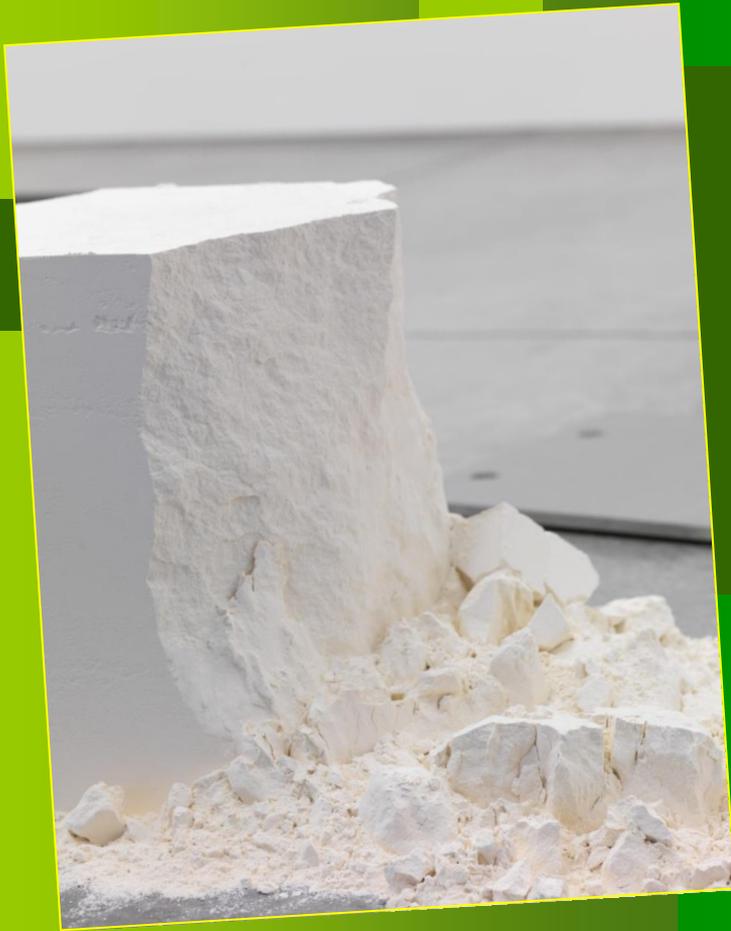


Università degli Studi di Ferrara
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2015-2016



Corso di Anatomia Patologica

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

**Ossa, articolazioni,
apparato neuromuscolare II**

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

Determinanti

Homeobox genes

- Geni (sequenze 180 paia basi) che guidano lo sviluppo delle strutture corporee
- 235 geni funzionali e 65 pseudogeni nell'uomo
- Codificanti blocchi di 60 proteine (homeodomain):
 - Fattori di trascrizione
 - Legami con geni regolatori specifici
- Mutazioni >> dismorfismi
- Patologie collegate

Citochine (modificazioni)

Recettori citochine (modificazioni)



Disordini di sviluppo di ossa e cartilagini *localizzati - disostosi*

Eziopatogenesi

- Talora genetica
- Stadi precoci dell'ossificazione
- Disfunzione migrazione mesenchimale
- Disfunzione condensazione mesenchimale
- Interessamento di ossa e cartilagine
- Anomalie di sviluppo localizzate



Disordini di sviluppo di ossa e cartilagini *localizzati - disostosi*

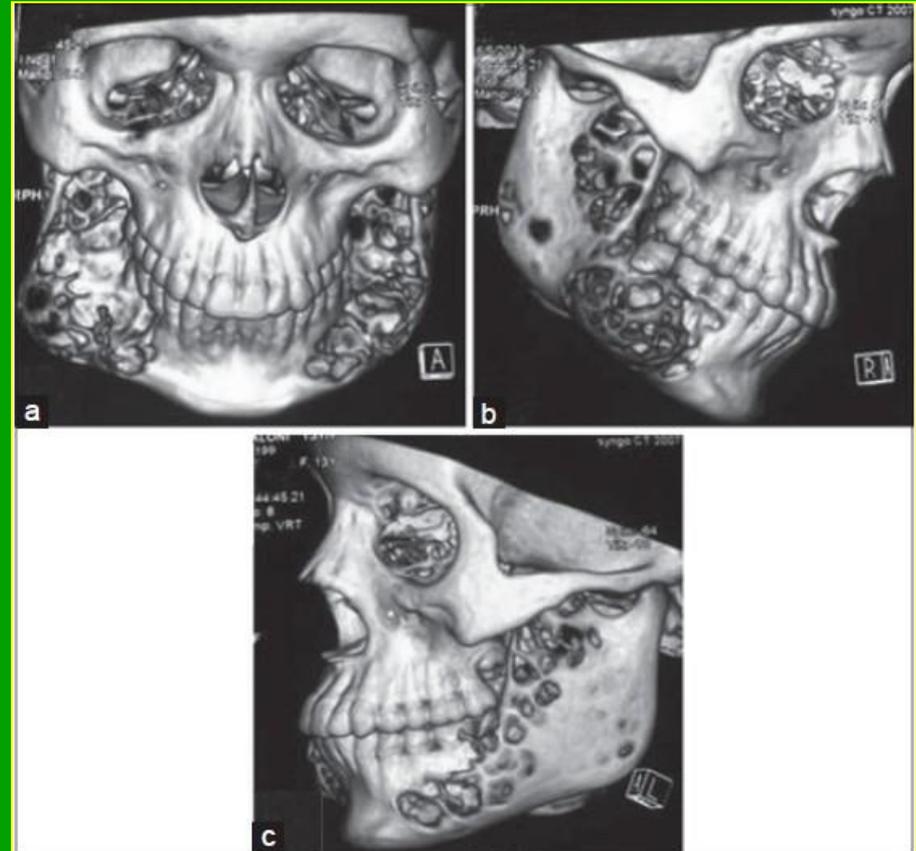


craniosinostosi

Disordini di sviluppo di ossa e cartilagini *generalizzati - displasie*

Eziopatogenesi

- Talora genetica
- Stadi precoci dell'ossificazione
- Disfunzione migrazione mesenchimale
- Disfunzione condensazione mesenchimale
- Interessamento di ossa e cartilagini
- Anomalie di sviluppo globali



Anomalie di sviluppo da difetti genetici

Disorder	Gene Symbol	Affected Molecule	Clinical Phenotype
Defects in transcription factors producing abnormalities in mesenchymal condensation and related cell differentiation			
Brachydactyly types D and E	<i>HOXD13</i>	Transcription factor	Short, broad terminal phalanges of first digits
Camptomelic dysplasia	<i>SOX9</i>	Transcription factor	Sex reversal, abnormal skeletal development
Cleidocranial dysplasia	<i>RUNX2</i>	Transcription factor	Abnormal clavicles, Wormian bones, supernumerary teeth
Holt-Oram syndrome	<i>TBX5</i>	Transcription factor	Congenital abnormalities, forelimb anomalies
Nail-patella syndrome	<i>LMX1B</i>	Transcription factor	Hypoplastic nails, hypoplastic or aplastic patellas, dislocated radial head, progressive nephropathy
Waardenburg syndrome types 1 and 3	<i>PAX3</i>	Transcription factor	Hearing loss, abnormal pigmentation, craniofacial abnormalities

Difetti di trascrizione

Defects in hormones and signal transduction proteins producing abnormal proliferation or maturation of osteoblasts, osteoclasts or chondrocytes			
Achondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Short stature, rhizomelic shortening of limbs, frontal bossing, midface deficiency
Hypochondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Disproportionately short stature, micromelia, relative macrocephaly
Osteopetrosis, autosomal dominant	<i>LRP5</i>	Receptor	Increased bone density, hearing loss, skeletal fragility
Osteopetrosis, infantile form	<i>RANKL</i>	Receptor ligand	Increased bone density
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	<i>LRP5</i>	Receptor	Congenital or infant-onset loss of vision, skeletal fragility
Thanatophoric dysplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Severe limb shortening and bowing, frontal bossing, depressed nasal bridge

Difetti ormonali e di trasduzione

Defects in extracellular structural proteins			
Achondrogenesis type 2	<i>COL2A1</i>	Type II collagen	Short trunk
Metaphyseal dysplasia, Schmid type	<i>COL10A1</i>	Type X collagen	Mildly short stature
Osteogenesis imperfecta types 1-4	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Type I collagen	Bone fragility
Defects in metabolic enzymes and transporters			
Osteopetrosis with renal tubular acidosis	<i>CA2</i>	Carbonic anhydrase	Increased bone density, fragility, renal tubular acidosis
Osteopetrosis, late onset type 2	<i>CLCN7</i>	Chloride channel	Increased bone density, fragility

Difetti proteine extracellulari

Difetti enzimatici

Deficit ormonali e delle proteine di trasduzione del segnale

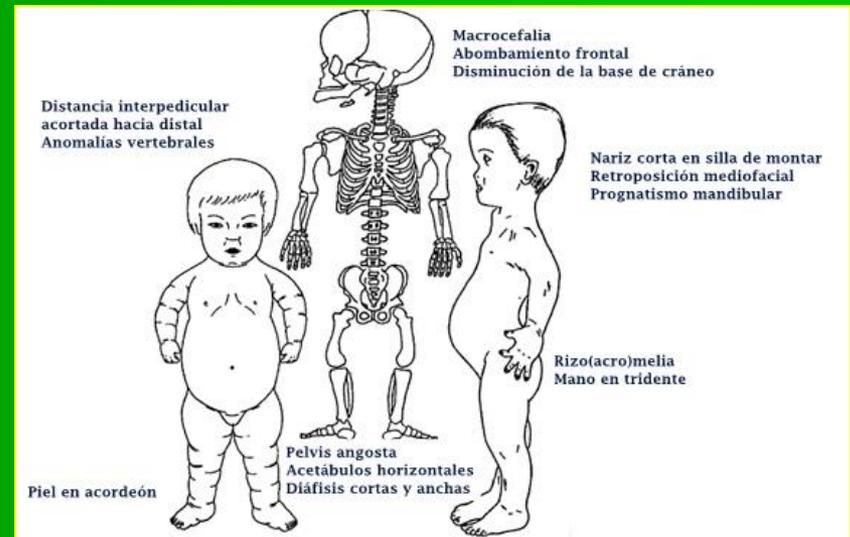
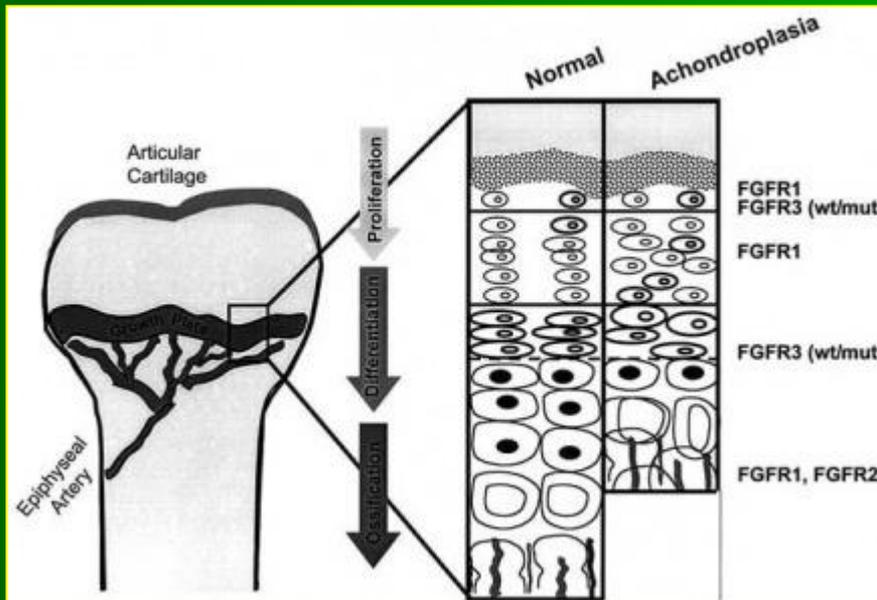
Acondroplasia

Eziopatogenesi

- Autosomica dominante
- 90% dei casi da nuova mutazione nell'allele paterno
- Enhancement segnale FGFR-3
- Ritardo crescita encondrale

Clinica

- Più frequente causa di displasia scheletrica e nanismo
- Estremità prossimali accorciate
- Tronco normale
- Cranio allargato con fronte prominente e depressione della radice nasale
- Normale longevità, intelligenza, fertilità



Deficit di sintesi e secrezione di collagene tipo I

Osteogenesi imperfetta

Eziopatogenesi

- Malattia rara ereditaria (mutaz. geni del coll. I)
- Più frequente patologia ereditaria del tessuto connettivo
- 35% dei casi non ereditari

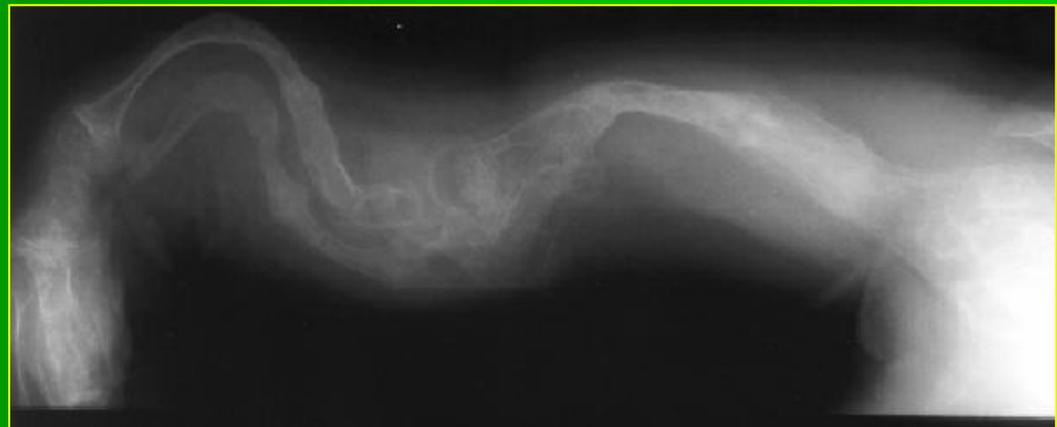


Clinica

- Estrema fragilità ossea, predispos. a fratture
- Cranio appiattito
- Alterazioni cromatiche della sclera
- Ipoacusia conduttiva e neurosensoriale
- Alterazioni dentali (dentinogenesi imperfetta con fragilità dello smalto)
- Tipo I
 - ✓ Fragilità ossea moderata
 - ✓ Deformità costale
 - ✓ Sclere blu
- Tipo II
 - ✓ Perinatale, ad esito letale
- Tipo III
 - ✓ Deformità severa, progressive, fratture, bassa statura
- Tipi IV-VII
 - ✓ Ritardo mentale moderato, fratture
- Tipo VIII
 - ✓ Ritardo di crescita severo, sclere normali

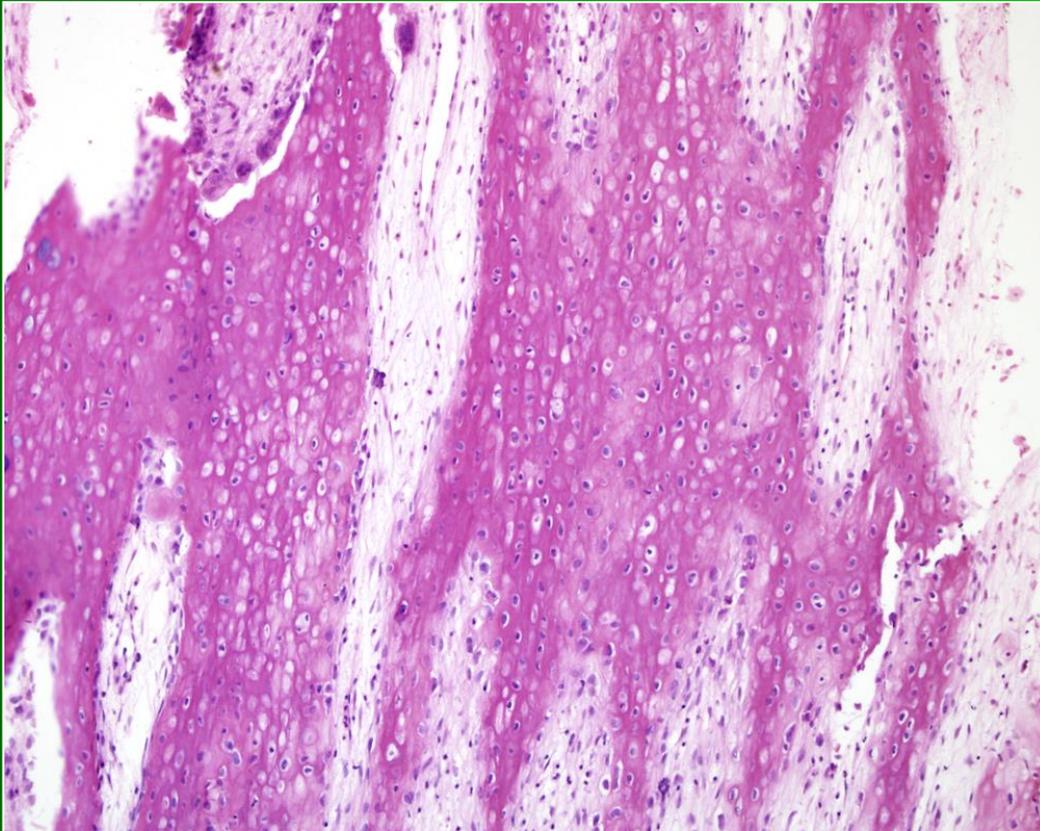
Deficit di sintesi e secrezione di collagene tipo I

Osteogenesi imperfetta

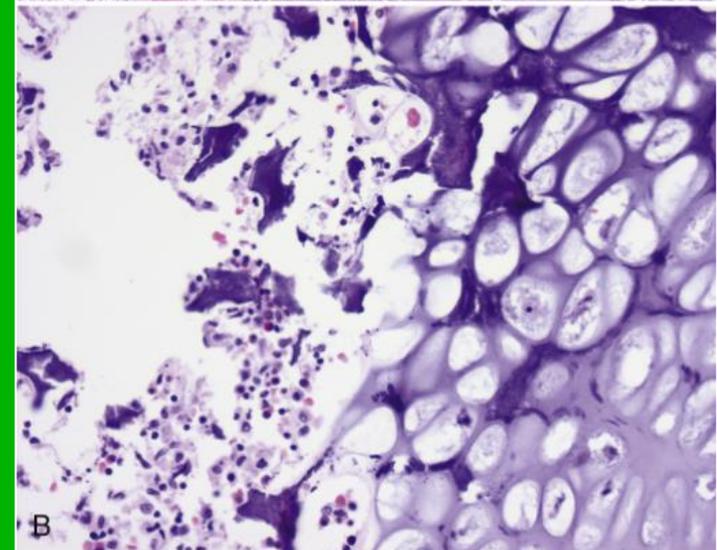
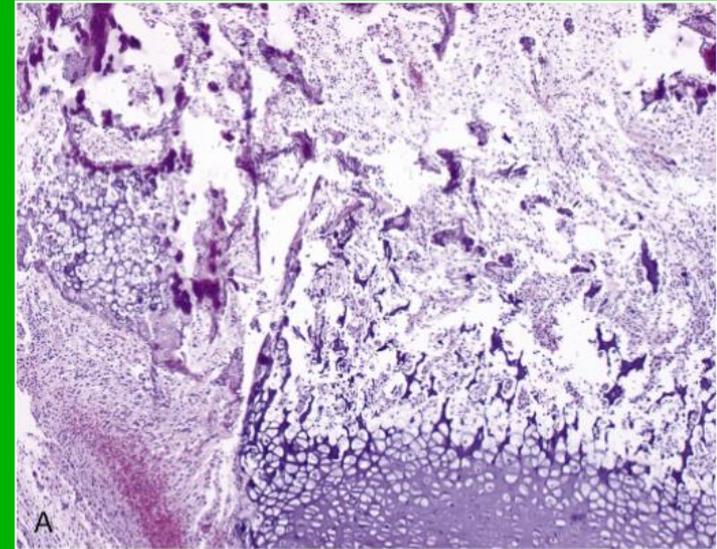


Anatomia patologica

- Aumento degli osteociti e assenza di tess. trabecolare organizzato nelle forme gravi
- Assottigliamento trabecolare, con ampi spazi midollari



Osteogenesi imperfetta



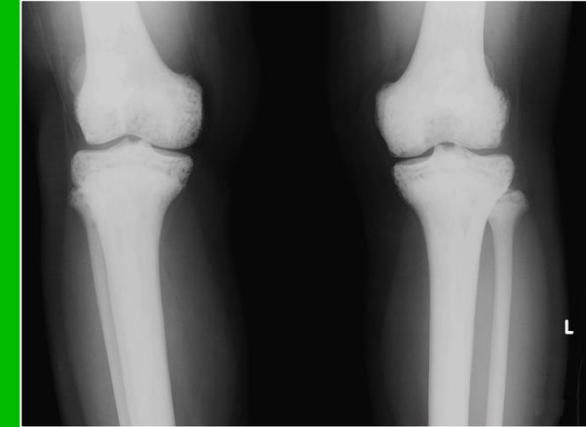
Difetto di rimodellamento osseo da deficit osteoclastico

Osteopetrosi



Clinica

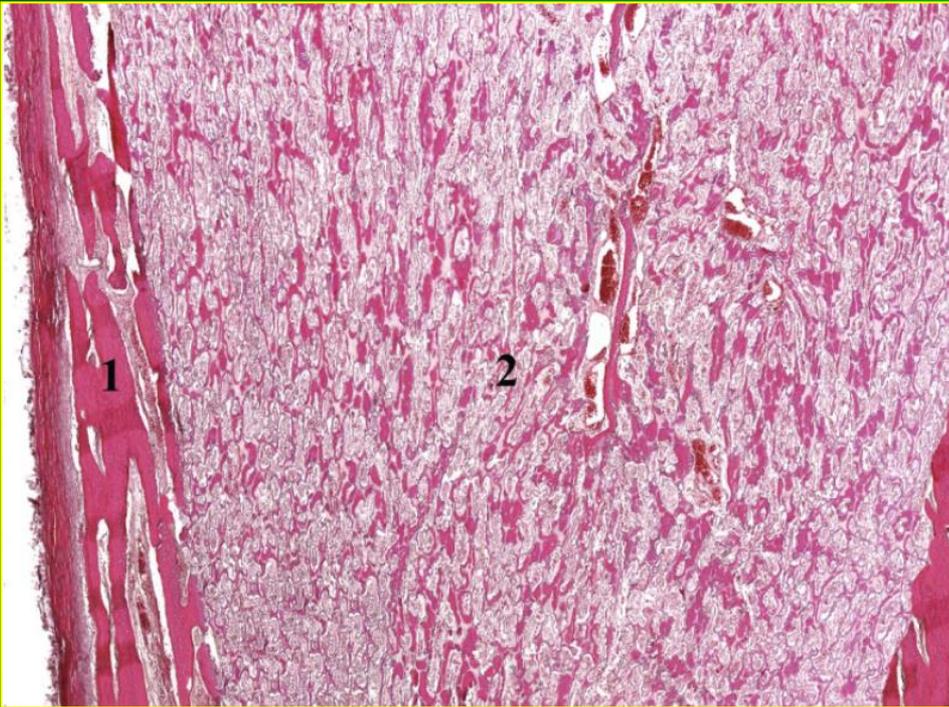
- Coinvolgimento osseo generalizzato
- Lesioni più marcate a ossa lunghe, vertebre, pelvi e base del cranio
- Forma infantile: anemia grave, leucopenia, trombocitopenia, emopoiesi extramidollare, fratture, ritardo crescita, infezioni
- Forma adulta: dolori ossei, fratture, assenza di anomalie emopoietiche
- Anomalie dei nervi cranici: atrofia n. ottico, sordità, paralisi faciale



Eziopatogenesi

- Forme adulte autosomiche dominanti (tipo I e II)
- Forme autosomiche recessive
 - Deficit di anidraasi carbonica II
 - Deficit secrezione idrogeno
 - Deficit acidificazione osteoclastica e renale
- Ruolo di infezioni virali (retrovirus)
 - Mutazione M-CSF

Osteopetrosi



Anatomia patologica

- **Ispessimento corticale con possibile obliterazione midollare**
- **Aumento delle trabecole ossee**
- **Core cartilagineo con trabecole dense, irregolari**
- **Spicole di cartilagini calcificate nelle ossa adulte**
- **Osteoclasti numericamente non ridotti**



Alterazione dello storage lisosomiale

Malattia di Gaucher

Eziopatogenesi

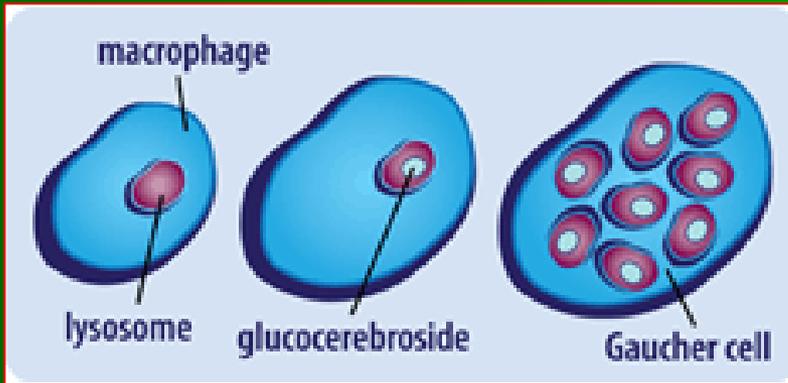
- Anomalia metabolismo sfingolipidi
- Deficit ereditario (aut.rec.) di glucocerebrosidasi
- Accumulo di glucocerebroside in macrofagi
- USA: prevalenza 1:40.000, 1/100 portatore tipo I
- Mal. più comune negli Askenazi
- M=F

Clinica

- **Tipo I**
 - ✓ Affaticabilità, alteraz. ossee, anemia
 - ✓ Sopravvivenza moder. diminuita
 - ✓ Sensibilità alla terapia
- **Tipo II**
 - ✓ Danno progressivo e rapido SNC, epatosplenomegalia, alteraz. Ossee
 - ✓ Prognosi rapidamente fatale (2aa)
- **Tipo III**
 - ✓ Neuropatia cronica, alterazioni ossee, splenomegalia
 - ✓ Prognosi infausta, morte entro i 30aa.
- Tendenza alla riduz. di sintomi e segni con replacement enzimatico

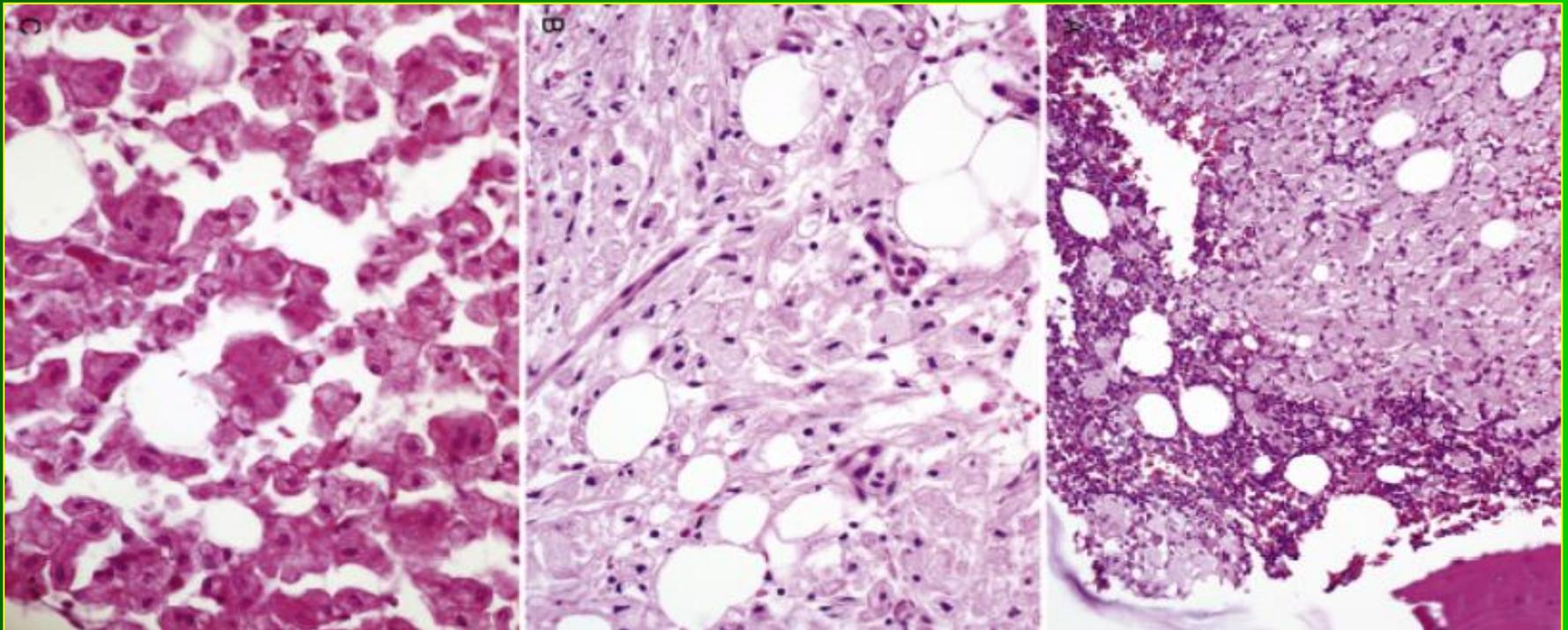


Malattia di Gaucher



Anatomia patologica

- Accumulo midollare di macrofagi con glucocerebrosidi (cell. di Gaucher)
- Cell. di Gaucher in milza, fegato, lgh, midollo



**Altre lesioni
acquisite**

Fratture

Classificazione

Etiopatogenetica

traumatiche
non traumatiche

Clinico-patologica

complete/incomplete
chiuse/esposte
comminute
dislocate

Evoluzione clinico-patologica

Breve termine

(I settimana)

ematoma
deposizione fibrina
attivazione processo infiammatorio
proliferazione fibroblastica
neoangiogenesi
attivazione (CK) cell. staminali (p.o.)
attivazione osteblastica e osteoclastica
organizzazione-produzione matrice
formazione "pro-callo"

Medio termine

(II-III settimana)

osteosintesi subperiostale
(condrosintesi)
ossificazione encondrale
formazione del "callo"
mineralizzazione

Lungo termine

riassorbimento del callo
rimaneggiamento/modellamento
orientamento delle lamine
ristrutturazione midollare



Complicanze:

Dislocazione/frammentazione
Inadeguata immobilizzazione
Infezioni
Carenze

Fratture

Epidemiologia

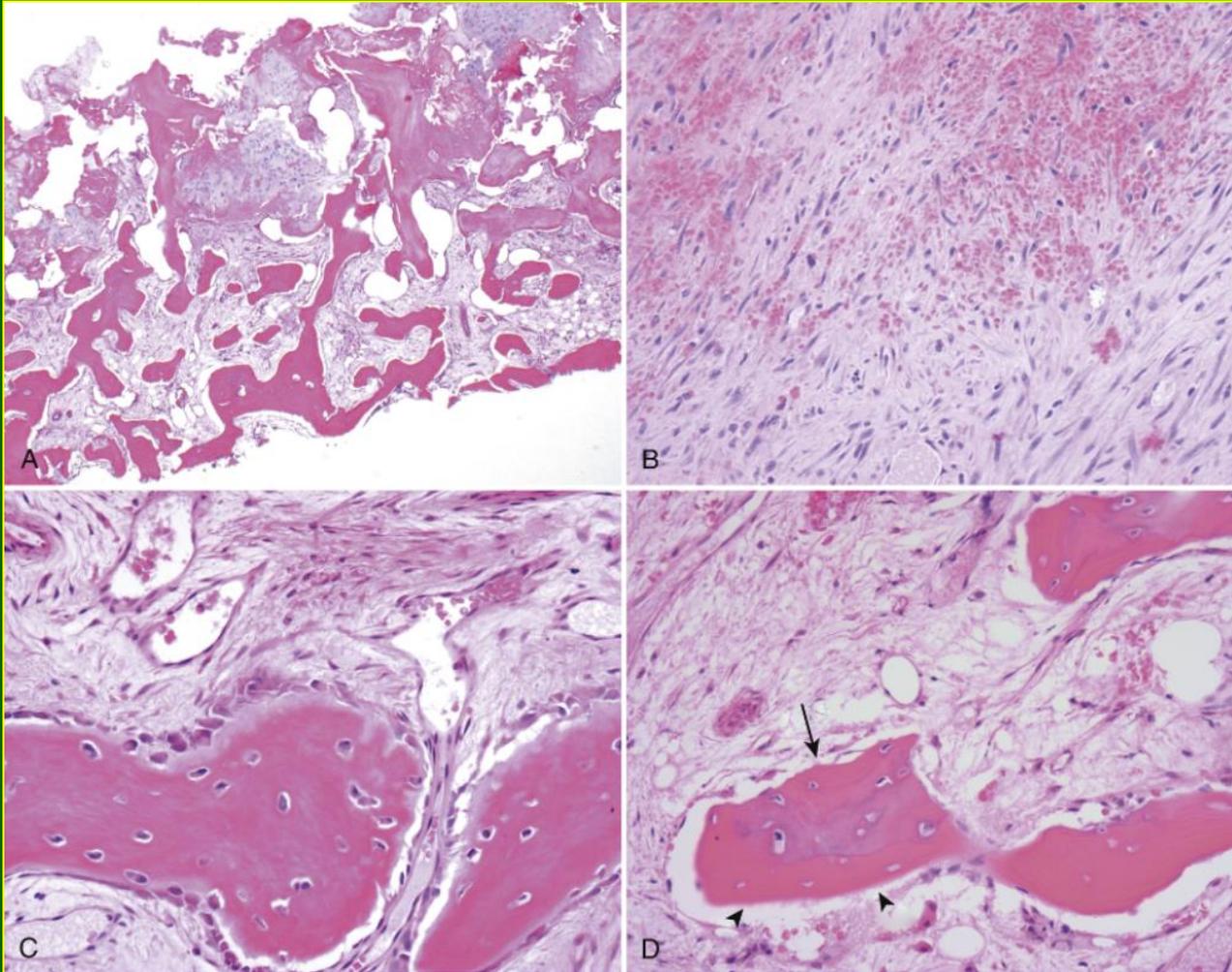
- **Bambini-giovani: M>F, Anziani M<F**
- **Associazioni**
 - Traumi, stress osseo
 - Patologie ossee
 - Osteocondrosi (Osgood-Schlatter)

Clinica

- **Classificazione eziologica**
 - Traumi, patologie
- **Classificazione topografica**
- **Classificazione clinica**
 - Completa/incompleta
 - Aperta/chiusa
 - Con/senza dislocazione



Fratture



Anatomia patologica

- **Ematoma**
 - Fibrina, fatt. crescita
- **Attivazione osteosintesi**
- **Maturazione del callo (molle > osseo)**
- **Deposizione di osso intrecciato**
- **Maturazione > osso trabecolare**
- **Ruolo delle patologie concomitanti**

Osteonecrosi

Epidemiologia

- Insorgenza in età medio-avanzata
- Frequente in anca e ginocchio
- Multifocale/bilaterale nel 50% dei casi

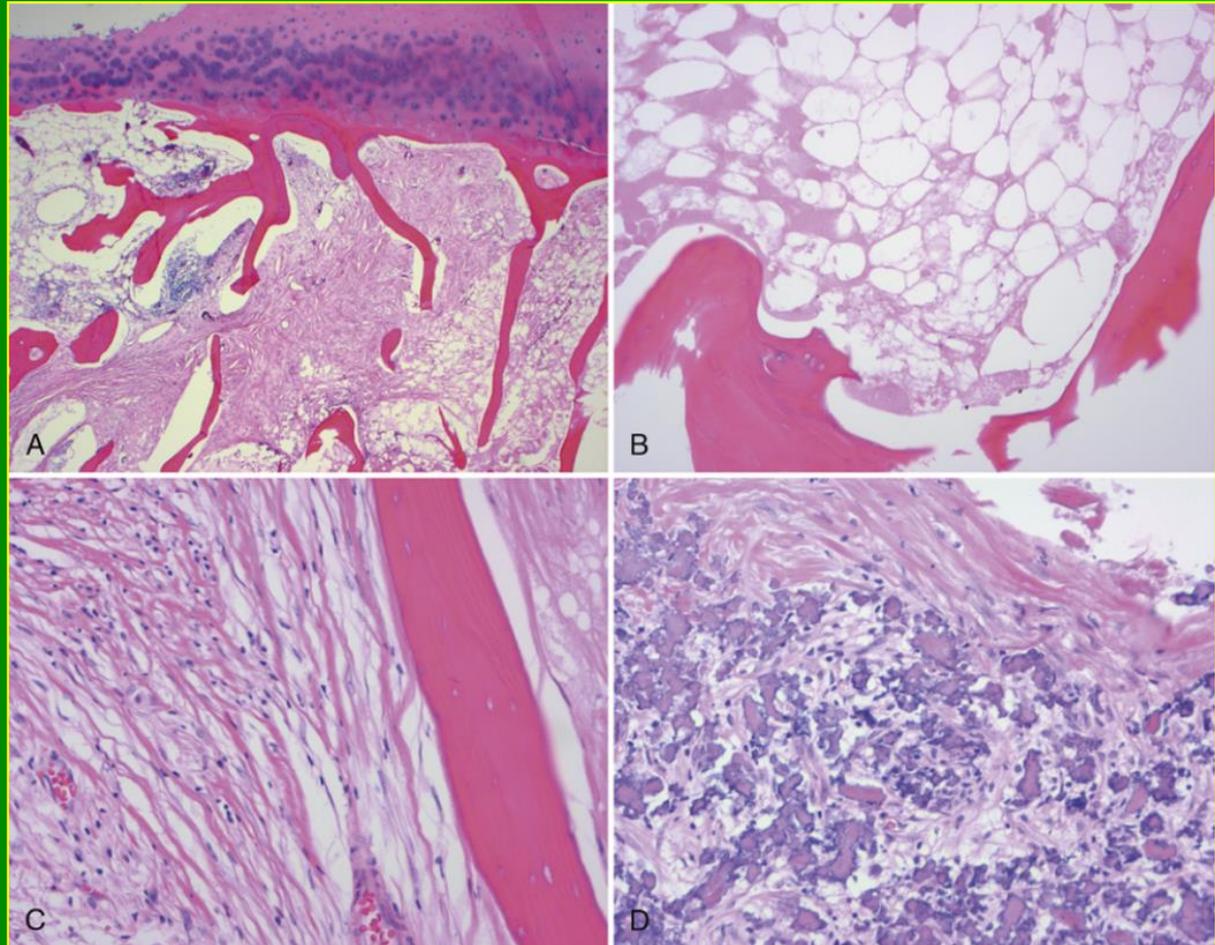


Inquadramento eziopatogenetico

- **Eziologia**
 - Infarto ischemico
 - Trombosi
 - Embolie
 - Ostruzione venosa
 - Artriti
- **Fattori rischio**
 - Corticosteroidi
 - Alcolismo
 - Familiarità
 - Suscettibilità genetica
- **Presentazione**
 - In funzione dell'eziologia
 - Dolore articolare
 - Limitazione funzionale
 - Fratture patologiche

Anatomia patologica

- **Precoce**
 - Limitato danno cartilagineo
 - Necrosi giallastra subcondrale (osso, midollo)
 - Lacune osteocitarie ampliate con nuclei picnotici
- **Tardiva**
 - Appiattimento della superficie articolare
 - Tessuto di granulazione e osteosintesi
 - Rima collagena, calcifica tardiva



Osteonecrosi (*necrosi avascolare*)

Condizioni associate a osteonecrosi

- Traumi
- Somministrazione corticosteroidi
- Infezioni
- Alterazioni pressione atmosferica (m. dei cassoni)
- Radioterapia
- Malattie del connettivo
- M. di Gaucher
- Anemie (a. falciforme)
- Abuso di alcol
- Pancreatite cronica
- Tumori
- Disordini epifisari

Clinica

Forme subcondrali

- Dolore
- Collasso strutturale
- Osteoartrite secondaria

Forme midollari

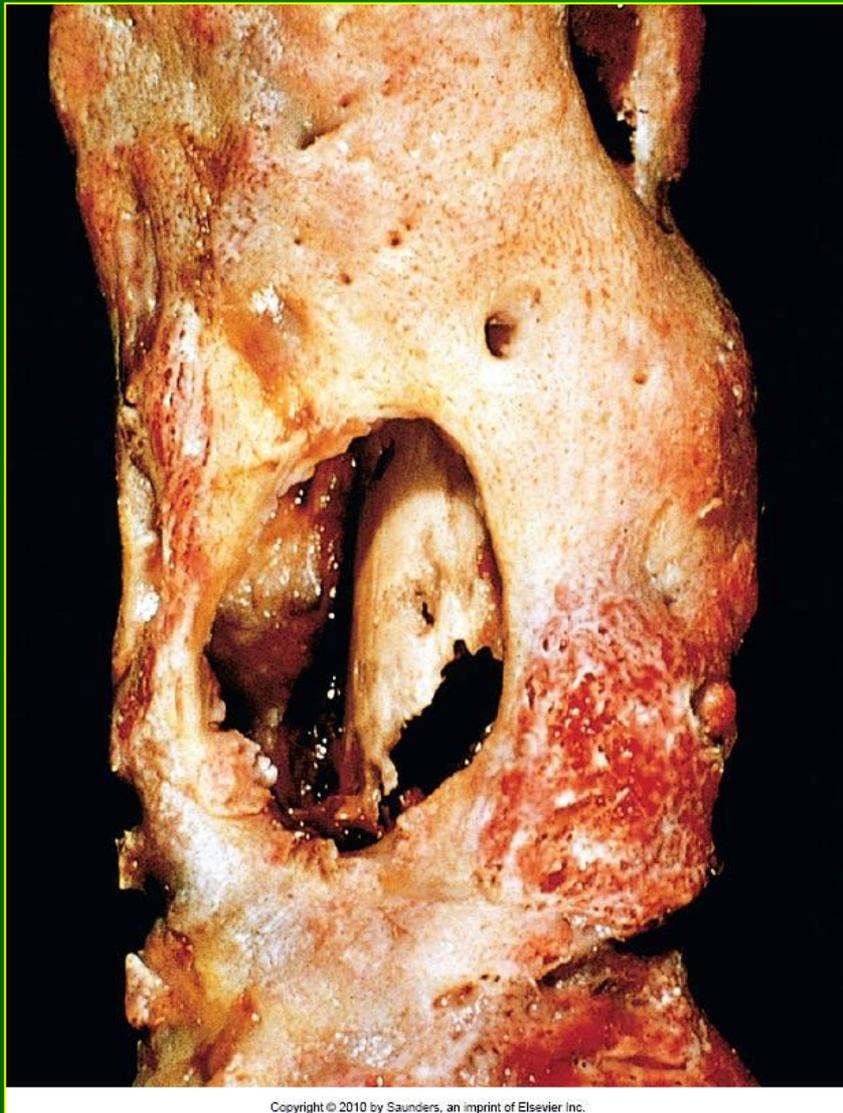
- Asintomatiche





Infezioni, infiammazioni

Infezioni (osteomieliti)



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

Etiopatogenesi

Forme batteriche (s.a. 90%)

ematogene

estensione per contiguità

aggressione locale

Decorso acuto

Decorso subacuto

Decorso cronico

Patologia

Reazione infiammatoria acuta

Necrosi (entro 48 h)

Disseminazione batterica

Ischemia/necrosi

Rottura periostio – ascesso tx molli

Fistolizzazione

Artrite secondaria (bambini)

Osteosintesi periferica (fine I sett.)

Eziopatogenesi

- **Generalmente batterica, meno freq. fungina**
- **Via ematogena**
 - ✓ **Più comune nei bambini**
 - ✓ **M:F=2:1**
 - ✓ **Infezioni croniche, cateterizzazioni, immunodeficienza, debilitazione, tossicodipendenza**
 - ✓ **Str. aureo, Str. piogenes,**
 - ✓ **Localizzazione ossa lunghe (bambini), colonna, pelvi (adulti)**
 - ✓ **Nel 40% dei casi diffusione polioستotica**
- **Via per contiguità**
 - ✓ **Malattie periodontali, ulcere da decubito**
- **Via per infezione diretta**
 - ✓ **Post traumatica (fratture esposte), post impianto protesi**
 - ✓ **Eziologia da stafilococco e streptococco**
- **Aumento del rischio in bambini prematuri**

Osteomielite acuta

Clinica

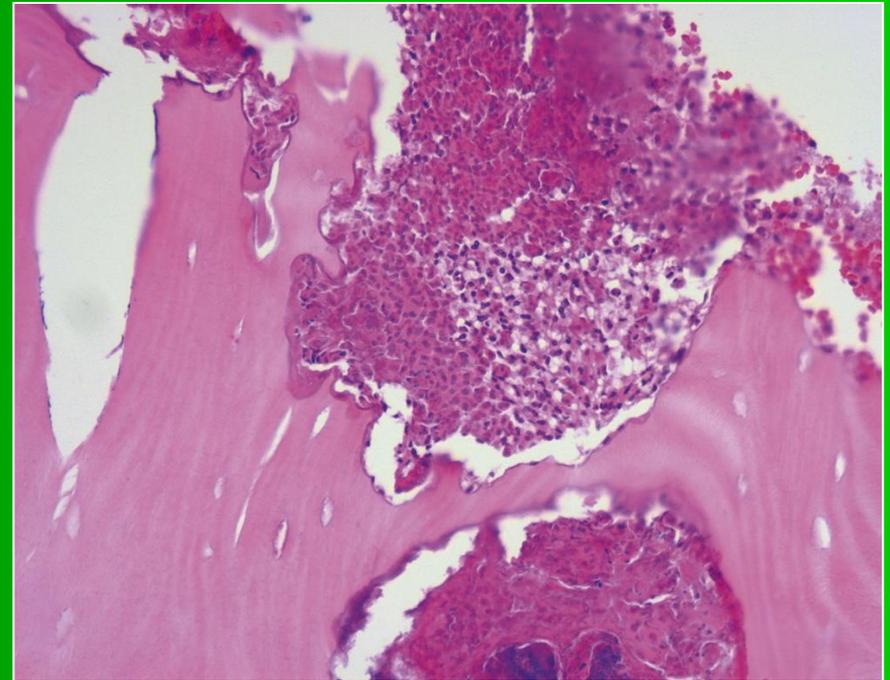
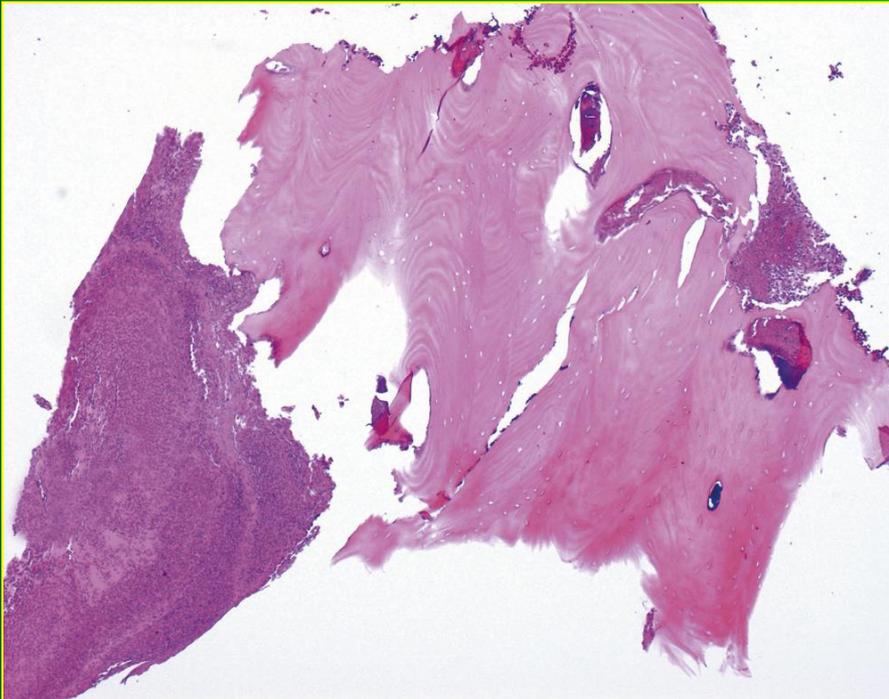
- Dolore
- Febbre
- Leucocitosi, aumento prot. C, VES
- Emocoltura freq. Negativa
- Diagnosi bioptica
- Terapia antibiotica, eventualmente con toilette chirurgica
- Tendenza alla cronicizzazione nei trattamenti inadeguati



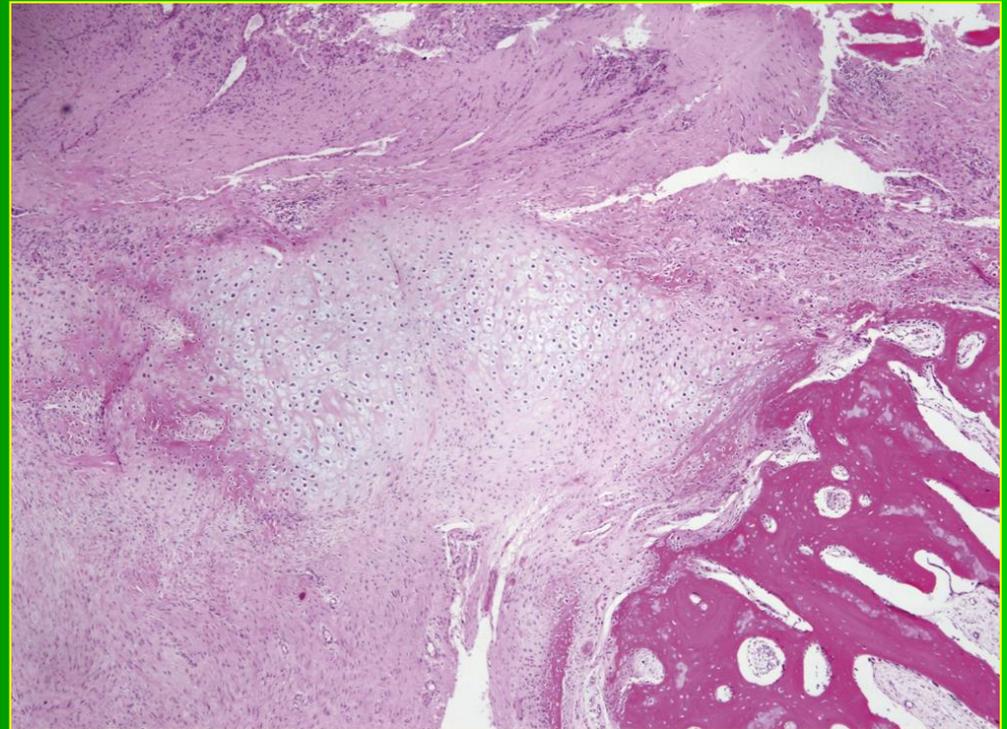
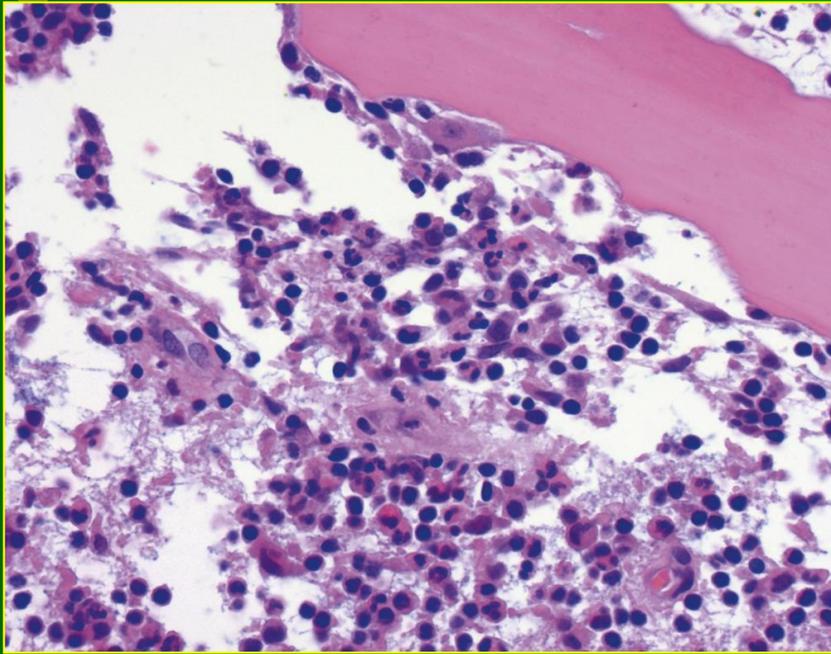
Anatomia patologica

- Reperto macroscopico di infezione purulenta
- Flogosi neutrofila
- Possibile evoluzione necrotica
- Presenza di colonie batteriche
- Focolai di osteosintesi periostale
- Tessuto reattivo fibrovascolare con linfociti, macrofagi e plasmacellule nelle evoluzioni croniche

Osteomielite acuta



Osteomyelite acuta



Osteomielite cronica

Eziopatogenesi

- Cronicizzazione di forme acute (30% delle forme croniche)
- Batteri non piogeni, funghi, virus e parassiti (raramente)
- Osteomieliti micobatteriche
 - TBC
 - Micobatteri atipici
 - Lepromatosiche
- Luetiche
 - Congenite
 - Acquisite
- Fungine (candida, in immunodef.)
- Forme ricorrenti croniche multifocali
 - Multifocali, M:F=1:5
 - Emocolture negative
 - Possibile patogenesi autoimmune

- 3% delle TBC polm. e 10% extrapalm.
- Unifocali, multifocali in AIDS
- Spesso colonnari (T-6-L6), anche, ginocchia

- Evoluzione del 10% delle m.b. atipiche
- Fatt. rischio: traumi, chirurgia, immunodeficienza

- Faccia, mani, piedi

- Bilaterali, simmetriche, gravità variabile
- Diafisi ossa lunghe, giunz. costo-condrale

- III stadio,
- Faccia, cranio, clavicola, tibia

- Candida (+ comune)
- Colonna lombare, ossa lunghe
- Unifocale

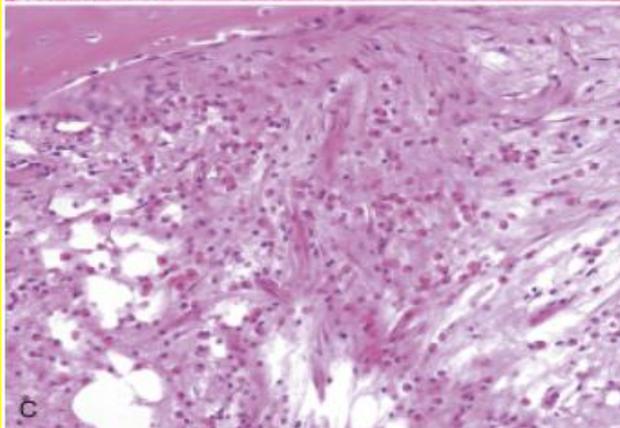
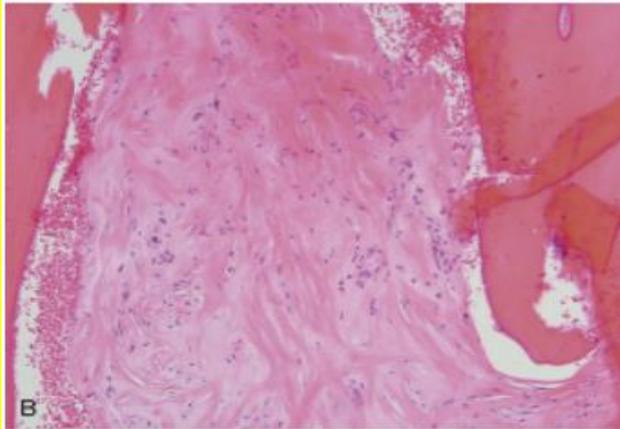
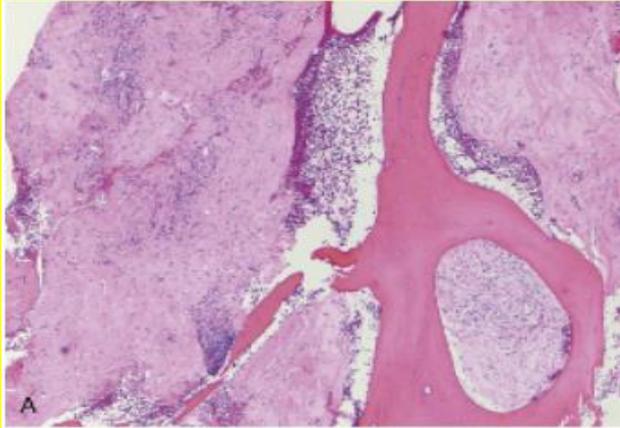
Osteomielite cronica



Clinica

- Perdita peso, febbre modesta
- Dolore, calore
- Massa con eritema superficiale
- Prognosi variabile
 - Possibili disabilità, fratture
 - Interessamento tessuti molli
- Terapia antibiotica e chirurgica
- Immagini rx di lesione litica distruente
- Talora dd con neoplasie

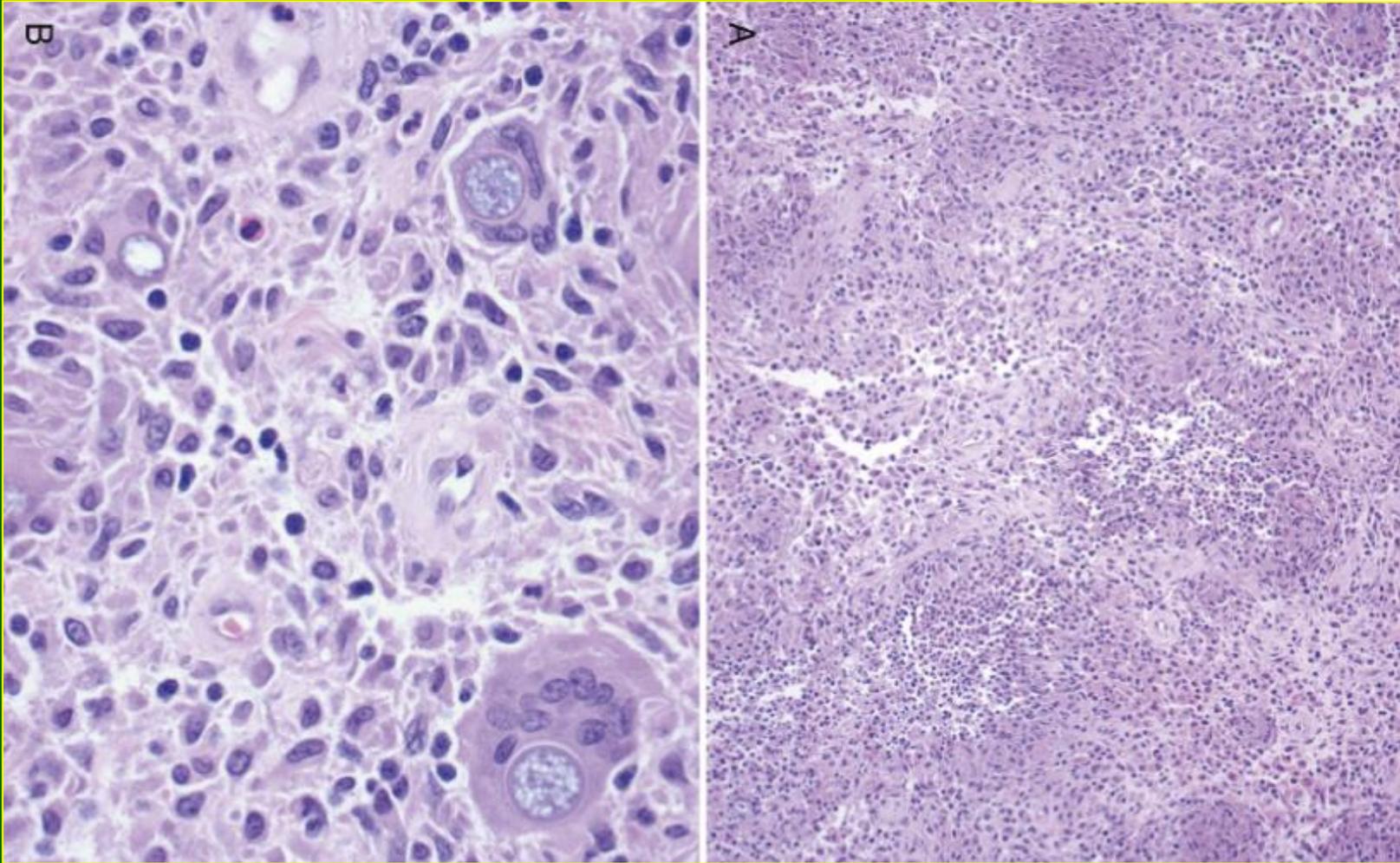
Osteomielite cronica



Anatomia patologica

- Lesione giallo-grigiastria, scarsamente circoscritta
- Talora aspetto plurinodulare, caseoso
- Possibile estensione ai tessuti molli
- Istologia variabile in funzione dell'eziopatogenesi
- **Granulomi +/- necrosi**
- **Flogosi linfomonocitaria**
- **Fibrosi midollare**
- **Ossificazione periferica reattiva**
- **Presenza di micro-organismi**
- **Diagnosi differenziale**
 - Infiammazione subcondrale in artrite
 - Neoplasie ematologiche
 - Istiocitosi di Langherans

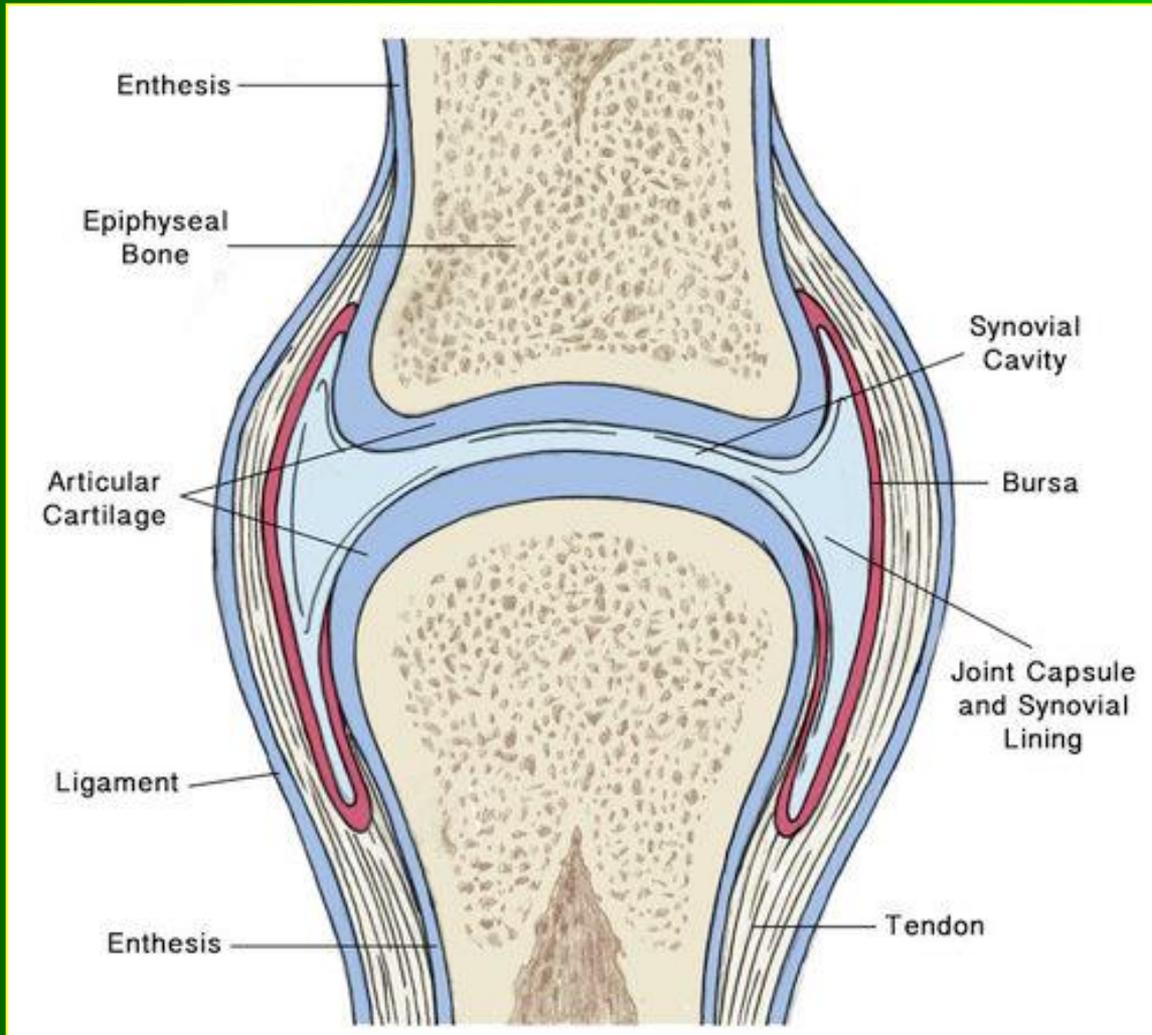
Coccidioides immitis



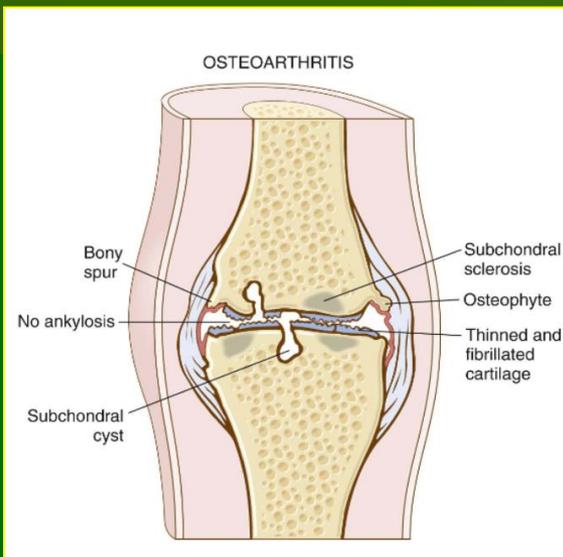


Articolazioni

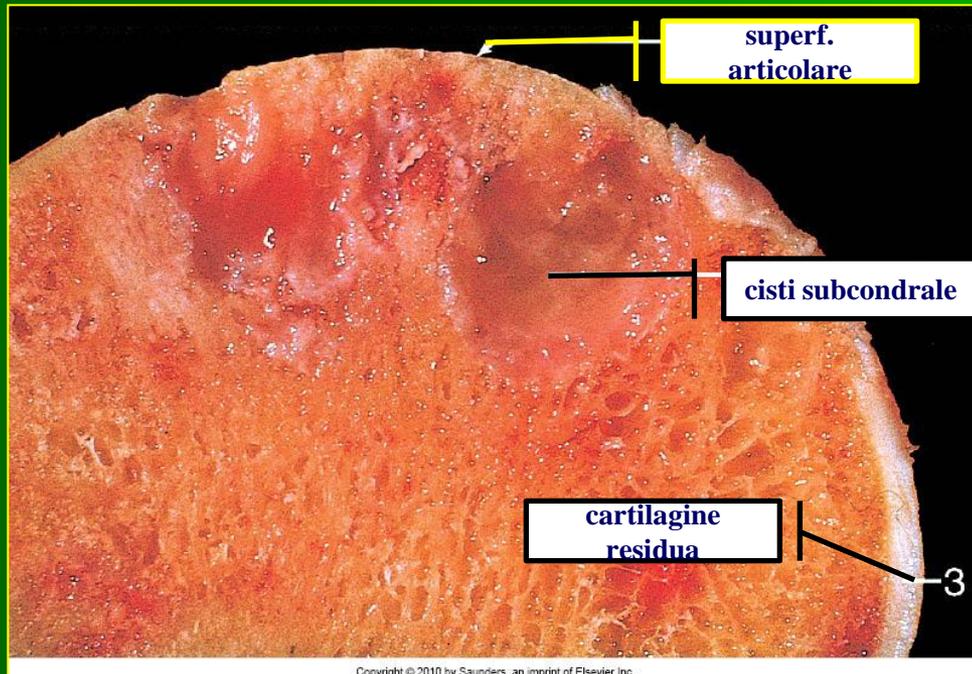
Riferimenti anatomici



Osteoartriti



- **Principale malattia articolare**
- **Fra le prime 10 cause di inabilità**
- **Erosione progressiva della cartilagine**
- **Fattori ereditari/ambientali/personali**
- **Meccanismo da danno cronico**



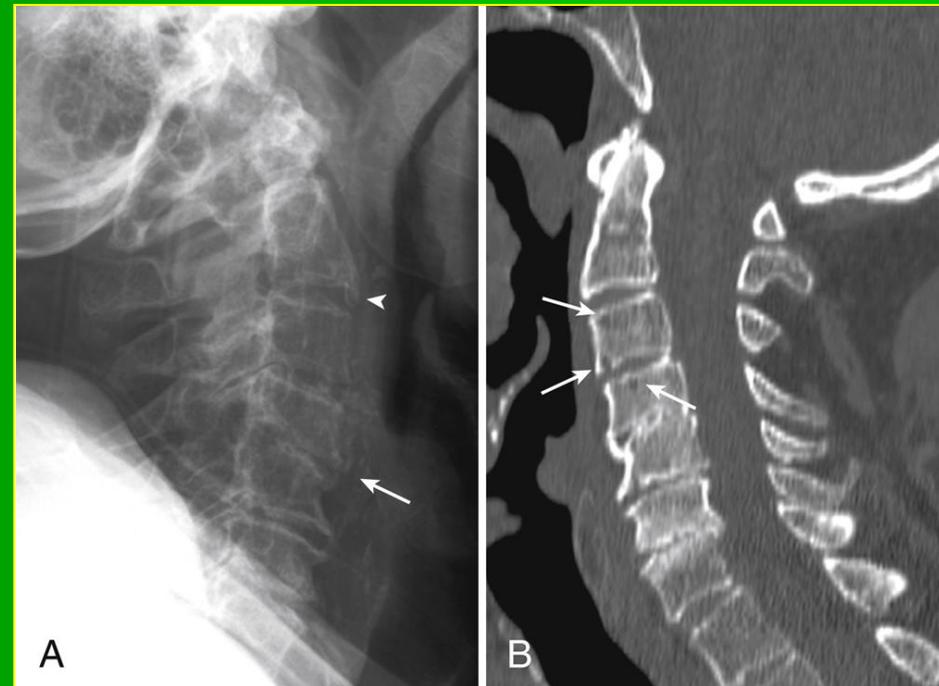
Clinica

- Localizzazioni comuni: colonna cervicale e lombare, prima carpo-metacarpale, interfalangea prossimale, interfalangea distale, anca, ginocchio, tarso, metatarso-falangee
- Localizzazioni non comuni: spalla, polso, gomito
- Spesso limitazione a un'articolazione (bilaterale)
- Dolore, più acuto nei legamenti, rigidità
- Limitazione funzionale, crepitii, allargamento dell'osso, consistenza molle alla palpazione
- Sinovia: chiara, viscosità normale, WBC < 2000/mmc

Osteoartriti

Eziopatogenesi

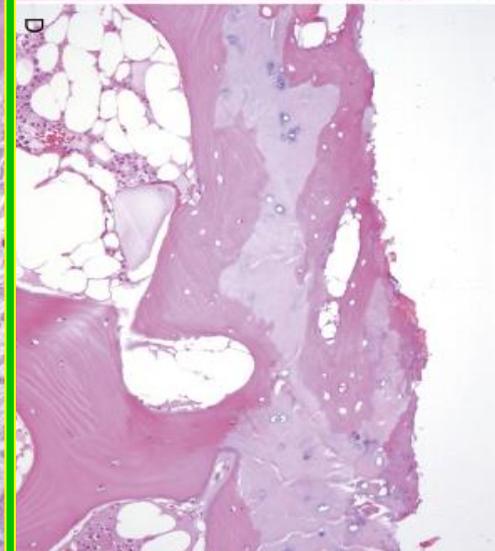
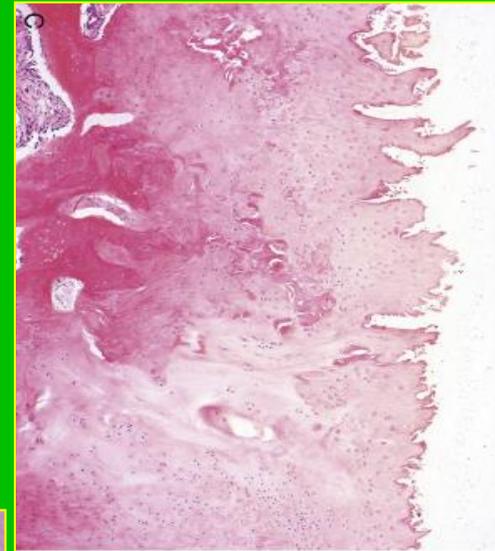
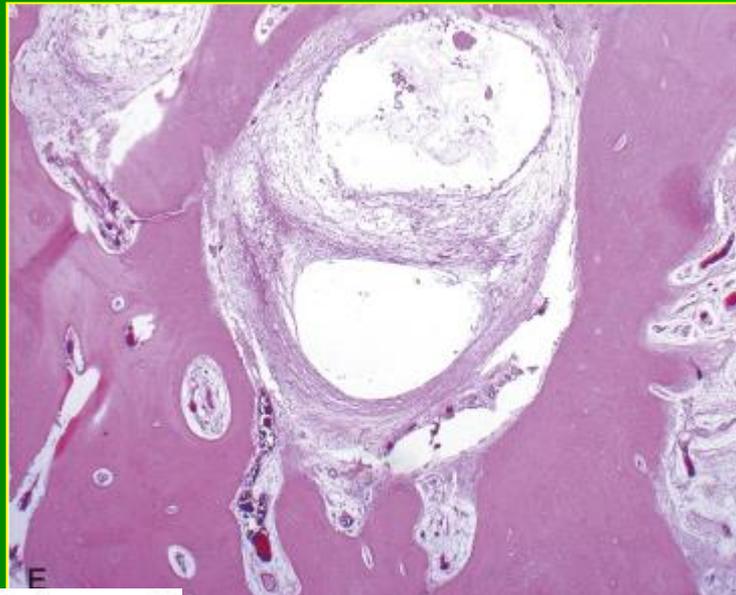
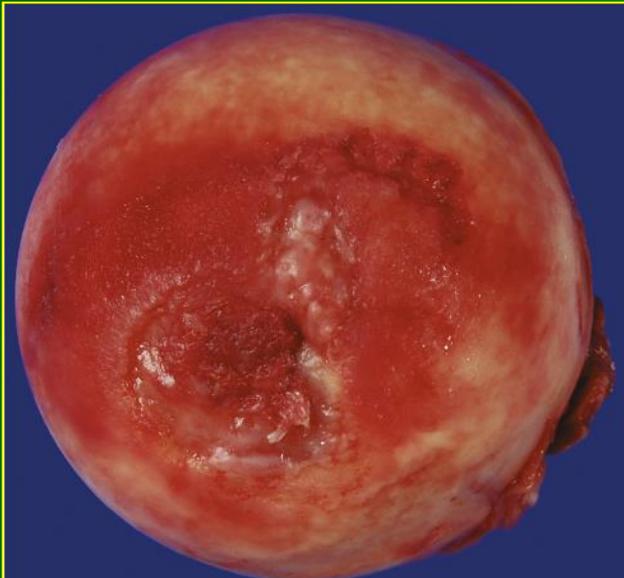
- Inizio dopo i 40 anni, progressione non lineare
- Condizione degenerativa comune (80% dalla VII decade)
- Danno a partenza cartilaginea
- Forme primarie
- Forme secondarie
 - Microtraumi
 - Diabete
 - Emocromatosi
 - Obesità...



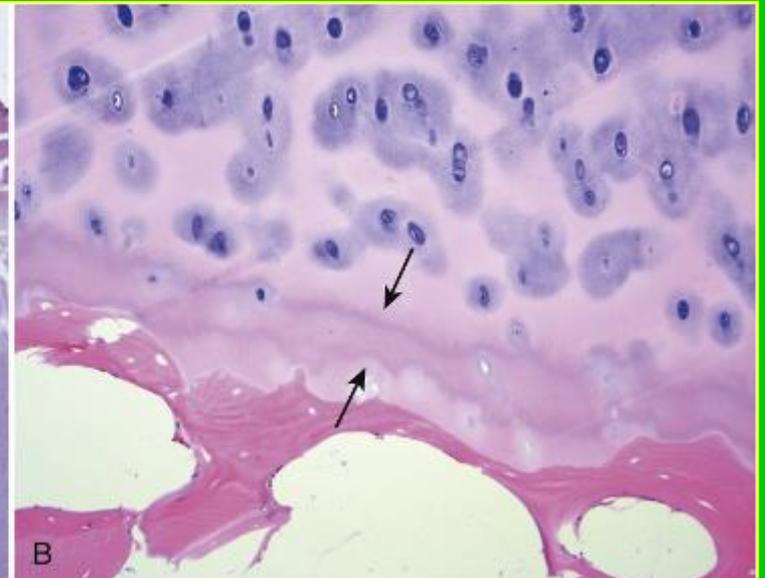
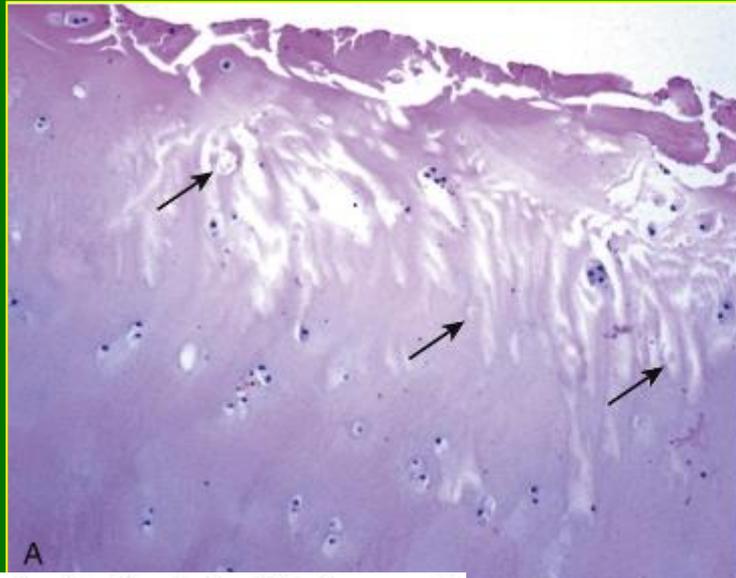
Osteoartriti

Anatomia patologica

- Degenerazione cartilaginea
- Alterazioni proteoglicani e collagene (IL-1 e TNF)
- Alterazioni tendinee
- Sclerosi osso sottostante
- Pseudocisti fibrose alla superficie articolare
- Osteofiti
- Corpuscoli osteocondrali isolati
- Condrociti necrotici /rigenerazione cartilaginea
- Iperplasia sinoviociti
- Scarsa componente infiammatoria
- Cisti subcondrali con matrice mixoide ipocellulare

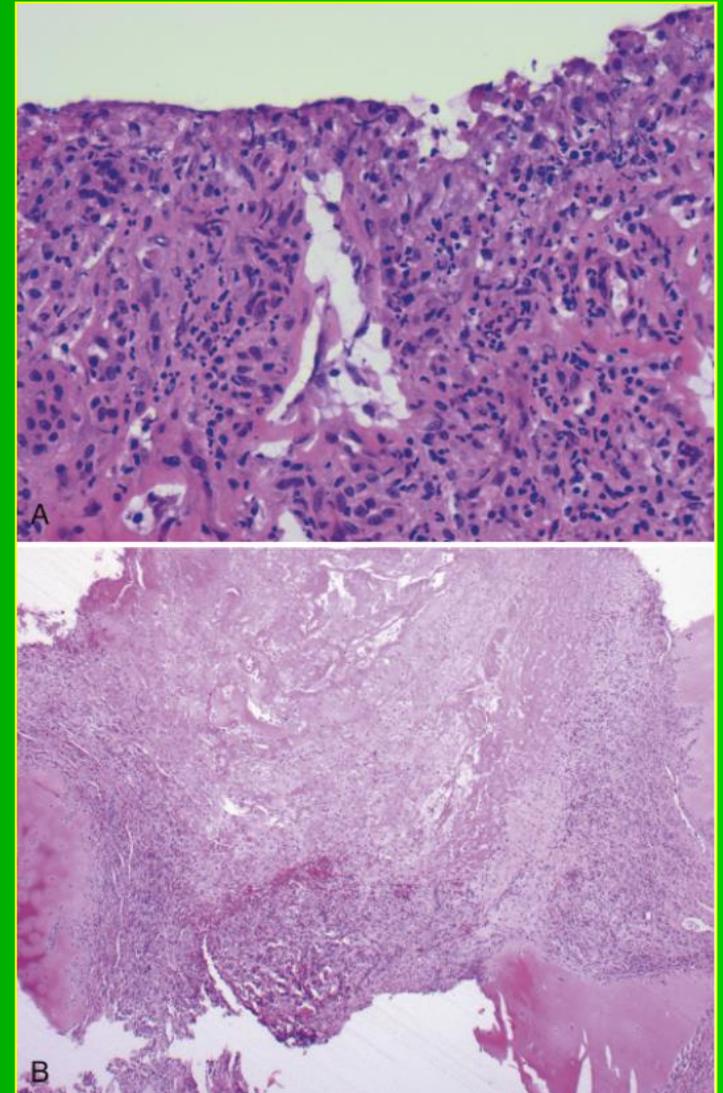


Osteoartriti

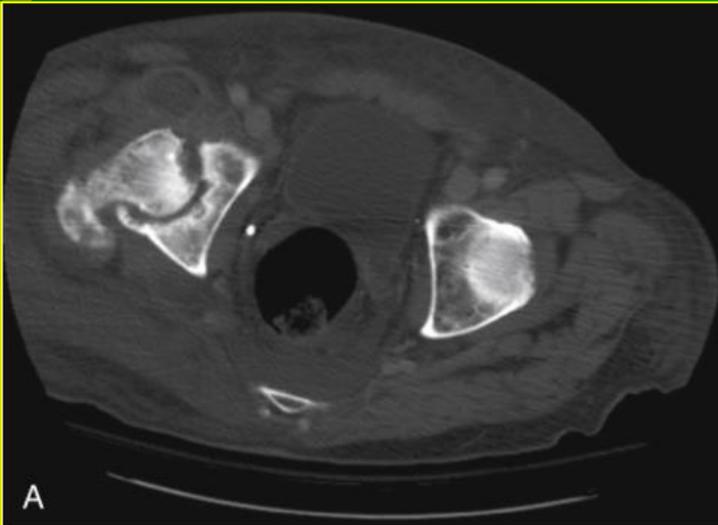


Eziopatogenesi

- **Eziologia generalmente batterica**
 - ✓ **Stafilococco aureo (40-50%)**
 - ✓ **Streptococco piogene**
 - ✓ **Streptococco pneumoniae**
 - ✓ **Gonococco**
 - ✓ **Micobatteri**
 - ✓ **Spirochete (Lyme)**
 - ✓ **Funghi (immunodeficienza)**
- **Bambini >> adulti; M:F=1,5:1**
- **Diffusione ematogena: grandi legamenti**
- **Esiti di trauma: legamenti di manie piedi**
- **85% monoarticolari (poliarticolari da patogenesi immunologica)**



Artriti settiche



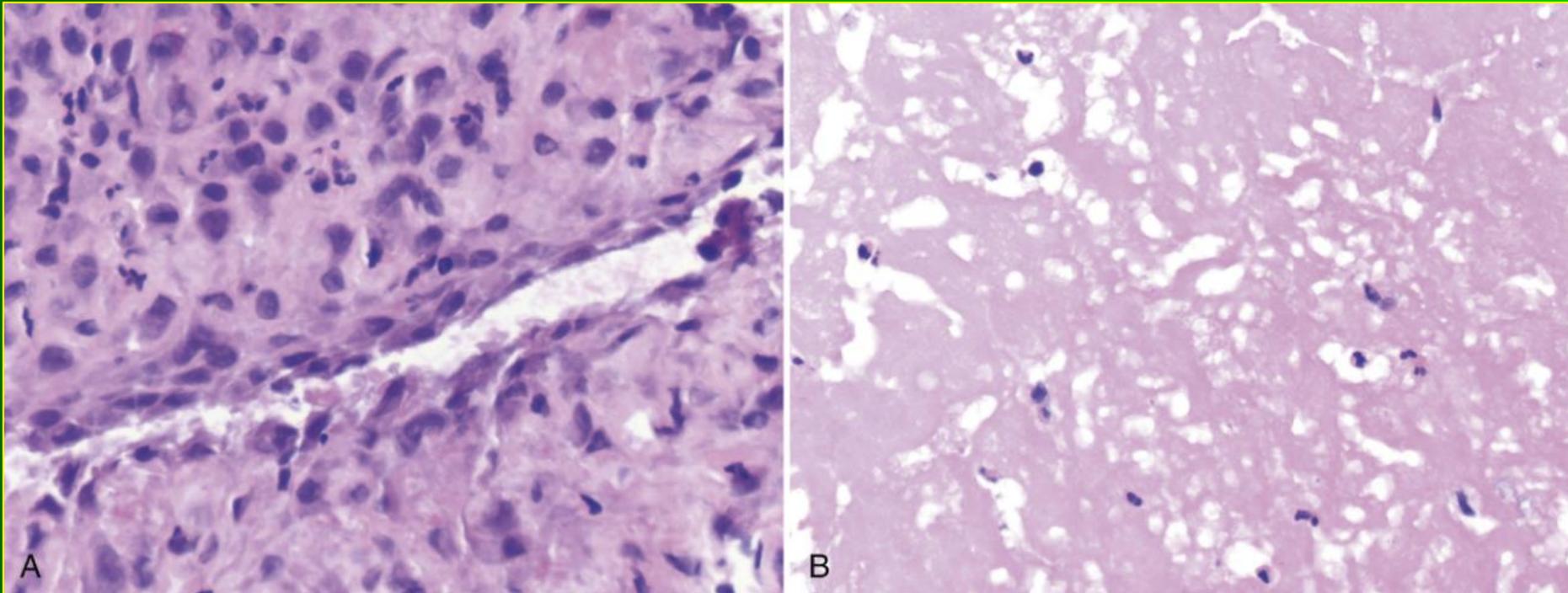
Clinica

- Febbre, edema, calore, eritemi
- Sinovia fluida di colore grigio-verdastro
- WBC > 20.000 (75% neutrofili)
- Complicanze osteomielitiche, muscolari, con disabilità permanente
- Complicanze protesiche

Artriti settiche

Anatomia patologica

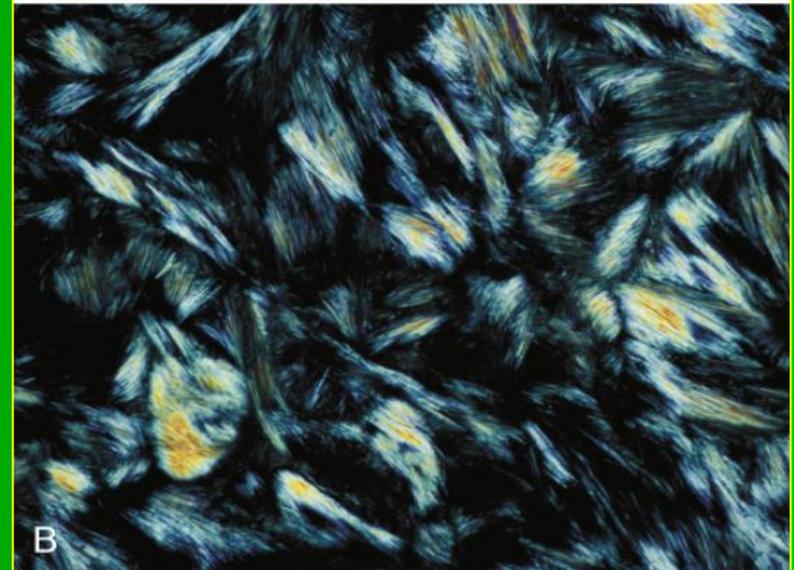
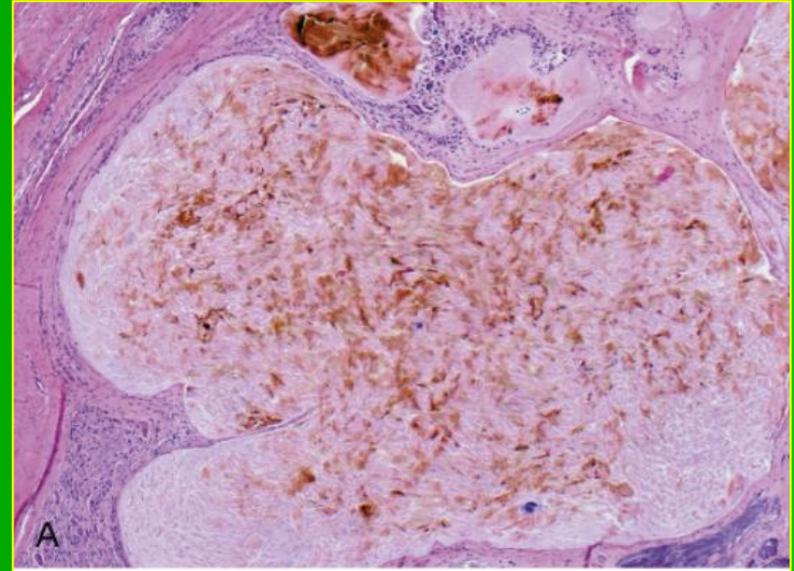
- Flogosi suppurativa
- Edema e infiltrazione neutrofila membrana sinoviale
- Talora linfociti e plasmacellule
- Evoluzione ggranulomatosa (micobatteri)



Artrite gottosa

Eziopatogenesi

- Condizione comune (2-5% artriti croniche)
- Insorgenza tra i 40 e i 50 anni
- Maschi over 40 con ipertensione, obesità, etilismo
- Femmine over 70, con nefropatia cronica, in terapia diuretica (tiazide), con osteoartrite
- Pazienti trapiantati in terapia con ciclosporina
- Pazienti oncologici (neopl. emolinfopoietiche)
- Eziopatogenesi primaria (difetto escrezione purine) o secondaria (iperuricemia)
- Elevati livelli ac. urico (>8mg/dl), condiz, necessaria, non sufficiente:
 - Età
 - Predisposizione genetica
 - Alcool
 - Obesità
 - Farmaci
 - Pb
 - Traumi (artrite)
- Precipitazione articolare di cristalli
- Chemiotassi leucocitaria
- Attivazione del complemento



Artrite gottosa



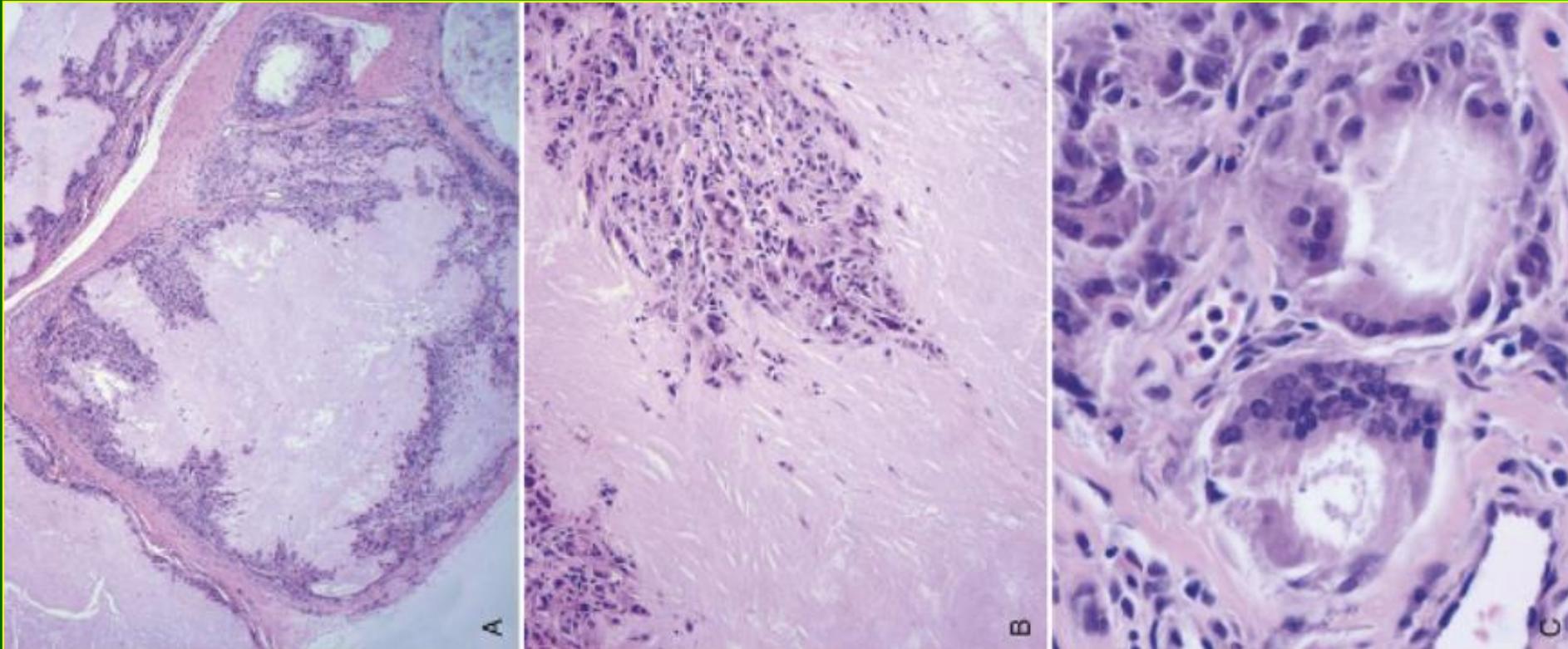
Clinica

- **Attacchi acuti di artrite, generalm. monoarticolari**
- **Predilezione per la prima metatarso-falangea (specie inizialmente)**
- **Coinvolgimento anche di caviglia, tallone, ginocchia, polsi, dita, gomiti**
- **Depositi di tofi**
- **Nefrolitiasi, nefropatia cronica**
- **Prognosi dipendente dalla progressione e frequenza degli attacchi**
- **Terapia con antiurici, idratazione, alcalinizzazione urinaria, interr. diuretici**

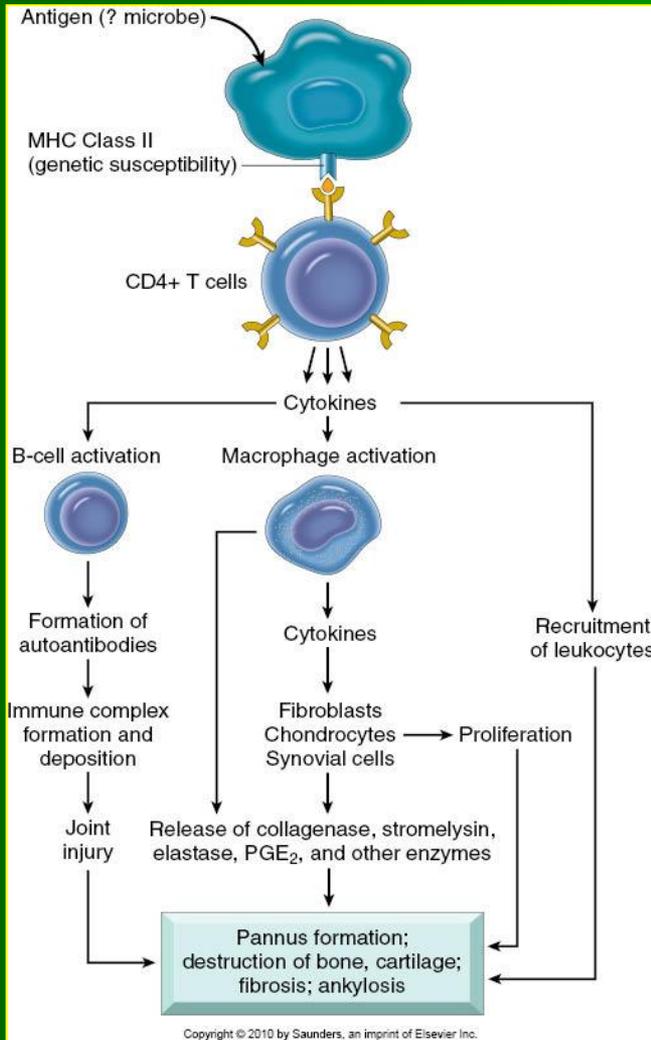
Artrite gottosa

Anatomia patologica

- Essudato sinoviale linfo-granulocitario (simile all'artrite settica)
- Cristalli di urati birifrangenti
- Tofi eosinofili con infiltrato macrofagico



Artrite reumatoide



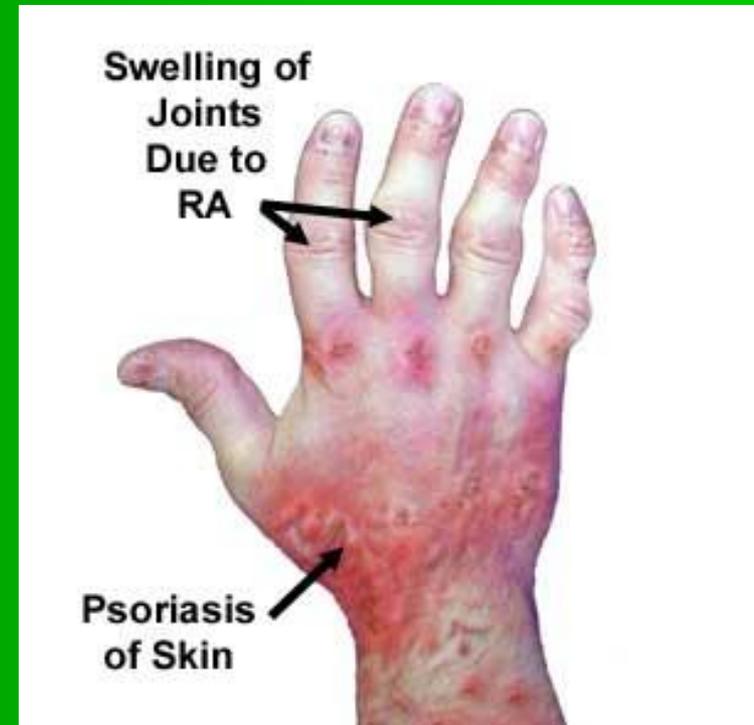
Artrite psoriasica

Eziopatogenesi

- Associazione con HLA-B27
- Manifestazione in corso di psoriasi
- 10% dei soggetti psoriasici

Clinica

- Interessamento dei legamenti assiali e periferici
- Inizio sintomi in IV-V decade
- Pattern clinici variabili
- Remissioni più frequenti rispetto all'AR

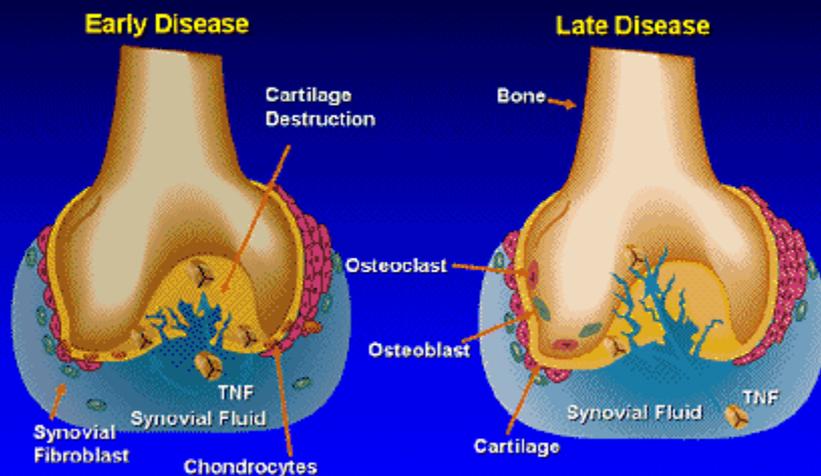


Anatomia patologica

- Artropatia cronica infiammatoria
- Inizio dai legamenti interfalangei distali (50% soggetti)
- Successivo interessamento legamenti maggiori
- Alterazioni spinali e sacro-iliache nel 20-40%
- Istologia simile all'AR (meno severa)
- Rara la distruzione dei legamenti

Artrite psoriasica

Features of Psoriatic Arthritis



Dayer JM., et al. *J Exp Med.* 1985;162:2163-2168.
Ritchlin C., et al. *J Rheumatol.* 1998;25:1544-1552.
Partsch G., et al. *J Rheumatol.* 1993;25:105-110.



Continúa...