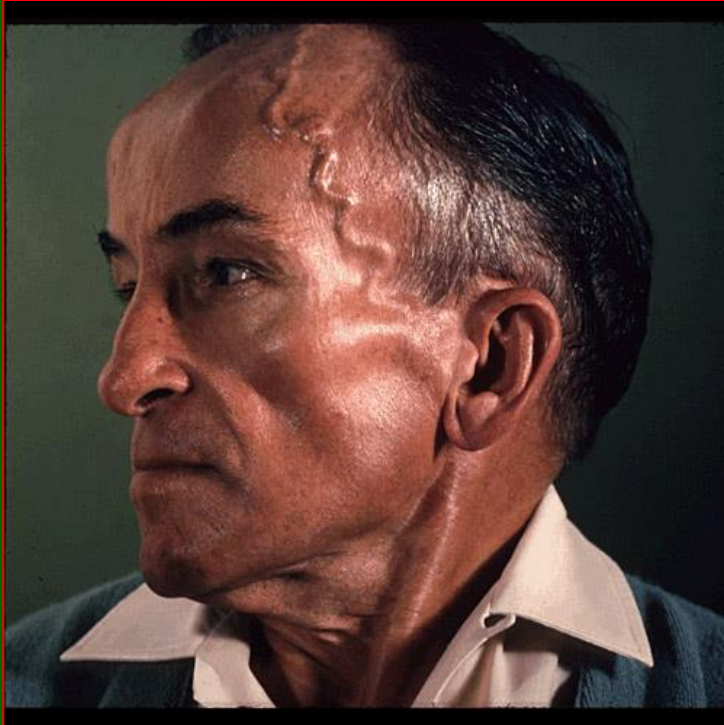
- Iperemia e distorsione strutturale dell'osso
- Pattern «ondulante» a mosaico
- Presenza di trabecole ossee sottili e spesse
- Ossificazione irregolare «ondulante»
- Disorg. della struttura lamellare dell'osso
- Midollo con connettivo lasso
 - Cell. progenitrici
 - Vascolarizzazione intensa



Malattia di Paget (*osteite deformante*)



Malattia di Paget (osteite deformante)



Decremento di densità ossea in ossa normalmente mineralizzate

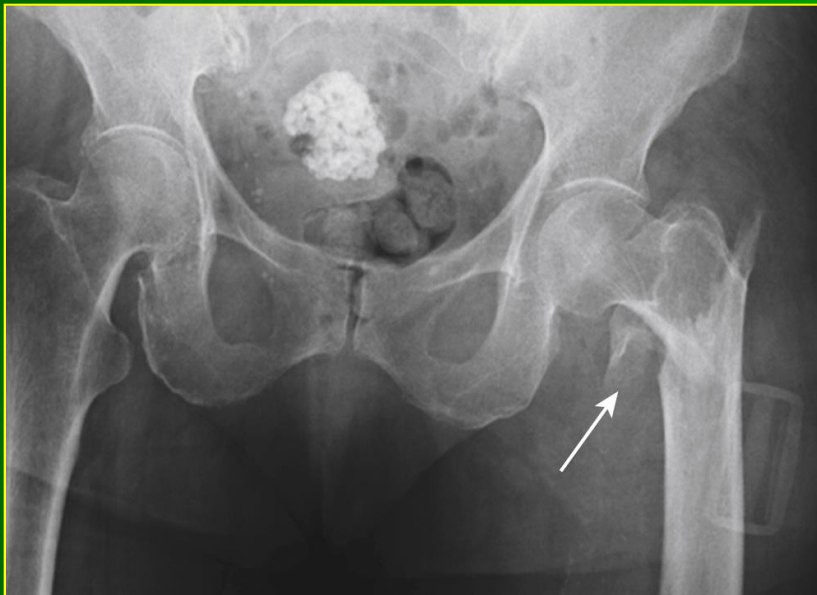
Osteopenia/osteoporosi

Clinica

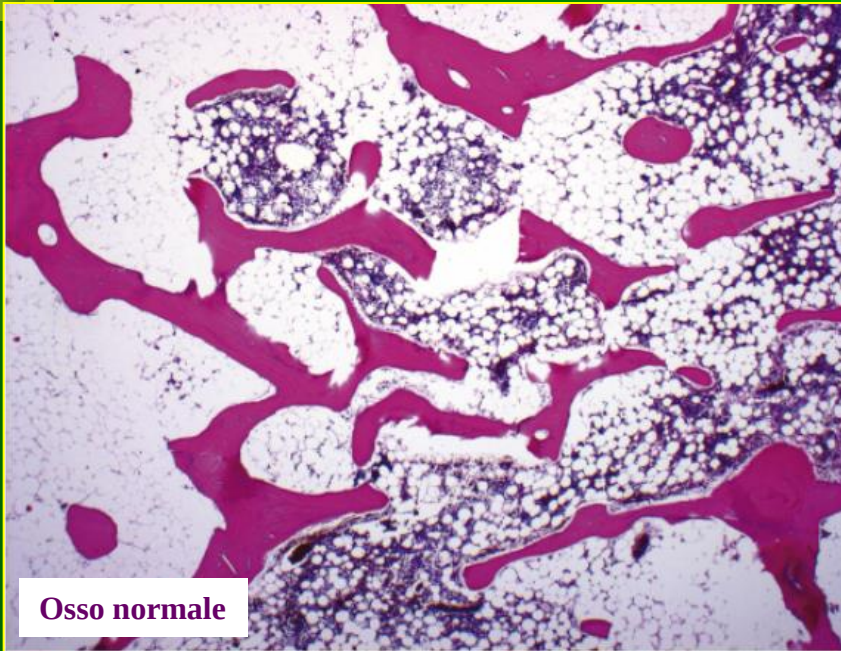
- Diagnosi (1.5-2,0/>2,5 SD sotto la media di massa ossea)
- Localizzazione regionale/diffusa
- Calo di statura, cifosi toracica, dolore assiale
- Suscettibilità alle fratture > deformità ossea
- Effetti più marcati a vertebre, pelvi e polsi
- Normali livelli di Ca, PTH, P e ALP

Eziopatogenesi

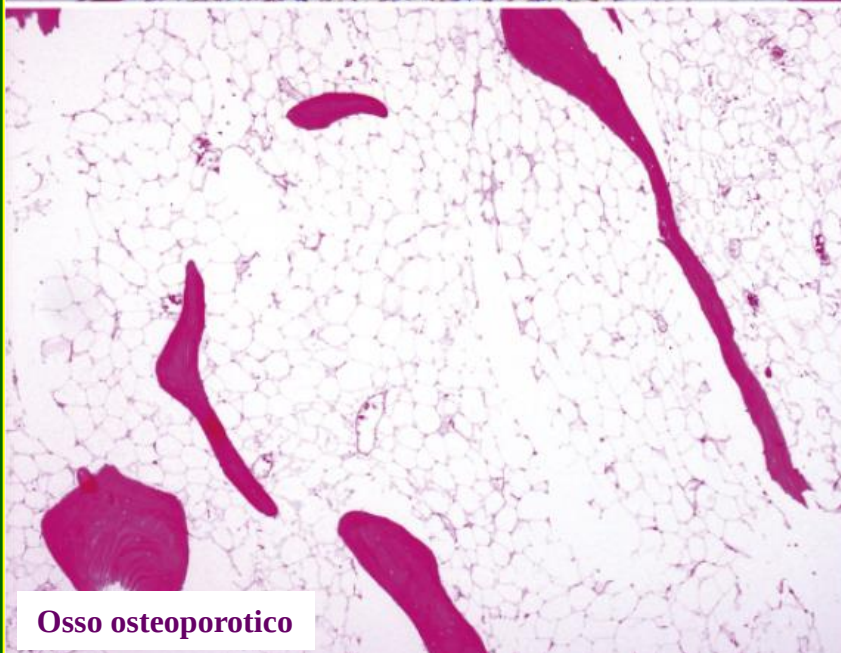
- Senescenza
- Ridotta attività fisica
- Fattori genetici
- Metabolismo calcio
- Fattori ormonali



Osteoporosi



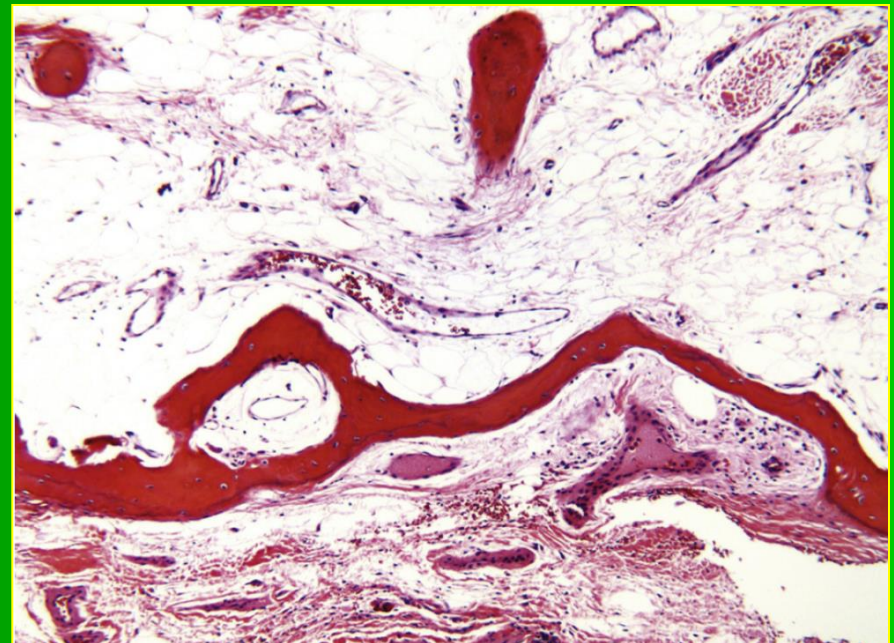
Osso normale



Osso osteoporotico

Anatomia patologica

- Perdita selettiva di sostanza trabecolare dell'osso
- Assottigliamento corticale con ampliamento del canali di Havers
- Normale rima osteoblastica
- Trabecole assottigliate, discontinue



Primary

Idiopathic
Postmenopausal
Senile

Secondary

Endocrine Disorders

Addison disease
Diabetes, type 1
Hyperparathyroidism
Hyperthyroidism
Hypothyroidism
Pituitary tumors
Neoplasia
Carcinomatosis
Multiple myeloma

Gastrointestinal

Hepatic insufficiency
Malabsorption
Malnutrition
Vitamin C, D deficiencies

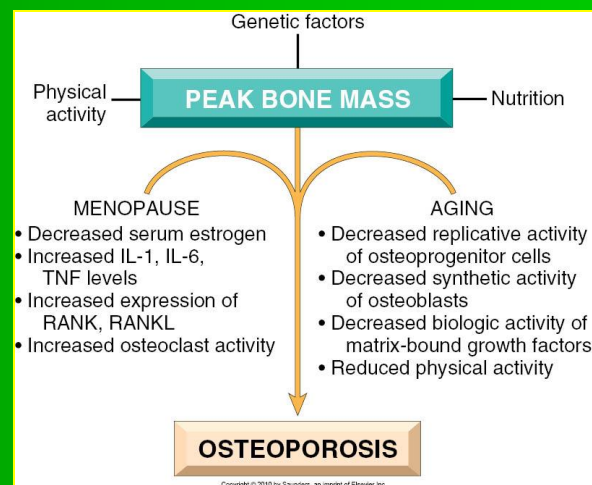
Drugs

Alcohol
Anticoagulants
Anticonvulsants
Chemotherapy
Corticosteroids

Miscellaneous

Anemia
Homocystinuria
Immobilization
Osteogenesis imperfecta
Pulmonary disease

Osteoporosi generalizzata



Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



MINISTERO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA,
DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA

**Individuazione dei criteri di
Accesso alla Densitometria Ossea**

"In riferimento a quanto previsto dall'allegato 2B
del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001
recante "Definizione dei livelli essenziali di assistenza".

I

Febbraio 2005

Osteoporosi generalizzata

INDICAZIONI REGIONALI

In riferimento ai provvedimenti regionali che hanno definito i criteri di accesso alla densitometria ossea, allo stato attuale 18 regioni (Valle D'Aosta, prov. Autonome di Trento, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Liguria, Emilia Romagna,

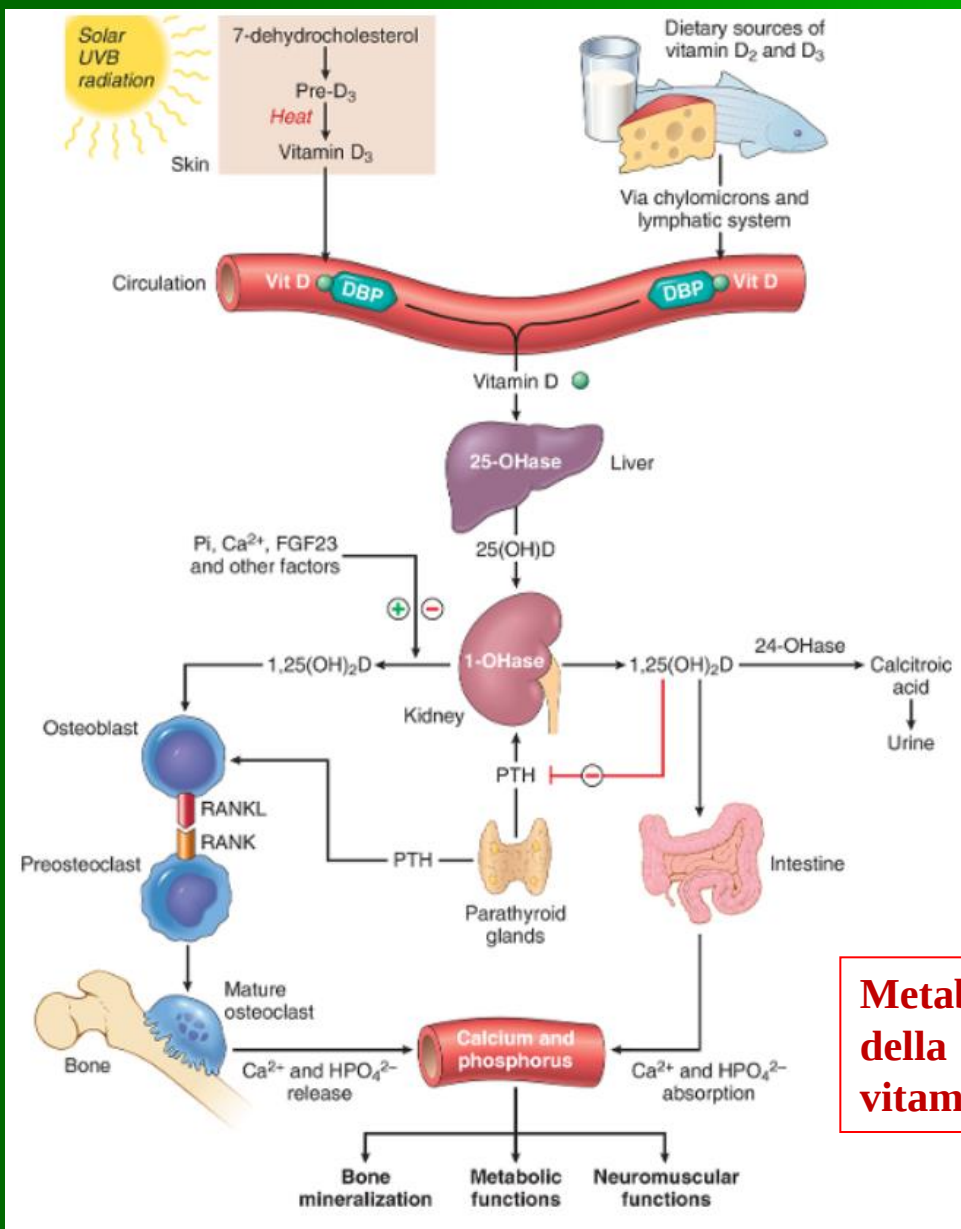
Toscana, Marche, Umbria, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna) hanno individuato le specifiche condizioni cliniche che consentono la fruizione della densitometria ossea a carico del SSN con o senza quota di partecipazione.

Dall'esame dei singoli atti regionali i criteri di accesso, condivisi dal maggior numero di regioni, sono:

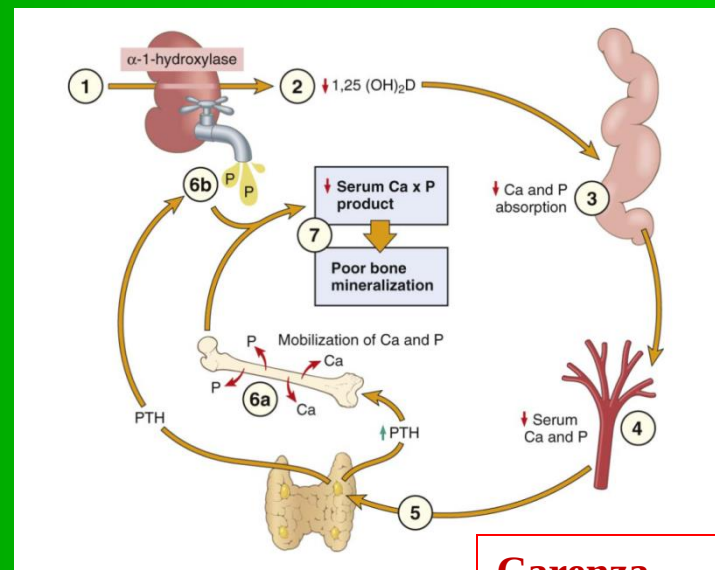
- precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
- riscontro radiologico di osteoporosi;
- donne in menopausa con anamnesi familiare di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni;
- donne in menopausa con indice di massa corporea inferiore a 19 kg/m²;
- donne in postmenopausa con presenza di uno solo dei seguenti fattori di rischio: inadeguato apporto di calcio, carenza di vitamina D, fumo > 20 sigarette/die, abuso alcolico > 60 g/die ;
- donne in menopausa precoce o chirurgica,
- donne e uomini in trattamento prolungato con alcuni farmaci;
- donne e uomini in presenza di condizioni patologiche a rischio di osteoporosi.

Criteri di inappropriatezza

- Screening generalizzato
- Sintomatologia algica diffusa
- Segni e sintomi attribuibili a:
 - artrosi
 - rachialgia
 - lombosciatalgia
- Assenza di fattori di rischio



Rachitismo/osteomalacia



Carenza di vitamina D

Metabolismo della vitamina D

Rachitismo

Eziopatogenesi

- Compromissione osteogenesi infantile
- Deficit di Ca, P o vit. D
- Anomali metaboliche gastrointestinali di Ca e P
- Raramente carenza di AP (X-linked)
- Rara sindrome autos. rec. con deficit di sintesi di 1,25(OH)-D o iporesponsività a vit. D (VDDR)

Clinica

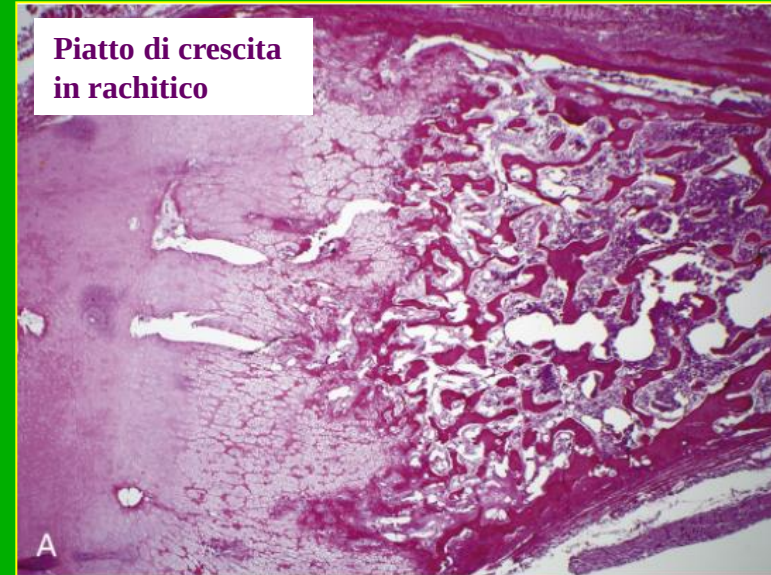
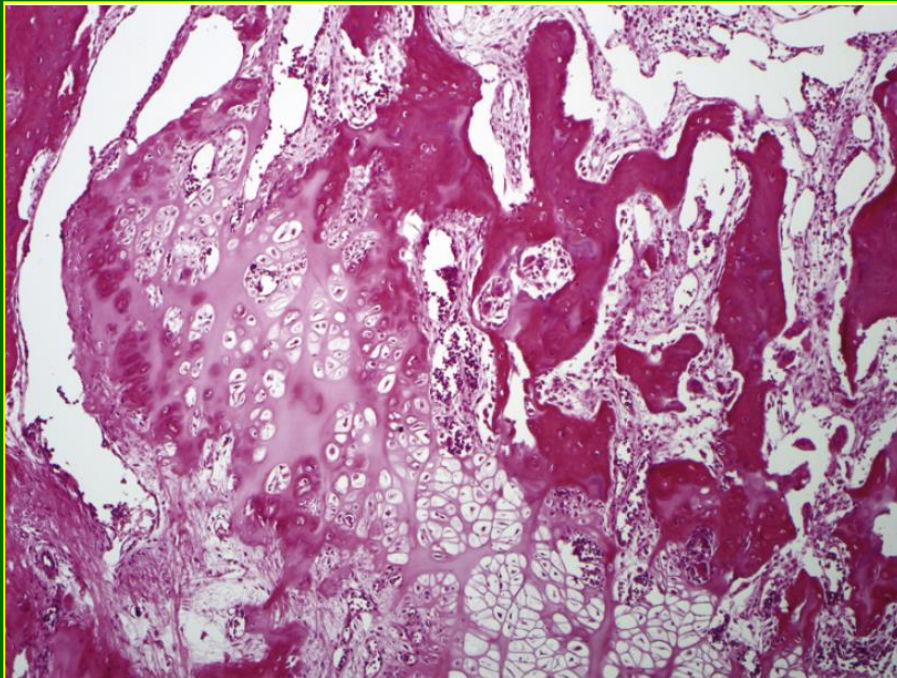
- M=F
- Ritardo/deficit crescita
- Dolori ossei, indolenzimento
- Fratture, deformazioni ossee
- Prima infanzia: tibie arcuate
- Seconda infanzia: ginocchio valgo
- Deformità marcate e alopecia in VDDR tipo II
- Decorso benigno con trattamento



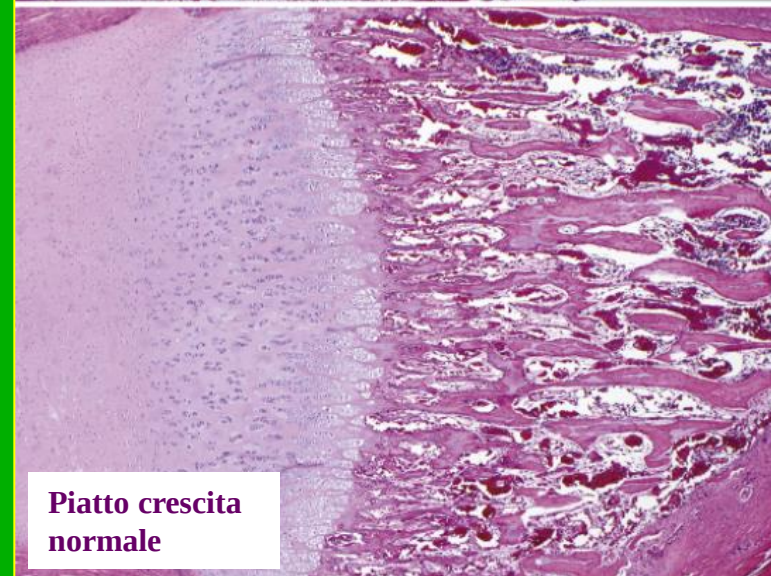
Rachitismo

Anatomia patologica

- Ampia rima osteoide (eccesso osteoide)
- Difetto di mineralizzazione della cartilagine di accrescimento
- Compromissione della calcificazione encondrale
- Persistenza della cartilagine di accrescimento con protrusione nel midollo



Piatto di crescita
in rachitico



Piatto crescita
normale

Difetto di mineralizzazione con accumulo di osteoide

Osteomalacia

Clinica

- Dolore, debolezza
- Rischio di fratture da microtraumi
- Ridotti livelli di vit. D con/senza ipocalcemia
- Ipofosfatemia con alta ALP

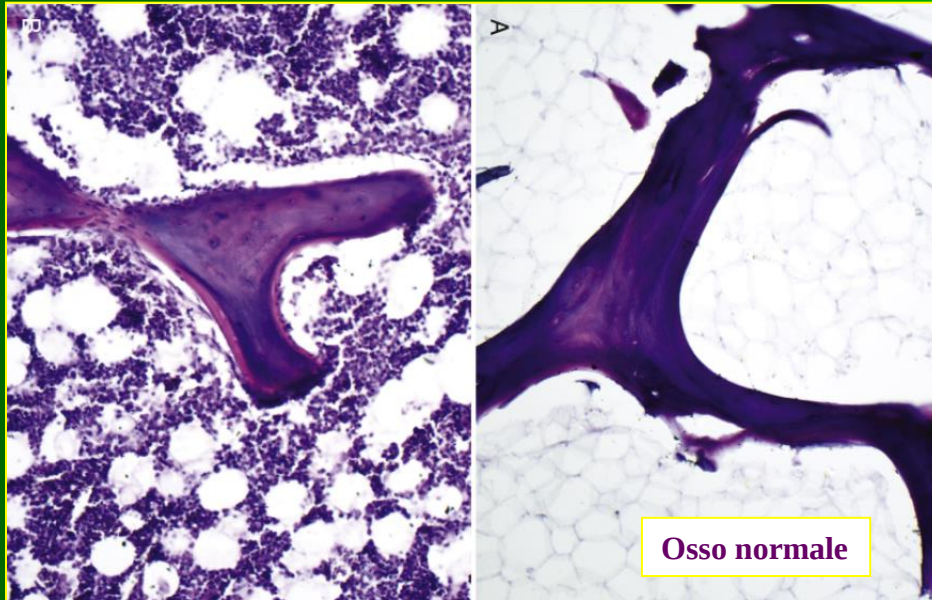
Eziopatogenesi

- Disordini metabolici di Ca, P e vit. D
- Tossicità da alluminio e ferro
- Associazione con tumori ossei e dei tessuti molli



Anatomia patologica

- Gravi difetti di calcificazione
- Aumento di sostanza osteoide non mineralizzata
- Aumento della rima, con presenza di più di 5 strati lamellari
- Lingue di tx cartilagineo non calcifico protrudenti nelle metafisi

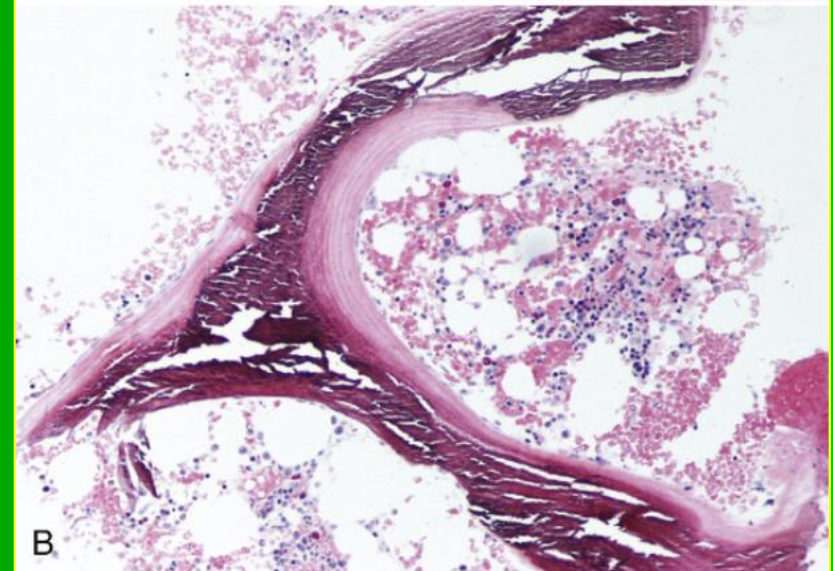


Osso normale

Osteomalacia



Osso osteomalacico

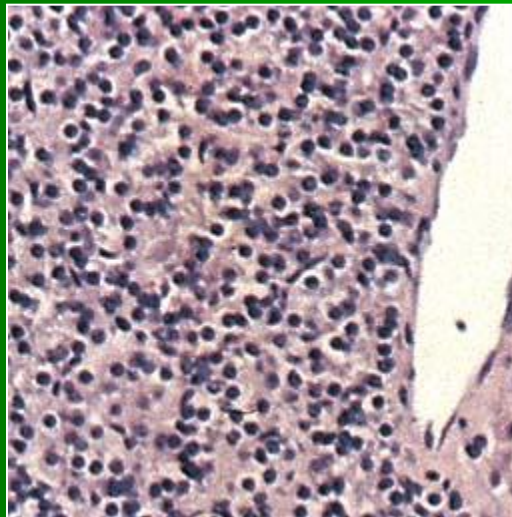


B

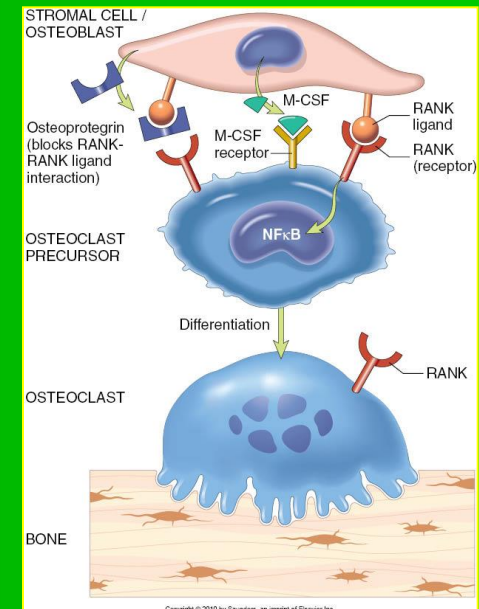
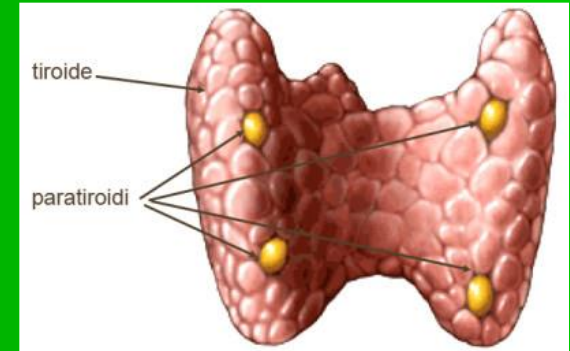
Funzioni

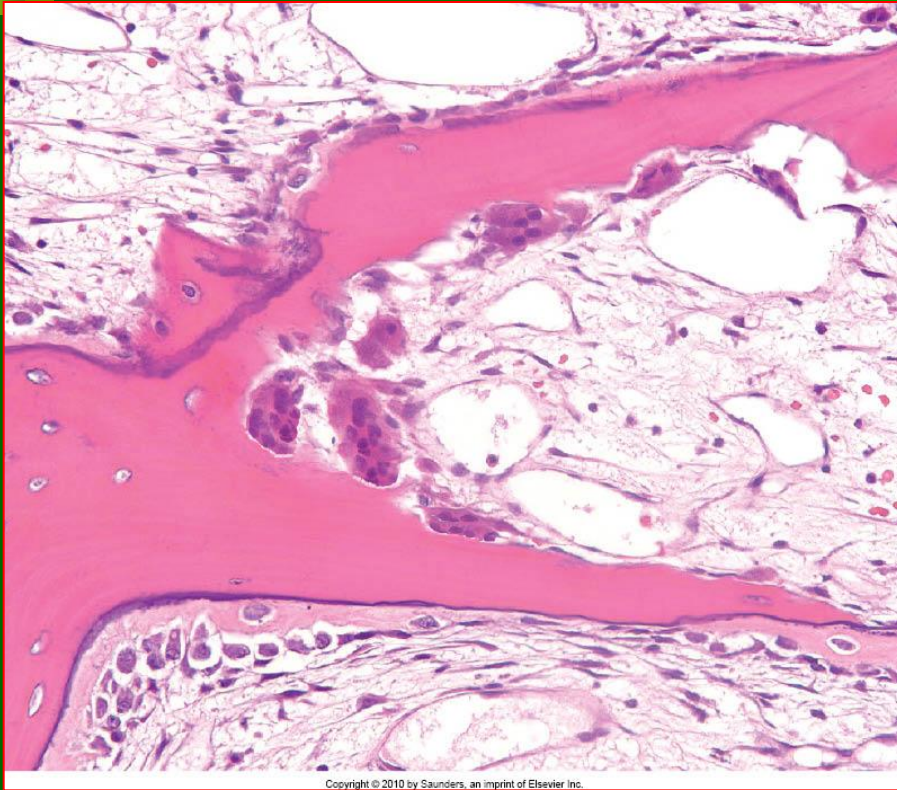
- Aumento del riassorbimento renale di Ca^{++}
- Aumento della conversione renale della Vit. D in $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}$
- Aumento dell'escrezione renale di fosfati
- Aumento dell'assorbimento di Ca^{++} nell'intestino
- Attivazione osteoclasti

Raised [PTH]	Decreased [PTH]
Hyperparathyroidism	Hypercalcemia of malignancy*
Primary (adenoma > hyperplasia)*	Vitamin D toxicity
Secondary†	Immobilization
Tertiary†	Thiazide diuretics
Familial hypocalciuric hypercalcemia	Granulomatous disease (sarcoidosis)



Paratormone





Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Iperparatiroidismo

Iperparatiroidismo primario
adenomi paratiroidei (85-95%)
iperplasia primaria (5-10%)
carcinomi paratiroidei

Iperparatiroidismo secondario
Da ipocalcemia cronica
insuff. renale, inadeguato apporto dietetico, steatorrea, carenza vit. D

Iperparatiroidismo terziario
Da autonomizzazione funzione paratiroidea

Epidemiologia

- Picco di incidenza in VI decade, F>>M
- Associazione con altri disordini endocrini (MEN I e IIa)
- Associazione con insuff. renale o malassorbimento (forme IIarie)

Iperparatiroidismo



Clinica

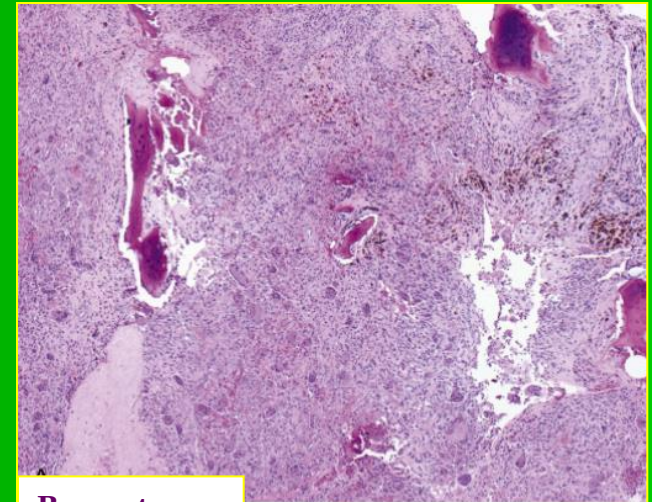
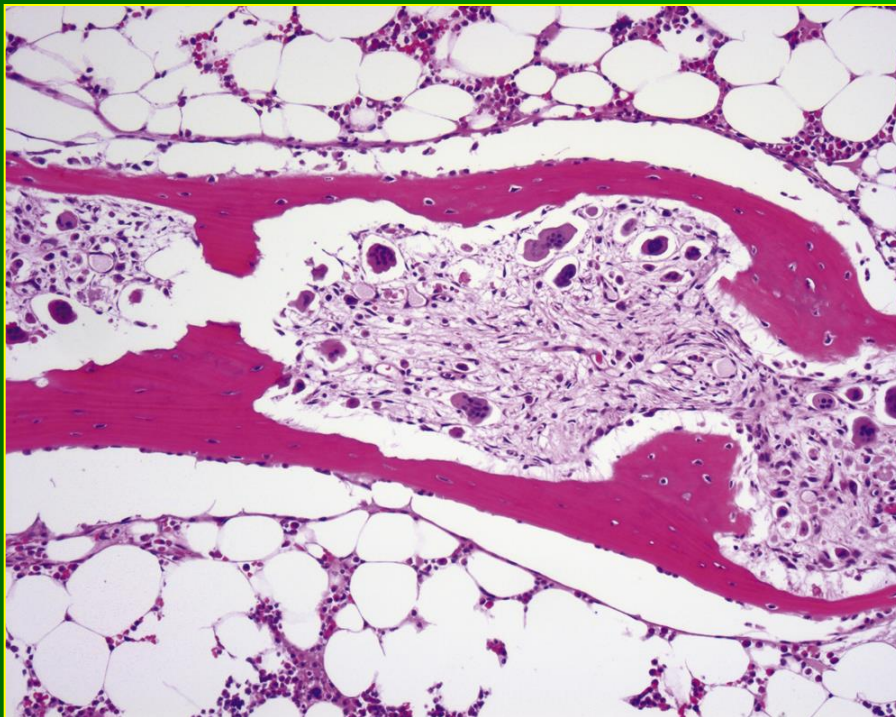
- Marcata ipercalcemia/ipofosfatemia
- Dolori ossei e fratture patologiche
- Possibile evoluzione in osteite fibrosa cistica
- Nefrolitiasi, poliuria, polidipsia
- Costipazione, nausea, ulcere peptiche, pancreatiti, colelitiasi
- Debolezza, affaticamento, letargia, depressione, epilessia

Buona prognosi e remissioni lesioni ossee nelle forme Iarie dopo paratiroidectomia

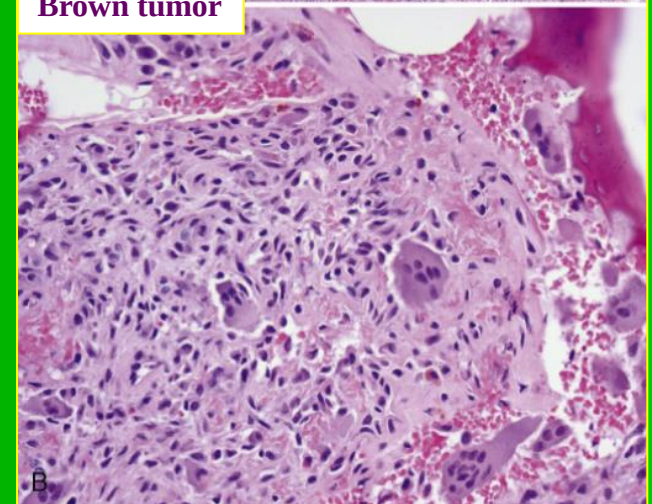
Iperparatiroidismo

Anatomia patologica

- Aumento osteoclasti intratrabecolari
- «Brown tumors»: lesioni vascolari emosideriniche
- Osteoporosi
- Fibrosi e osteosclerosi (forme IIarie)



Brown tumor

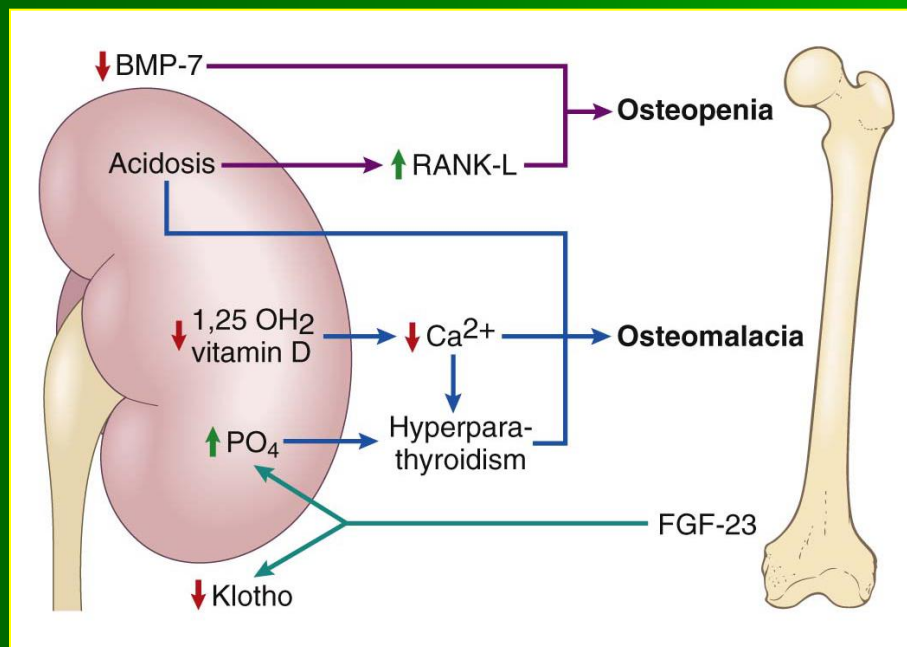


Implicazioni scheletriche in corso di insufficienza renale

Osteodistrofia renale

Eziopatogenesi

- Disfunzione tubulare
- Insufficienza renale cronica
- Inibizione delle vie metaboliche (vit. D, BMP-7, FGF-23)



Clinica

- Osteodistrofia da alto turn-over
- Aplasia ossea (bassa attività blastica/clastica)
- Forme miste

Correlazioni anatomo-cliniche

- Osteopenia, osteoporosi
- Osteomalacia
- Iperparatiroidismo secondario
- Ritardo della crescita



Key Concepts

Acquired Disorders of Bone and Cartilage

- **Osteopenia** and **osteoporosis** represent histologically normal bone that is decreased in quantity, but osteoporosis is sufficiently severe to significantly increase risk of fracture. The disease is very common with marked morbidity and mortality from fractures. Multiple factors including peak bone mass, age, activity, genetics, nutrition and hormonal influences contribute to its pathogenesis.
- **Paget disease** is a disorder of locally increased but disordered bone. Typically asymptomatic, it is usually discovered incidentally. A mosaic pattern of mineralization is the histologic hallmark at the late stage of the disease. Genetic and possibly viral infectious etiologies have been proposed.
- **Osteomalacia** is characterized by bone that is insufficiently mineralized. In the developing skeleton, the manifestations are characterized by a condition known as rickets.
- **Hyperparathyroidism** arises from either autonomous or compensatory hypersecretion of PTH and can lead to **osteoporosis**, **brown tumors**, and **osteitis fibrosa cystica**. However, in developed countries, where early diagnosis is the norm, these manifestations are rarely seen.
- **Renal osteodystrophy** represents the constellation of bone abnormalities (osteopenia, osteomalacia, hyperparathyroidism, and growth retardation) from chronic renal failure. The mechanisms are complex but stem from decreased tubular, glomerular, and hormonal functions of the kidney.



Continúa...