

Corso di Patologia Generale

Docente: Anna Lisa Giuliani

E-mail: a.giuliani@unife.it

Testi consigliati:

- GM Pontieri: Patologia Generale per i corsi di Laurea in professioni sanitarie – Piccin
- Rubin, Strayer, Rubin. Patologia generale. Piccin
- TD Spector, JS Axford: Introduzione alla Patologia Generale – CEA

Corso di Patologia Generale

Modalità di esame

- Prova a quiz a risposta multipla
- 31 quiz in 30 minuti
- 1 punto per ogni risposta corretta,
- 0 punti per risposta errata o non data.
- Per superare la prova è necessario acquisire 18 punti.
Punteggio massimo 30+L

Appelli di verbalizzazione:

fine gennaio

fine febbraio

fine giugno

Fine luglio

Fine settembre

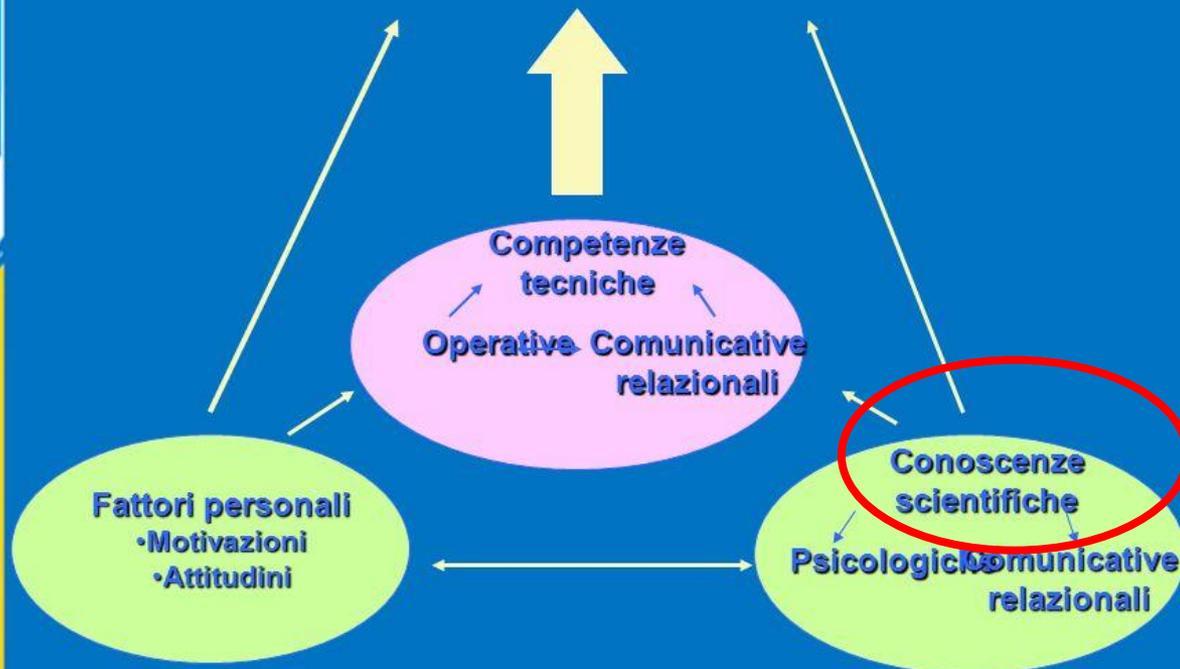
**prima di iscriversi
all'appello di
verbalizzazione
tutti i voti devono
essere registrati on line**

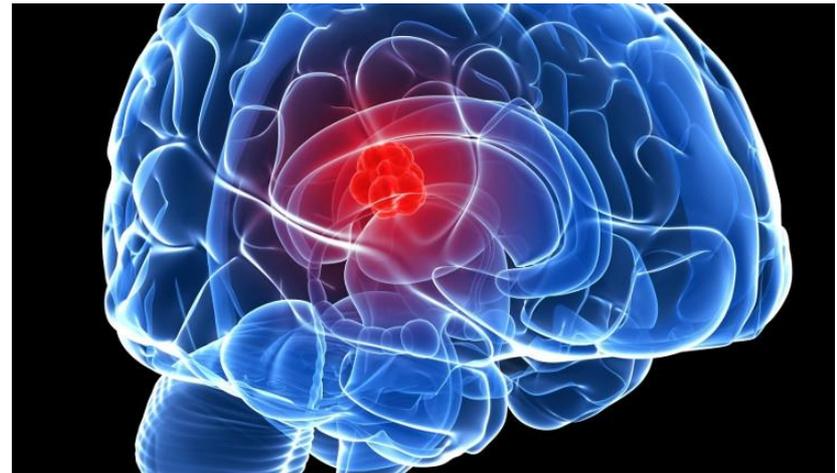
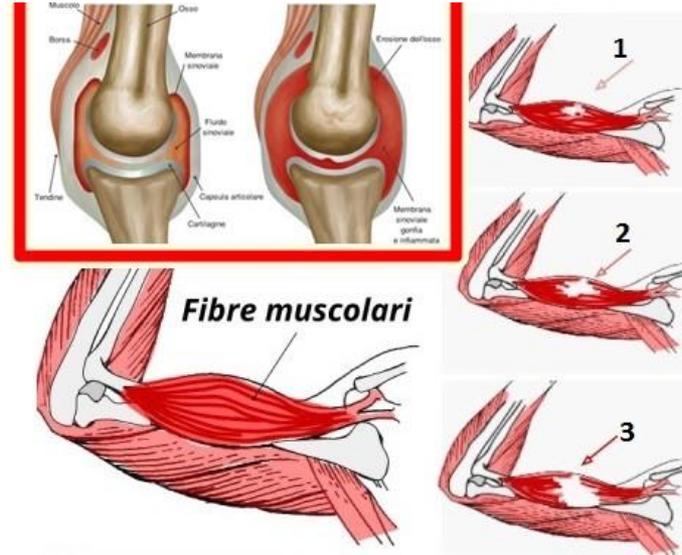


WHO
Collaborating
Centre

DSPMC - PSY

Le competenze professionali del tecnico di riabilitazione psichiatrica





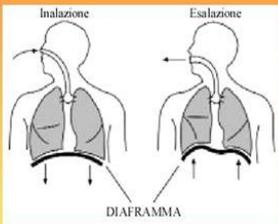
Conoscenze scientifiche

Logopedia



- Si possono avere disturbi:

- della deglutizione



- della coordinazione respiratoria

- della voce



PERCHE'?

Conoscenze scientifiche

Chi è l'Ortottista?

Vediamoci chiaro!



- L'Ortottista è un professionista sanitario che lavora nel campo oculistico nella prevenzione, nella diagnosi e nella riabilitazione di tutte quelle alterazioni motorie e sensoriali che compromettono la funzionalità del sistema visivo e nell'esecuzione di tutti gli esami oftalmologici.



Conoscenze scientifiche

Degenerazione maculare

Conoscenze scientifiche da apprendere nel corso di Patologia generale

- Adattamento e danno cellulare e tissutale
- Morte cellulare
- Sistema immunitario: componenti e funzioni
- Difetti del sistema immunitario: ipersensibilità e autoimmunità
- Infiammazione acuta e cronica
- Effetti sistemici dell'infiammazione
- La riparazione
- I tumori
- Regolazione del peso corporeo.
- Obesità e patologie associate. Diabete mellito di tipo 2.

Patologia Generale

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

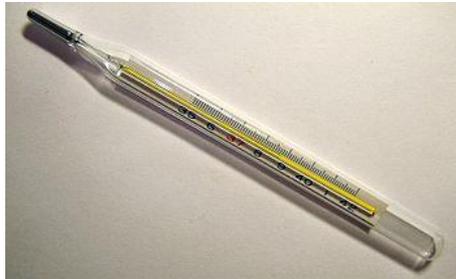
Queste reazioni stanno alla base di tutte le malattie

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



Manifestazioni patologiche

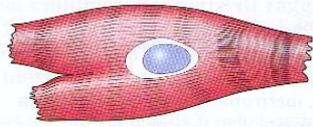
Nei confronti di **agenti infettivi**, l'organismo può essere:

- **refrattario**: geneticamente incapace di contrarre la malattia
- **recettivo**: se subisce le conseguenze della malattia
- **resistente**: potenzialmente suscettibile ma capace di resistere sin dal primo contatto (immunità innata)
- **reattivo**: efficiente risposta immunitaria adattativa

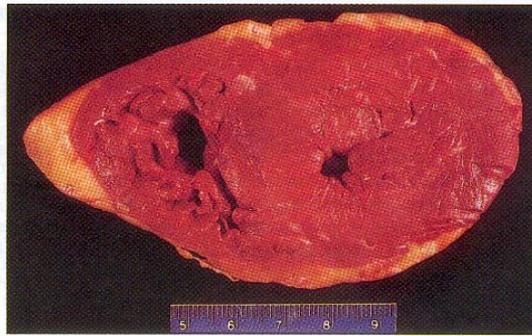
- **Definizione di salute (OMS):**
 - ✓ Stato di benessere fisico, mentale e sociale completo,
 - ✓ non semplice assenza di malattia.
- **Definizione di malattia:**
 - ✓ Qualsiasi condizione del corpo e della mente che diminuisce la probabilità di sopravvivenza dell'individuo o della specie
 - ✓ Assenza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



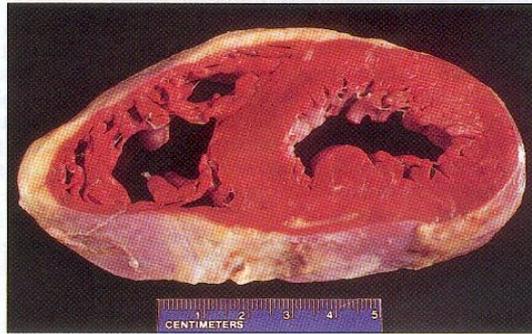
Miocita adattato
(ipertrofia)



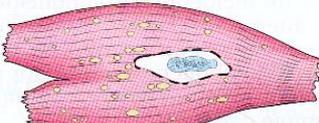
**Ipertrofia cardiaca
(adattamento)**



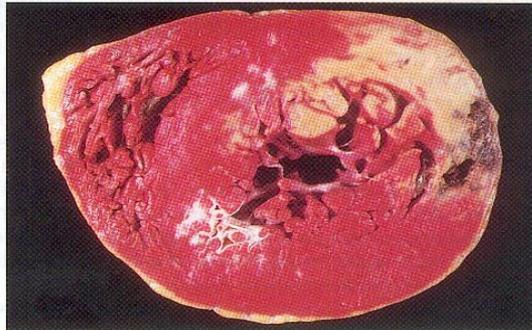
Miocita normale



**Cuore normale
(omeostasi)**



Miocita con danno
reversibile



**Infarto del miocardio
(danno)**

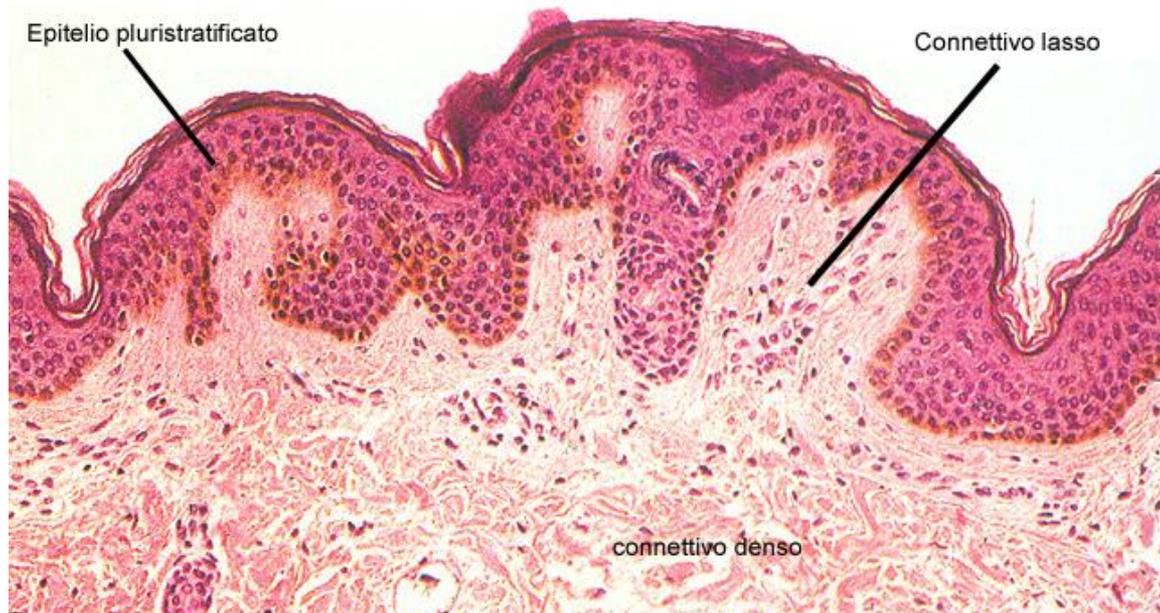


Morte cellulare

- **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 tissutale 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)

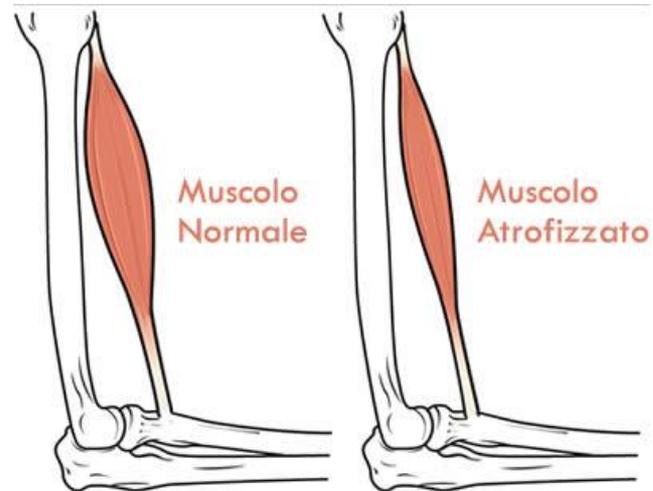
Adattamenti cellulari

- **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**

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.

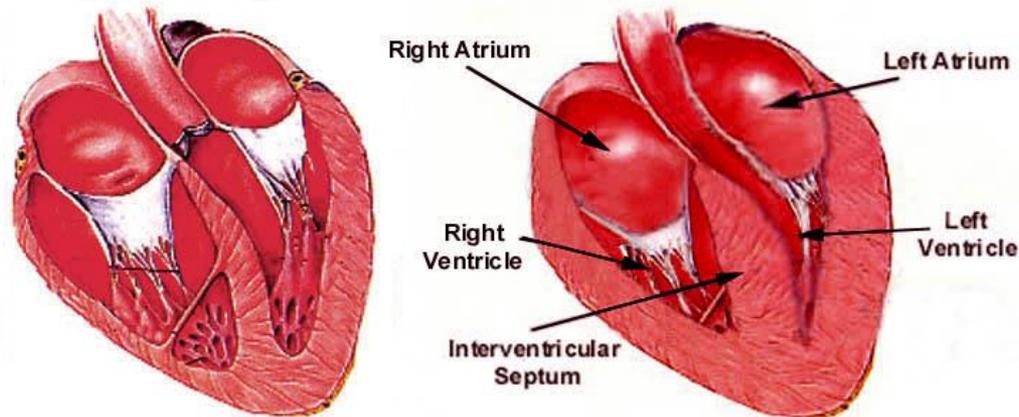
Esercizio fisico: determina ipertrofia “fisiologica”.

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

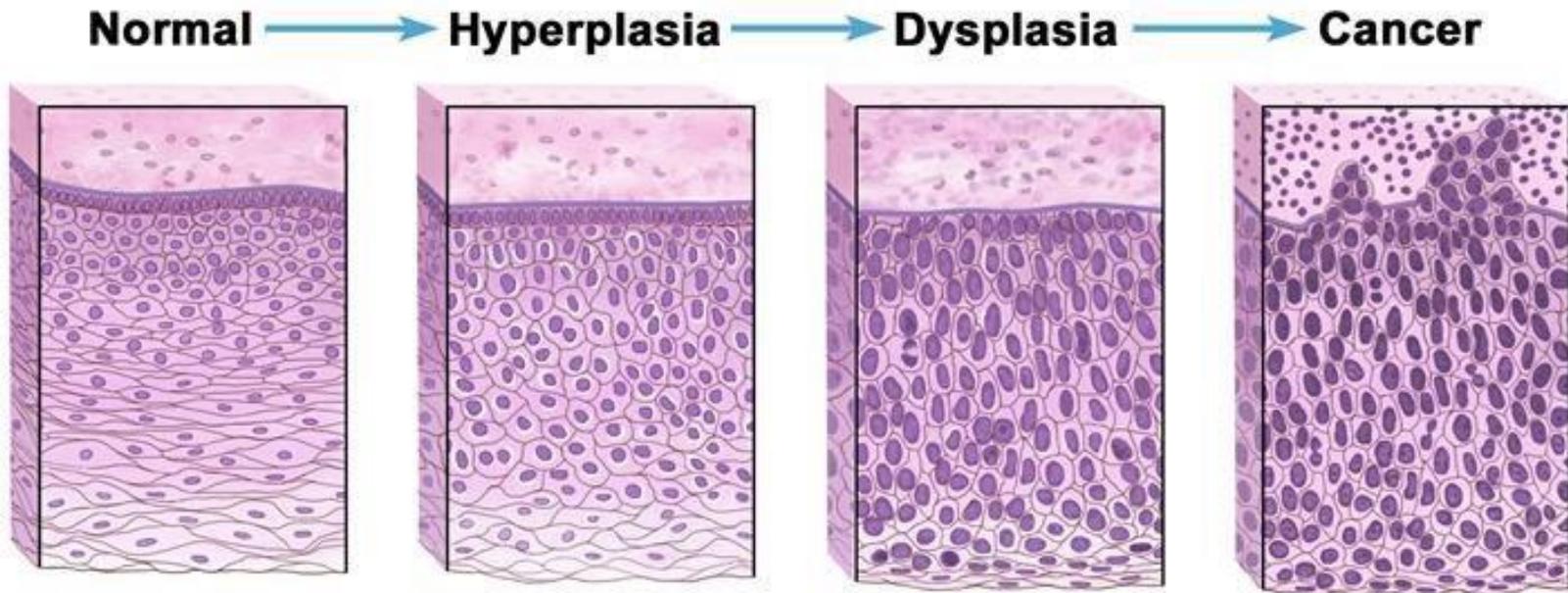
Hypertrophied Heart

Ipertrafia 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

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

Normal Cells May Become Cancer Cells



Ipertrofia ed iperplasia

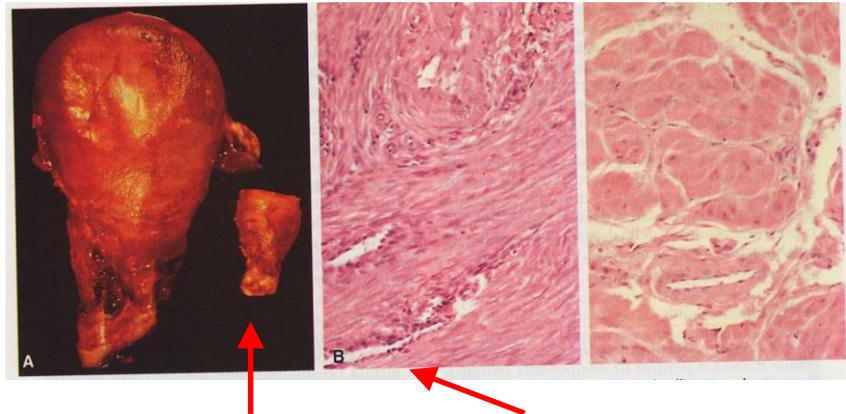
Rene

- 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

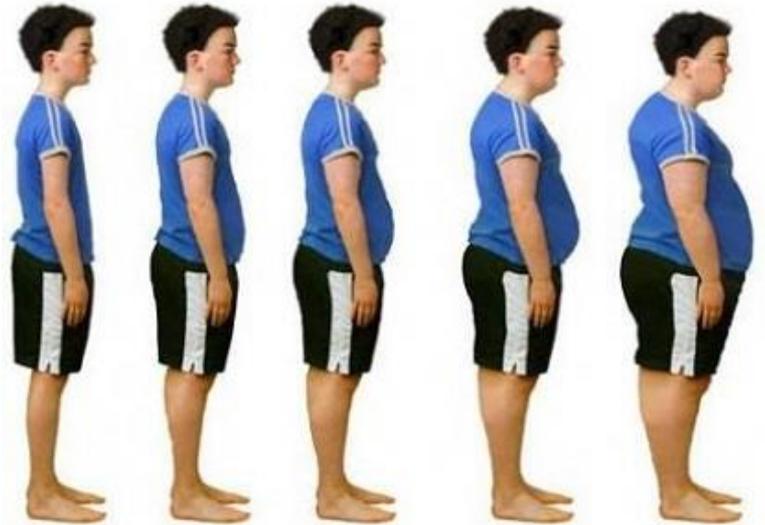


Utero gravidico

Utero normale

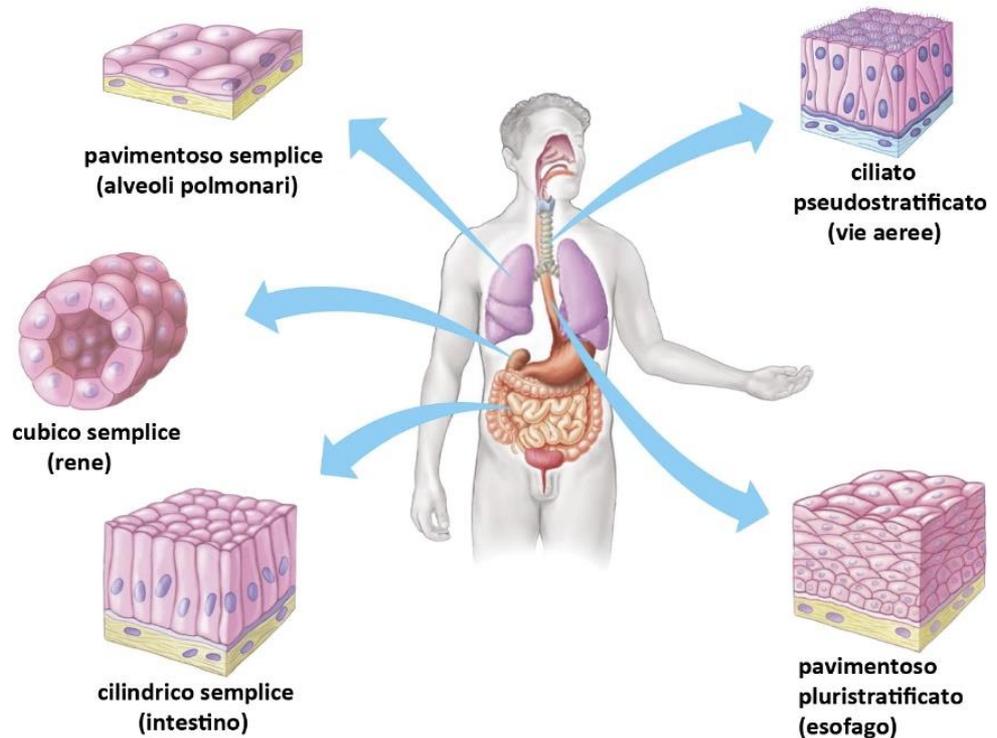
Ipertrofia ed iperplasia

- 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

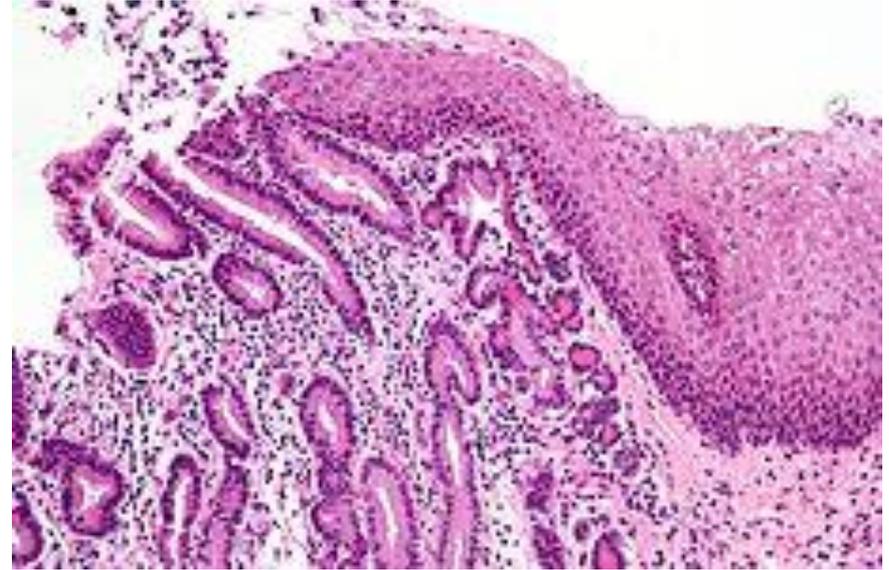
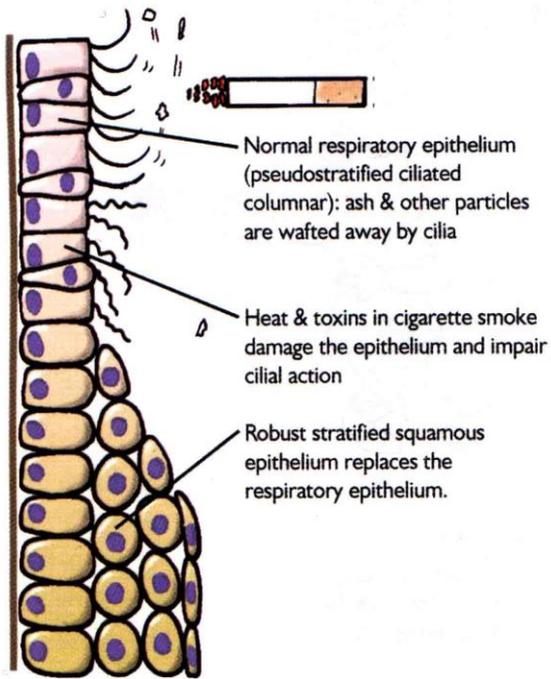
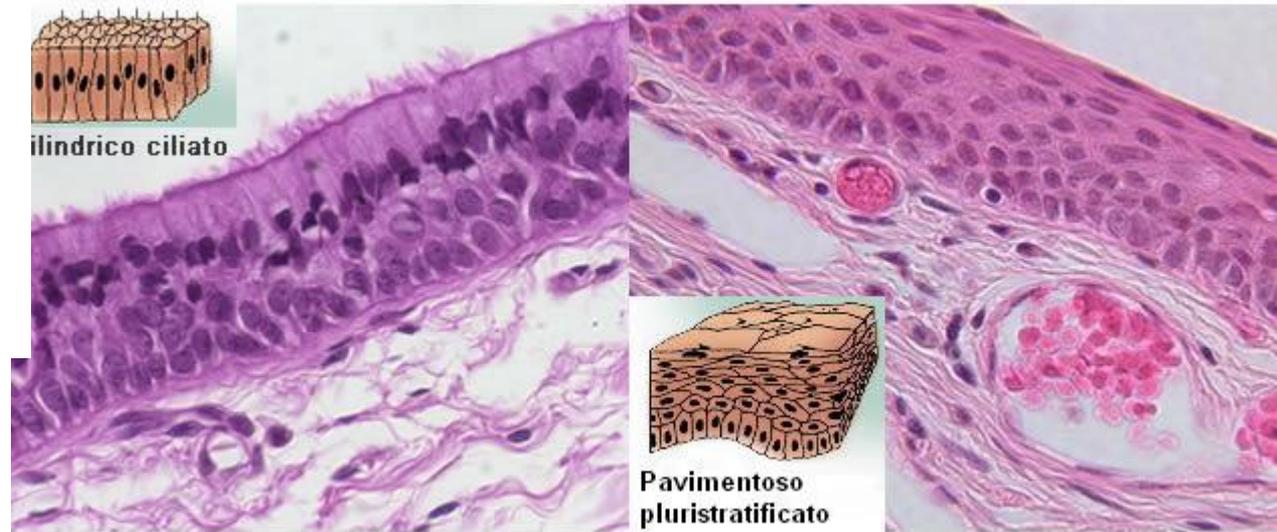


Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus



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

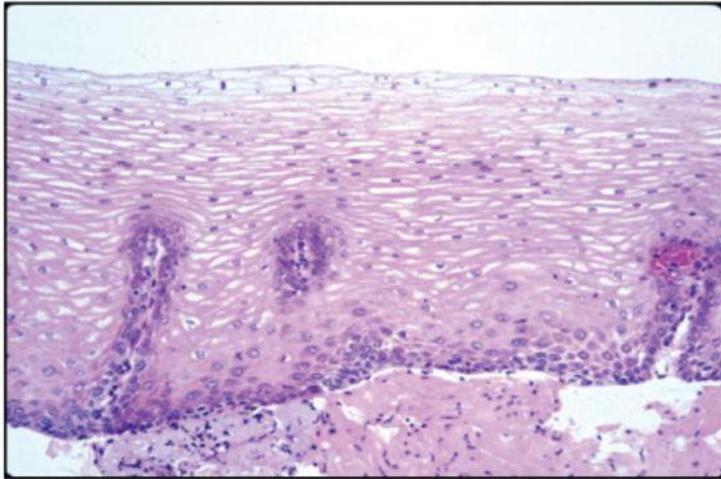
Displasia

- 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**

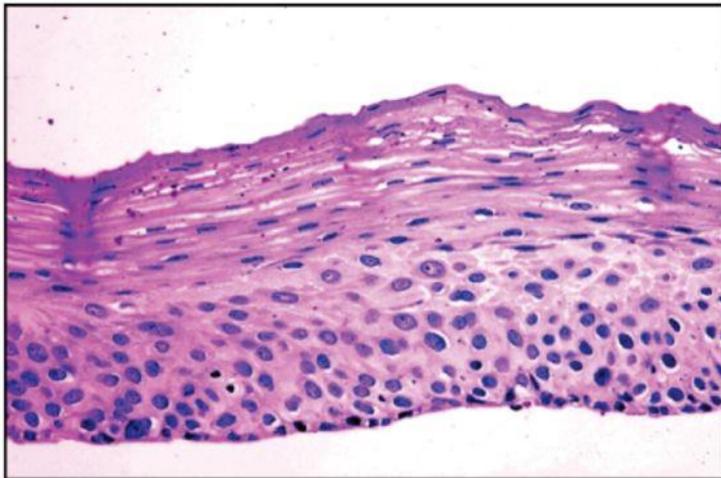
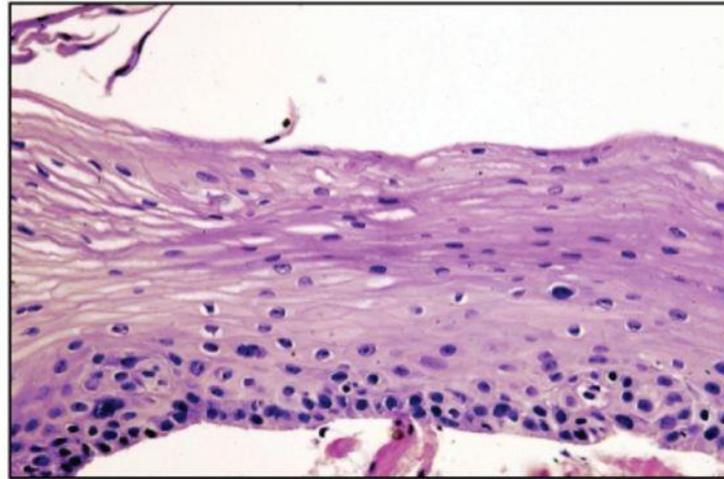
Le cellule displastiche mostrano **pleomorfismo** (variazioni di forma e dimensione):

- **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

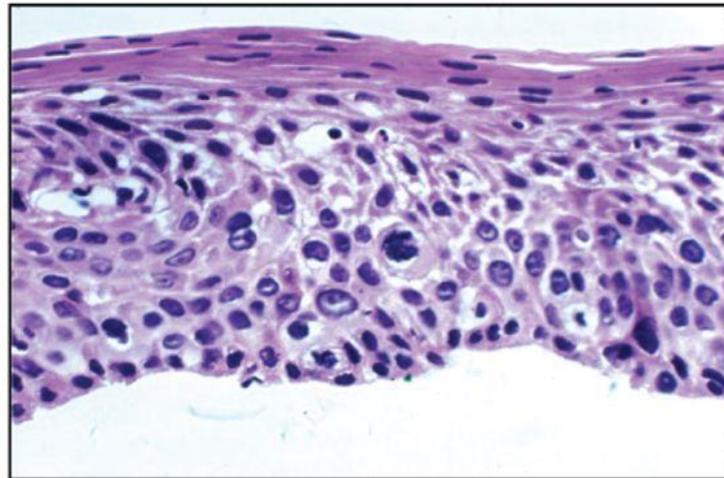
Normal



Mild dysplasia



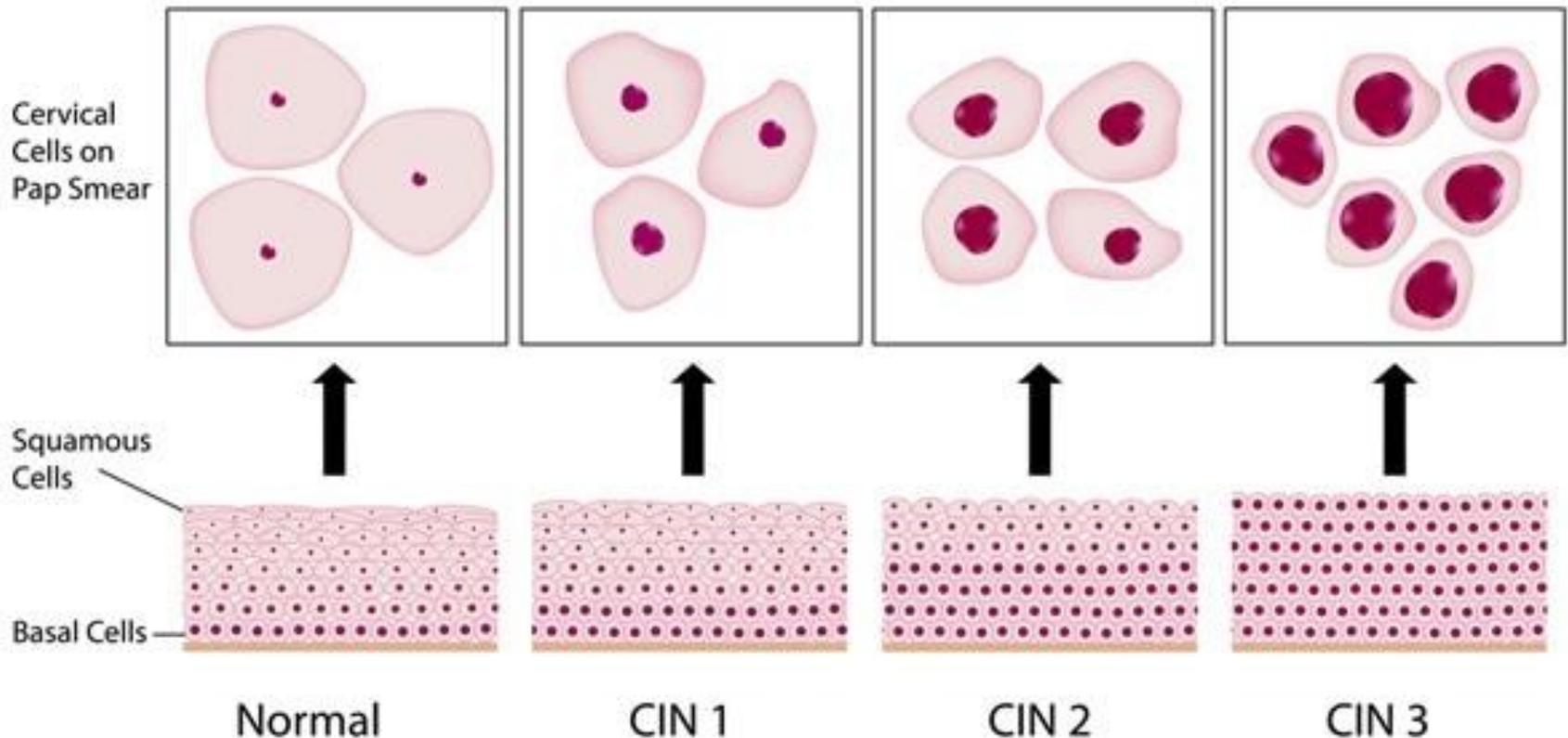
Moderate dysplasia



Severe dysplasia

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

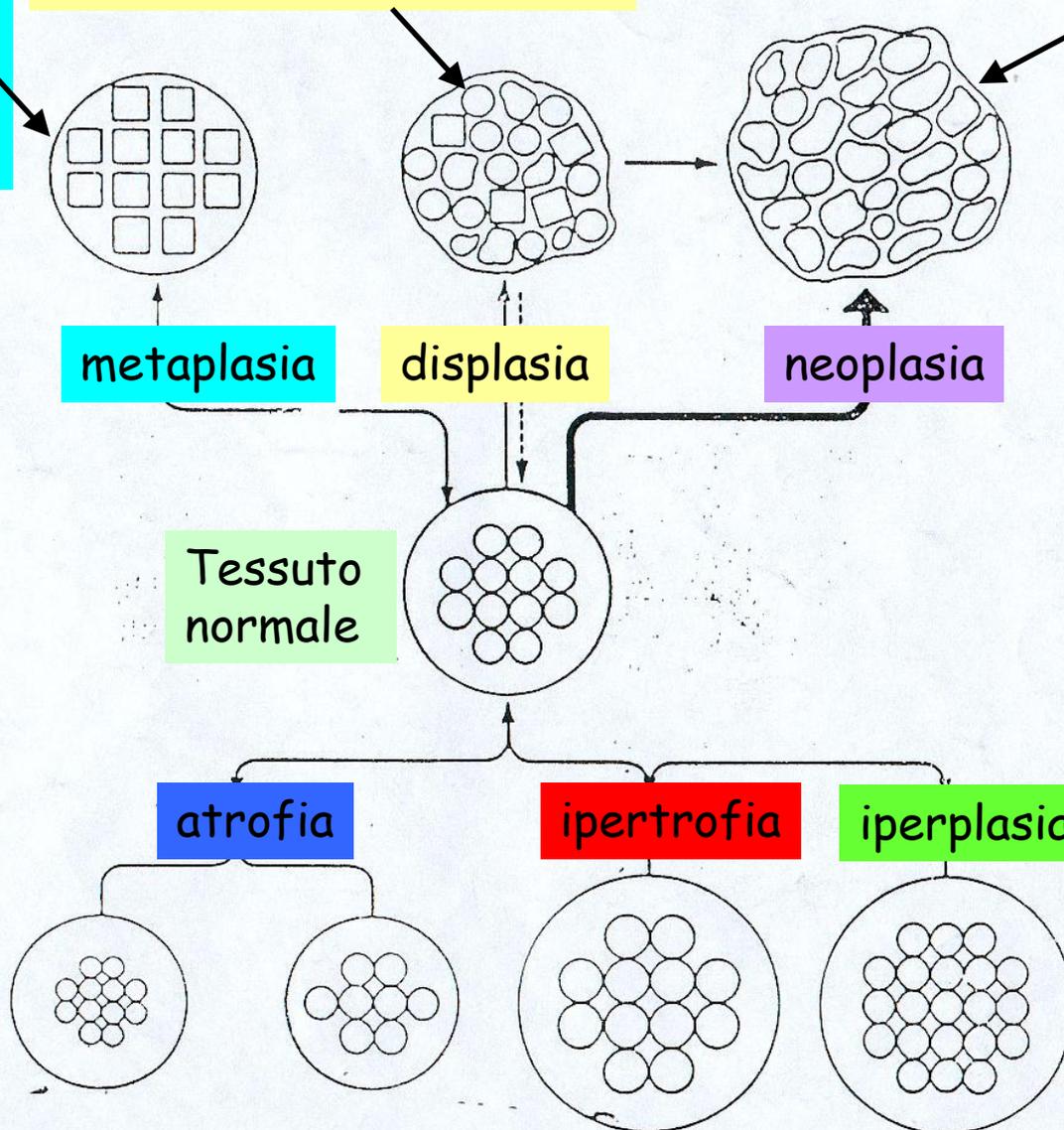
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)



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



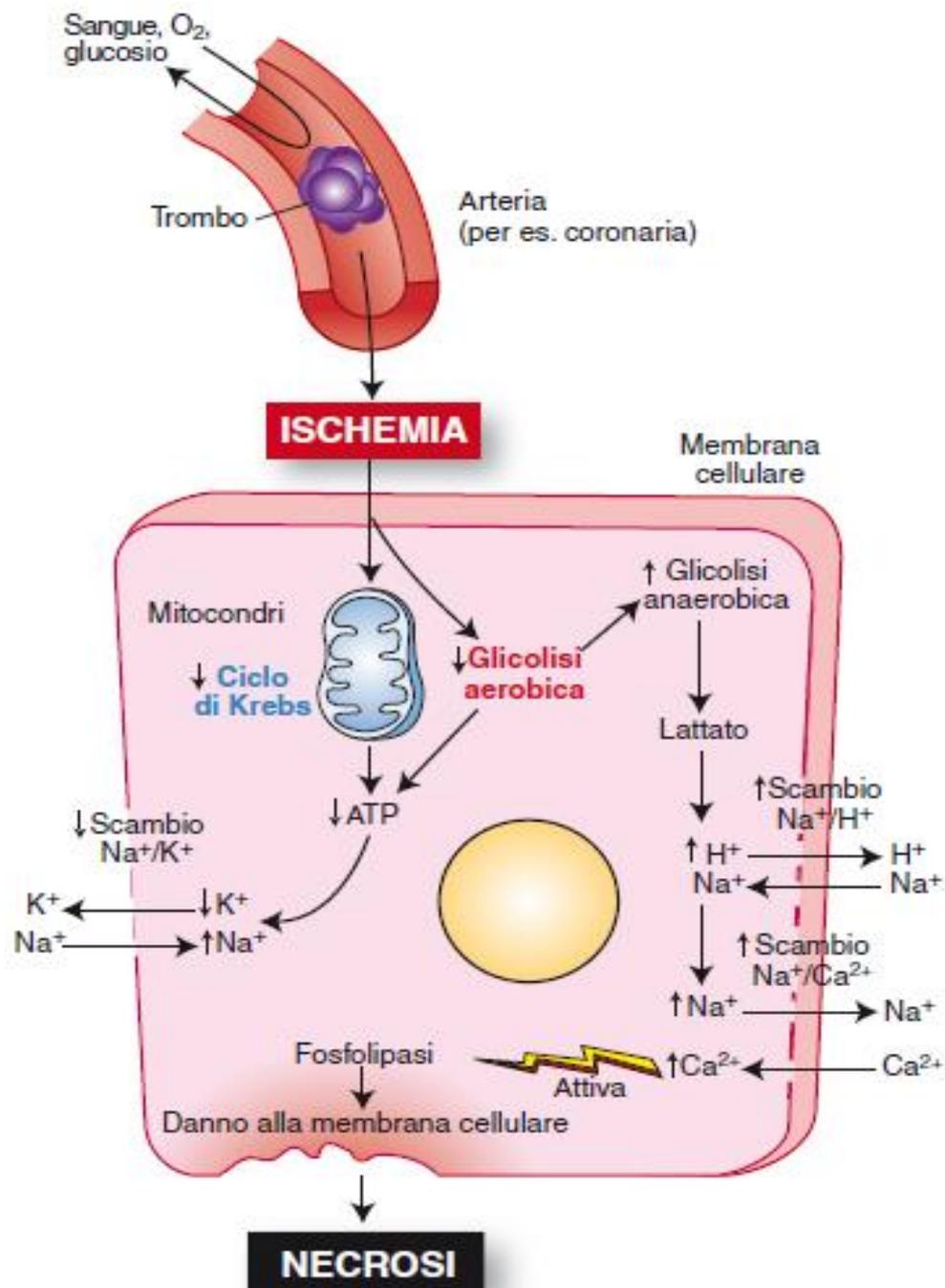
Danno irreversibile

Indotto dalle stesse cause che provocano il danno reversibile.

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

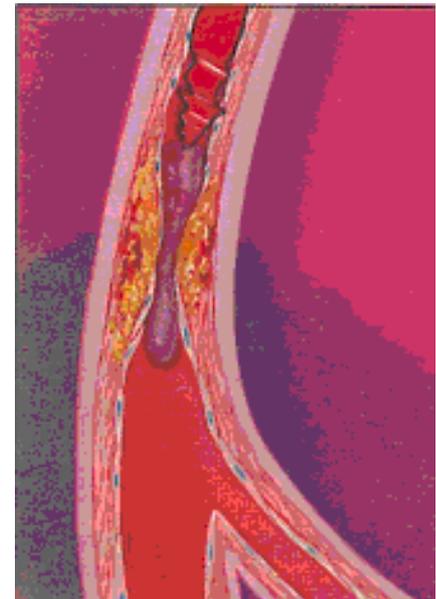
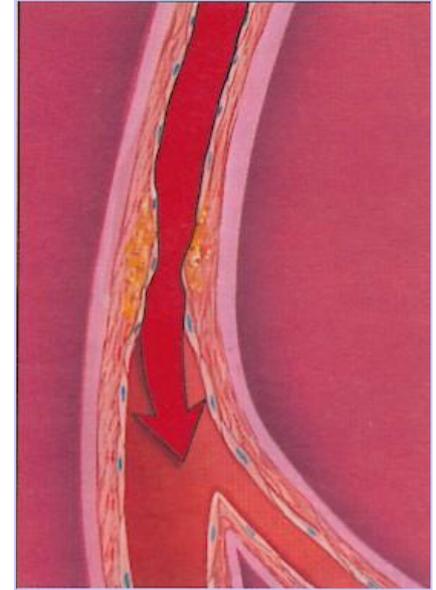
L'occlusione di un vaso arterioso determina **ischemia al tessuto.**

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

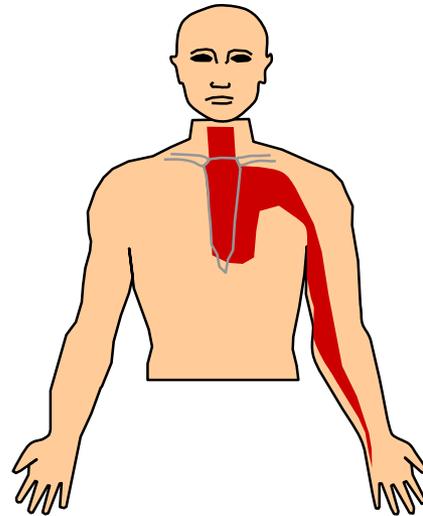
- ❖ Una **placca ateromasica** nelle coronarie determina **ischemia** in una parte del miocardio.
- ❖ **Stenosi minima**: la quantità di sangue che arriva al tessuto ne consente ancora un normale funzionamento e il soggetto può non percepire alcun sintomo (**ischemia silente**).
- ❖ **Ispessimento progressivo 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

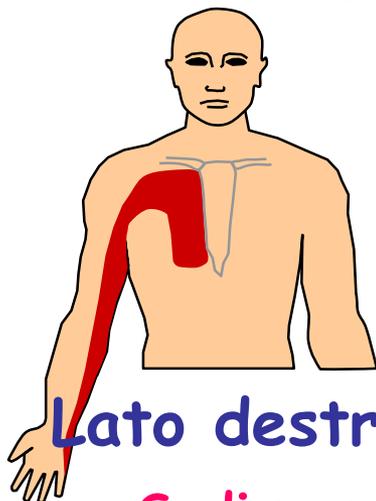
Angina stabile: sotto sforzo

Angina instabile: a riposo



Sede frequente del dolore miocardico ischemico:

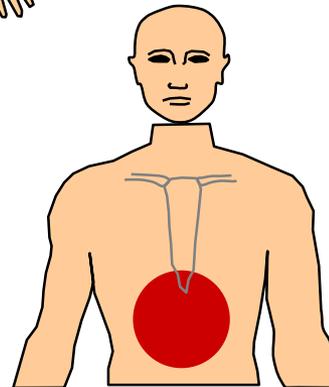
Parte sottosternale del torace, può irradiarsi al braccio sx e all'epigastrio



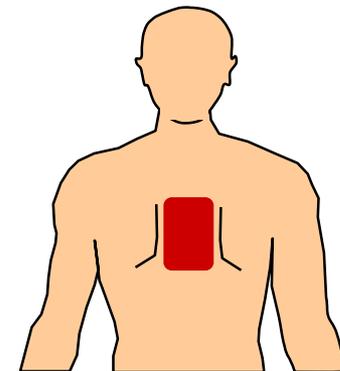
Lato destro



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** dovuta a **danno ischemico reversibile** che dura da pochi minuti ad un massimo di 24 ore.

Le cellule vanno incontro a danno reversibile senza necrosi

Seguito da completa “restitutio ad integrum”. Il paziente presenta però un rischio maggiore di infarto cerebrale (ictus)

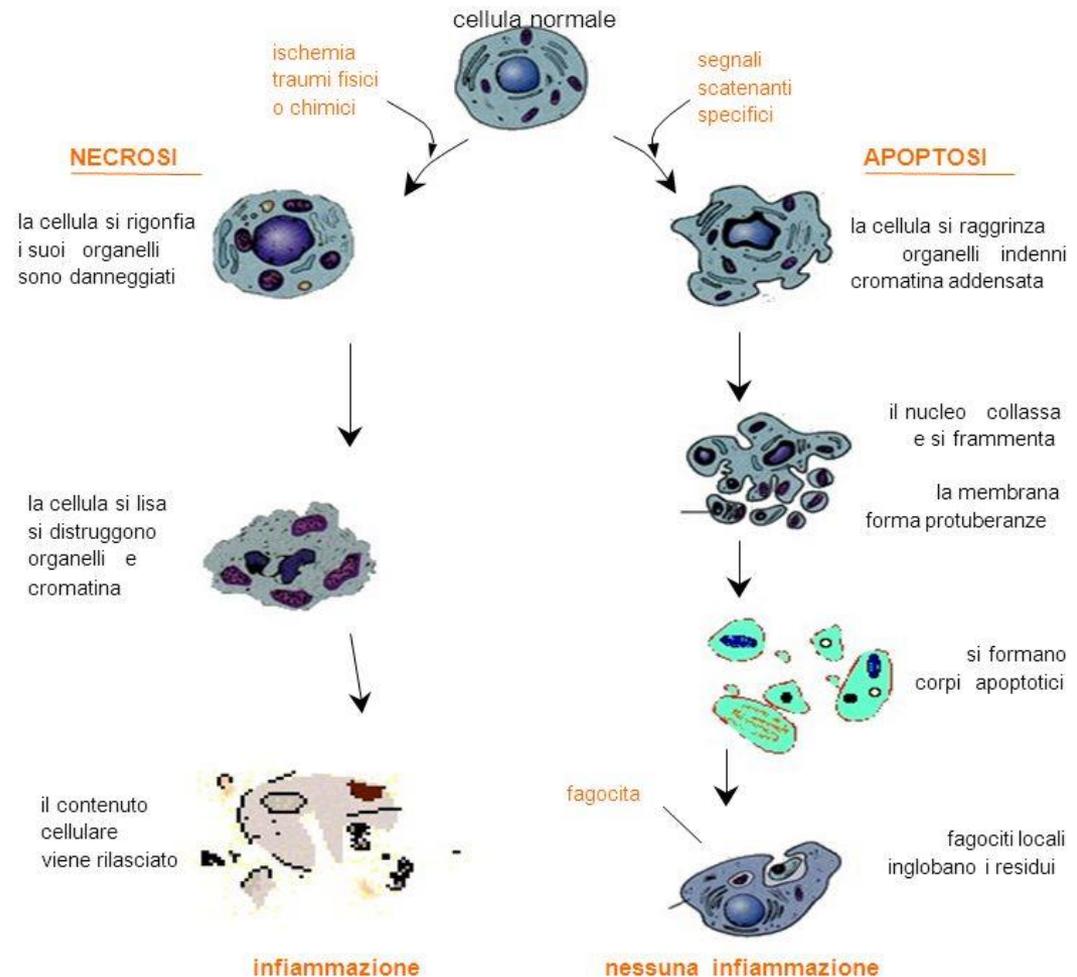
- **Danno ischemico permanente a causa della necrosi cellulare (infarto):** si manifesta con **ictus (deficit neurologico generalmente cronico):** emiplegia, deficit sensoriale, cecità, afasia, altri sintomi

all'infarto (area di necrosi ischemica) segue una reazione infiammatoria con rimozione dell'area di necrosi da parte dei macrofagi e formazione di una cavità cistica con gliosi (proliferazione delle cellule gliali)

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.

Necrosi tissutale

- A livello macroscopico la necrosi cellulare determina necrosi tissutale

Tipi di necrosi tissutale

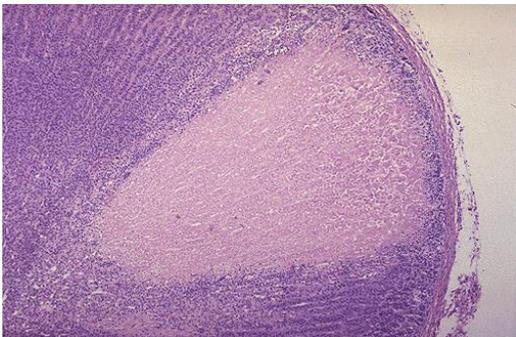
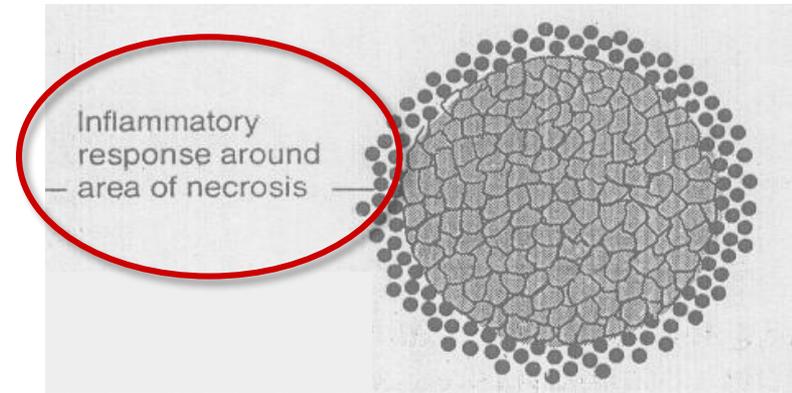
- **necrosi coagulativa**
- **necrosi colliquativa**
- **necrosi caseosa**
- **necrosi gommosa**
- **necrosi emorragica**
- **steatonecrosi**

Necrosi coagulativa

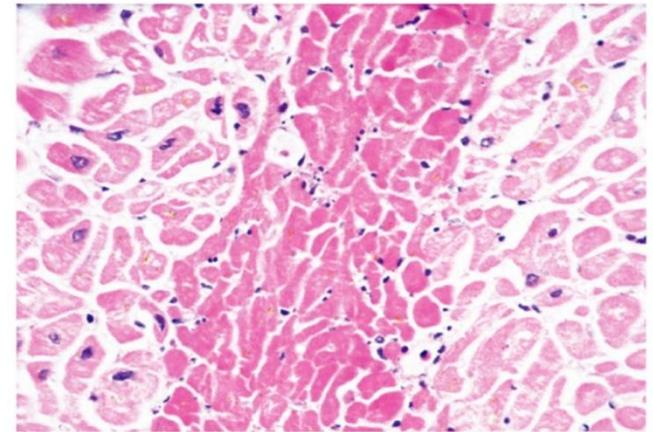
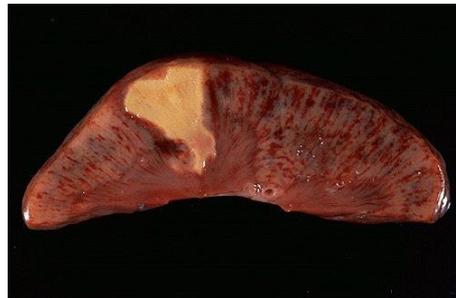
Caratterizzata da denaturazione dei componenti cellulari

Perdita del nucleo e **conservazione della forma delle cellule** fino alla rimozione da parte della reazione infiammatoria

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



Infarto renale

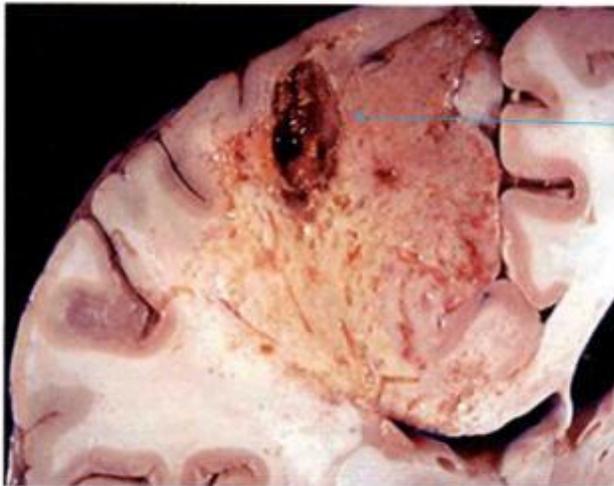
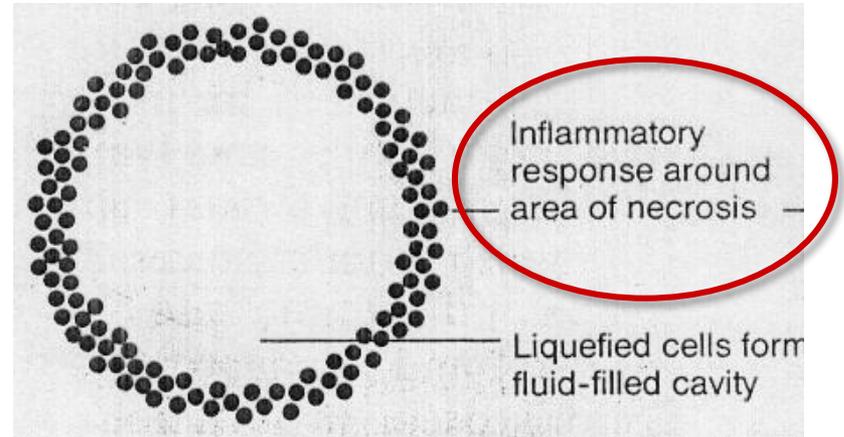


Infarto acuto del miocardio
IMA

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**.

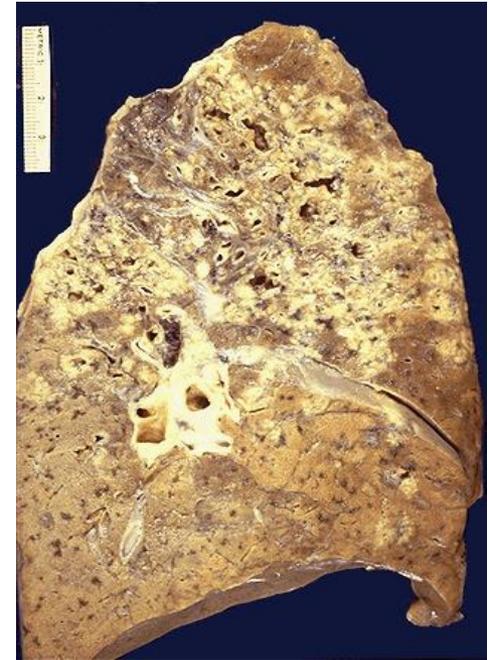


Necrosi colliquativa del SNC in questo caso per ischemia cerebrale

Altri tipi di necrosi tissutale

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

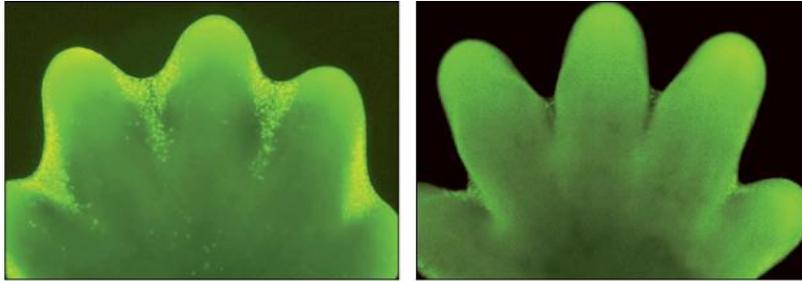
mioglobina (Mgb).

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

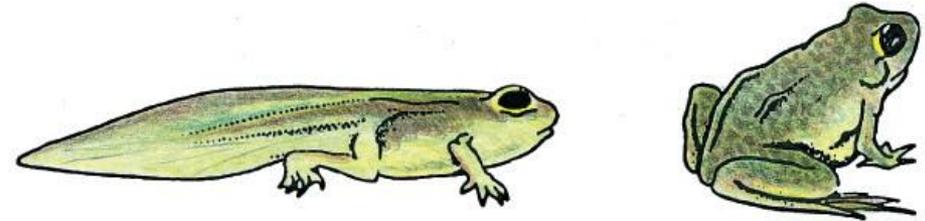
Apoptosi

- 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**

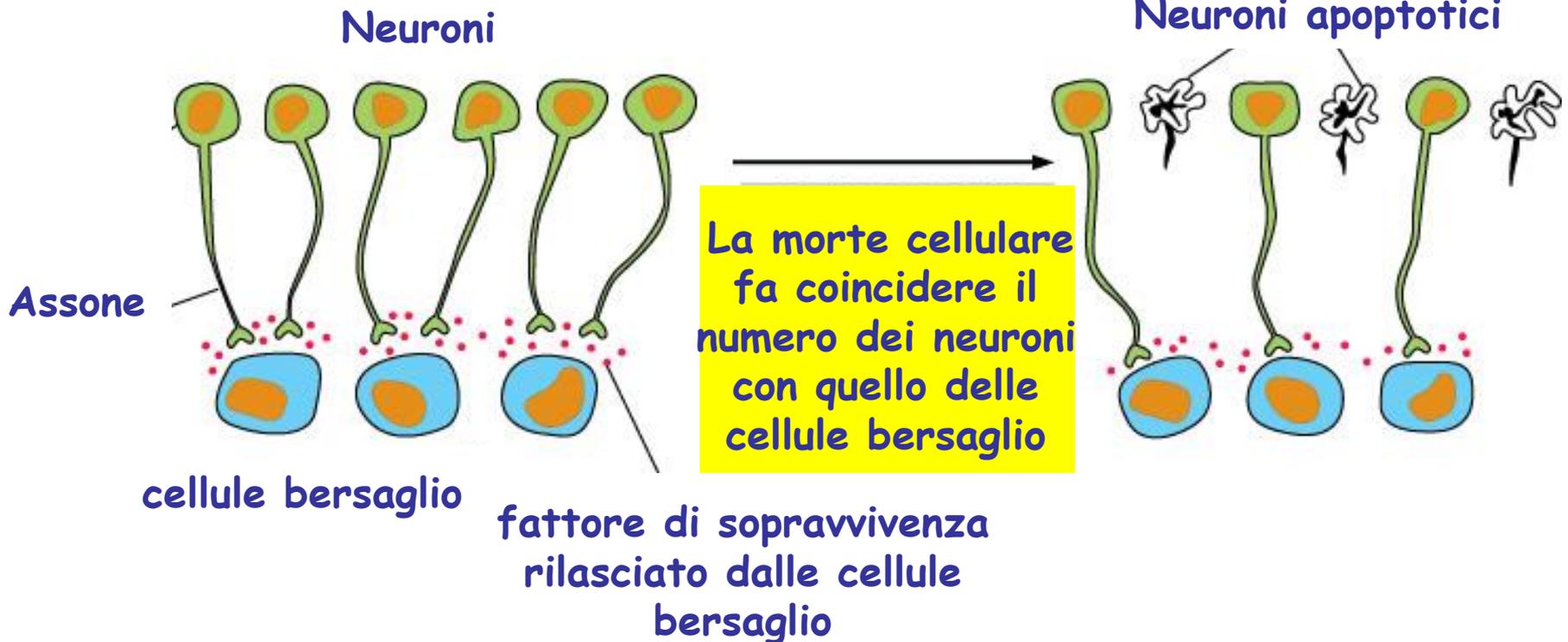
Regressione della coda del girino



1 mm

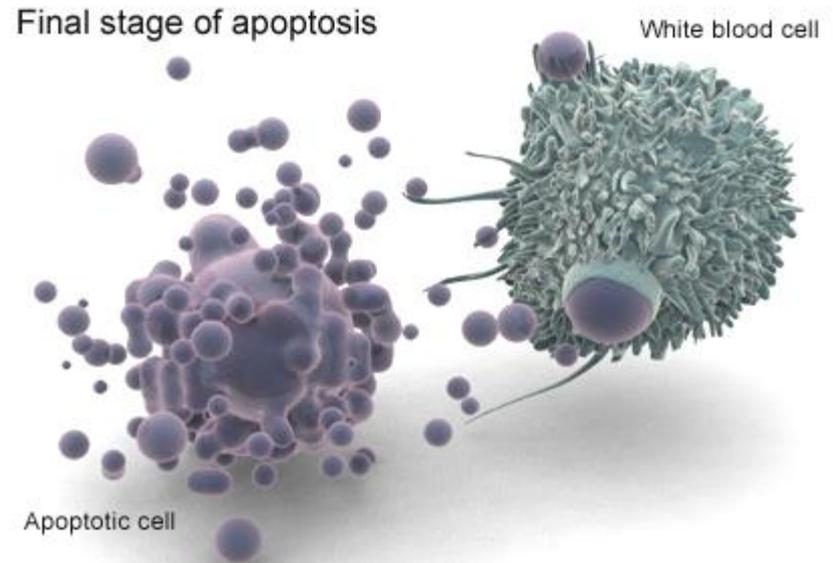


Definizione delle forma delle dita

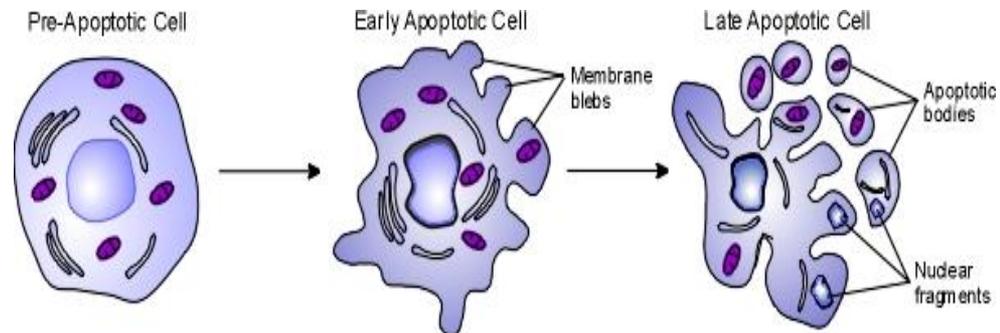


Fenotipo di una cellula apoptotica

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

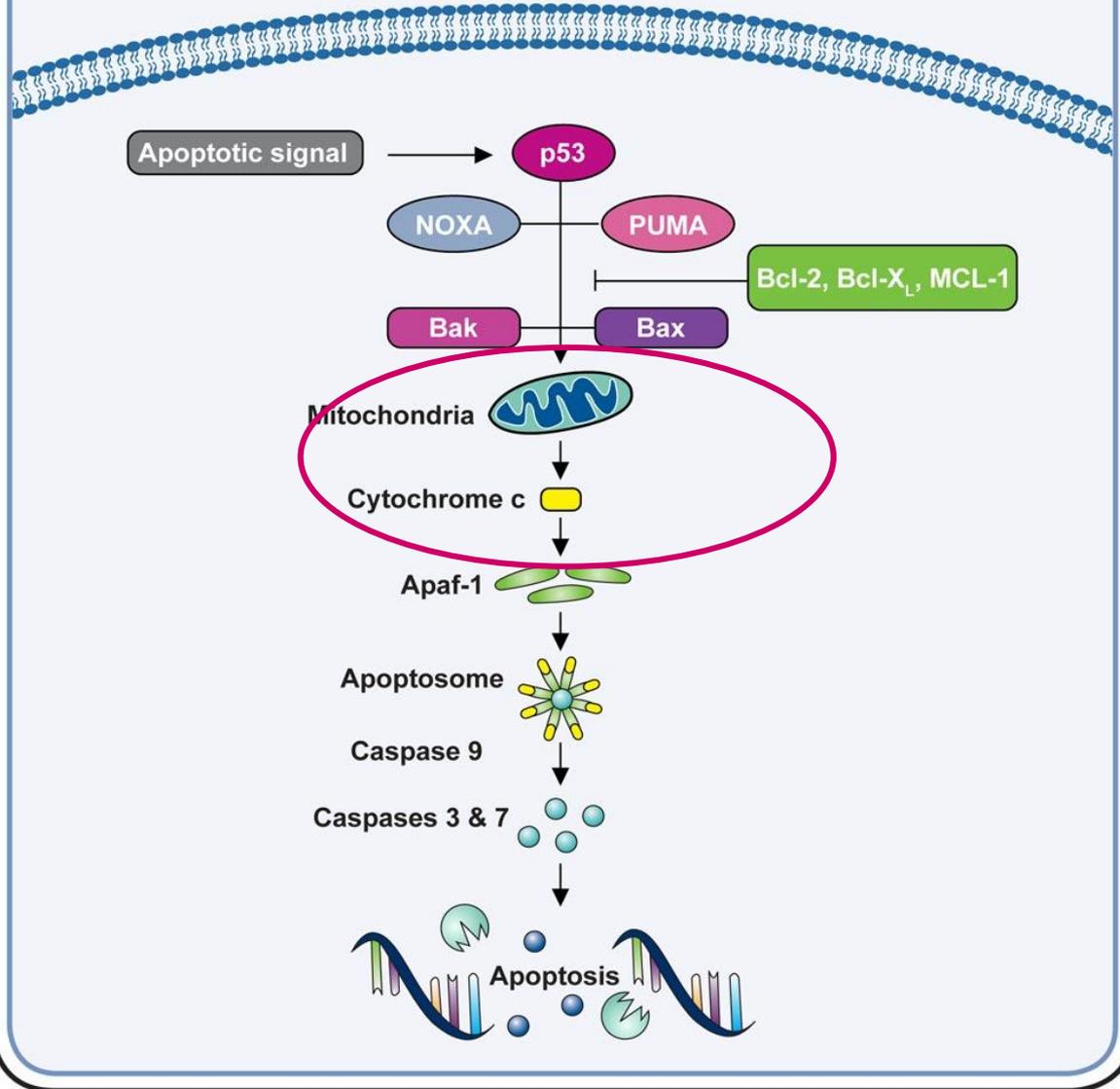


U.S. National Library of Medicine



L'apoptosi è regolata da **fattori pro-apototici e fattori anti-apototici**. Un evento determinante nell'innesco della apoptosi è il **rilascio di citocromo c** dai mitocondri al citoplasma

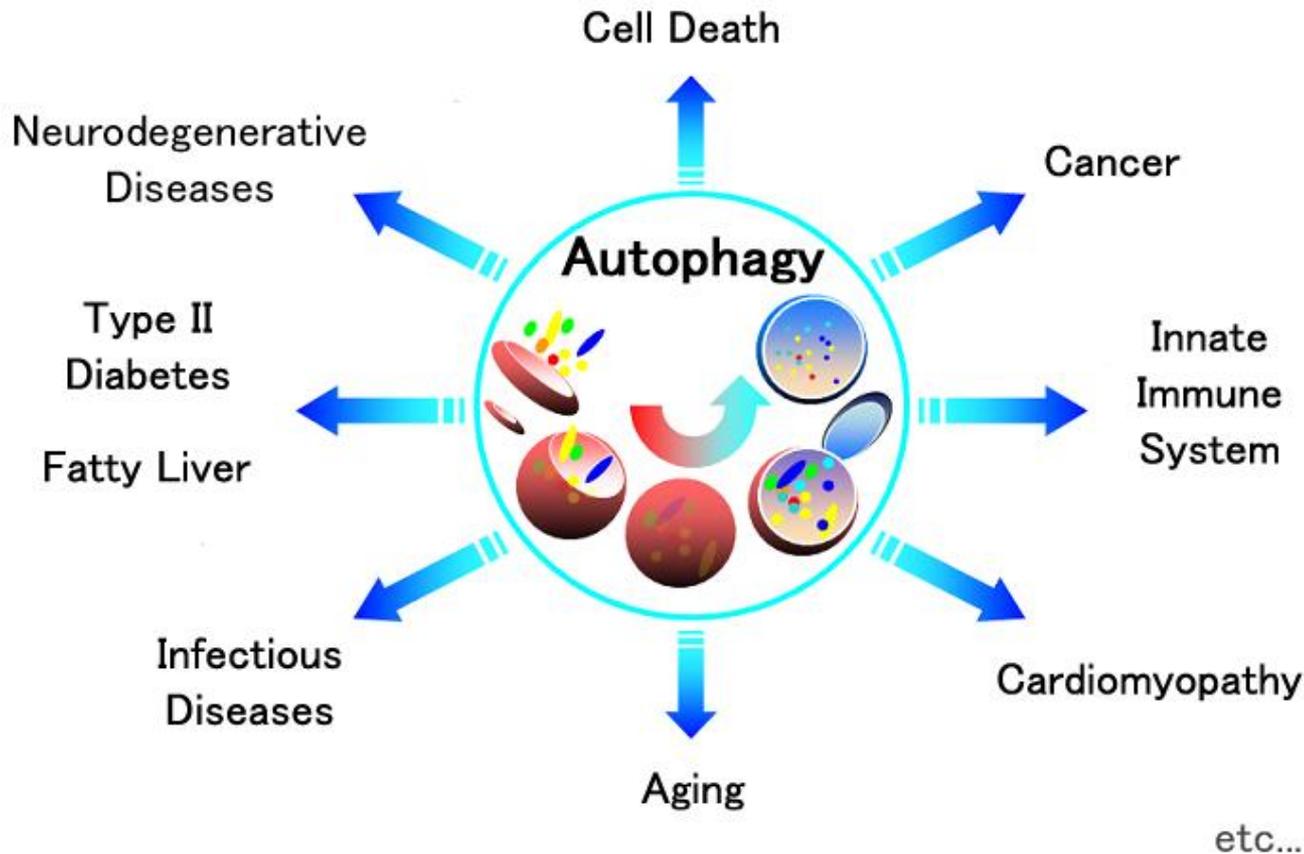
Figure 3.1. Elements of the mitochondrial pathway



Il premio Nobel 2016 per la medicina è stato assegnato al giapponese Yoshinori Ohsumi per le sue scoperte sul fenomeno della **Autofagia**, uno dei meccanismi fondamentali della biologia

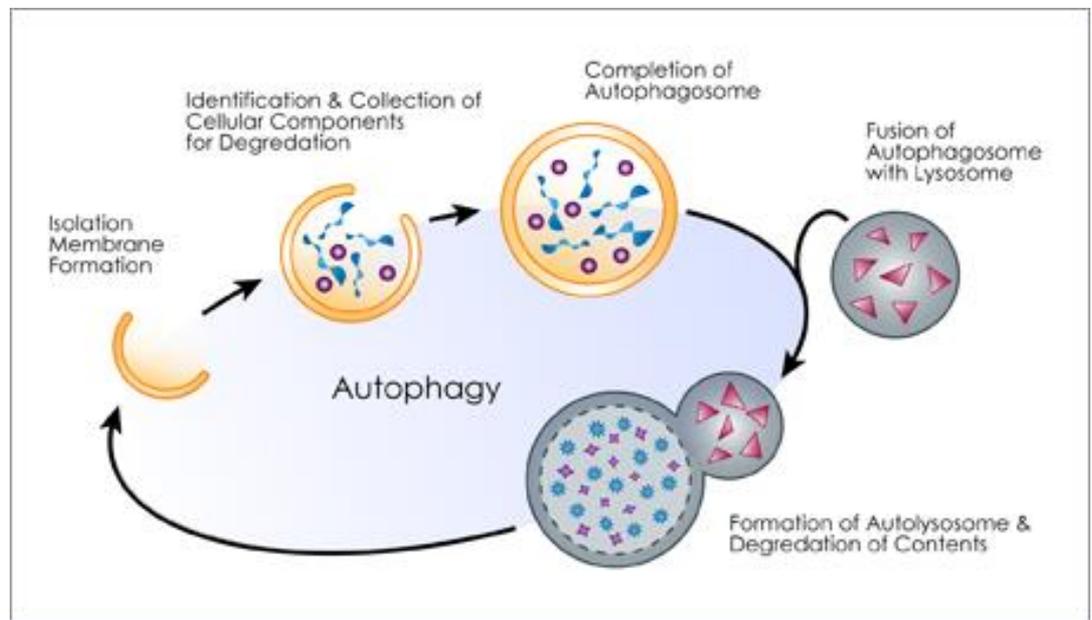


Pathological and Physiological Functions of Autophagy



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

