

Università degli Studi di Ferrara

Corso di Laurea in Odontoiatria

Corso di Laurea in Igiene Dentale

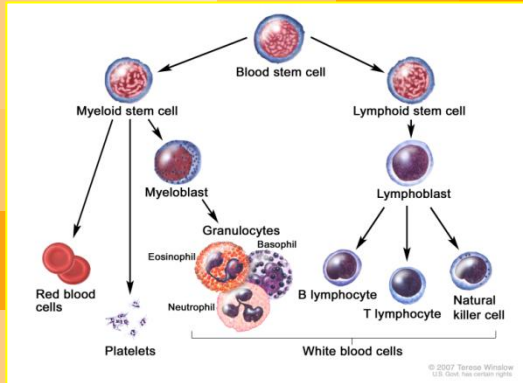
Anno Accademico 2018-19

Corso di Anatomia Patologica

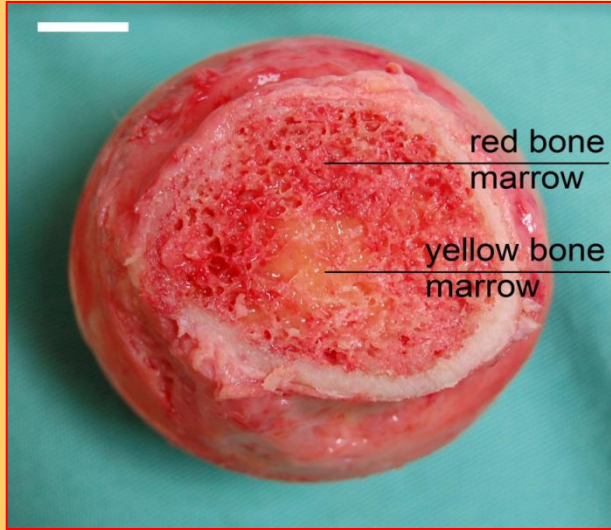
Dr. Stefano Ferretti

Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale

Università di Ferrara

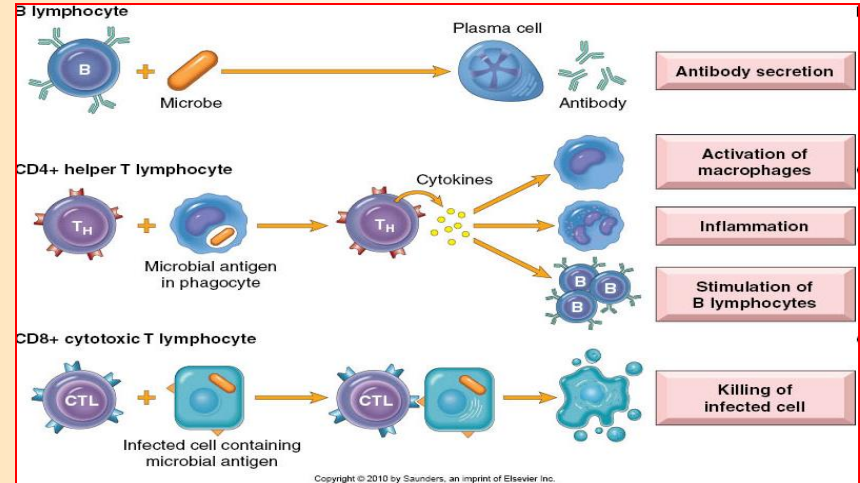
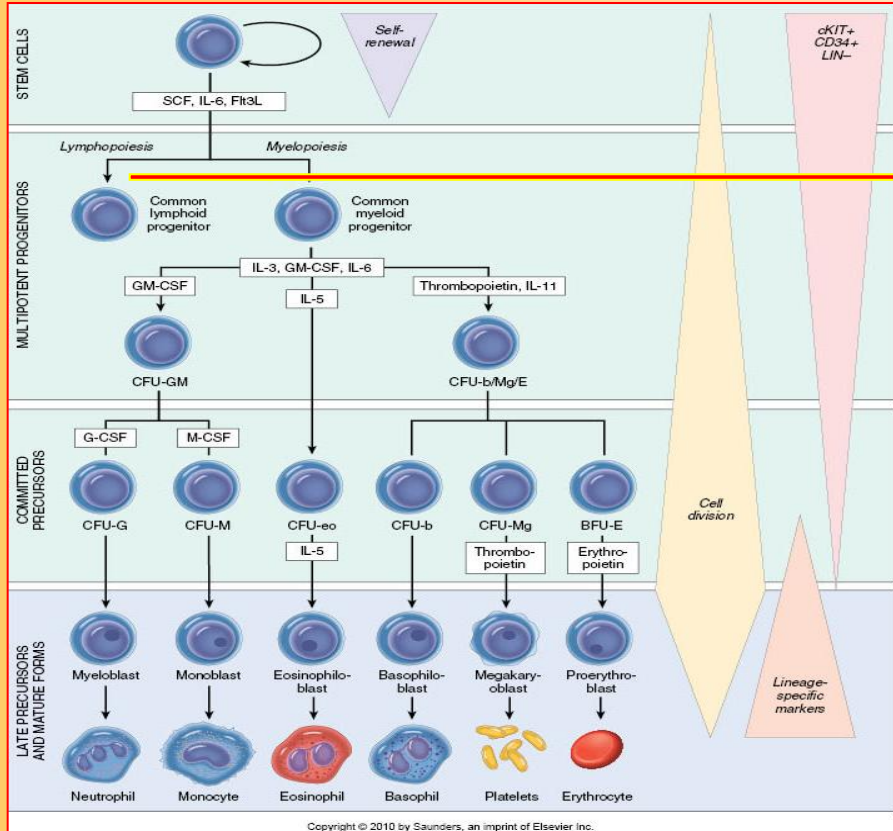


apparato emolinfopoietico



emolinfopoiesi

cellule del sangue differenziazione



disordini leucocitari

leucopenia

Morfologia

Per lisi periferica, emopoiesi inefficace

-iperplasia midollare reattiva

Per tossicità sui precursori

-ipocellularità midollare

Eziopatogenesi

Neutropenia, agranulocitosi

-soppressione delle stem cells

-tossicità da farmaci

-emopoiesi inefficace

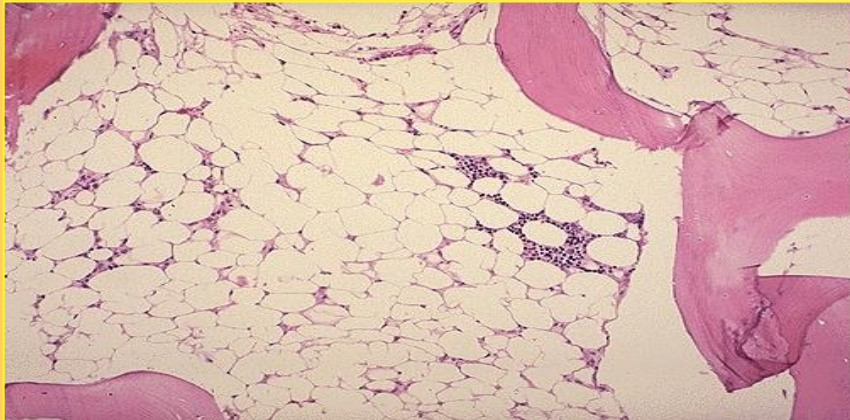
-cause congenite (rare)

-accelerata rimozione/distruzione

.cause immunologiche

.splenomegalia

.aumento utilizzo periferico
(infezioni)



Clinica

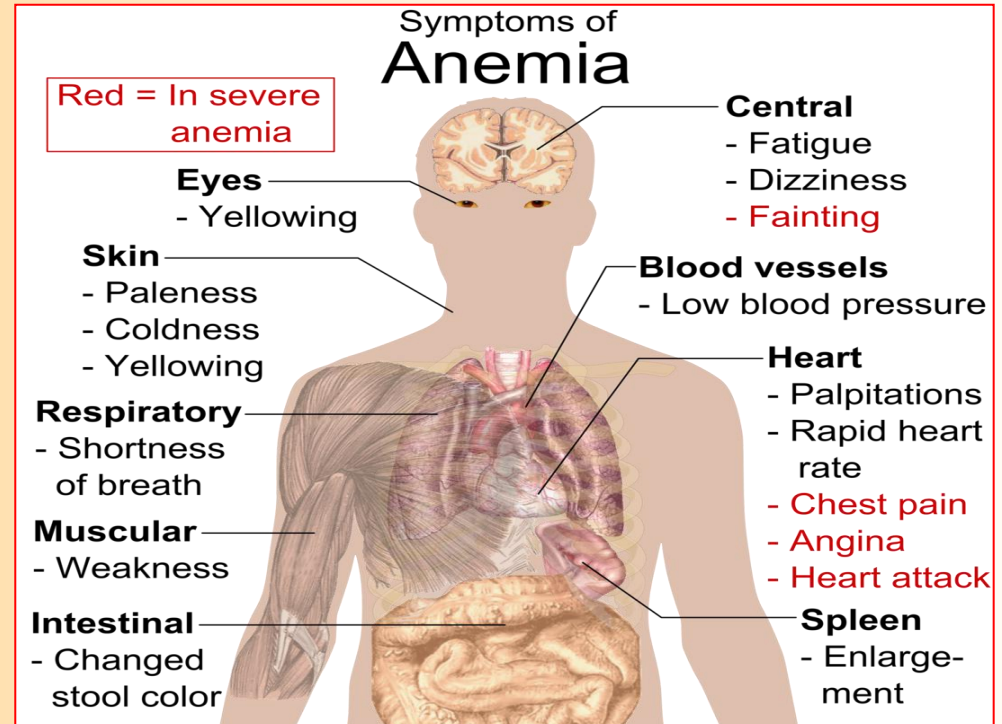
Neutrofili <500/mmc

-malessere, brividi, febbre, affaticamento

-infezioni aggressive

anemia

Condizione in cui la concentrazione di emoglobina nel sangue è inferiore a **13,5 g/dl** (maschi) e **11,5 g/dl** (femmine)



anemia

Classificazione cinetica:

- da ipoprodotzione di emazie
- da incr. distruzione, perdita, pooling

Classificazione morfologica

- dimensioni (macro/normo/microcitica)
- contenuto Hb (normo/ipocromica)

Inadeguata produzione

Distruzione e perdita

processo	condizione
Carenze	Vit. B12, B6, C, ferro, folati, proteine, rame
Insufficienza	Atrofia midollare Citotossica Idiopatica Congenita Aplasia eritrocitaria
Neoplastica	Leucemie, linfomi Discrasie plasmacellulari Carcinomi, sarcomi Mielofibrosi
Altre	Malattie renali, epatiche, endocrine

processo	condizione
Emorragie	Acute, croniche
Emolisi estrinseche	Autoimmune, infezioni (malaria), sequestro, farmaci, agenti fisici, neoplasie, traumi eritr.
Emolisi intrinseche	Ereditarie .difetti di membrana .Hb anomale .carenza g6pd .disordini metab. carboidrati Acquisite .emoglobinuria p.n. .avvelenamenti (Pb)

leucocitosi

Eziopatogenesi

Da iperproduzione

- infezioni (IL-1, TNF)
- s. paraneoplastiche
- disordini mieloproliferativi

Da aumento rilascio

- endotossiemia
- infezioni
- ipossia

Da diminuita marginalizzazione

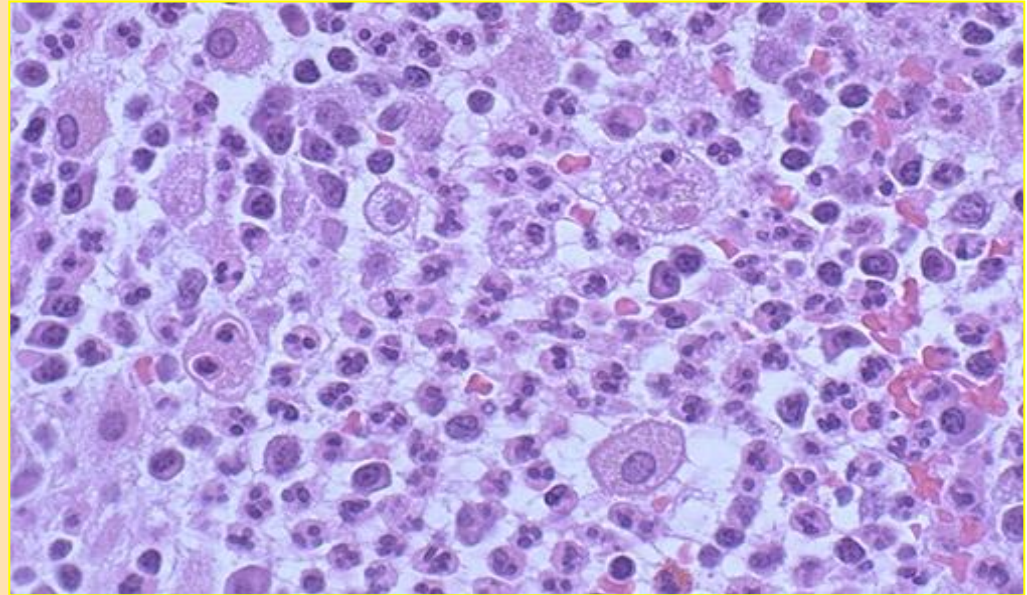
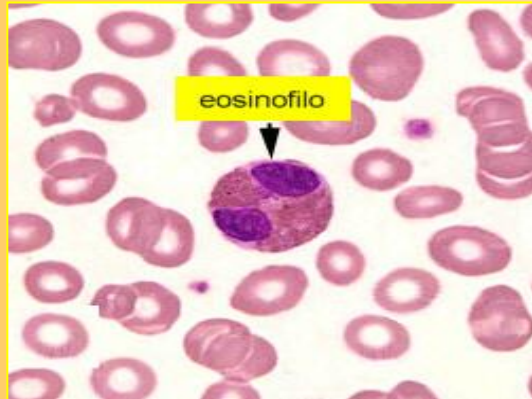
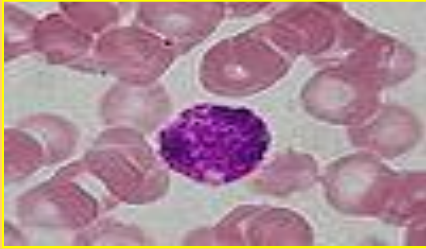
- esercizio
- catecolamine

Da diminuito rilascio tissutale

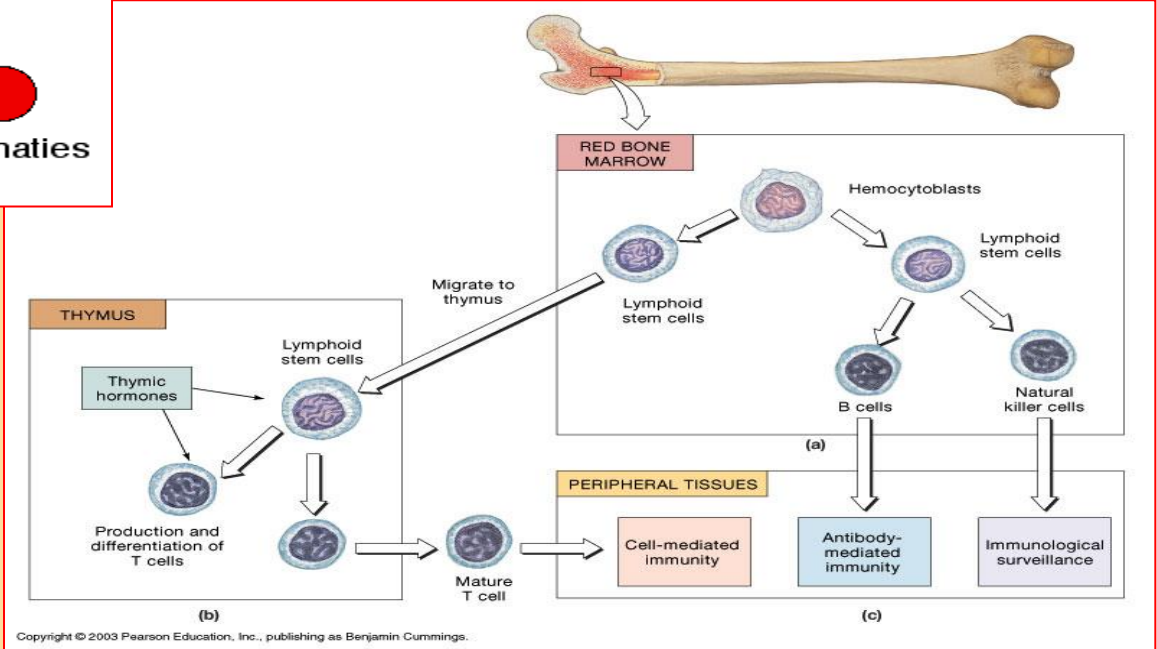
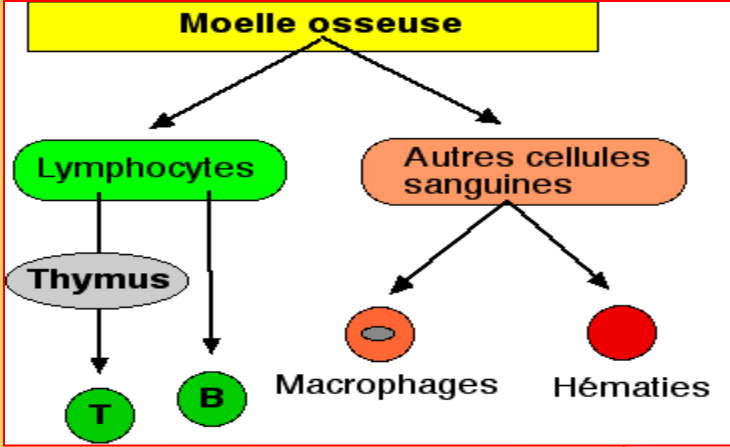
- glucocorticoidi

Leucocitosi	Agenti eziologici
Neutrofila	Infezioni batteriche (spec. piogeni), necrosi
Eosinofila	Sindromi allergiche, parassitosi, reaz. da farmaci, linfomi, collagenopatie, vasculiti
Basofila	Malattie mieloproliferative
Monocitica	Infezioni croniche (TBC, endocarditi), rickettsiosi, malaria, collagenopatie
Linfocitica	Stimoli immunologici cronici, infez. virali, bordetella.

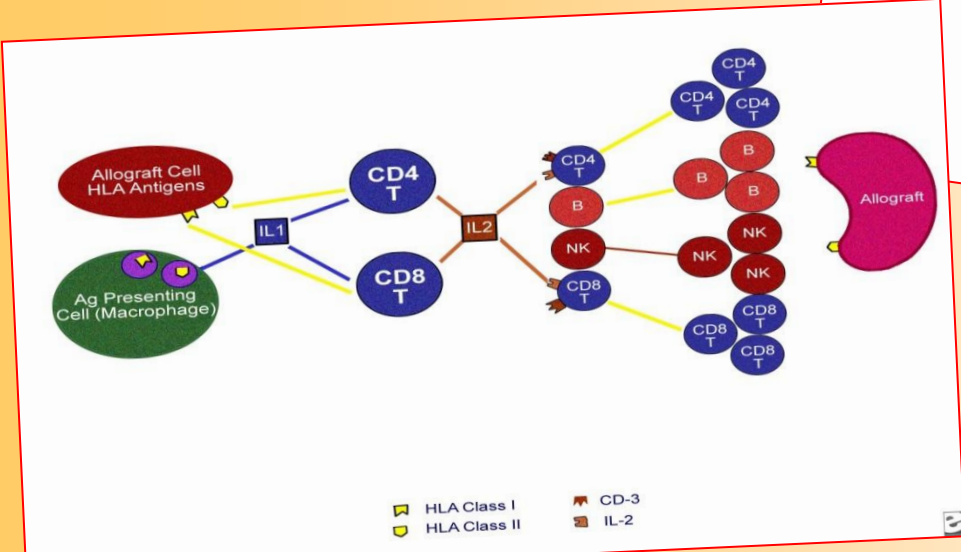
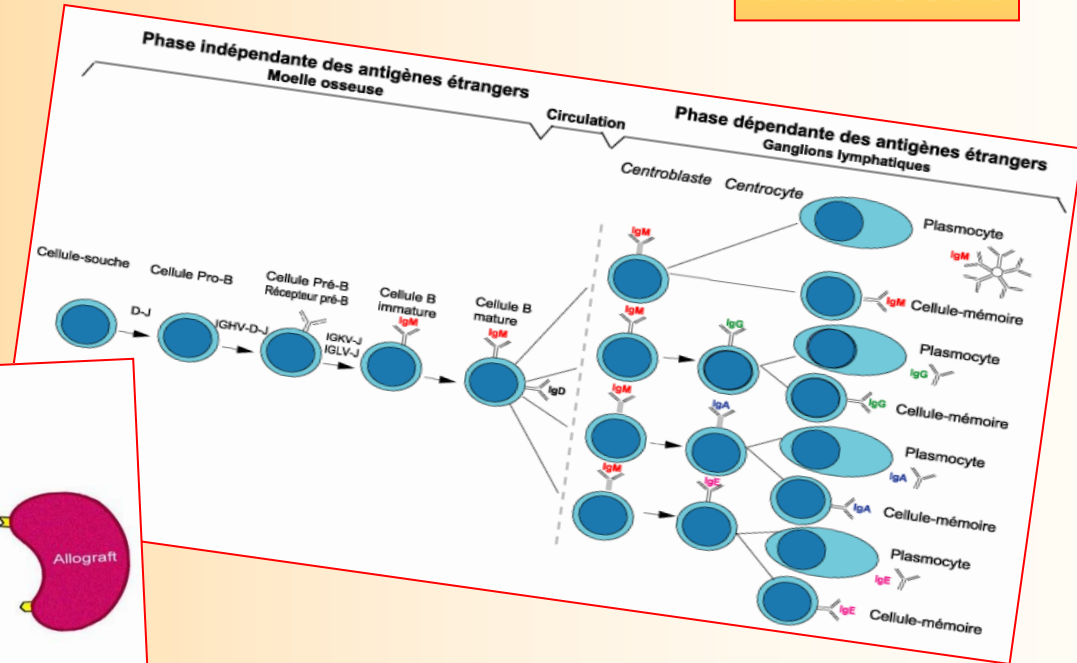
proliferazioni reattive



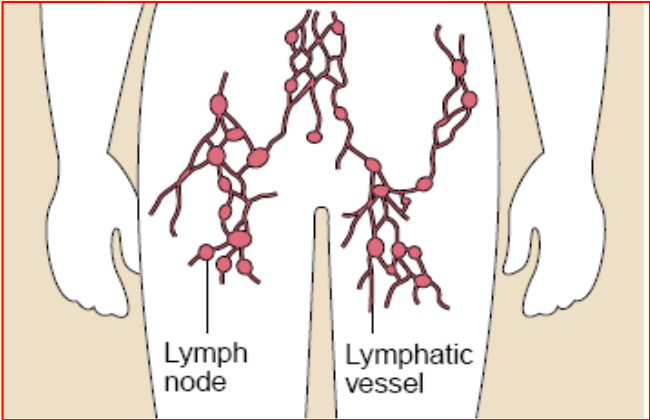
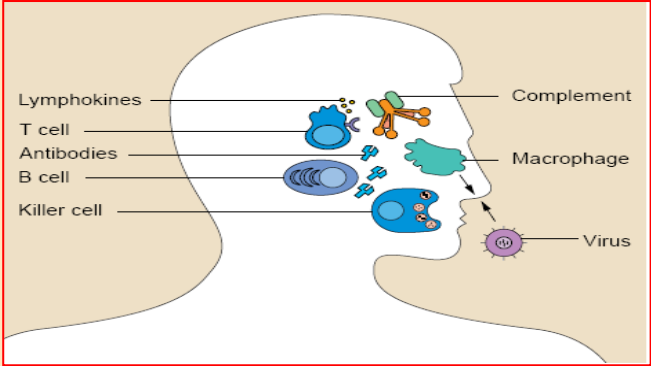
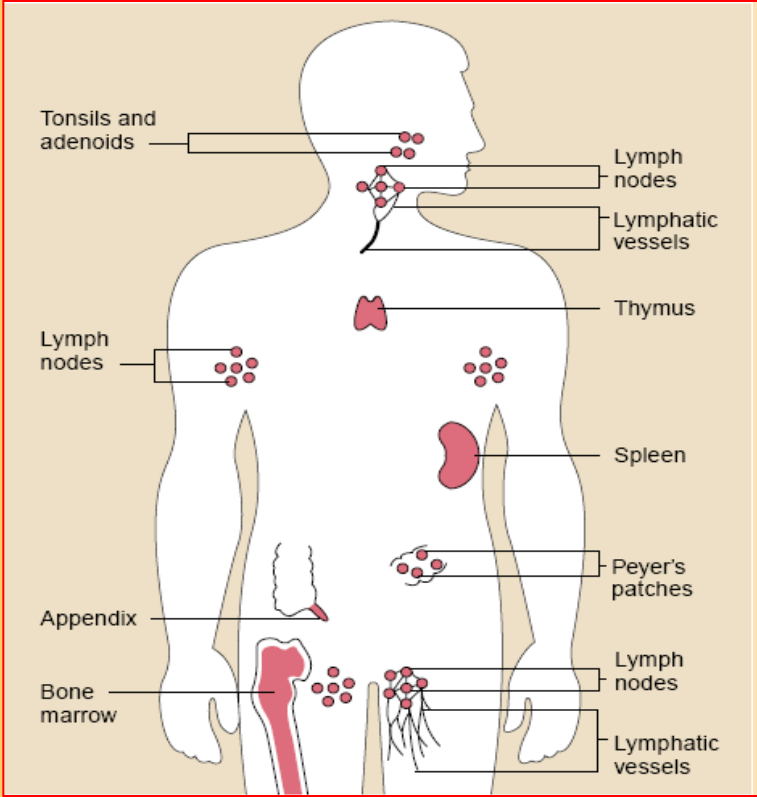
i linfociti



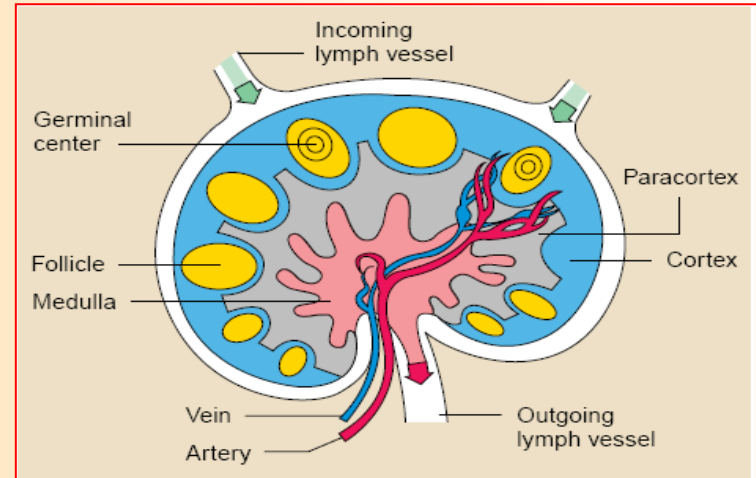
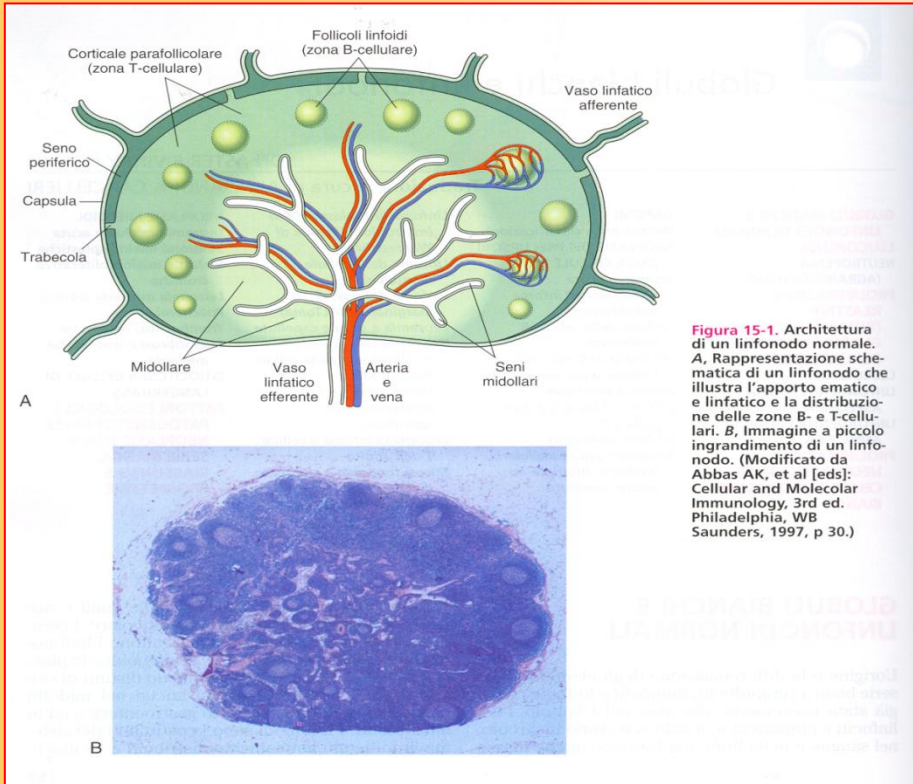
i linfociti



la sorveglianza linfocitaria

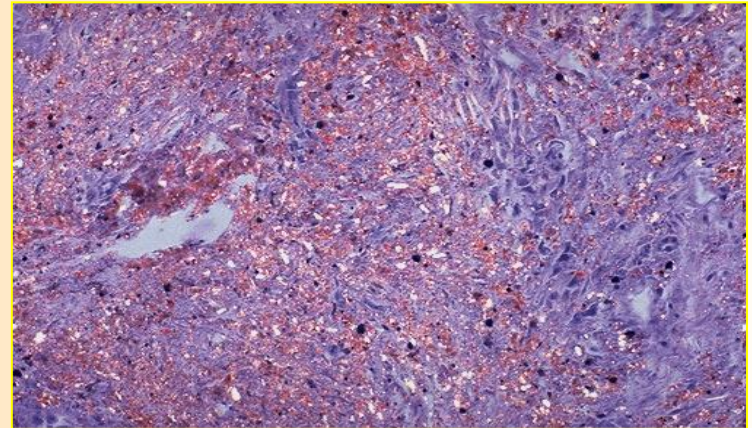
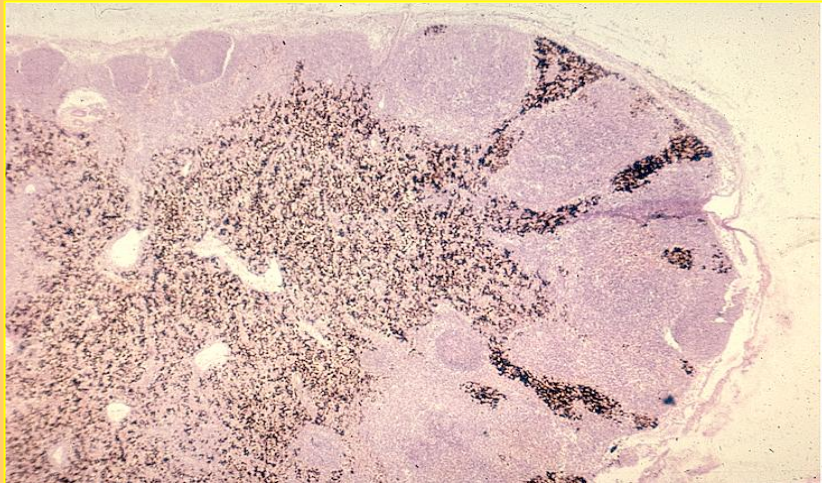
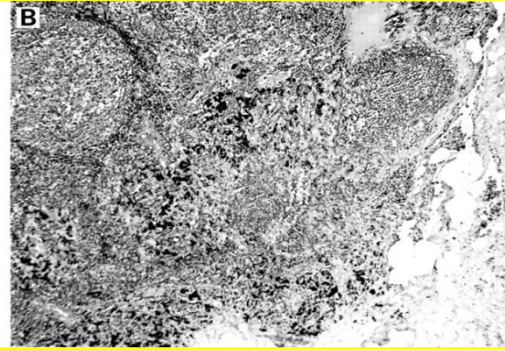


i linfonodi



i linfonodi

antracosi



meccanismi di difesa
meccanismi di difesa
specifici

La risposta immune

•Naturale

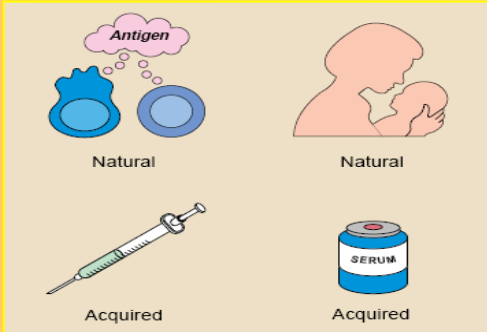
- Barriere, fagociti, cell. dendritiche, NK, proteine plasmatiche (IF), complemento

•Acquisita

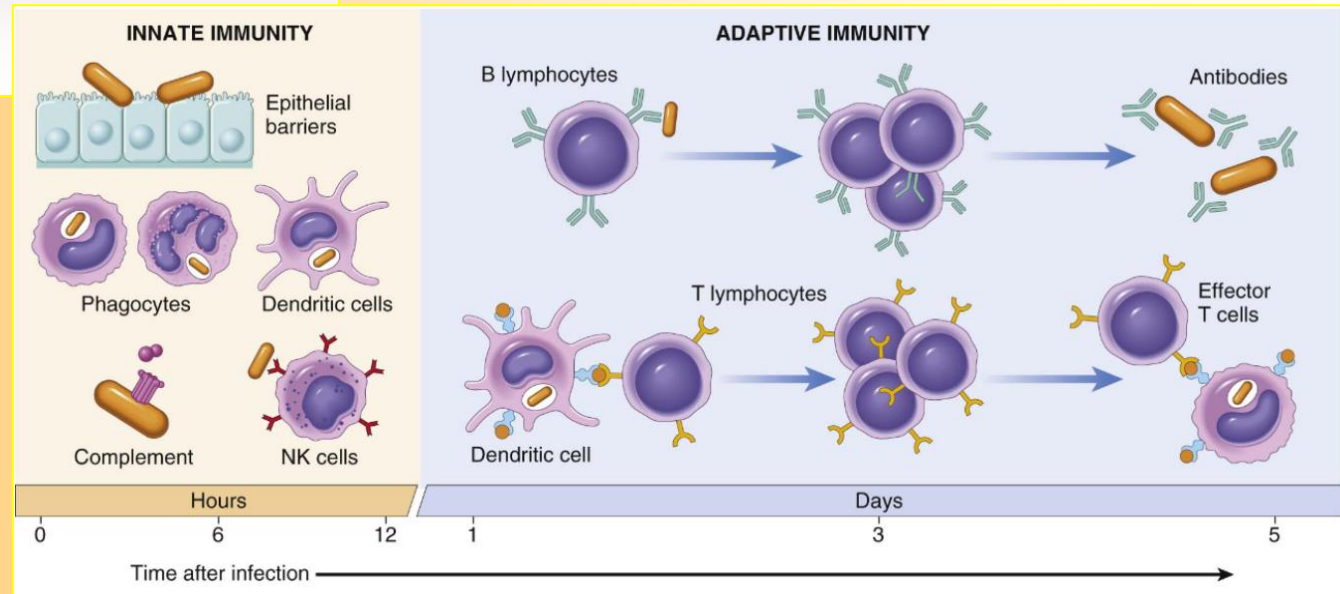
- Linfociti e i loro prodotti (Ab, ...)

•Specifica

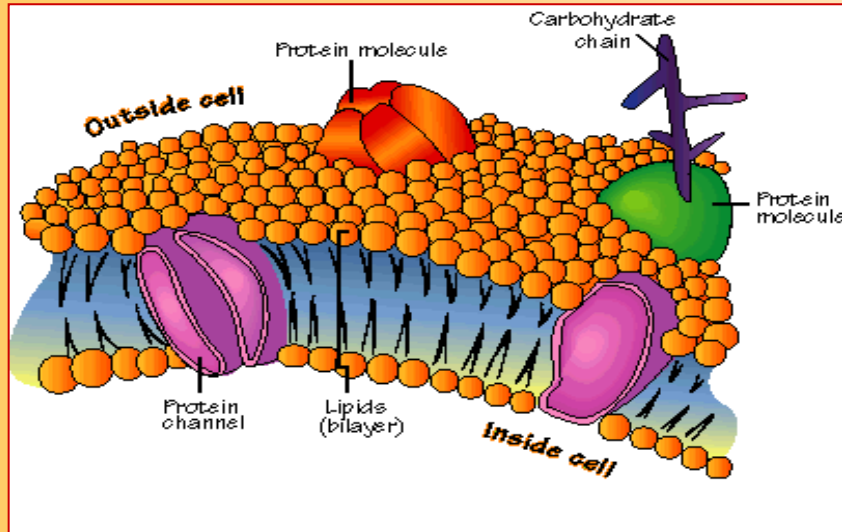
•Selettiva



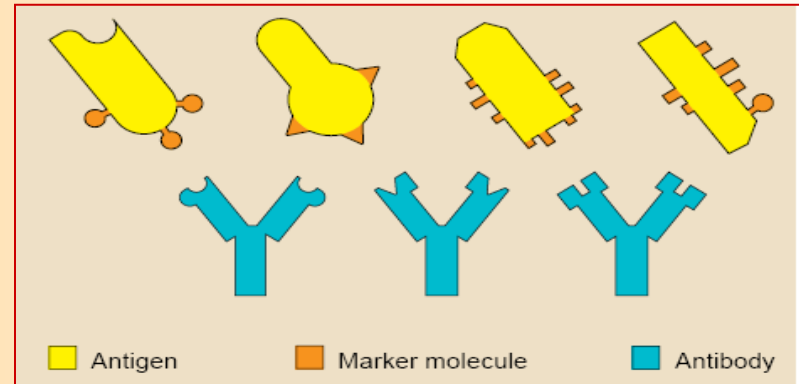
meccanismi di difesa **specifici**



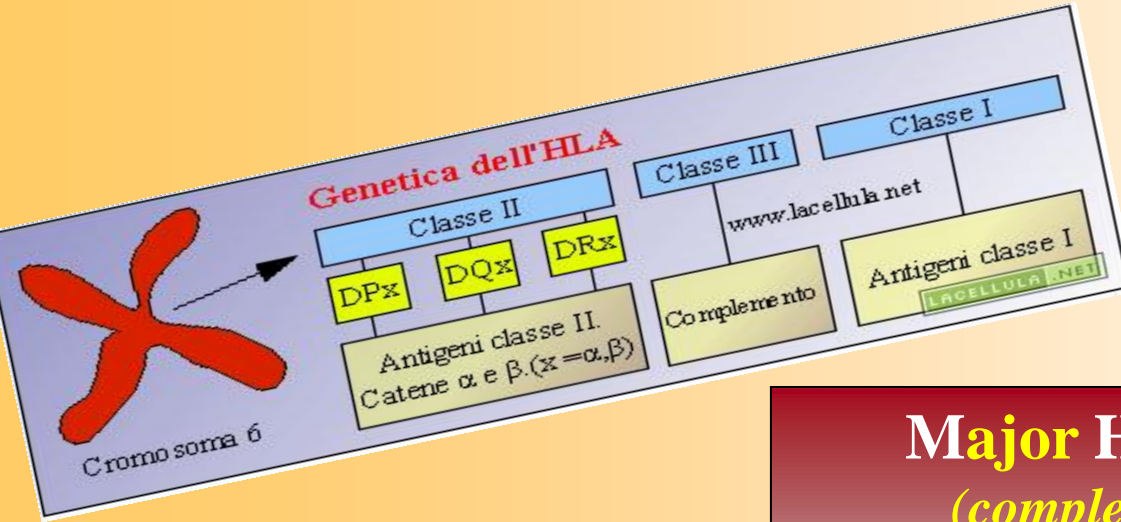
immunità **specifica**



“self” e “non-self”



immunità specifica



Major Histocompatibility Complex (complesso maggiore di istocompatibilità)

Molecole di classe I (MHC I, HLA -A -B -C)
Presenti in TUTTE le cellule

Molecole di classe II (MHC II, HLA-DP, -DQ, -DR)
Presenti in linfociti B, T attivati, APC

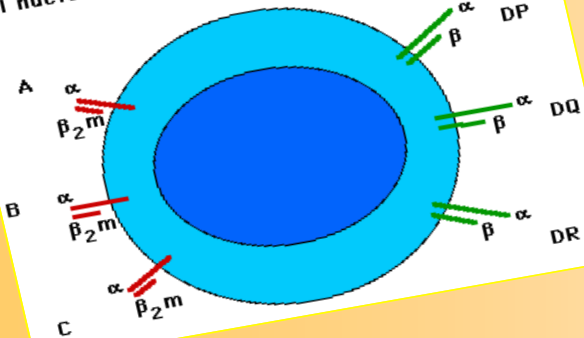
- Polymorphism of HLA alleles ensures diversity
- T cells recognize HLA-encoded proteins as "self"
- T cells recognize antigenic fragments complexed to HLA-encoded proteins as "non-self"
- Differential expression of HLA-encoded proteins triggers immune responses

	Class I Proteins (HLA-A, HLA-B, HLA-C)	Class II Proteins (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)
EXPRESSION:	Expressed on all nucleated cells	Expressed only on antigen-presenting cells (APCs): - macrophages - dendritic cells - B cells
FUNCTION:	Recruit CTLs (CD8 ⁺ T cells)	Recruit Th cells (CD4 ⁺)

Figure 20. Importance of the HLA complex and HLA-encoded proteins.

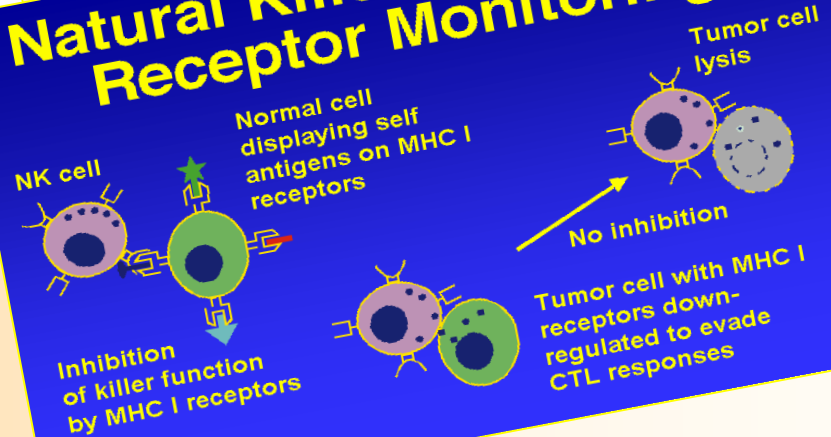
MHC Class I:
All nucleated cells

MHC Class II:
B cells
APC's
Macrophages



immunità specifica

Natural Killer MHC class I Receptor Monitoring



immunità specifica

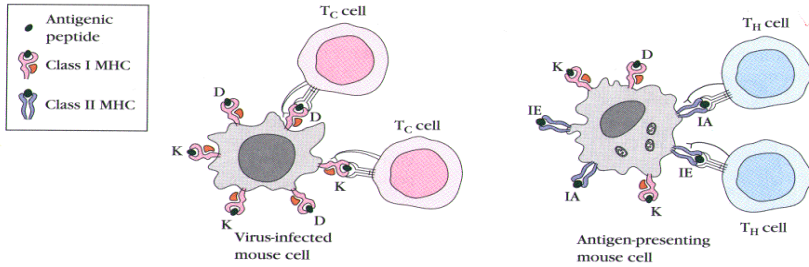
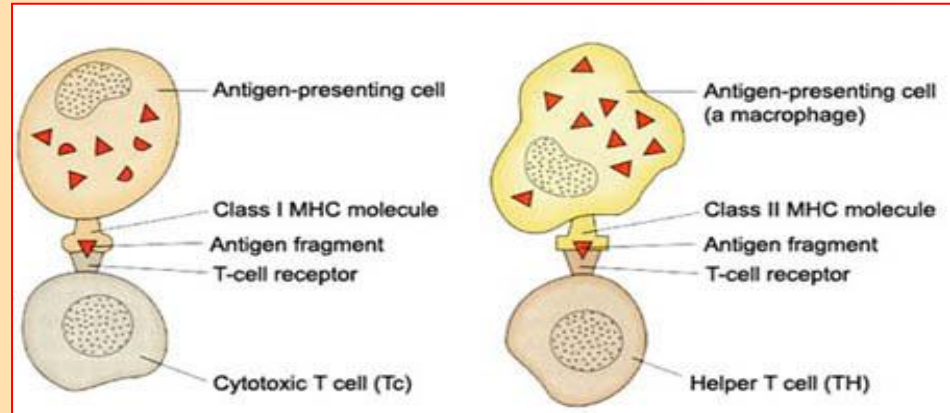


FIGURE 1-9

Role of MHC molecules in antigen recognition by T cells. Class I MHC molecules are encoded by the *K* and *D* loci in mice (*A*, *B*, and *C* loci in humans) and are expressed on nearly all nucleated cells. Class II MHC molecules are encoded by the *IA* and *IE* loci in mice (*DP*, *DQ*, and *DR* loci in humans) and are expressed only on antigen-

presenting cells. CD4⁺ T cells only recognize antigenic peptides displayed with a class II MHC molecule; they generally function as T helper (T_H) cells. CD8⁺ T cells only recognize antigenic peptides displayed with a class I MHC molecule; they generally function as T cytotoxic (T_C) cells.



risposta umorale: immunoglobuline

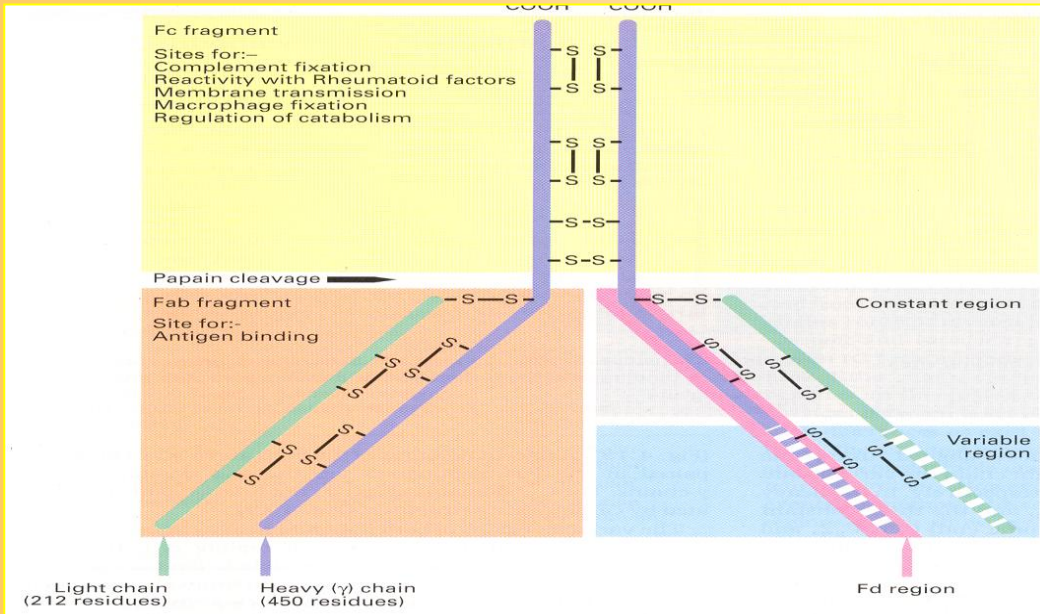
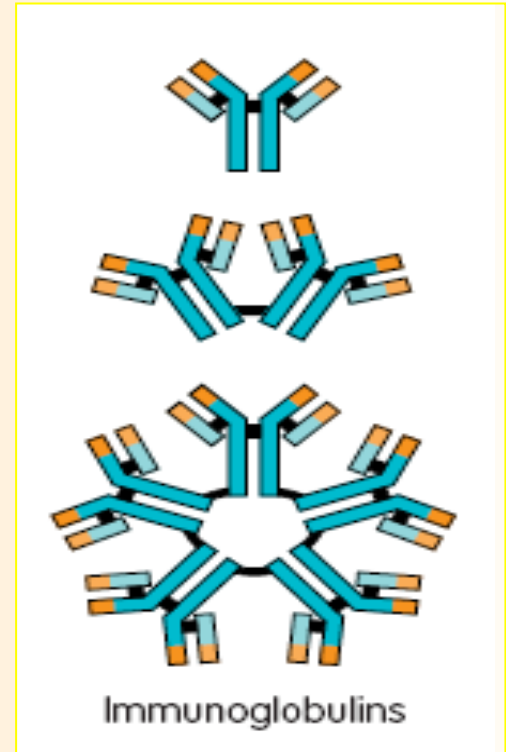
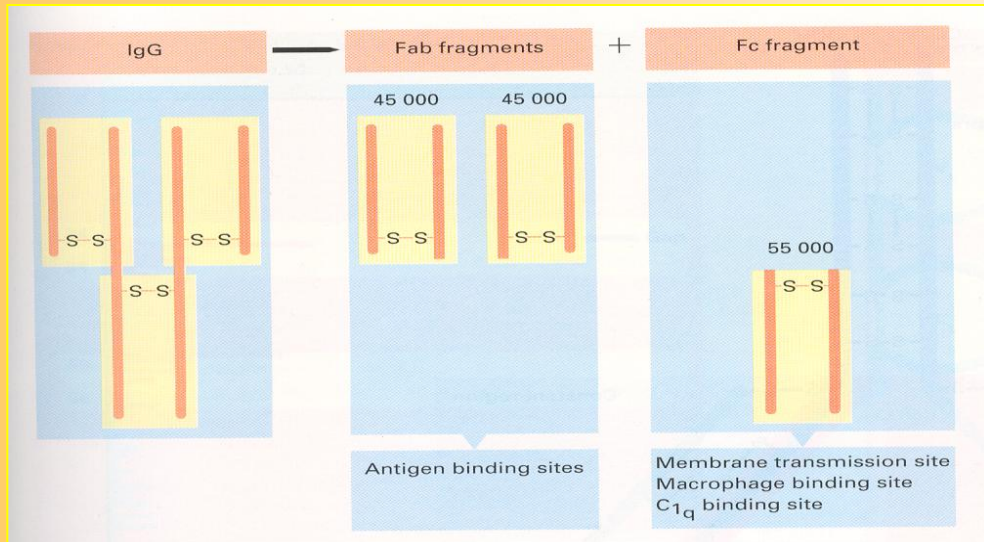


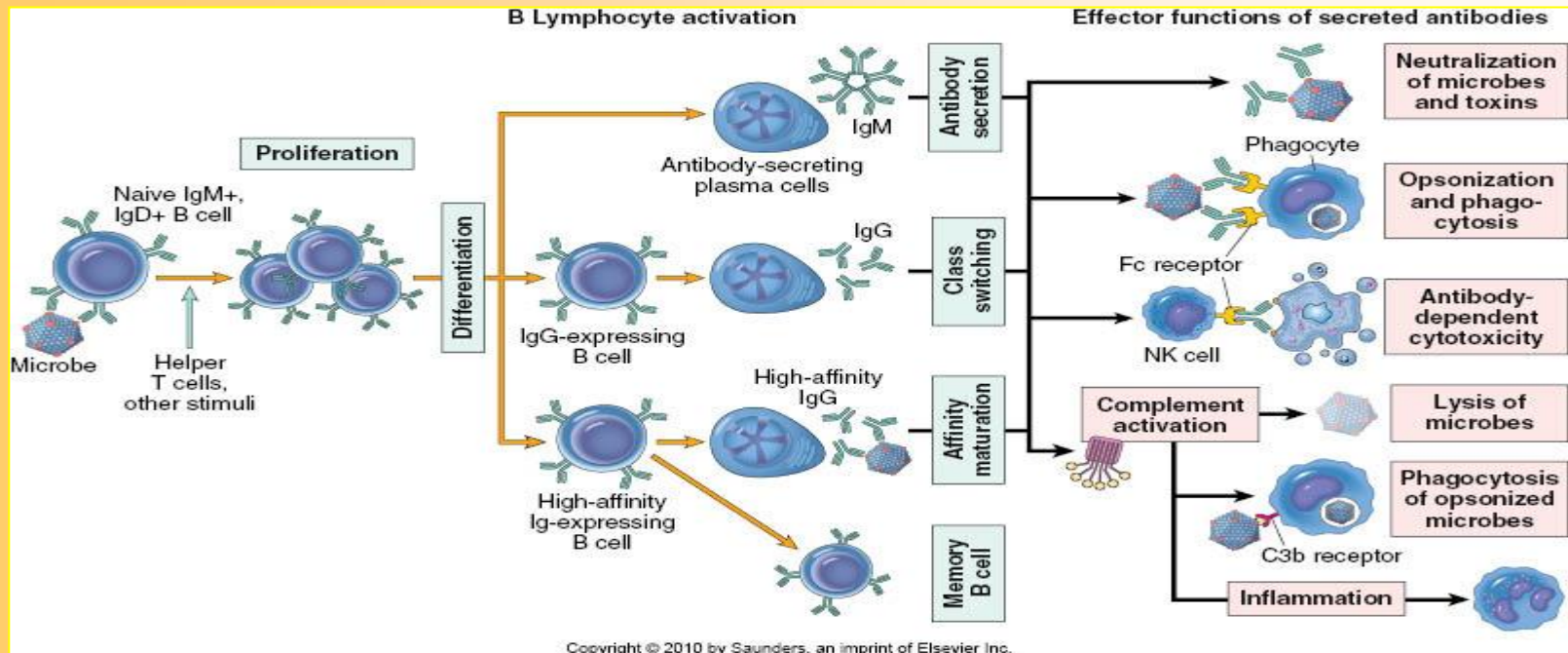
Table 4.7 Nomenclature of human immunoglobulins

Present nomenclature	Shorthand	Previous nomenclature
Immunoglobulin G	IgG	γG-globulin 7Sγ-globulin
Immunoglobulin A	IgA	γA-globulin
Immunoglobulin M	IgM	γM-globulin 19Sγ-globulin
Immunoglobulin D	IgD	—
Immunoglobulin E	IgE	reagin

risposta umorale: immunoglobuline



risposta umorale



risposta immune: citochine

Citochine Origini principali

Ruolo

Infiammazione acuta

TNF	macrofagi, mast-cells, linf. T	espressione di molecole di adesione endoteliale produz. altre citochine effetti sistemici
IL-1	macrofagi, endoteli, epitelii	simili al TNF, FEBBRE
IL-6	macrofagi, altre cellule	effetti sistemici (fase acuta)
chemochine	macrofagi, endoteli, linf. T, mast cells, altre cellule	chemiotassi leucociti migraz. cellulare

Infiammazione cronica

IL-12	macrofagi, cellule dendritiche	aumento produz. IF- γ
IF- γ	linfociti T, cellule NK	attivazione macrofagi
IL-17	linfociti T	arruolamento \uparrow killing (microbi, cell.tum.) neutrofili e monociti

risposta immune: complemento

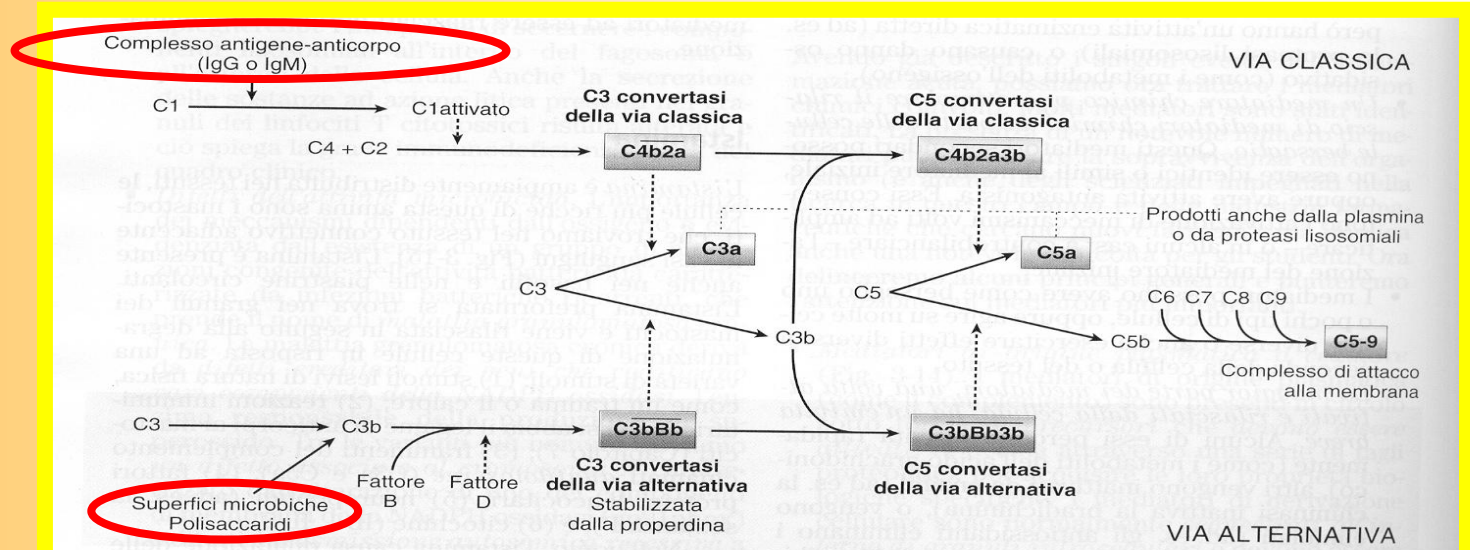
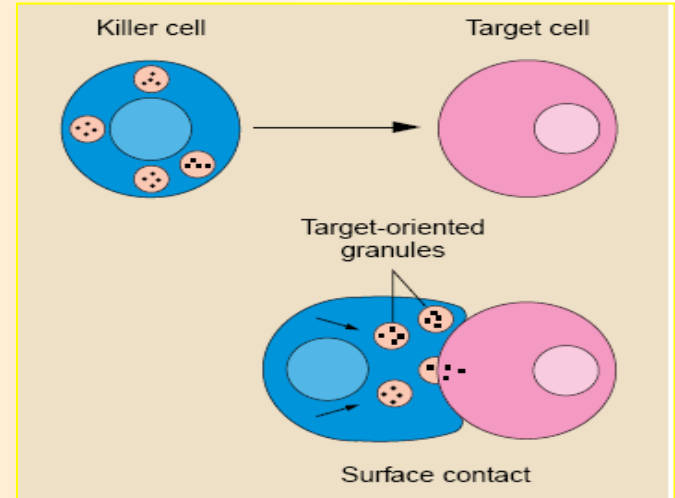
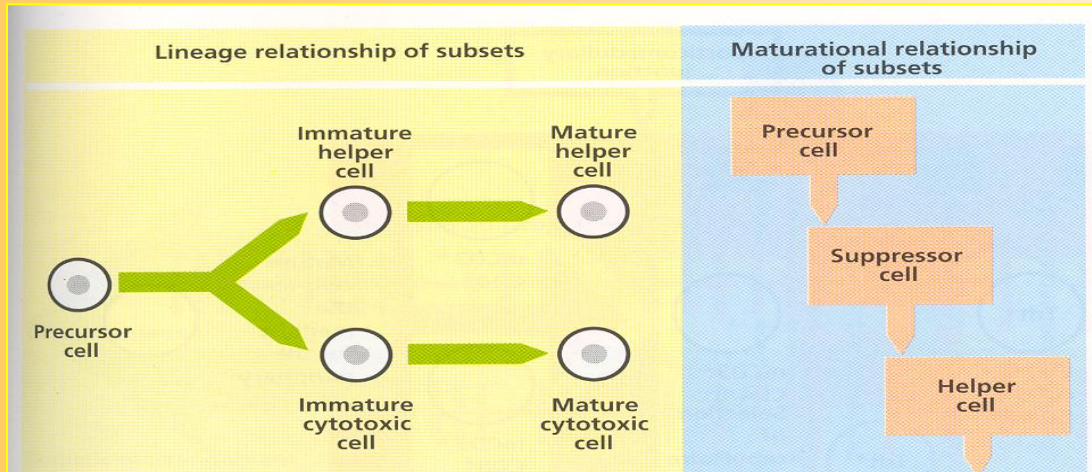


Figura 3-16. Schema riassuntivo delle vie di attivazione del complemento. La via classica viene attivata dal legame di C1 a complessi antigene-anticorpo, mentre la via alternativa viene attivata dal legame di C3b a varie superfici, come ad esempio le pareti cellulari dei microrganismi. Il C3b coinvolto nell'attivazione della via alternativa può essere prodotto in vari modi: spontaneamente, attraverso la via classica, o dalla stessa via alternativa (vedi il testo). Entrambe le vie convergono e portano alla formazione di mediatori pro-infiammatori del complemento (C3a e C5a) e del complesso di attacco alla membrana. *Non è mostrata l'attivazione ad opera delle collectine (via delle lectine, vedi il testo).* Nella figura, le linee tracciate sopra le lettere che designano i vari componenti del complemento indicano le forme enzimaticamente attive, mentre le linee tratteggiate indicano l'attività proteolitica dei vari componenti. (Modificato da Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, terza edizione, Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

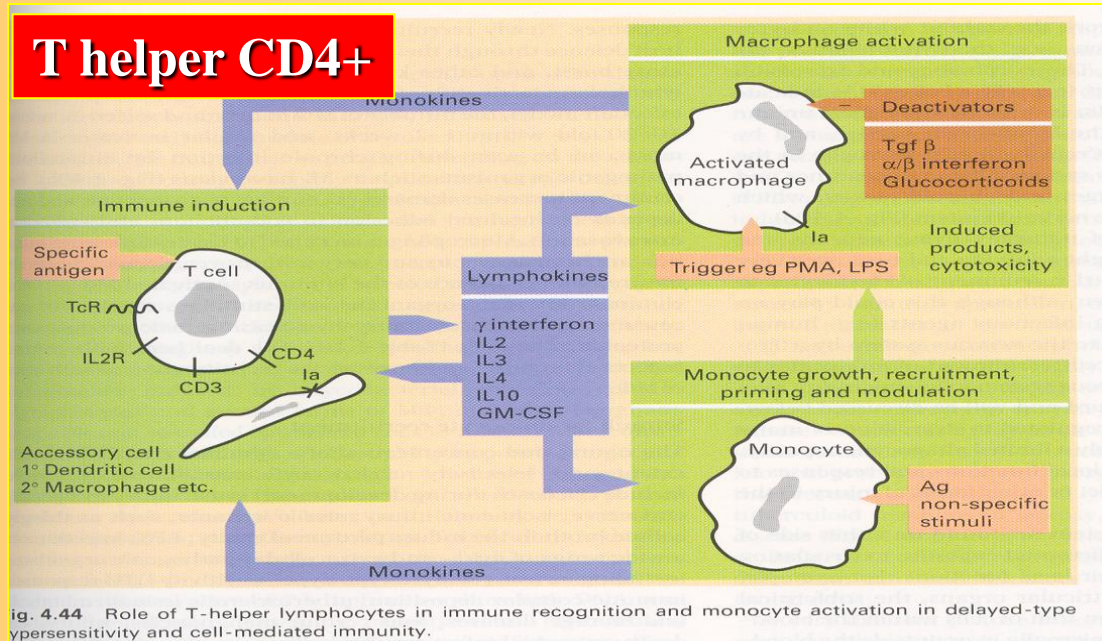
risposta cellulo-mediata: linfociti T

Linfociti T suppressor/citotossici CD8+

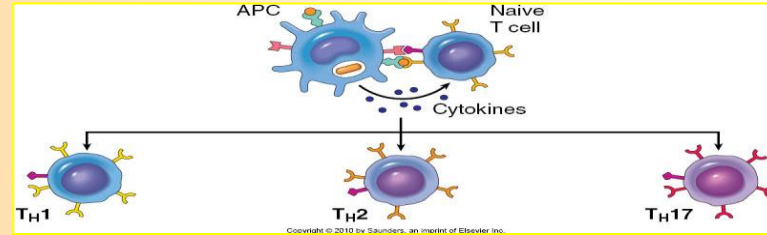
- *Funzione citotossica*
- *Funzione suppressor*
- *Funzione NK*



risposta cellulo-mediata: linfociti T helper

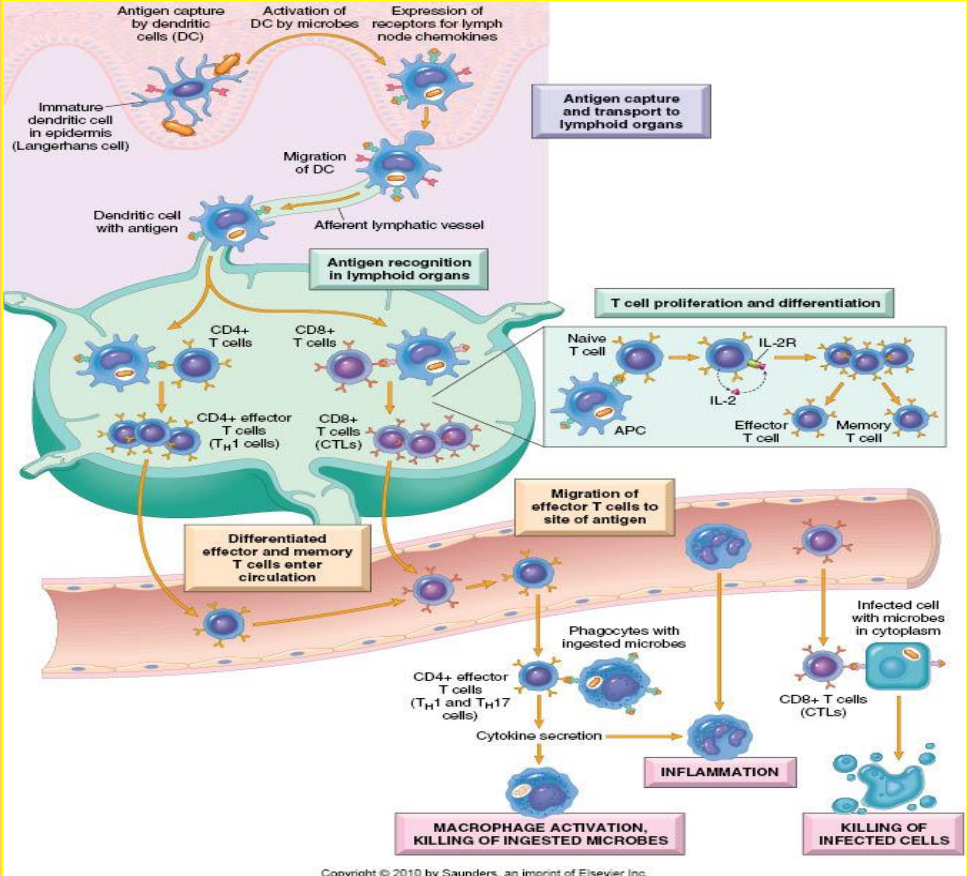


risposta cellulo-mediata

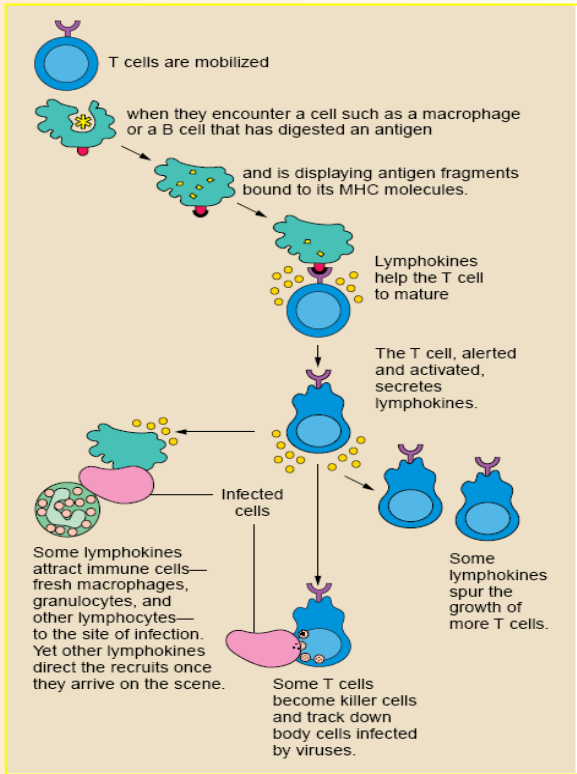
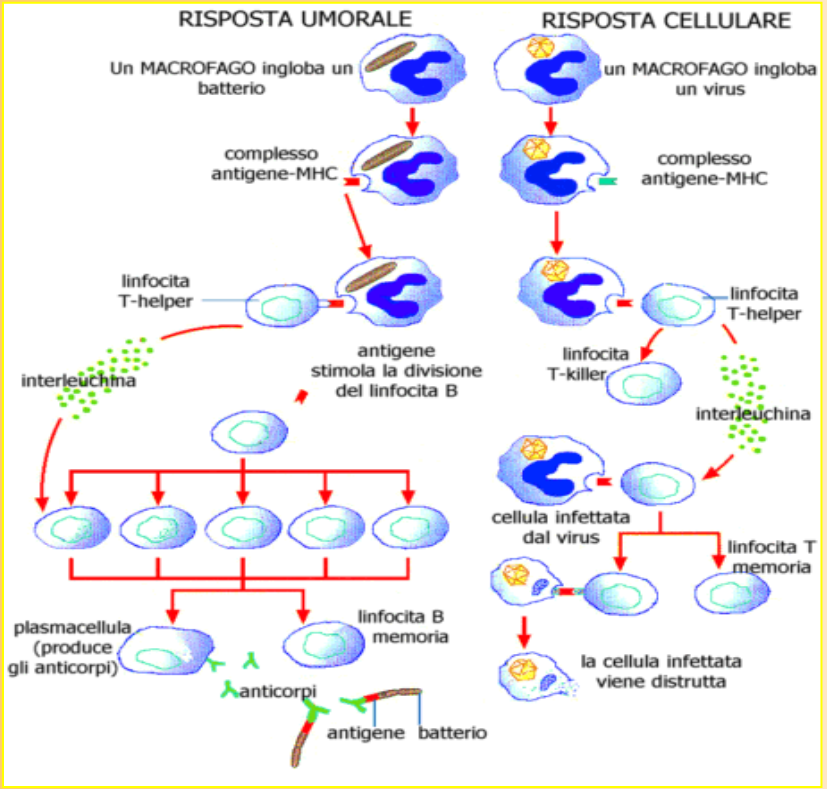


citochine prodotte	IFN-γ	IL-4; IL-5; IL-13	IL-17; IL-22; chemoc.
citochine inducenti	IFN-γ; IL-12	IL-4	TGF-β; IL-6; IL1; IL-23
reazioni stimolate	att. macrofagi stimol. IgG produz, anticorpi	stimol. IgE attivaz. mast cells attivazione eosinofili	reclutamento neutrofili monociti
difese contro:	microrg. intracell.	parassiti elminti.	batteri extracell.; funghi.
patologie indotte	malattie croniche (auto)immunomediate	allergie	malattie croniche (auto)immunomediate

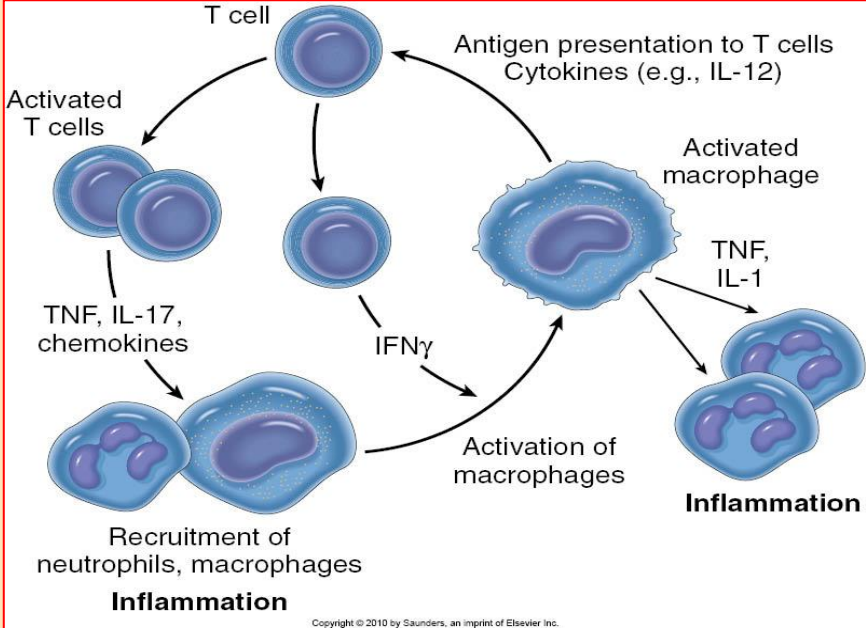
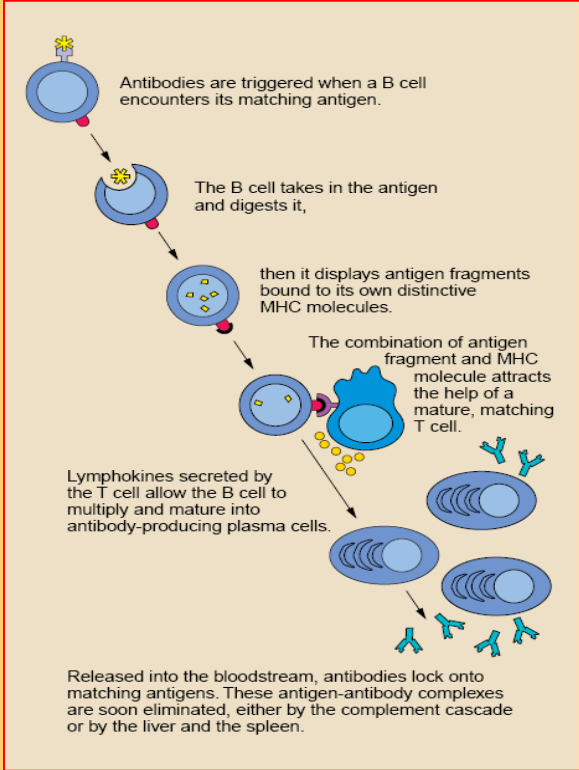
risposta cellulo-mediata



risposta immune



risposta immune



Th1

- Indotta da IL-12
- Produzione di IF γ e IL-12
- Induzione di radicali liberi
- Inibizione Th2
- Orientamento in senso citotossico
- Risposta a patogeni cellulari
- Induzione di ipersensibilità ritardata
- Promozione di flogosi cronica

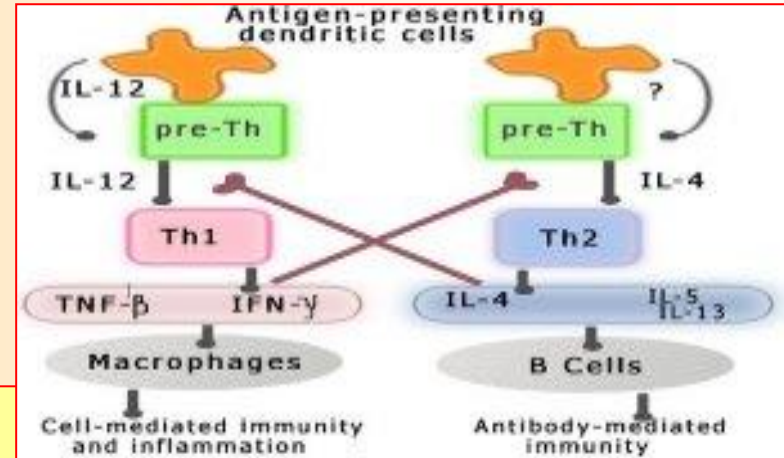
Th2

- Produzione di IL-4
- Inibizione IF γ
- Attivazione immunità umorale
- Risposte allergiche
- Reclutamento eosinofili (IL-5)
- Risposta IL-13, IL-10
- Risposta vs parassiti (IL-4/5/13 promozione di flogosi acuta)

Th17

- Indotta da IL-1
- IL17 A/B/C/D/E/F
- Difesa da patogeni extracellulari
- Autoimmunità
- Linea inibita da Th1-2
- Insensibilità vs Th1-2

risposta immune





linfoadeniti

Eziopatogenesi

Da drenaggio in corso di flogosi

-infezioni batteriche

Forme follicolari

-artrite reumatoide

-toxoplasmosi

-infez. precoce da HIV

Forme paracorticali

-infezioni virali

Forme istiocitarie

-aspecifiche

-neoplasie

Clinica

Forme acute:

-linfadenomegalia dolente

Forme croniche:

-linfadenomegalia non dolente

forme acute aspecifiche

Morfologia

-linfadenomegalia

Iperplasia follicolare (r. umorale)

-centri germinativi

-centroblasti e centrociti

-peculiarità antigene-specifica

-conservazione struttura LGH

-eterogeneità dei follicoli

-frequenti mitosi

-presenza di fagociti, macrofagi etc.

Iperplasia paracorticale (r. cellulare)

-immunoblasti T attivati

-ipertrofia endoteliale (capillare)

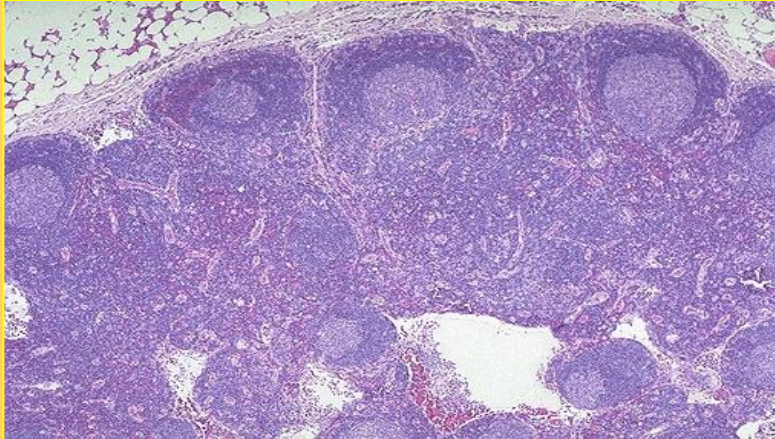
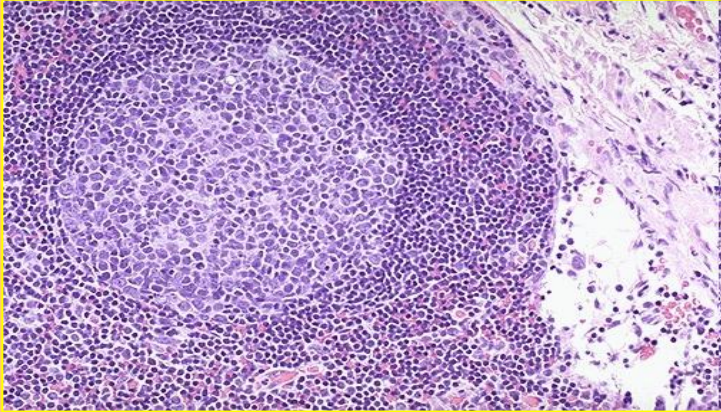
-infiltraz. macrofagi/eosinofili

Iperplasia istiocitaria sinusale

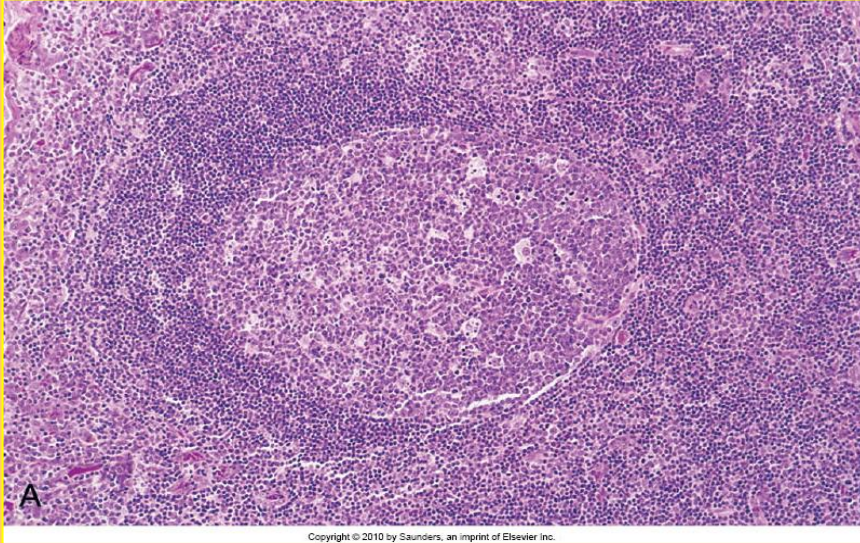
-ipertrofia endoteliale sinusoidale

-infiltrazione macrofagica

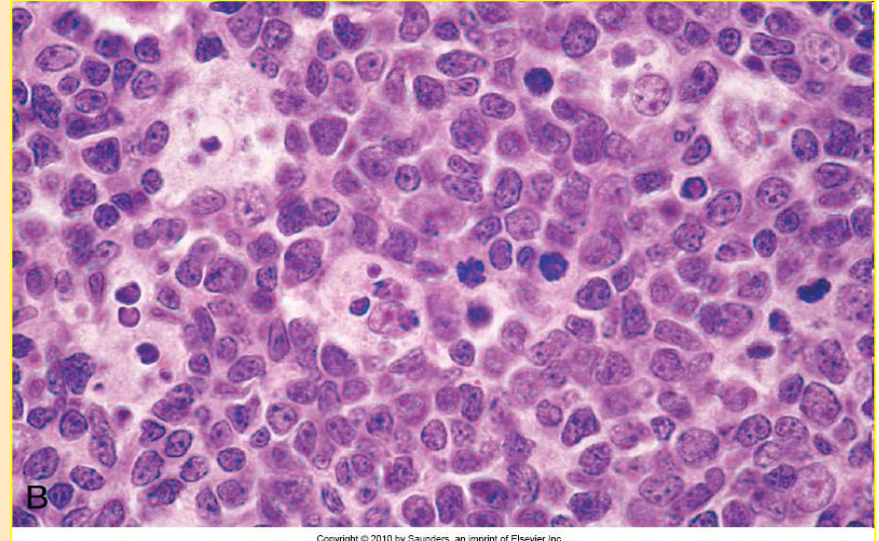
linfadenite reattiva



linfadeniti reattive

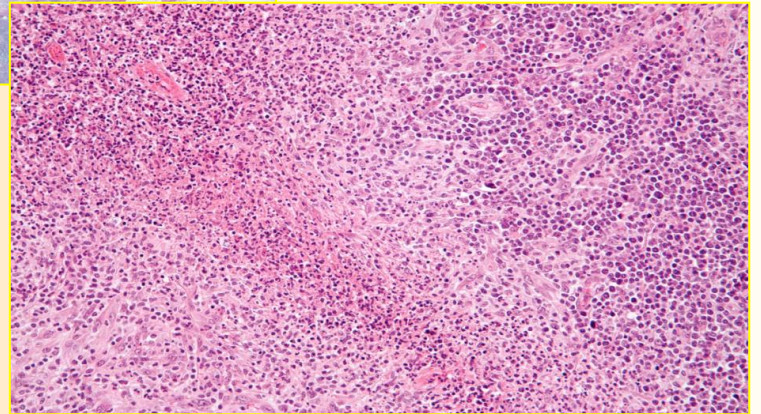
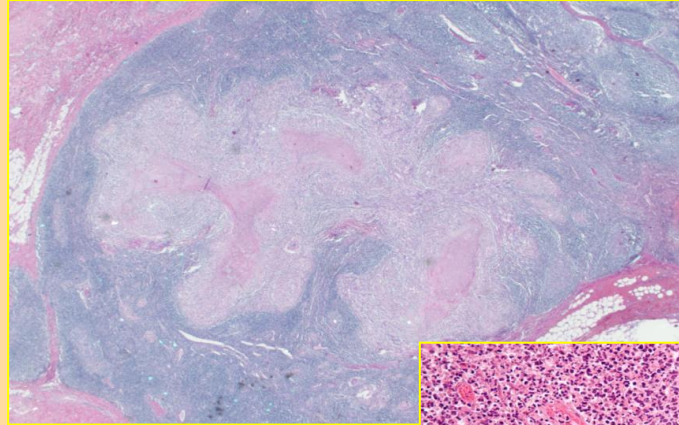


iperplasia follicolare



linfadeniti specifiche

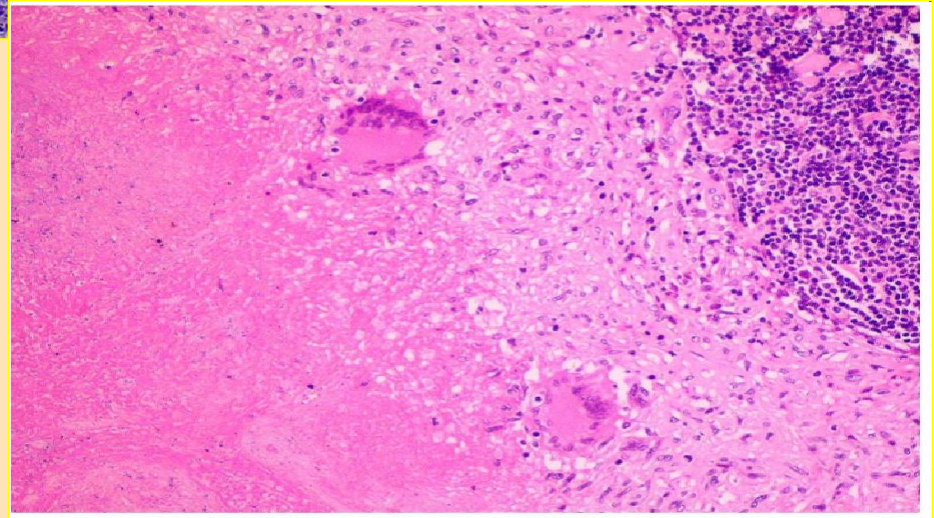
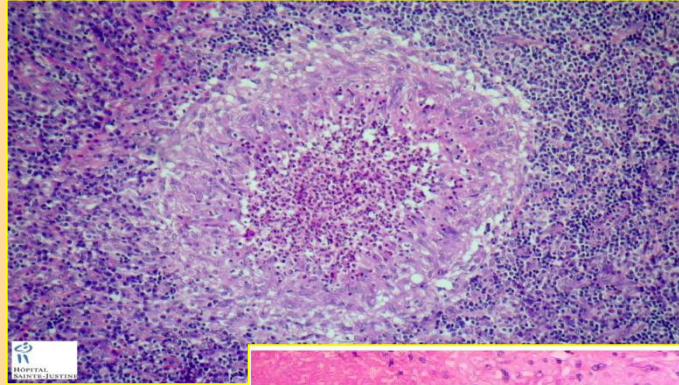
m. da graffio di gatto



linfadeniti specifiche



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



tuberculare

immunopatologia

immunodeficienze

autoimmunità

ipersensibilità

malattie
immunoproliferative

congenite

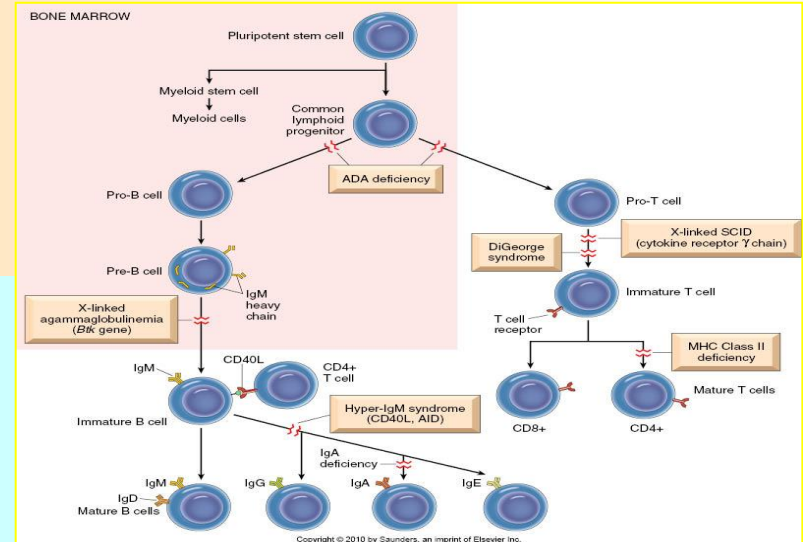
immunodeficienze

- deficit immunità innata
- deficit immunità specifica

umorale (agammaglobulinemia)

cellulo-mediata (S. Di George=ipolasia timica congenita)

combinata



immunodeficienze

acquisite

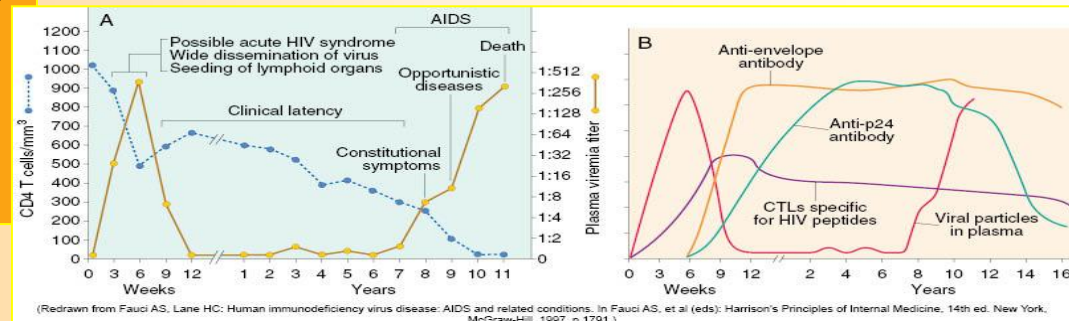
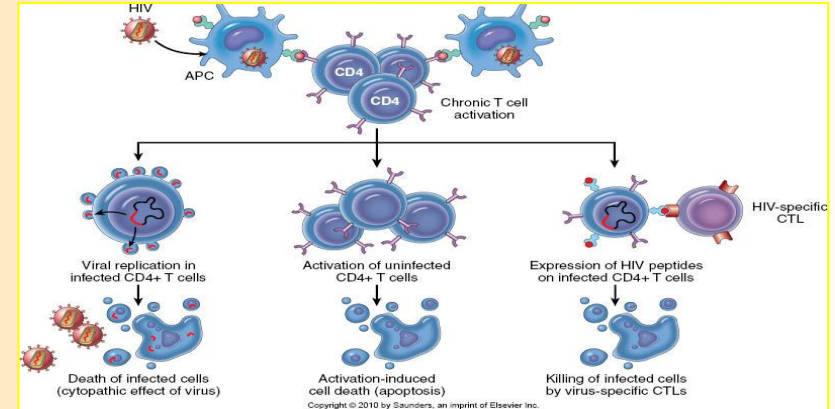
Infettive (AIDS)

Iatrogene (immunosoppressione)

Da presenza di neoplasie (TGF- β)

Da carenze alimentari

Da invecchiamento



reazioni di ipersensibilità

tipo I anafilattica

Mediatori chimici

istamina, leucotrieni, chinine (callicreina)

Organi interessati

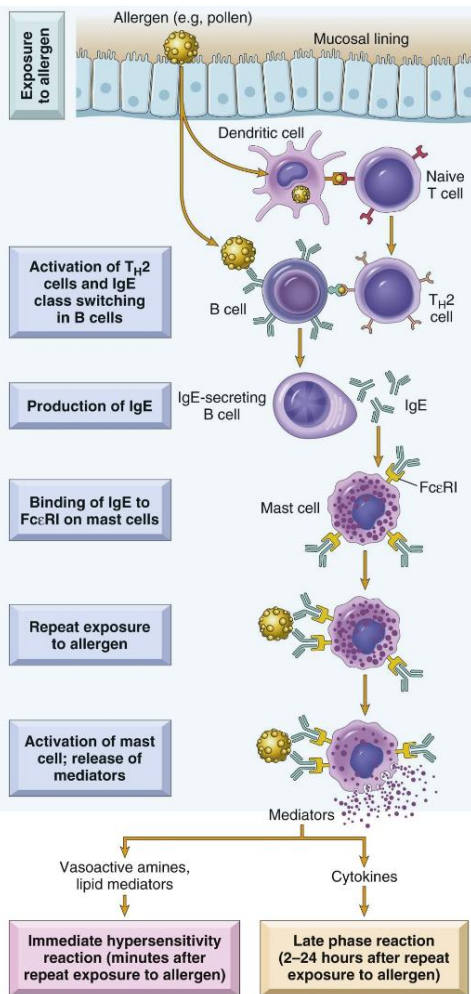
vasi, polmoni, cuore, SNC

Fisiopatologia

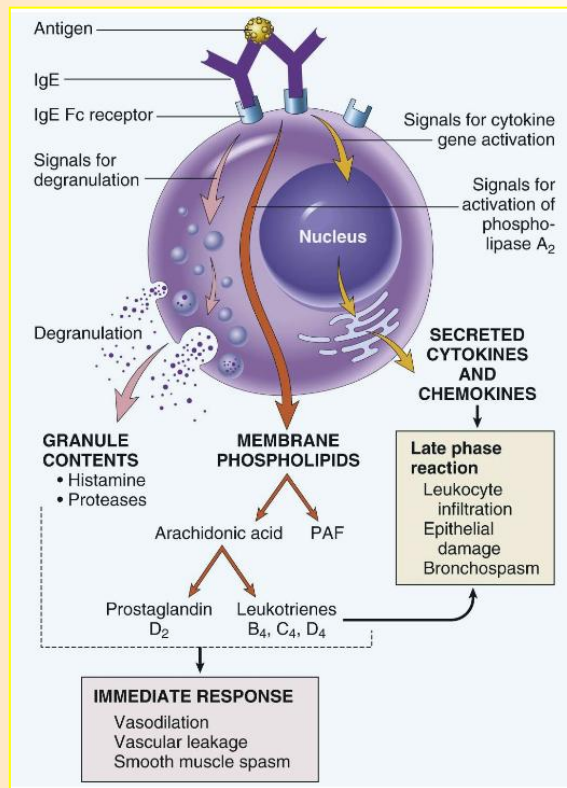
ipotensione grave, dispnea da broncospasmo, alteraz. metaboliche, reaz. cutanee (orticaria, agioedema)

Reazioni anafilattoidi

tipo I anafilattica



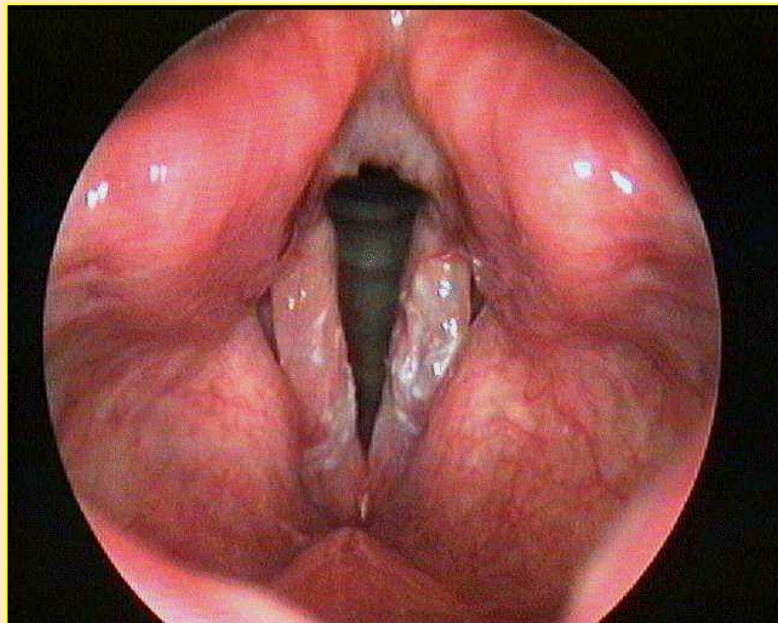
reazioni di ipersensibilità



**tipo I
anafilattica**



reazioni di ipersensibilità



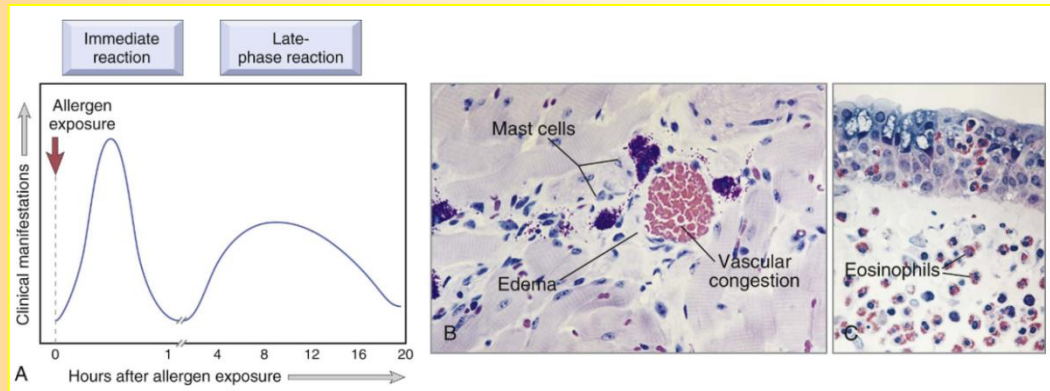
**tipo I
anafilattica**

reazioni di ipersensibilità



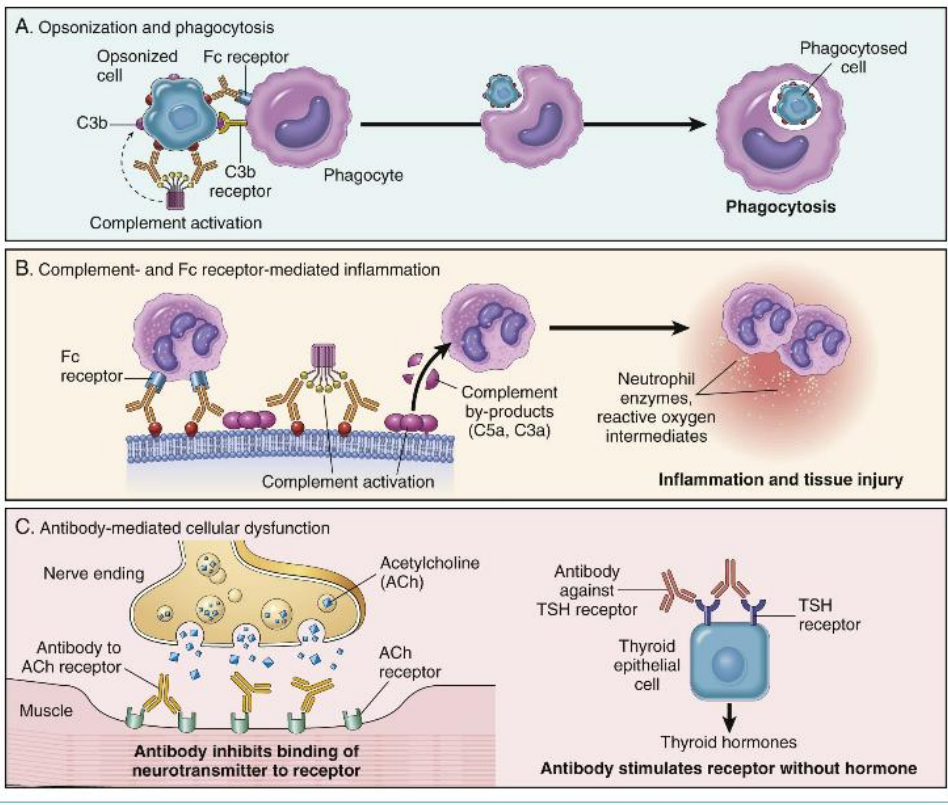
A

B



tipo II anticorpo-mediata

reazioni di ipersensibilità



Ab reagiscono con antigeni cellulari superficiali provocando danno cellulare e attivazione di un processo infiammatorio

reazioni di ipersensibilità

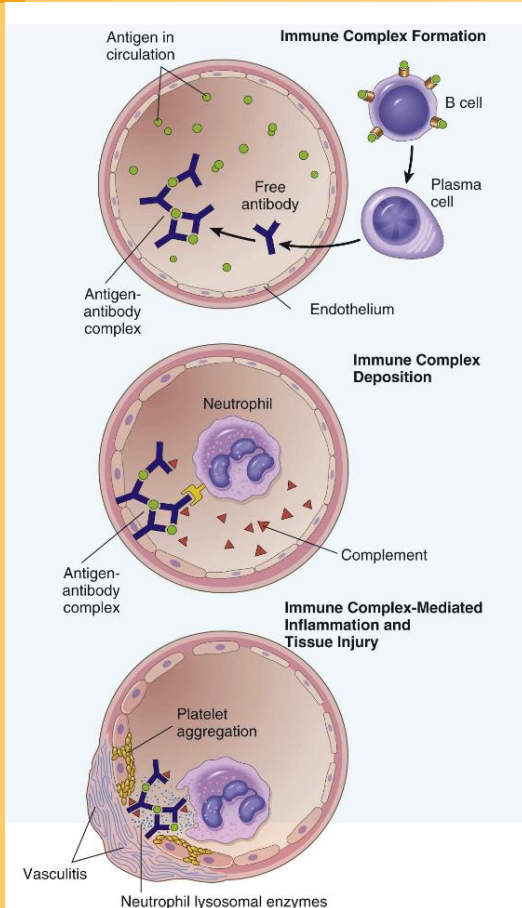
**tipo II
anticorpo-mediata**

**Patologie da
ipersensibilità
tipo II**

**Anemia emolitica autoimmune
Porpora trombocitopenica autoimmune
Pemfigo volgare
Vasculiti (ANCA)
S. Di Goodpasture
Febbre reumatica acuta
Miastenia grave
M. di Graves
Diabete insulino-resistente
Anemia perniciosa**

reazioni di ipersensibilità

tipo III da immunocomplessi



- **Formazione di immunocomplessi**
 - Reazione immunitaria
 - Secrezione degli Ab nel sangue
 - Formazione di IC
- **Deposizione di immunocomplessi**
 - In vari tessuti
 - Lieve eccesso di Ag >>> IC di media grandezza
 - Deposizione e concentrazione degli IC in base a organotropismo
- **Infiammazione e danno tissutale**
 - Infiammazione acuta, LGH megalia (vasculiti, gl.nefriti, artriti ecc.)

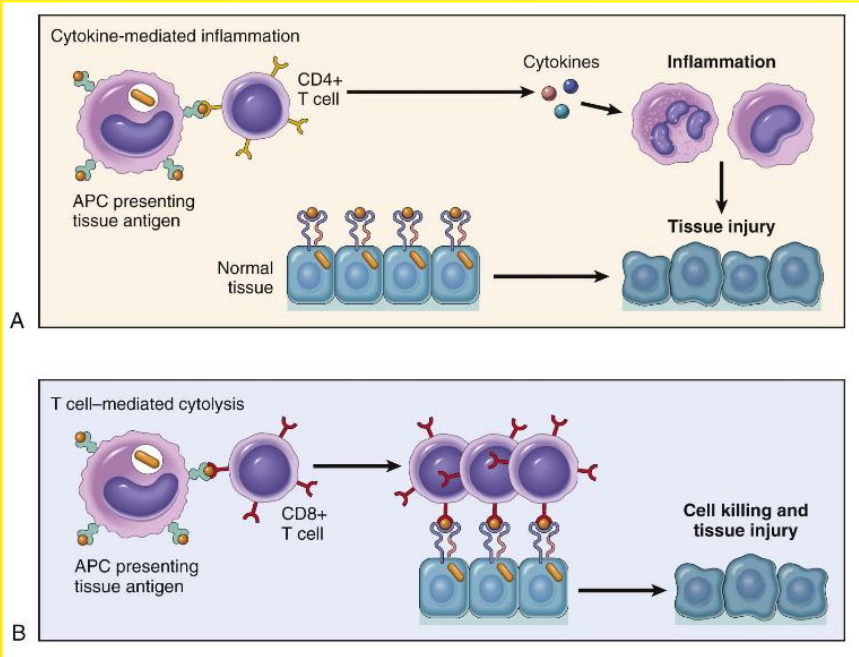
tipo III da immunocomplessi

reazioni di ipersensibilità

Patologie da ipersensibilità tipo III

Antigeni esogeni: batteri, virus, parassiti funghi, farmaci, siero eterologo, chinidina, eroina	glomerulonefriti, endocarditi artriti glomerulonefriti malattia da siero anemia emolitica, gl. nefrite
Antigeni endogeni: nucleari, immunoglobuline, antigeni tumorali	LES artrite reumatoide glomerulonefrite

reazioni di ipersensibilità



**tipo IV
cellulo-mediata**

**Patologie da
ipersensibilità
tipo IV**

**Diabete mellito tipo 1
Sclerosi multipla
Artrite reumatoide
Malattia di Crohn
S. Di Guillan Barré
Dermatite da contatto**

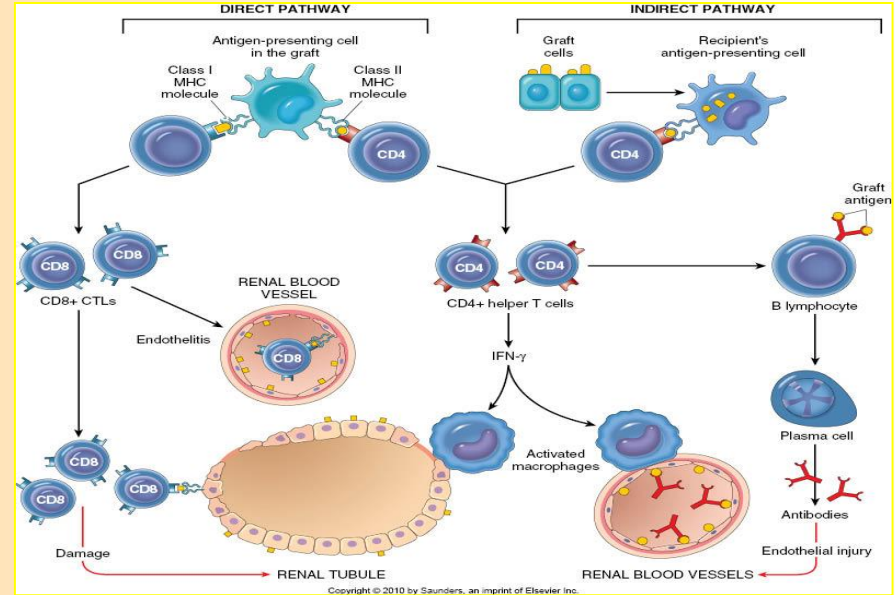
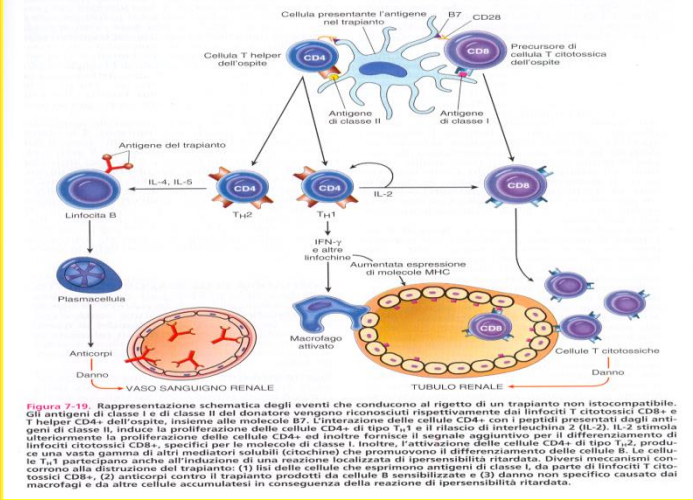
malattie autoimmuni

1. Presenza di una reazione immune specifica contro tessuti o antigeni self
2. Evidenza di primitivo effetto patogeno della reazione (non secondaria a danno tessutale)
3. Assenza di altra causa definita di malattia

Tabella 7.1. Esempi di malattie autoimmuni umane

Nome	Anticorpi (Ab) e/o CTL diretti verso antigeni (Ag)	Patogenesi del danno tissutale	Effetti
Morbo di Graves	Ab anti-recettore per il TSH (TSH-R), Ab anti-tireoglobulina, Ab antiantigene microsomiale e Ab verso altri Ag tiroidei.	Gli Ab anti TSH-R reagendo col bersaglio mimano l'azione del TSH ed inducono iperproduzione di ormoni tiroidei.	Ipertiroidismo.
Tiroidite di Hashimoto	Come sopra, particolarmente per quanto riguarda gli Ab anti-tireoglobulina. Reazione anche cellulo-mediata.	Flogosi tiroidea indotta particolarmente dai CTL e dalle citochine liberate per la reazione Ag-Ab.	Ipotiroidismo.
Miastenia grave	Ab anti recettore per l'acetilcolina (Ach-R) presente sulle giunzioni neuromuscolari.	Riduzione degli Ach-R indotta dagli Ab.	Debolezza muscolare dopo sforzo coinvolgente molti muscoli dell'organismo.
Lupus eritematoso sistemico (LES)	Ab anti Ag nucleari quali DNA, istoni e nucleoproteine ed anti Ag del citoplasma e delle membrane cellulari.	Formazione di immunocomplessi.	Nefrite, artrite, vasculiti.
Diabete mellito insulino dipendente	CTL e Ab diretti verso diversi Ag delle isole pancreatiche B.	Distruzione delle cellule del pancreas (produttori insulina) indotta dai CTL e dalla flogosi che consegue alla fissazione degli Ab ai corrispondenti autoantigeni.	Diabete mellito.
Artrite reumatoide	Ab anti-IgG autologhe (fattore reumatoide).	Distruzione della cartilagine articolare e flogosi della sinoviale indotta dalle risposte immuni.	Flogosi di numerose articolazioni, in particolare di quelle interfalangee.

rigetto di trapianto



rigetto iperacuto

rigetto acuto

rigetto cronico



Continua...