

Appunti di Patologia Generale



www.marionline.it



Questa opera è pubblicata sotto una [Licenza Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Indice generale

1	<u>AVVERTENZE</u>	8
2	<u>PATOLOGIA GENERALE</u>	9
2.a	<u>TERMINOLOGIA (vedere comunque più avanti):</u>	10
2.b	<u>Genetica</u>	11
2.b.I	<u>BASI GENETICHE DELLA VARIABILITA' INDIVIDUALE</u>	11
2.b.II	<u>FATTORI CHE AUMENTANO LA PROBABILITA' DI MALATTIA</u>	13
2.b.III	<u>STIMOLAZIONE CELLULARE</u>	13
2.b.III.1	<u>ATTIVAZIONE FUNZIONALE DELLA CELLULA causa:</u>	14
2.b.III.2	<u>TRASMISSIONE DEL SEGNALE ALL'INTERNO DEL NUCLEO causa:</u>	14
2.b.IV	<u>MOLTIPLICAZIONE CELLULARE</u>	14
2.b.IV.1	<u>TUMORE DEL COLON</u>	14
2.b.IV.2	<u>RECETTORI e fatt.di crescita</u>	14
2.b.IV.3	<u>REGOLAZIONE DELL'ADENILATO CICLASI(riscrivere e rivedere)</u>	18
2.b.IV.4	<u>RECETTORI INTRACELLULARI</u>	18
2.b.IV.5	<u>TRASCRIZIONE GENICA</u>	19
2.c	<u>MECCANISMI ADESIVI</u>	19
2.c.I	<u>MOLECOLE DI ADESIONE</u>	20
2.c.II	<u>GIUNZIONI CELLULARI</u>	21
2.c.III	<u>ADESIONE A CELLULE</u>	22
2.c.III.1	<u>INFLUENZA → ci sono soggetti che:</u>	22
2.c.III.2	<u>PLASMODI della MALARIA</u>	23
2.c.IV	<u>MECCANISMI DI ADESIONE E TUMORI</u>	23
2.d	<u>SISTEMA DELLA COAGULAZIONE</u>	24
2.d.I	<u>DIFETTI DELLA COAGULAZIONE</u>	25
2.e	<u>SISTEMA DELLA FIBRINOLISI</u>	26
2.e.I	<u>TROMBOPLASTINA PLASMATICA</u>	26
2.g	<u>TROMBOSI</u>	27
2.g.I	<u>TROMBI ARTERIOSI</u>	27
2.g.II	<u>PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI</u>	28
2.g.II.1	<u>COMPLICANZE DEGLI ATEROMI</u>	29
2.g.III	<u>PIASTRINE</u>	30
2.g.III.1	<u>DEFICIT DI MOLECOLE DI ADESIONE</u>	31
2.g.III.2	<u>DIFETTI PIASTRINICI</u>	32
2.g.IV	<u>RAPPORTO FLUSSO/DIAMETRO NELLE CORONARIE</u>	32
2.g.V	<u>TROMBI VENOSI</u>	32
2.g.V.1	<u>FATTORI DI RISCHIO PER LA TROMBOSI VENOSA (o TROMBOEMBOLIA)</u>	33
2.h	<u>MALATTIE DELLE ARTERIE</u>	35
2.h.I	<u>ATEROSCLEROSI</u>	36
2.h.I.1	<u>EVOLUZIONE DELLE PLACCHE ATEROMATOSE</u>	36
2.h.I.2	<u>COMPLICAZIONI</u>	36
2.h.I.3	<u>FATTORI DI RISCHIO PER L'ATEROSCLEROSI</u>	36
2.h.I.4	<u>DANNI PROVOCATI DALLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA</u>	36
2.h.I.5	<u>SCLEROSI CALCIFICA DELLA MEDIA</u>	36
2.h.II	<u>ARTERIOLOSCLEROSI</u>	37
2.h.II.1	<u>ARTERIOLOSCLEROSI IALINA</u>	37
2.h.II.2	<u>ARTERIOLOSCLEROSI IPERPLASTICA</u>	37

2.h.III	ARTERIOPATIA DIABETICA	37
2.h.III.1	MICROANGIOPATIA DIABETICA	37
2.h.IV	VASCULITI	38
2.i	MECCANISMI DI TRASPORTO DI MEMBRANA	38
2.i.I	DIFETTI CONGENITI	38
2.i.II	INIBIZIONE FARMACOLOGICA	38
2.i.III	AUMENTO ATTIVITA'	39
2.i.IV	DIFETTI DI TRASPORTO A LIVELLO DI ORGANULI INTRACELLULARI	39
2.i.IV.1	CONGENITI	39
2.i.IV.2	ACQUISITI	39
2.i.V	ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI ENERGIZZAZIONE CELLULARE	39
2.i.V.1	RIDUZIONE DELL'ENERGIZZAZIONE	39
2.i.V.2	HEAT SHOCK PROTEINS (proteine dello shock termico)	41
2.j	INFARTO	41
2.j.I	DIAGNOSI DI INFARTO	41
2.j.II	TERAPIA DELL'INFARTO	42
2.k	ISCHEMIA E RIPERFUSIONE	42
2.k.I	DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE	42
2.k.II	SINDROMI DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE	42
2.l	PATOLOGIA DEL METABOLISMO CELLULARE	43
2.l.I	DIFETTI EREDITARI (↓ attività enzimatica)	43
2.l.II	METABOLITI ACCUMULATI A MONTE	43
2.l.II.1	TESAURISMI LISOSOMIALI	44
2.l.II.2	ALTERAZIONE DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI	45
2.m	MORTE CELLULARE	56
2.m.I	APOPTOSI	57
2.m.I.1	MECCANISMO DELL'APOPTOSI	57
2.m.II	NECROSI	59
2.m.II.1	CAUSE	59
2.m.II.2	ALTERAZIONI CITOLOGICHE (Virchow)	59
2.m.II.3	TIPI DI NECROSI	59
2.m.III	CALCIFICAZIONE PATOLOGICA	61
2.n	SCOMPENSO CARDIACO o INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIVA	61
2.n.I	CAUSE DELLO SCOMPENSO CARDIACO	62
2.n.II	RIMODELLAMENTO CARDIACO	63
2.o	INFIAMMAZIONE	64
2.o.I	FLOGOSI ACUTA	65
2.o.I.1	SEGNI LOCALI DELLA FLOGOSI	65
2.o.I.2	SISTEMA DEL COMPLEMENTO	66
2.o.I.3	SISTEMA DELLA PLASMINA	66
2.o.I.4	SISTEMA DELLA KININE	66
2.o.I.5	CELLULE DELLA FLOGOSI	68
2.o.I.6	ALTERAZIONI EMOLOGICHE nell'angioflogosi	71
2.o.I.7	MIGRAZIONE LEUCOCITARIA	72
2.o.I.8	TIPI DI FLOGOSI ACUTA	74
2.o.I.9	FAGOCITOSI	76
2.o.I.10	ESOCITOSI	76
2.o.I.11	MECCANISMI DI PROTEZIONE CELLULARE (nei confronti dell'attivazione leucocitaria)	77
2.o.I.12	PATOLOGIE DA CITOCHINE	78
2.o.I.13	EFFETTI BIOLOGICI DELL'LPS	78
2.o.I.14	UTILIZZO TERAPEUTICO DELLE CITOCHINE	78
2.o.I.15	EFFETTO SISTEMICO DELLE CITOCHINE	79
2.o.II	FLOGOSI CRONICA	80
2.o.II.1	FLOGOSI CRONICA ASPECIFICA	80
2.o.II.2	FLOGOSI CRONICA PROPRIAMENTE DETTA	81

2.o.III DEFICIT LEUCOCITARI (deficit di difesa dell'ospite)	84
2.p PROCESSO RIPARATIVO	85
2.p.I.1 CLASSIFICAZIONE DI BIZOLDERO	85
2.p.II TESSUTO DI GRANULAZIONE	85
2.p.II.1 ANGIOGENESI	86
2.p.III RIGENERAZIONE PARENCHIMALE	87
2.p.IV CICATRIZZAZIONE	87
2.p.V GUARIGIONE DELLE FERITE	87
2.q TUMORI	87
2.q.I TUMORI DEGLI EPITELI	88
2.q.II TUMORI DEI CONNETTIVI	89
2.q.III Tumori di origine endoteliale:	89
2.q.IV Tumori delle cellule ematiche:	89
2.q.V TUMORI DEL MUSCOLO	90
2.q.VI TUMORI DEL SN	90
2.q.VII Continua	90
2.q.VIII CRITERI CLASSIFICATIVI DEI TUMORI	91
2.q.IX SISTEMI DI STADIAZIONE	91
2.q.X CARATTERISTICHE CLINICHE	91
2.q.XI TUMORI MALIGNI	92
2.q.XI.1 MECCANISMI PER LA METASTATIZZAZIONE	93
2.q.XI.2 LE 7 ALTERAZIONI FONDAMENTALI PER LA TRASFORMAZIONE MALIGNA	93
2.q.XII SINDROMI PARANEOPLASTICHE	93
2.q.XIII SINDROME ORMONALE ECTOPICA	94
2.q.XIV RICERCA DEI MARKERS TUMORALI	94
2.q.XIV.1 TUMORI PIU' FREQUENTI	96
2.q.XV CANCEROGENESI	96
2.q.XVI EREDITARIETA' NEOPLASTICA	98
2.q.XVI.1 ALTERAZIONI GENICHE (ereditarie o acquisite) DELLE NEOPLASIE	99
2.q.XVI.2 ALTERAZIONI EPIGENETICHE ASSOCIATE ALLA PROGRESSIONE TUMORALE	100
2.q.XVII PREDISPOSIZIONE NON EREDITARIA ALLE NEOPLASIE	100
2.q.XVIII CONDIZIONI PRECANCEROSE	101
2.q.XIX CANCEROGENESI CHIMICA	101
2.q.XIX.1 CANCEROGENI CHIMICI	102
2.q.XX CANCEROGENESI VIRALE	103
2.q.XXI NEOANGIOGENESI DEI TUMORI	104
2.q.XXII DIFESA IMMUNITARIA CONTRO I TUMORI	105
2.r PATOLOGIA GENETICA	105
2.r.I MALATTIE EREDITARIE	108
2.r.I.1 MALATTIE MENDELIANE	108
2.r.I.2 MALATTIE EPIGENETICHE	110
2.r.I.3 MALATTIE MITOCONDRIALI	110
2.r.I.4 MALATTIE DA TRIPLETTE	110
2.r.I.5 MOAICISMO GONADICO	111
2.r.I.6 MALATTIE DA "GENOMIC IMPRINTING" o DISOMIE PARENTALI	111
2.r.II MALATTIE DA RADIAZIONI	111
2.r.II.1 RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE	111
2.r.II.2 CATENA DEGLI EVENTI CHE PORTANO AL DANNO BIOLOGICO DA RADIAZIONE	112
2.r.II.3 EFFETTI BIOLOGICI DELLE ONDE ELETTROMAGNETICHE	112
2.r.II.4 EFFETTI CUTANEI DELLE RADIAZIONI SOLARI	112
2.r.II.5 EFFETTI OCULARI	113
2.r.II.6 EFFETTI BIOLOGICI USATI IN CLINICA	113
2.r.II.7 EFFETTI RAGGI UV SULLE CELLULE	113
2.r.II.8 EFFETTI RADIAZIONI IONIZZANTI SULLE CELLULE	113
2.r.II.9 ESPOSIZIONE A RADIAZIONI IONIZZANTI	113

2.r.II.10 RADIOSENSIBILITA'	115
2.r.II.11 CONSEGUENZE DELLA PANIRRADIAZIONE	115

3 [Fisiopatologia Generale](#).....117

4 [Equilibrio Idro-Elettrolitico e sue alterazioni](#).....117

4.a I compartimenti idrici e la loro misurazione.....	117
4.b Elettroliti, pressione osmotica, scambi tra plasma ed interstizio.....	118
4.b.I Elettroliti	118
4.b.II Bilancio idrico	118
4.b.III Gli scambi fra compartimento plasmatico e interstizio	118
4.b.IV Scambi interstizio cellule	119
4.c Controllo dell'osmolarità.....	119
4.c.I Osmocettori	119
4.c.II Funzioni dell'ADH	119
4.c.III Condizioni di carenza o di non funzione di ADH	119
4.c.IV Condizioni di eccessiva produzione di ADH	120
4.d Controllo della Volemia.....	120
4.d.I Volocettori e Barocettori	120
4.d.II sistema RAAAS (sistema renina, angiotensina, aldosterone, ADH)	120
PAN (peptide atriale natriuretico)	120
4.e Disidratazione e iperidratazione.....	121
4.e.I Disidratazione	121
4.e.II Iperidratazione	122
4.f Edema.....	122
4.f.I Edema locale	123
4.f.II Edema Generalizzato	124
4.g SHOCK.....	125
4.g.I Fasi dello shock	126
4.g.II tipi di shock	126

5 [Equilibrio acido-base e sue alterazioni](#).....128

5.a Controllo del pH.....	128
5.a.I Sistemi tampone	128
5.a.II Azione dei tamponi a livello del microcircolo	129
5.a.III Azione a livello polmonare e compenso respiratorio	129
5.a.IV Meccanismi renali di controllo e compenso del pH	130
5.b Acidosi respiratoria.....	131
5.c Alcalosi respiratoria.....	131
5.d Acidosi metabolica.....	132
5.d.I Da aumento degli acidi endogeni	132
5.d.II Acidosi metaboliche da acidi o sostanze esogene	132
5.d.III Acidosi renale	133
5.d.IV Acidosi di altro tipo da calo delle basi	134
5.d.V Meccanismi di compenso	134
5.d.VI Gap anionico	134
5.e Alcalosi metabolica.....	134
5.e.I Cause	134
5.e.II Meccanismi di compenso	134
5.f Situazioni miste metabolico-respiratorie.....	135

6	<u>Ipossia</u>	136
6.a	<u>ipossie con origine da alterazioni dell'aria atmosferica</u>	136
6.b	<u>Ipossie con origine nel percorso dall'aria all'alveolo</u>	136
6.b.I	<u>funzioni normali</u>	136
6.b.II	<u>situazioni compromettenti la ventilazione</u>	137
6.c	<u>Scambio a livello alveolare e sua alterazione</u>	138
6.c.I	<u>funzioni normali</u>	138
6.c.II	<u>alterazioni della diffusione</u>	139
6.d	<u>trasporto dell'ossigeno</u>	139
6.d.I	<u>funzioni normali</u>	139
6.d.II	<u>Alterazioni</u>	140
6.e	<u>Scambio dell'ossigeno a livello del microcircolo</u>	140
6.e.I	<u>funzioni normali</u>	140
6.e.II	<u>alterazioni fisiopatologiche</u>	140
6.f	<u>Utilizzazione di O2 nei tessuti</u>	141
6.f.I	<u>Funzioni normali</u>	141
6.f.II	<u>alterazioni</u>	141
6.g	<u>Classificazione e caratteristiche delle ipossie</u>	141
6.g.I	<u>tipi i ipossia</u>	141
6.g.II	<u>Cianosi</u>	141
7	<u>Anemia</u>	142
7.a	<u>Valori normali</u>	142
7.b	<u>Classificazione delle anemie</u>	143
7.c	<u>Anemie da ridotta produzione di GR</u>	143
7.c.I	<u>Anemia aplastica</u>	143
7.c.II	<u>Anemia da aplasia eritroide pura</u>	144
7.c.III	<u>Anemia da blocco dei precursori eritroidi a livelli diversi di proliferazione e differenziazione</u>	144
7.d	<u>Anemie emolitiche</u>	146
7.d.I	<u>Inquadramento generale</u>	146
7.d.II	<u>Emolisi extravascolare</u>	147
7.d.III	<u>Emolisi intravascolare</u>	147
7.d.IV	<u>Anemie emolitiche di origine globulare</u>	147
7.d.IV.1	<u>Da alterazioni a carico della membrana dell'eritrocita</u>	147
7.d.IV.2	<u>Anemie emolitiche da alterazioni a carico degli enzimi dell'eritrocita – Eritroenzimopatie</u>	148
7.d.IV.3	<u>Anemie emolitiche da alterazioni qualitative di Hb – Emoglobinopatie</u>	149
7.d.IV.4	<u>Anemie emolitiche da alterazioni quantitative di Hb – talassemie</u>	149
7.d.V	<u>Anemie emolitiche di origine non globulare</u>	150
7.d.V.1	<u>Anemia emolitica da autoimmunità (da auto Ab)</u>	150
7.d.V.2	<u>Anemia emolitica da farmaci</u>	150
7.d.V.3	<u>Anemia emolitica post-trasfusionale e incompatibilità materno-fetale</u>	150
7.d.V.4	<u>Anemie emolitiche non globulari non immunitarie</u>	150
7.e	<u>Anemie emorragiche</u>	151
8	<u>La sindrome metabolica (o da insulino resistenza)</u>	152
9	<u>Istopatologia</u>	156
9.a	<u>Infiammazione flogosi acuta e sua evoluzione</u>	156
9.a.I	<u>Polmone normale</u>	156

9.a.II Polmonite lobare	156
9.a.III Polmonite lobare fase subacuta (Broncopolmonite)	157
9.b Flogosi acuta come reazione alla necrosi tissutale	157
9.b.I Flogosi renale acuta post ischemica	157
9.c Ascesso epatico: flogosi purulenta localizzata al fegato	158
9.d Ulcera peptica	159
9.e Tubercolosi polmonare, granuloma	159
9.f Ateroma	160
9.g Cirrosi epatica	161
9.h Tumori della cute	161
Carcinoma in situ	162
9.h.I Carcinoma squamoso invasivo	162
9.i Lesione della mammella	163
9.i.I Fibroadenoma	163
9.i.II Adenocarcinoma	164
9.j Altri quadri istopatologici	164
9.j.I Infarto acuto del miocardio	164
9.j.II Infarto del miocardio dopo 2-3 settimane	165
9.j.III Infarto del miocardio dopo 6 mesi	165
9.j.IV Polmonite cronica	166
9.j.V Silicosi polmonare	166
9.j.VI Papilloma	166

1 AVVERTENZE

Questa è una piccola raccolta di appunti di patologia generale, fisiopatologia, istopatologia; per l'esame di Patologia Generale.

Questi appunti possono contenere errori e/o informazioni non corrette e/o non aggiornate.

Le informazioni qui contenute non possono essere utilizzate da sole per ottenere una conoscenza sufficiente della materia. Si consiglia di seguire un testo specifico per uno studio approfondito, corretto e aggiornato, oltre le lezioni del professore.

Questi appunti vengono rilasciati sotto la licenza: [Licenza Creative Commons](#).

Potete copiare e distribuire in tutta libertà questa opera purché non venga fatto per scopi commerciali.

Potete modificare quest'opera purché ne riconosciate la paternità e l'origine a me, a Matteo Segat e ad Alice Romanelli, mi avvisiate delle modifiche avvenute e la pubblicate con la stessa licenza con cui viene rilasciata.

Parte degli appunti sono nati da altri appunti trovati in una fotocopisteria a Trieste, non sappiamo chi sia l'autore di tali appunti ma lo ringraziamo.

L'immagine in prima pagina del pinguino è l'avatar che spesso uso nei forum in cui scrivo ed è il logo principale del mio sito web(www.marionline.it).

Alcune immagini sono state prelevate da wikipedia e sono coperte dalla licenza che si può facilmente trovare sul sito di wikipedia facendo "click" sull'immagine.

Altre immagini sono state create da Matteo Segat o da me e le rilasciamo con la stessa licenza del presente documento.

L'intero documento è stato scritto (o rielaborato) con [openoffice](#).

La parte di fisiopatologia è stata scritta da Matteo Segat mio compagno di corso e ormai gran collaboratore nella stesura di appunti di medicina da rendere pubblici.

La parte di patologia generale l'ha scritta Alice Romanelli. Questa parte è presente da questa versione (v1) del documento, la versione rilasciata precedentemente non la contiene.

Versione documento: v1.

Changelog:

- aggiunta capitolo patologia generale
- aggiunte e integrazioni capitolo sindrome metabolica

Mario Santagiuliana

2 PATOLOGIA GENERALE

PATOLOGIA = scienza che studia le modificazioni strutturali e funzionali riguardanti i vari organi e apparati che sono alla base della malattia.

MALATTIA = deviazioni dell'omeostasi derivata da alterato controllo o da perturbazioni di eccessiva ampiezza.

STUDIO DEI PROCESSI PATOLOGICI A 3 LIVELLI

1. descrizione fenomenologica
2. approfondimento patogenetico con principi biochimici
3. processi fondamentali con meccanismi molecolari

EZIOLOGIA = studio delle cause che portano alla malattia.

PATOGENESI = meccanismo d'azione dei fattori patogeni, che modificano l'omeostasi.

I fattori patogeni si dividono in:

- **ESOGENI**
 - ث Chimici (farmaci)
 - ث Fisici (iper-ipotermia, radiazioni, traumi)
 - ث Biologici (virus, batteri, parassiti)
 - ث Nutrizionali (carenze, eccessi)
- **ENDOGENI**
 - ث Malattie ereditarie
 - ث Malattie congenite
 - ث Predisposizione alle malattie

Le caratteristiche dei fattori patogeni sono:

- primari, secondari
- determinanti, coadiuvanti, predisponenti
- sufficienti, insufficienti
- potenziali (fattori di rischio)
- attuali
- ambientali

SEQUENZA PATOGENETICA = sequenza degli eventi che partecipano alla definizione della malattia (es. iniziazione e promozione tumorale)

2.a TERMINOLOGIA (vedere comunque più avanti):

1. ANOSSIA = mancanza di O₂
 - ث Anossia da anemia, senza ischemia
 - ث Anossia da ipoventilazione o da insufficienza respiratoria
2. ISCHEMIA = mancanza di apporto sanguigno
3. NECROSI = corrispettivo morfologico della morte cellulare
4. INFARTO = necrosi dovuta a ischemia
5. ATEROMA = placca aterosclerotica (lesione che caratterizza l'aterosclerosi)
6. ANGINA = dolore
7. CIANURO = sostanza che blocca la citocromo a-a₃ e che porta all'arresto della respirazione cellulare
8. SETTICEMIA = presenza di batteri nel sangue che dà segni clinici (febbre...) → coinvolgimento di citochine
9. SHOCK = collasso cardiocircolatorio a seguito di caduta della pressione, dovuta ai leucociti che rilasciano citochine che sono vasodilatatrici
10. ECLAMPSIA o GESTOSI = malattia autoimmune che determina una distruzione del trofoblasto della placenta ; questo normalmente si sostituisce alle cell del microcircolo della placenta impedendo gli spasmi vasali (che causano incostanza del flusso placentare); in questo caso si hanno gli spasmi → sofferenza tissutale → rilascio di mediatori vasocostrittori → ↑ pressione. Questa patologia compare intorno al 6° mese di gravidanza e come cura alla gestante si danno anti-ipertensivi e aspirina per evitare trombosi placentare; non si da mai aspirina ad alte dosi perché se no vengono inibite le prostaglandine → vasocostrizione → chiusura dotto di Botallo (condotto arterioso che durante la vita fetale e nelle prime ore dopo la nascita garantisce un flusso di sangue tra arco dell'aorta e arteria polmonare) → ulteriore ↑ di P. La gestante presenta anche insufficienza renale → albuminuria.
Pre-eclampsia = ipertensione, proteinuria, edema periferico.
Eclampsia = ipertensione, proteinuria, edema periferico, convulsioni.
11. FENOMENI DI COMPENSO = fanno parte dei processi patologici (es. funzione renale nell'ipovolemia da emorragia).
12. FENOMENI REATTIVI = fanno parte della patogenesi dei processi morbosi (es. infiammazione, risposta immunitaria).
13. SINTOMATOLOGIA = espressione di un evento patogenetico (es. stasi ematica → edema, ipertensione → iperlavoro del cuore → ipertrofia).

Miglioramento delle condizioni igieniche, → ↓ infezioni
nutrizionali, uso di vaccini e farmaci ↓ infestazioni da parassiti
↓ ↓ deficit alimentari

- sedentarietà
- eccessi alimentari → ↑ malattie degenerative
- stress

- nocività ambienti lavorativi
 - fumo
 - tossici → ↑ malattie neoplastiche
 - mutageni
 - cancerogeni
-
- incidenti traumatici → ↑ patologia traumatica
 - incidenti sul lavoro

2.b Genetica

Genotipo + ambiente → FENOTIPO: interagisce con l'agente patogeno e influenza la trascrizione del DNA e degli enzimi allosterici (= regolatori; la loro velocità cambia a seconda delle variazioni della cell).

IPERGLOBULIA DA IPOSSIA = ↑ GR ad alte quote grazie all'EPO (eritropoietina).

2.b.1 BASI GENETICHE DELLA VARIABILITA' INDIVIDUALE

1. LOCUS POLIMORFICO = varietà di alleli (indipendentemente da mutazioni) per uno stesso carattere; il 16% degli alleli sono eterozigoti e si comportano come codominanti (funziona sia l'allele di derivazione materna che quello di derivazione paterna).

Es. 100 varianti alleliche di G6PD (primo componente dello shunt degli esosi)

2. EREDITA' POLIGENICA = carattere determinato da prodotti di vari loci.

Es. caratteristiche somatiche:

- altezza (determinata dall'ormone della crescita che ha bisogno di recettori sulla cell bersaglio)

- aspetto
- colore
- intelligenza
- peso

Caratteristiche biochimiche:

- Composizione proteica enzimatica dei fluidi organici
- Specifiche necessità intolleranza risposta a stimoli e farmaci
- Predisposizione a malattie

3. PENETRANZA di un gene per un determinato carattere = è la frequenza di manifestazione di un carattere tra gli individui con determinato genotipo; dipende dalla possibilità di compensazione degli effetti di quel gene da parte di processi

controllati da altri geni.

FIBROSI CISTICA = malattia diffusa dell'epitelio di trasporto che colpisce la secrezione di liquidi delle gh. esocrine e l'epitelio di rivestimento del tratto respiratorio, gastrointestinale e riproduttivo; causa un'abnorme viscosità delle secrezioni mucose che ostruiscono gli organi cavi, causando:

ث Patologia respiratoria cronica

ث *Insufficienza pancreatica (secreto troppo denso → vescicole ingrossano il pancreas)*

ث Steatorrea

ث Malnutrizione

ث Cirrosi epatica (alterazione dei secreti epato - biliari)

ث Ostruzione intestinale

ث Sterilità maschile

Questa malattia (autosomica recessiva) è dovuta a un difetto del canale del cloro (regolato dal CFTR = regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica, il cui gene si trova sul cr. 7) che:

❖ *Nel dotto sudoriparo causa un ↑ della concentrazione del Cl⁻ e del Na⁺ nel sudore*

❖ *A livello delle vie aeree c'è ridotta escrezione di cloruro, aumentata secrezione di Na⁺ e H₂O → muco deidratato e viscoso.*

Eredità poligenica = a seconda del gene interessato, ↑ o ↓ l'attività del canale di membrana.

4. ESPRESSIVITA' = gravità della malattia determinata da quella mutazione o polimorfismo.
5. PATOGENESI MULTIFATTORIALE = il carattere dipende dall'interazione di fattori ad eredità poligenica con l'ambiente (la patogenesi multifattoriale sfuma la responsabilità dei fattori estrinseci ed intrinseci di malattia).
Es. pressione arteriosa, aterosclerosi, diabete, tumori.
6. EREDITABILITA' di un carattere = rischio di ricorrenza di un dato carattere nei consanguinei; confronta l'incidenza tra fratelli con quella nella popolazione generale (%).
 - Epilessia = ereditabilità del 50% (dipende dall'ereditabilità o da traumi al capo: formazione di una cicatrice → alterazione corteccia cerebrale → stimolo (luce intermittente) → perdita di coscienza con contrazioni toniche).
 - Labbro leporino = ereditabilità del 70%
 - Schizofrenia e sclerosi multipla = ereditabilità del 100% (con frequenza di 1:20 nella famiglia e 1:2000 nella popolazione)
7. PREDISPOSIZIONE ALLA MALATTIA = rischio generale di prendere la malattia (fa riferimento a malattie specifiche); tiene conto di due componenti:
 - ث Componente genetica = sesso F → cancro alla mammella, ayglobulinemia → infezioni
 - ث Componente ambientale = malnutrizione → infezioni, ambienti chiusi → infezioni

8. FAMILIARITA' = caso particolare di interazione genotipo - ambiente (per abitudini alimentari, igieniche, ambiente climatico).

Es. vedi anamnesi familiare.

2.b.II FATTORI CHE AUMENTANO LA PROBABILITA' DI MALATTIA

- A. Funzionalità del sistema immunitario (n° anticorpi, attività linfociti)
- B. Condizione nutrizionale (malnutrizione o anoressia o mancanza di proteine → non faccio linfociti e ↓ difese)
- C. Vaccinazione o meno
- D. Cure specifiche (antibiotici, diagnosi precoce)
- E. Precedente virosi (infezione virale) che predispone a successive infezioni batteriche
 - Morbillo → TBC (per calo delle difese)
 - HIV/AIDS → tutte le infezioni
 - Mononucleosi infettiva
 - Influenza → polmonite
 - Cause iatrogene (dovute al medico): utilizzo di immunosoppressori (cortisone e farmaci antitumorali) → tutte le infezioni

CORTISONE = è un potente antinfiammatorio usato per la cura di numerose malattie; la sua efficacia deriva dal fatto di essere una molecola anfotera e quindi di potersi inserire nella membrana cellulare andando ad alterare tutti i meccanismi di traduzione del segnale necessari per la produzione dei leucociti → blocco proliferazione leucociti.

Dosi massicce uccidono i linfociti in attiva proliferazione tramite l'apoptosi.

FARMACI ANTITUMORALI = usati nelle malattie autoimmuni, nelle malattie tumorali e nei trapianti; uccidono le cellule in attiva proliferazione.

Posso utilizzare questi farmaci finché non calano troppo le piastrine (possibilità di emorragia) o i GB (possibilità di infezioni batteriche); poi bisogna interrompere la terapia.

2.b.III STIMOLAZIONE CELLULARE

Tramite:

- Citochine
- Prostaglandine
- Ormoni
- Fattori di crescita
- Molecole di adesione
- Fattori di danno

Esistono:

- Recettori di membrana → traduzione del segnale nel citoplasma
- Recettori intracellulari (per fattori lipidici)

2.B.III.1 ATTIVAZIONE FUNZIONALE DELLA CELLULA CAUSA:

- ث Variazioni fenotipiche
- ث Rilascio prodotti cellulari
- ث Movimento - contrazione (chemochine)

2.B.III.2 TRASMISSIONE DEL SEGNALE ALL'INTERNO DEL NUCLEO CAUSA:

- ث Trascrizione del DNA → variazioni fenotipiche, moltiplicazione cell, rilascio prodotti cell
- ث Replicazione del DNA

2.b.IV MOLTIPLICAZIONE CELLULARE

Nei tumori, la proliferazione neoplastica incontrollata è causata da:

- ث Troppi fattori di crescita
- ث Mal funzionamento dei recettori (mandano continuamente impulsi anche se non si legano agli ormoni)
- ث Alterazioni dei meccanismi di traduzione: es. alterazione dei geni
 - a. ONCOGENE = attiva la moltiplicazione cellulare (è dominante: basta 1 dei 2 alleli mutato)
 - b. PROTONCOGENE = è un gene normale che può diventare oncogene
 - c. ANTIONCOGENE o ONCOSOPPRESSORE = inattiva la moltiplicazione cellulare (è recessivo: occorrono tutti e 2 gli alleli mutati)

2.B.IV.1 TUMORE DEL COLON

- A) Se cellula non è stimolata dal fattore di crescita WNT, la CATENINA si stacca dalla CADERINA e nel citoplasma viene distrutta dal COMPLESSO DI DISTRUZIONE di cui fa parte il gene APC (adenomatous polyposis coli) → catenina non entra nel nucleo → assenza di proliferazione.
- B) Se il fattore di crescita WNT si lega al suo recettore, questo legame induce la disgregazione del COMPLESSO DI DISTRUZIONE → CATENINA, non distrutta, entra nel nucleo e induce trascrizione → proliferazione cellulare.
- C) Se APC è mutato, le CATENINE possono stimolare continuamente il nucleo e quindi la proliferazione cellulare:
 - *Entrambi gli alleli mutati → manca completamente l'APC → tumore al colon*
 - *Un solo allele mutato → disfunzione del complesso di distruzione → poliposi adenomatosa del colon (polipi = escrescenze in corrispondenza della mucosa del colon, dovute a iperproliferazione della mucosa stessa; entro certi limiti sono benigni).*

* 80% dei tumori al colon sono dovuti a mutazioni di entrambi gli alleli dell'APC (recessivo).

* 20% dei tumori al colon sono dovuti a mutazioni della catenina → manca gancio per legare il complesso di distruzione → catenina entra sempre nel nucleo (dominante).

N.B. tutte le patologie causate da difetti enzimatici sono di carattere recessivo.

2.B.IV.2 RECETTORI E FATT.DI CRESCITA

1. canale ionico per il Ca⁺⁺.

2. *recettore ad attività tirosin - kinasica intrinseca* → si lega a quasi tutti i fattori di crescita e per la trasduzione vengono utilizzati “fosfoinositolo-3-kinasi” e “fosfolipasi C di tipo γ ”.

I fattori di crescita sono:

- PDGF = fattore di crescita per le piastrine
- FGF = fattore di crescita per i fibroblasti
- EGF = fattore di crescita per l'epidermide (risulta alterato in una serie di tumori: carcinoma squamoso, glioblastomi, adenocarcinoma mammella, adenocarcinoma dell'ovaio e dello stomaco →
è un'oncogenesi possibile, perché questi tumori possono derivare anche da altre alterazioni)
- insulina

3. *recettore 7 domini transmembrana* → media la segnalazione da tutti i tipi di stimoli non legati alla cancerogenesi; a questi recettori si legano le Gproteins.

Gli stimoli per questi recettori sono:

- adrenalina
- acetilcolina
- serotonina
- TSH
- FSH
- LH
- PTH
- trombina
- PAF

*Le Gproteins sono delle GTPasi formate da 3 subunità (α , β , e γ); normalmente la subunità α è legata al GDP, il legame del recettore con una molecola segnale determina il distacco della subunità α e la sua fosforilazione in α -GTP assumendo così stato attivo; in questo stato è in grado di legarsi a proteine bersaglio o ad enzimi quali adenilatocicliasi, fosfolipasi e fosfodiesterasi. Subito dopo la sua attivazione, la subunità viene defosforilata (inattivata) dalla GAP (GTPase activating protein) che ne attiva l'attività GTPasica; se questa attività viene modificata, inizia a lavorare indefinitamente e *possono insorgere tumori (GAP viene inibito nella neurofibromatosi → escrescenze miste tra tessuto connettivale e nervoso)*. Un altro esempio è la p21ras, una Gprotein alterata che resta sempre attiva → è un prodotto dell'oncogene RAS che aumenta nei tumori del polmone, del colon e in tutti quei tumori da agenti chimici.*

Esistono due tipi di Gproteins:

- *attivatorie (bloccate dal colera) → attivano l'adenilatocicliasi*
 - *inibitorie (bloccate dalla tossina della pertosse) → inibiscono l'adenilatocicliasi*
- cGMP → PkG
cAMP → PkA

*Le Gproteins sono legate, oltre alle adenilatocicliasi, anche alle **fosfolipasi** (che*

agiscono sui fosfolipidi di membrana):

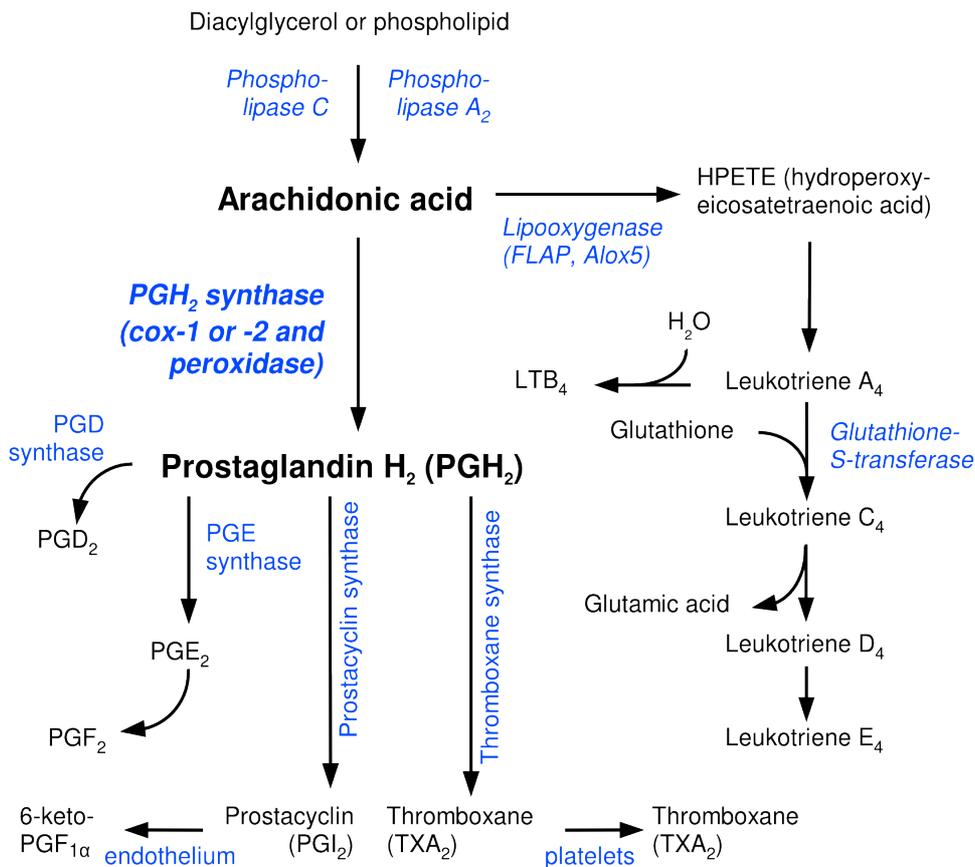
- C = rompe legame tra acido fosforico e glicerolo → divide il PIP2 in IP3 (aumenta la concentrazione del Ca⁺⁺ citosolico che a sua volta attiva pK/calmodulina) e DAG (che attiva la pKC che a sua volta attiva i leucociti).
- A1 = stacca il primo acido grasso dal glicerolo.
- A2 = stacca il secondo acido grasso dal glicerolo e libera dalla membrana l'**acido arachidonico**.
- D = stacca la colina dalla fosfatidilcolina

Le fosfolipasi A1 e A2 si trovano anche nel veleno di serpente → attivano la membrana di piastrine e GR → coagulazione → trombosi.

4. *recettore senza attività tirosin - kinasica intrinseca* → talvolta possono rappresentare protoncogeni; si collegano alla via delle JAK/STAT e a loro si legano le citochine:

- IL 2-3-4-6-7
- EPO
- G-CSF (fattore di crescita per i granulociti)
- GM-CSF (fattore di crescita per granulociti e monoliti)

5. *molecole di adesione* che risultano fattori di stimolazione per la cell.



ASPIRINA = è un farmaco antidolorifico, antinfiammatorio, antipiretico e antitrombotico.

In caso di infiammazione acuta, c'è la produzione di IL-1 che presenta propri recettori a livello del centro termoregolatore ipotalamico; se si somministra aspirina, questa inibisce la trasmissione del segnale dal recettore alle cell dell'ipotalamo → blocco segnale → si riporta la temperatura a livelli normali.

L'aspirina inoltre, agendo sulle COX, va ad inibire la produzione di prostaglandine che normalmente stimolano la produzione di muco a livello dello stomaco → con aspirina si avrà gastrite chimica.

L'aspirina blocca anche la produzione dei trombociti → inibita l'aggregazione piastrinica → diminuita probabilità di trombi/occlusione e quindi di infarto.

Ad un paziente in shock anafilattico non si da mai aspirina, ma cortisone che blocca l'acido arachidonico e quindi la produzione dei leucotrieni.

CORTISONE (???blocca la fosfolipasi A2 e quindi blocca la produzione di acido arachidonico?).

[?Anche il cortisone fa male allo stomaco perché riduce la produzione del muco protettivo → gastrite (si può utilizzare un antiacido per via orale, PGE, che induce la produzione di muco)?].

Tipi di COX:

- COX 1 = costitutiva, nelle piastrine per esempio (non avendo nucleo non possono metabolizzarla) e dalle cell endoteliali → infiammazione e produzione di muco dello stomaco
- COX 2 = inducibile, viene prodotta dai leucociti e dalle cell endoteliali → febbre

L'*antiCOX 2* veniva una volta usata perché non toccava la COX 1 (indispensabile per lo stomaco), ma si scoprì che causava infarto → ritirata dal commercio.

COXIB sono inibitori selettivi della COX2.

Acidi grassi Omega 3 → antinfiammatori, scoperti perché gli eschimesi, che mangiavano solo pesce, non avevano colesterolo, avevano i trombociti ridotti e avevano una diminuita aggregazione piastrinica.

(Il prof. Sottocasa fa notare che nessuno pensa allo stile di vita degli eschimesi profondamente diverso da uno stile di vita occidentale.)

2.b.IV.3 REGOLAZIONE DELL'ADENILATO CICLASI(RISCRIVERE E RIVEDERE)

Le Gproteins sono associate anche alle adenilatociclasti che formano l'cAMP → questo attiva la PkA (formata da 4 subunità: 2 regolatorie e 2 catalitiche) e ha la funzione di moderare l'attività cellulare; viene smaltito da una fosfodiesterasi, a sua volta attivata da una Pk-Ca⁺ dipendente.

La proteina G stimolatoria può essere attivata da catecolamine, ADH, glucagone e calcitonina. Alcune tossine batteriche (colera, shigella, E. coli) sono capaci di legare un qualunque recettore cellulare e di mantenerlo in uno stato di attivazione o di inibizione → queste tossine legano un'α GTP che attiva costantemente l'adenilatociclasti.

A livello intestinale l'α GTP è collegata a una pompa per l'H₂O → profusa diarrea (ricorda tossina colerica).

La proteina G inibitoria viene inibita dalla tossina della pertosse (che congela la α GTP inibitoria) mediante un meccanismo ADP-ribosilazione.

Quando si fornisce troppo morfina, si può verificare una desensibilizzazione dei recettori →

le dosi vanno aumentando sempre di più, bisogna andare avanti con l'uso della morfina per poter prolungare il suo utilizzo (morfina stimola Gproteins inibitorie → α GTP inibisce adenilatociclastasi → non più produzione di cAMP →

siccome l'cAMP determina il dolore, non più dolore).

Ci si può aiutare con altri farmaci nella terapia del dolore, come ad esempio l'aspirina che blocca la COX1 e quindi la produzione di prostaglandine.

XANTINE (the e caffè) → inibiscono la fosfodiesterasi → bloccano la via di smaltimento dell'cAMP.

2.B.IV.4 RECETTORI INTRACELLULARI

I recettori intracellulari si legano a tutte quelle sostanze lipofile che possono penetrare la cellula senza problemi:

- Glucocorticoidi
- Estrogeni
- Progestrinici
- Ormone tiroideo
- Vitamina D
- Acido retinoico

Ogni recettore presenta un dominio *ZINC-fingers* che lega il DNA, una regione regolatrice e una regione che lega l'ormone (*hormon binding zone*).

2.B.IV.5 TRASCRIZIONE GENICA

Meccanismo che porta alla trascrizione di proteine.

Esistono 3 principali oncogeni che attivano la trascrizione:

1. MYC = in alcune neoplasie c'è una iperespressione delle proteine corrispondenti → protratta trascrizione dei geni bersaglio.
2. FOS
3. JUN

- Linfoma di Burkitt → traslocazione 8-14 con attivazione del gene C-MYC
- Carcinoma a piccole cellule del polmone → attivazione del gene L-MYC
- Neuroblastoma → attivazione del gene N-MYC
- Tumore di Wilms → tumore pediatrico del rene che compare quando viene mutato il gene soppressore WT che normalmente impedisce un'eccessiva moltiplicazione cellulare.

Oncogene RAS = produce una proteina RAS che normalmente si lega al lato interno della membrana citoplasmatica e passa continuamente da uno stato attivato (legata a GTP) che trasmette il segnale, ad uno inattivato (legata a GDP); si inattiva grazie all'attività GTPasica intrinseca. Se viene mutato il gene, la proteina perde la sua attività GTPasica e resta in un perenne stato attivato.

2.c MECCANISMI ADESIVI

Permettono:

- L'ancoraggio delle cellule tra loro
- L'ancoraggio delle cellule alla matrice

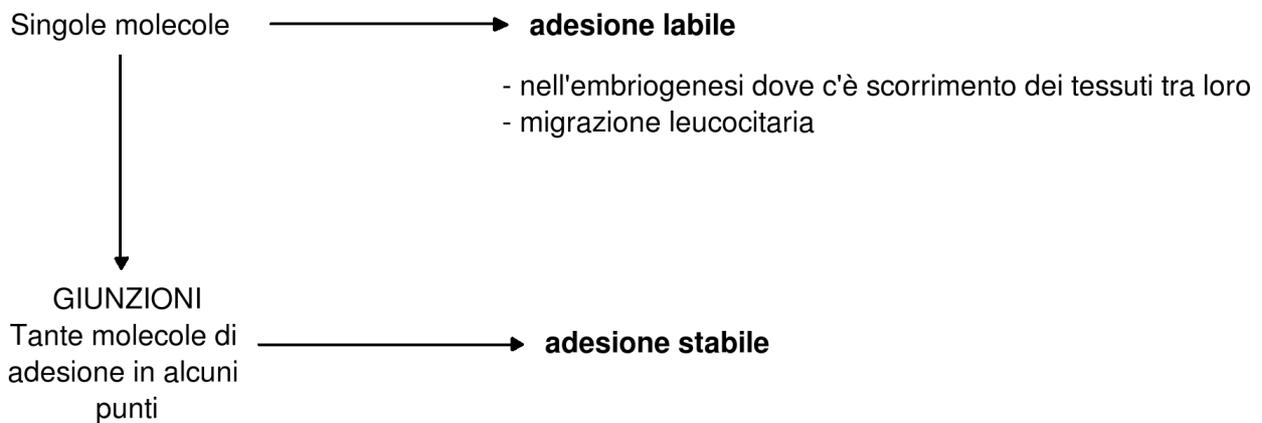
Da questi meccanismi possono derivare segnali di:

- ث Attivazione cellulare
- ث Crescita
- ث Differenziazione

Studi in:

- infiammazione
- trombosi
- reazione immune
- embriogenesi
- metastasi tumorali

Recettori adesivi = hanno bassa affinità e legano debolmente rispetto altri legami.



2.c.1 MOLECOLE DI ADESIONE

1. Ig-like: non sempre sono molecole transmembrana, alcune possono essere esclusivamente extracellulari e quindi staccarsi in risposta a deboli stimoli (fenomeno dello SHEDDING).
Tra le Ig-like ci sono:
 - MHC I = si trova su tutte le cell e vede CD8
 - MHC II = si trova sulla APC e vede CD4
 - CD2 = marker dei linfociti T
 - ICAM 1-2-3 (*intercellular adhesion molecule*) = si trovano sull'endotelio e si legano al CD11a-CD18 o LFA-1 sui neutrofili
 - PECAM o CD31 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*) = si lega a molecole uguali a se stesso
 - VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) = si trova sull'endotelio e lega il VLA-4 ($\alpha 4\text{-}\beta 1$) sui leucociti nella migrazione leucocitaria
2. Integrine: sono eterodimeri ($\alpha\text{-}\beta$ o CD11-CD18) transmembrana che si attaccano al citoscheletro actinico (tramite molecole ponte, quali TALINA, VINCULINA e α -ACTININA); la subunità β si trova sotto tre forme:
 - $\beta 1$ = lega vari componenti della matrice extracellulare (collagene e laminina), l'unica eccezione è l'integrina $\alpha 4\text{-}\beta 1$ che è un meccanismo di adesione intercellulare.

Queste integrine vengono chiamate anche VLA (*very late antigen*) perché dopo diversi giorni in coltura comparivano sulla superficie cellulare.

- $\beta 2$ (CD18) = mediano l'adesione dei leucociti all'endotelio (ICAM):
 - ✓ CD11a-CD18 → sui linfociti
 - ✓ CD11b-CD18 → sui neutrofilo
 - ✓ CD11c-CD18 → sui linfociti e neutrofilo
- $\beta 3$ (o GPIIb-IIa) = è l'integrina più importante per l'adesione delle piastrine nei luoghi di lesione (ci sono farmaci che specificatamente bloccano l'adesione piastrinica nella trombosi).

Le integrine per funzionare devono essere prima attivate tramite fosforilazione.

3. Caderine: sono tutte molecole transmembrana che mediano l'adesione intercellulare; ne esistono di diversi tipi:

- caderina E = in cellule epiteliali
- caderina P = nella placenta
- caderina N = nei neuroni
- caderina L = nel fegato (liver)

La parte intracellulare può legarsi a molecole chiamate CATENINE che hanno la funzione di ponte intercellulare → se sono alterate potranno esserci delle adesioni sbagliate oppure potranno trasmettere alle cellule impulsi o segnali errati; hanno anche un ruolo nella proliferazione cellulare → se sono alterate possono essere causa di neoplasie.

Esistono anche delle molecole caderine-like: DESMOCOLLINE e DESMOGLEINE che caratterizzano i desmosomi.

4. Selectine: sono un gruppo di molecole che hanno un dominio lectinico terminale in comune che vede il sialilLewisX sui leucociti; ne esistono di 3 tipi:

- E-selectina = sull'endotelio
- P-selectina = sulle piastrine e sull'endotelio
- L-selectina = sui linfociti (lega *MadCam* nei tessuti linfoide intestinali, *GliCam 1* nelle HEV dei linfonodi, *CD34* sulle cell endoteliali)

I ligandi delle selectine sono polisaccaridi attaccati alle membrane cellulari tramite proteine e lipidi; quelli sui GR che caratterizzano i gruppi sanguigni sono:

- ✓ Nacetilglucosamina → gruppo A
- ✓ galattosamina → gruppo B
- ✓ niente → gruppo 0
- ✓ entrambi → gruppo AB

5. ?Carboidrati

2.c.II GIUNZIONI CELLULARI

- TIGHT JUNCTION o ZONULA OCCLUDENS o GIUNZIONI STRETTE = si trovano all'estremità apicale del complesso giunzionale presente fra cellule epiteliali adiacenti, e la proteina integrale che fa da ponte è detta OCCLUDINA.
- ZONULA ADHERENS o CINTURA ADESIVA = sono giunzioni di adesione intercellulari dei tessuti epiteliali situate vicino al lume apicale; sono formate da CADERINA (extracellulare), CATENINE (intracellulare) e microfilamenti di ACTINA.

- DESMOSOMI o MACULA ADHERENS = sono giunzioni adesive intercellulari presenti in diversi tessuti, ma soprattutto negli epiteli; si distinguono 5 strati: 2 membrane cellulari, lo spazio presente nel mezzo e le molecole di adesione date dalle caderine (quali DESMOGLEINE e DESMOCOLLINE).
- GAP JUNCTION = sono siti di connessione ognuno composto da 1 proteina integrale di membrana detta CONNESSINA; sono presenti in quasi tutti i tessuti, tranne muscolo scheletrico e tessuti nervosi.
- EMIDESMOSOMI = sono strutture adesive che si trovano a livello basale delle cellule epiteliali, mediano il legame cellula-matrice tramite le integrine che poi si ancorano al citoscheletro (ai filamenti intermedi di cheratina).

PEMFIGO volgare o comune = è una malattia dermatologica autoimmune nella quale vengono prodotti autoAb contro una delle desmogleine (detta Ag del pemfigo) → aumenta la lassità delle giunzioni intercellulari → travaso del liquido extracellulare che dagli strati più profondi risale in superficie sfaldando l'epidermide → estesa produzione di bolle nella cute che si aprono superficialmente.

Si utilizzano farmaci antiblastici che uccidono le cellule in stadio mitotico e i linfociti anomali che proliferano in tali condizioni.

METODICHE SPERIMENTALI DI "PERTURBAZIONE DELL'EMBRIONE"

Si trattano gli embrioni con *Ab monoclonali* specifici che legano le molecole di adesione. Si possono anche usare *sonde antisense* che sono *anti-mRNA* con una sequenza contraria a quella della cellula; queste si appaiano con l'mRNA cellulare che così smette di funzionare → viene bloccata la trasduzione della proteina in questione.

Con questi esperimenti si è visto che negli embrioni compaiono le stesse molecole di adesione dei tessuti adulti, anche se con funzioni diverse.

I modelli sperimentali classici sono:

- Oocita di *xenopus laevis* → bloccando le caderine si ha lo sfaldamento della blastocele
- Embrioni vertebrati/invertebrati
- Oociti di rana → bloccando integrina $\beta 1$ si inibisce la gastrulazione
- Embrione di pollo → bloccando integrina $\beta 1$ si inibiscono il miotono, la cresta neurale e la vasculogenesi
- Embrione di topo

GENI HOMEBOX = sono geni importanti per lo sviluppo embrionale sia nell'uomo che negli insetti; infatti se si trasferiscono questi geni da una parte all'altra di un embrione di *Drosophila*, si ha la crescita di un'ala nel posto occupato normalmente da una zampa.

Tra questi geni c'erano anche le catenine.

2.c.III ADESIONE A CELLULE

I parassiti intracellulari per entrare nelle cellule hanno bisogno di legarsi prima alla loro membrana e per farlo utilizzano delle molecole di adesione → seq. RGD (arginina, glicina, asparagina) - CD11b-CD18 (leucociti)

ث Leishmania → macrofagi

ث Bordetella pertussis → epitelio bronchiale e macrofagi

ث M. tuberculosis → macrofagi

ث Legionella

ث Salmonella → lega VLA 3-6

ث Yersina → lega VLA 3-6

ث HIV → lega CD4

ث Rhinovirus → lega ICAM 1

ث Pi. Falciparum → lega ICAM 1

2.c.III.1 INFLUENZA → CI SONO SOGGETTI CHE:

- Non la prendono
- La prendono leggera
- La prendono grave con complicanze

Esperimento: somministro virus influenza a topi attraverso vie aeree → rinite; somministro stesso virus a topi con le ciglia vibratili bloccate da anestetico (ciglia non più in grado di sospingere il virus verso l'alto) → polmonite → morte.

Il virus dell'influenza entra nelle cellule dell'epitelio respiratorio delle prime vie aeree: uccide sia le cellule epiteliali che quelle mucipare, non uccide invece le cellule basali perché queste non hanno recettori a cui il virus può legarsi.

Il caldo rallenta la replicazione virale perché si rallentano gli enzimi → se si prende l'aspirina, si favorisce la proliferazione virale.

1° FASE = secrezione particolarmente acquosa in quanto si tratta di trasudato, non c'è muco perché le cellule mucipare vengono uccise.

2° FASE = colpi di tosse con muco denso perché le prime a rigenerare sono le cellule mucipare → le cellule vibratili non si sono ancora rigenerate e quindi il muco non viene trasportato via dalle ciglia ma viene espulso con la tosse.

3° FASE = si riforma completamente l'epitelio → guarigione.

COMPONENTI DELLA DIFESA IMMUNITARIA NELL'INFLUENZA

	PREVENZIONE			
GUARIGIONE	Vie aeree sup	Vie aeree inf	Vie aeree sup	Vie aeree inf
Componente	Vie aeree sup	Vie aeree inf	Vie aeree sup	Vie aeree inf
IgA secrete	Essenziali	?	?	?
Ab sistemici	Inefficaci	Essenziali	Accessori	Accessori
Imm. cell mediata	Inefficace	Inefficace	Essenziale	Essenziale

2.c.III.2 PLASMODI DELLA MALARIA

Entrano nei GR (soprattutto GR giovani o invecchiati) causando crisi emolitiche.

Esistono malattie dei GR con basi genetiche (talassemia, anemia falciforme) che proteggono dalla malaria in quanto il plasmodio non riesce ad entrare nei GR modificati.

Per entrare nelle cellule occorrono delle molecole di aggancio:

- Gram + → fibronectina, collagene IV, laminina
- Gram - → collagene

2.c.IV MECCANISMI DI ADESIONE E TUMORI

Le caratteristiche dei tumori sono:

- A) Atipie cellulari
- B) Capacità invasiva (per perdita di ancoraggio → perdita di meccanismi di giunzione)
- C) Capacità metastatica (perdita di fissità dal focolaio iniziale e presenza di molecole di adesione all'ECM in modo da potersi aggrappare per muoversi)
- D) Segnali di trasformazione/differenziazione (se si stimola appropriatamente una cellula neoplastica, si può farla ritornare normale o ridifferenziarla)

Sono stati fatti degli studi per quantificare le molecole adesive nei tumori e la capacità invasiva e metastatica:

- TEST di TAIL VEIN ASSAY (nell'animale) = si iniettano cellule tumorali nella coda di topo, in corrispondenza di regioni ricche di vene, grazie alle quali le cellule tumorali arrivano al polmone e lì si vede se proliferano.
- TEST EMBRIONALE o di MOREE (in vitro) = inietto cellule tumorali in un embrione e vedo come diffondono.
- GEL DI COLLAGENE = se le cellule non hanno recettori per il collagene non proliferano.

La malignità di un tumore è inversamente proporzionale al numero di caderine e catenine espresse (↓ caderine → metastasi).

- transfezione caderine in carcinoma

- transfezione integrine ($\alpha 5\text{-}\beta 1$) in carcinoma del colon e in cellule CHO (*chinase hamster ovary cells*)

↓

Malignità

2.d SISTEMA DELLA COAGULAZIONE

È costituita da una serie di enzimi (idrolasi, prodotte dal fegato: insufficienza epatica → difetto della coagulazione) che attivano proenzimi inattivi in enzimi attivati. Questa reazione a cascata (c'è amplificazione) culmina nella formazione della trombina, la quale alla fine converte il fibrinogeno in fibrina.

Questo sistema può essere innescato da due vie:

- 1) Via estrinseca = attivata dal **fattore tissutale** o **tromboplastina tissutale** (esposta nel sito della lesione)
- 2) Via intrinseca = attivata dal **fattore XII di Hageman** o **fattore di contatto** (che a sua volta si attiva a contatto con collagene, membrana di piastrine attivate, vetro..)

Tutte e due le vie alla fine attivano il fattore X → protrombina → trombina → fibrina.

N.B. In provetta, per evitare la coagulazione, posso aggiungere un chelante del Ca^{++} (essendo questo

indispensabile per la cascata coagulativa), come il citrato.

Esistono degli anticoagulanti naturali:

- **Antitrombina III** = si lega a molecole eparino-simili (in presenza di eparina aumenta la sua velocità enzimatica) e inattiva la trombina e i fattori IXa, Xa, XIa, XIIa.
- **Trombomodulina** = si lega alla trombina e la converte da coagulante ad anticoagulante, capace adesso di legare la proteina C (presente nel plasma in forma non attiva).
- **Proteina C** = utilizzando come cofattore la **proteina S** (prodotta dalle cellule endoteliali), inattiva i fattori Va e VIIIa. → Se il fattore V è alterato, non si lega alla proteina C e quindi questa non riesce a degradarlo → FATTORE V di LEIDEN (è un polimorfismo) → ipercoagulabilità → trombofilia o embolia polmonare (soprattutto in donne che usano pillole anticoncezionali o dopo volo internazionale).
- **Tissue factor pathway inhibitor** = proteina di superficie sintetizzata dall'endotelio, che forma un complesso inibente con il fattore tissutale attivato, il fattore VIIa e Xa.
- **Hirudina** = è un anticoagulante rilasciato dalle sanguisughe che agisce bloccando la trombina.
- **Dicumarolo** = blocca la carbossilazione che è vitamina K dipendente → blocca la formazione dei fattori della coagulazione (soprattutto II, VII, IX, X) da parte del fegato che hanno bisogno della vit. K (dicumarinici sono farmaci anti-vitamina K).

Si utilizza eparina nelle situazioni immediate; mentre si usano i dicumarinici se si hanno a disposizione più gg (bisogna agire sulla produzione epatica → ci vuole più tempo).

TEMPO DI EMORRAGIA = indica il tempo che occorre perchè un'incisione cutanea smetta di sanguinare (è dovuta all'attività delle piastrine) → 1-2 minuti.

TEMPO DI COAGULAZIONE = indica il tempo che occorre perchè compaia il primo filino di fibrina (4-6 min, negli epatotopatici o dopo eparina = 20 min); si misura con:

- **TEMPO DI QUICK o di PROTROMBINA (TP)** = valuta la via estrinseca e quella comune della coagulazione → si prende sangue scoagulato con citrato (sequestrato tutto Ca^{++}), aggiungo fattore tissutale ma sangue ancora non coagula perchè manca Ca^{++} , faccio partire reazione con un eccesso di Ca^{++} → velocità di coagulazione dipenderà da protrombina e fibrinogeno (= 10 sec). prolungamento del TP può essere causato da difetti dei fattori V, VII, X, della protrombina o del fibrinogeno.
- **TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATO (APTT)** = valuta la via intrinseca e quella comune della coagulazione → nel sangue scoagulato aggiungo *caolino* (che attiva il fattore XII) e le *cefaline* (che sostituiscono i fosfolipidi piastrinici), faccio partire la reazione con un eccesso di Ca^{++} e misuro il tempo di coagulazione in secondi. Un prolungamento dell'APTT può essere dovuto a difetti dei fattori V, VIII, IX, X, XI, XII, della protrombina o del fibrinogeno.

Se sono alterati entrambi (sia il TP che l'APTT) il problema è nella via comune (protrombina o fibrinogeno).

EPARINA = ha un effetto anticoagulante perché si lega all'ATIII e inattiva la trombina: però ha un difetto, tende a legarsi anche ad altre strutture plasmatiche ed endoteliali e di conseguenza viene sottratta al suo effetto anticoagulante → per questo motivo vengono utilizzate "eparine a basso PM" (prodotti di clivaggio dell'eparina, chiamate anche "calciche" o "calceparina") che hanno perso il gancio che si attacca alle altre strutture → vengono utilizzate quelle che si legano solo all'ATIII e alla trombina.

Queste "eparine a basso PM" vengono somministrate per via cutanea, in unità, a seconda del peso del paziente e 2 volte al giorno (no smaltimento attraverso P450).

N.B. se eparina viene data non frazionata → sindrome da trombocitopenia eparina-indotta.

2.d.1 DIFETTI DELLA COAGULAZIONE

A) acquisiti

1. vitamina K (dicumarinici) → indispensabile per la formazione dei fattori della coagulazione
2. epatopatia → ↓ produzione fattori della coagulazione

B) congeniti

1. emofilia A (fattore VIII)
2. emofilia B (fattore IX)
3. malattia di von Willebrand (vWF)
4. emofilia C (fattore XI)
5. per ogni altro fattore (rari)

2.e SISTEMA DELLA FIBRINOLISI

FIBRINOGENO = è un proenzima inattivo formato da dei frammenti A e B che nascondono le cariche positive e dalle componenti D che possiedono cariche negative.

La TROMBINA stacca i frammenti A e B e così le cariche positive del corpo interagiscono con quelle negative delle componenti D → polimerizzazione della FIBRINA.

Inoltre il “fattore XIII di stabilizzazione” rende la molecola di fibrina insolubile perché determina la formazione di legami covalenti tra componenti D adiacenti.

La PLASMINA, legandosi a una lisina tra corpo e parte D (è detta anche FIBRINOLISINA), taglia le componenti D → vengono liberati dei dimeri D-D (legame covalente dato dal fatt. XIII) → se li trovi in circolo vuol dire che c'è stata trombosi e fibrinolisi (metodo diagnostico tramite misurazione del D-dimero).

Se la plasmina agisce sul fibrinogeno si ottengono D-monomeri (non si sono ancora formati i ponti tra le braccia D).

Esiste una molecola, il **TAFI** (*inibitore della fibrinolisi attivato dalla trombina*), che ha effetto protrombotico e procoagulante perché stacca la lisina su cui si lega la plasmina per inattivare la fibrina e formare i D-dimeri → no fibrinolisi. Il TAFI aumenta nelle pazienti che fanno uso di estroprogestinici → aumenta il rischio di trombosi.

Il PLASMINOGENO è la plasmina inattiva circolante, che viene attivata dal **PA** (*attivatore del plasminogeno*), a sua volta attivato dal fattore XII, e dalla streptochinasi (può dare ipersensibilità dopo una faringotonsillite).

Le cellule endoteliali, attivate dal LPS, TNF, IL-1 (infiammazione), producono il **PAI** (*inibitore dell'attivatore del plasminogeno* = effetto procoagulante) → viene inibito il PA → no fibrinolisi (quindi no scioglimento trombi) → si formano trombi nel sito di infiammazione.

Esistono diverse forme di PA in commercio:

- tPA = tissue PA (prodotto dalle cell endoteliali)
- uPA = urokinase PA

Il PA viene somministrato soprattutto ai pazienti coronapatici con angina instabile (dolore più forte e più frequente) → viene sciolto il trombo.

Non bisogna somministrare il PA nelle trombosi profonde perché può determinare embolia polmonare.

Il PA non viene somministrato neanche a un paziente con infarto perché il PA, essendo un enzima, ha bisogno di tempo per attivarsi e agire, mentre il paziente ha bisogno di un aiuto immediato:

- ث Cuore può resistere 4h senza apporto sanguigno (senza O₂) perché ha riserve di glicogeno
- ث Cervello può resistere solo 10min.

2.e.1 TROMBOPLASTINA PLASMATICA

È formata da:

- PF3
- Fattore VIIIa

Grazie al Ca⁺⁺ fa in modo che dal fattore IXa si passi dal X al Xa.

Questo complesso viene chiamato "*accelerina*" o sistema di accelerazione.

- a livello arterioso prevale la componente piastrinica
- a livello venoso prevale la componente coagulante

2.f

2.g TROMBOSI

EMOSTASI = insieme di processi che mantengono il sangue fluido nei vasi normali o impediscono l'emorragia in caso di lesione vascolare grazie alla formazione di un tappo emostatico.

Consta di tre meccanismi:

- 1) aggregazione piastrinica
- 2) coagulazione
- 3) parete vasale (spasmo)

TROMBOSI = processo che si attiva in mancanza di ferita vasale (attivazione di piastrine, coagulazione, spasmo vasale senza il pericolo di emorragia). È caratterizzata dalla TRIADE di VIRCHOW:

- danno endoteliale → alterazione dei vasi (es. aterosclerosi)
- flusso ematico alterato (stasi, nel settore venoso, o aumento della velocità, nel settore arterioso)
- ipercoagulabilità

TROMBI ARTERIOSI	≠	TROMBI VENOSI
Sono trombi bianchi dovuti alle piastrine, i GR incarcerati nella		sono trombi rossi dovuti alla coagulazione → la stasi del sangue fa rimanere i GR

fibrina sono "lavati" via incarcerati nella fibrina del coagulo
dal plasma → pochi GR

2.g.I TROMBI ARTERIOSI

Si formano essenzialmente in seguito ad *aterosclerosi*, essendo correlata ad un anomalo flusso vascolare e alla perdita d'integrità dell'endotelio → microtrombi.

L'aterosclerosi compare in seguito a:

- DANNO MECCANICO = dovuto a moti turbolenti (nelle biforcazioni) o a divario pressorio (ipertensione)
- DANNO METABOLICO-TOSSICO da:
 - o fumo di sigaretta
 - o ipercolesterolemia → dovuta alle LDL, le HDL invece diminuiscono il rischio perché tolgono il colesterolo dagli ateromi e lo portano al fegato per eliminarlo con la bile
 - o iperglicemia (diabete mellito)
 - o iperomocisteinemia → (causa stress ox per produzione dei ROS) malattia genetica che in pediatria è caratterizzata da ritardo mentale; in eterozigosi la forma è più lieve e frequente (5% della popolazione) ma predispone alla trombosi; in omozigosi causa anche omocisteinuria
 - o ipertensione
- DANNO INFIAMMATORIO = l'endotelio cambia fenotipo e diventa protrombotico → arteriti e arterioliti (malattie autoimmuni in cui si formano Ab diretti contro le cellule endoteliali e contro i fosfolipidi).
 - ❖ **Arterite dell'a. temporale o malattia di Horton** = si accompagna ad arterite dell'a. cerebrale media → ictus e necrosi cerebrale
 - ❖ **Lupus** = Ab contro i fosfolipidi; pazienti hanno arrossamento in corrispondenza delle ali del naso
 - ❖ **Lupus-like syndrome** = è una forma più attenuata rispetto al lupus → può portare a poliabortività perché si formano arterioliti a carico dei vasi placentari
 - ❖ **Sindrome di Kawasaki** = è caratterizzata da un'arterite coronaria che si manifesta in episodi infettivi banali e che porta a sintomatologia infartuale → è una malattia autoimmune che colpisce bambini dai 5-10 anni

2.g.II PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

1. danno endoteliale cronico con conseguente disfunzione endoteliale che porta a una maggiore permeabilità, adesività leucocitaria e potenziale trombogenico
2. accumulo di lipoproteine (LDL) nella parete del vaso, con il loro elevato contenuto di colesterolo
3. modificazione delle LDL accumulate nella lesione attraverso un processo di ossidazione
4. adesione di monociti ematici all'endotelio, seguita dalla migrazione di questi nell'intima e conseguente trasformazione in macrofagi e cellule schiumose (macrofagi che hanno inglobato i lipidi)
5. adesione piastrinica

6. liberazione di fattori solubili da parte delle piastrine attivate (che liberano anche il PDGF = *platelet derived growth factor*), dei macrofagi o delle cellule vascolari, che causano la migrazione delle cellule muscolari lisce (CML) dalla tonaca media verso l'intima
7. proliferazione delle cellule muscolari lisce all'interno dell'intima, sintesi di matrice extracellulare e, conseguentemente, accumulo di collagene e proteoglicani (CML hanno due fenotipi: contrattile e secretorio → tipo fibroblasti, secernono collagene e proliferano grazie a PDGF, FGF e TGF α)
8. aumento dell'accumulo di lipidi sia all'interno delle cellule che nello spazio extracellulare

L'ATEROMA è alla fine così composto (dall'interno verso l'esterno):

- CENTRO POLTACEO = formato da cristalli di colesterolo, cellule schiumose, calcio e detriti cellulari
- CAPSULA FIBROSA = formato dal collagene prodotto dalle CML, elastina, proteoglicani, neoangiogenesi, linfociti (possiedono idrolisi che sciolgono tutto → indebolimento placca → rottura), cell schiumose
- Endotelio intatto

2.g.II.1 COMPLICANZE DEGLI ATEROMI

ث Trombosi

ث Tromboembolia (trombo va a valle spinto dal flusso)

ث Calcificazione (deposizione di Sali di Ca++)

ث Aneurismi (dilatazione arteria): divario P → alterazione trofiche → apoptosi → sfondamento tonaca media (di solito sono riempiti da trombi a "bulbo di cipolla")

ث Varici (dilatazione vena)

ث Emorragia nell'ambito dell'ateroma dovuta ai *vasa vasorum* → rigonfiamento ateroma → stenosi del vaso

ث Fissurazione della placca (rottura a livello della spalla della placca): a livello dell'aorta non è importante, invece a livello delle coronarie è grave perché riduce il flusso

Quando si ha un restringimento di una coronaria, si ha riduzione dell'apporto sanguigno al cuore che provoca un dolore piuttosto caratteristico detto ANGINA PECTORIS (dolore ischemico), che dipende:

- dal grado di pervietà delle coronarie
- dalla richiesta di O₂ e metaboliti (dallo stato lavorativo del miocardio)

Esistono tre tipi di angina:

A) ANGINA STABILE = dolore accusato per sforzi tutti della stessa entità

B) ANGINA INSTABILE = dolore si presenta con sforzi via via decrescenti nel tempo (c'è dolore anche facendo lavori quotidiani) → c'è una ingraviscenza perché c'è fissurazione della placca che riduce il calibro del vaso : non basta l'aspirina, c'è rischio d'infarto; quindi si fa:

- Mezzo di contrasto per vedere l'ostruzione: a. femorale → a. iliaca → aorta → valvola aortica → coronaria
- Coronaroplastica : palloncino che allarga l'ostruzione

- Bypass (ponte)
- Kneeing (inginocchiamento)

C) ANGINA di PRINZMETAL o SINDROME X = si verifica a riposo per vasospasmo; ECG presenta un ST sovrallivellato e nel sangue ci sono enzimi (troponina) che non dovrebbero esserci. Per la cura si usa il *Verapamil* (un Ca^{++} antagonista).

Si possono formare trombi anche a livello del cuore:

1. vegetazioni valvolari cardiache = si formano nell'endocardite batterica (danno endoteliale infiammatorio) che si presenta con febbre, spossatezza, poi febbre cala e sopraggiunge la morte in 20gg; le valvole cardiache presentano piccoli trombi tipo capocchia di spillo.

Tutte le infezioni sono accompagnate da leucocitosi: inf. batterica (no secrezioni) = ↑ neutrofili, inf. virale (si secrezioni) = ↑ monociti e linfociti.

2. trombi ventricolari murali = compaiono nell'infarto sub-endocardico; si ha la "pitturazione della cavità" → siccome nel ventricolo c'è frequente ricambio di sangue, il trombo sarà liscio e molto sottile (se si stacca embolo → a. cerebrale media → cecità).
3. trombi auricolari = si formano nella fibrillazione atriale: impulso non si diffonde in maniera regolare dal nodo del seno perché c'è un cortocircuito → impulso parte da un focolaio ectopico (nasce per troppi caffè, fumo, stress perché ↑ adrenalina) e poi ritorna lì → contrazione scoordinata → manca presistole → sangue ristagna nelle auricole e trombizza; il problema insorge nella defibrillazione che fa spremere di colpo l'atrio e stacca l'embolo auricolare che provoca ictus cerebrale.

Fibrillazione ventricolare → morte

Bersagli tipici dell'embolo sono:

- cervello
- rene
- milza

2.g.III PIASTRINE

Sono detriti cellulari, rotondeggianti, privi di nucleo che possiedono due tipi di granulazioni:

- ❖ α granuli (chiari)
 - o RGD-*fibrinogeno*
 - o RGD-*fibronectina*
 - o RGD-*trombospondina*
 - o *fattore V e VIII*
 - o *fattore piastrinico 4 (PF4)* = chemochina, antagonista dell'eparina (la inattiva legandola), che richiama leucociti a livello del focolaio infiammatorio
 - o *PDGF* (richiama le CML e le stimolano a produrre collagene) e *TGFβ*
- ❖ corpi elettrondensi (scuri)
 - o *ADP e ATP*
 - o Ca^{++}
 - o *istamina*
 - o *serotonina*

o *adrenalina*

Dopo la lesione vascolare le piastrine vengono in contatto con i costituenti della matrice, quali collagene, fibronectina, proteoglicani...

A contatto con l'ECM, le piastrine si attivano e subiscono 3 tipi di reazioni:

1. **ADESIONE** = avviene grazie al legame tra la glicoproteina di adesione delle piastrine, la **GPIb/IX**, e il fattore di Von Willebrand, **vWF**. Normalmente il vWF viene prodotto dal normale endotelio e circola nel sangue in associazione al fattore VIII della coagulazione (si proteggono reciprocamente); quando c'è una lesione dell'endotelio, il vWF si stacca dal fatt. VIII e si lega al collagene che viene esposto a livello della lesione → vWF legato al collagene dà aggancio al GPIb/IX della piastrina e quindi questa si blocca meccanicamente nel sito di lesione.
2. **DEGRANULAZIONE** = una volta legata al collagene, entra Ca^{++} nella piastrina (nella piastrina inattiva l'aumento intracellulare di Ca^{++} è bloccato dall'cAMP) che attiva:
 - **Fosfolipasi A2** → produce trombossani (attivano la piastrina), prostaglandine e PAF (attiva la piastrina)
 - **Protein kinasi C** → determina:
 - o espressione del fattore piastrinico 3 (**PF3**) = importante per la coagulazione (fa parte della tromboplastina plasmatica)
 - o degranulazione piastrinica (rilascio di istamina, serotonina, adrenalina)
 - o attivazione del fattore di contatto (**GPIIb/IIIa**), mediante fosforilazione, che a sua volta attiva la tirosin kinasi collegata al citoscheletro determinando la contrazione della piastrina (il ligando di questa molecola è il tripeptide RGD)
 - **Fosfodiesterasi** → smaltisce l'cAMP, che nelle piastrine inibisce la fosfolipasi C (che attiva la PkC) → esiste un farmaco anti-trombotico (*Persantin*) che inibisce la fosfodiesterasi bloccando l'eliminazione dell'cAMP il cui livello rimane alto nelle piastrine (no attivazione piastrinica)
3. **AGGREGAZIONE** = adesione delle piastrine tra di loro attraverso il legame **GPIIb/IIIa - fibrinogeno** (l'espressione della molecola di adesione è stimolata dall'ADP e dal trombossano):
 - *Tappo emostatico primario* = prima aggregazione piastrinica
 - *Tappo emostatico secondario* = con l'attivazione della cascata della coagulazione si ha la formazione della trombina che si lega alle piastrine insieme all'ADP e al TX causando un'ulteriore aggregazione piastrinica, a cui segue la *contrazione delle piastrine*; allo stesso tempo la trombina converte il fibrinogeno in fibrina che cementa le piastrine nel sito.

GPIIb/IIIa - RGD (attivazione PkC) → Contrazione (Tk dipendente) → Retrazione coagulo → Spremitura siero

2.g.III.1 DEFICIT DI MOLECOLE DI ADESIONE

- a. **Sindrome di Bernard-Soulier** → manca il GPIb/IX (che si lega al vWF)
- b. **Tromboastenia di Glanzmann** → manca il GPIIb/IIIa (che si lega al fibrinogeno e causa aggregazione piastrinica; nella coronaroplastica questo legame viene inibito per un paio di gg) → pazienti con epistassi e no aterosclerosi
- c. **Malattia di von Willebrand** → manca il vWF (che fa aderire le piastrine al sito di lesione)
- d. **Emofilia A** → manca il fattore VIII: essendo un fattore della coagulazione, si ha difetti della stessa; e proteggendo il vWF, questo viene prodotto ma viene degradato

enzimaticamente perché non più protetto (difetto piastrinico). Nell'emofilia A (che è la più grave) si ha un aumento del tempo di emorragia e i paziente presentano anche microemorragie a livello delle articolazioni (*emartro*) quando camminano: forte infiammazione → sclerosi → cicatrice → blocco delle articolazioni.

e. **Emofilia B** → manca il fattore IX o di Christmas.

N.B. Per le emofilie, la terapia genica consiste nella somministrazione del gene per produrre la proteina mancante; non somministro il fattore direttamente perché se questo non c'è dalla nascita, alla prima somministrazione si formano gli Ab e si scatena una malattia autoimmune. Se invece viene parzialmente prodotto, questa terapia va bene. Se emofiliaco ha emorragia, somministro plasma con fattori ma lo faccio lentamente e a piccole dosi crescenti → tolleranza immunitaria verso un Ag.

L'aspirina (acido acetilsalicilico), a basse dosi, blocca la COX1 costitutiva delle piastrine andando a impedire la formazione di trombociti che attivano l'aggregazione piastrinica; ad alte dosi, invece, va a bloccare anche la COX2 delle cellule endoteliali, andando a impedire la formazione di prostaciline che sono anch'esse degli antiaggreganti delle piastrine.

A basse dosi l'aspirina viene assorbita a livello intestinale e passa nel circolo portale dove inibisce tutte le piastrine che passano per esso; poi giunge al fegato che in parte la depura e in parte la degrada: quella non degradata passa nel circolo sistemico e la restante parte viene degradata a livello renale.

2.g.III.2 DIFETTI PIASTRINICI

A) di numero (trombocitopenia)

1. riduzione della produzione

- aplasia midollare per mielomi = tumori maligni del tessuto emopoietico → iperproliferazione di una linea cell che toglie spazio alla produzione di piastrine
- farmaci antiblastici = colpiscono cellule che si stanno moltiplicando e anche le piastrine (se quando vengono dosate sono basse, si sospende il trattamento e poi si riprende)
- malattie autoimmuni = possono seguire una malattia virale che ha abbassato le piastrine
- ipersensibilità indotta da farmaci = basta sospendere il farmaco

2. riduzione della sopravvivenza in circolo

3. *sequestro* = nella CID le piastrine vengono sequestrate nella formazione di trombi diffusi

B) funzionali

1. FANS → inibiscono la COX → no formati trombociti → no attivazione e aggregazione piastrinica
2. tromboastenia di Glanzmann → deficit di GPIIb/IIIa → no adesione e aggregazione piastrinica
3. sindrome di Bernard-Soulier → deficit di GPIb/IX → no adesione e aggregazione piastrinica
4. Ab anti-complesso eparina-PF4

2.g.IV RAPPORTO FLUSSO/DIAMETRO NELLE CORONARIE

È stato fatto un esperimento su un cane: introdotto catetere per via percutanea dalla vena

femorale fino all'a. coronaria e gonfiato palloncino progressivamente.

Man mano che si riduce il diametro della coronaria, il flusso resta praticamente inalterato fino a una ostruzione del 85-90%, da questo punto in poi il flusso si riduce drasticamente fino a 0 → questo perchè c'è il rilascio di mediatori vasodilatatori a valle dell'ostruzione (dilatazione arteriolo-capillare). Se noi poi aggiungiamo *adenosina* (potente vasodilatatore) il flusso risulta molto aumentato rispetto alla norma; in questo caso però, già quando l'ostruzione del vaso è al 35-40%, il flusso inizia a calare in modo proporzionale alla riduzione del diametro.

Certi pazienti che hanno una stenosi del 35-40% non si accorgono di nulla; altri con una stenosi già del 20% presentano la cosiddetta "angina di Prinzmetal".

2.g.V TROMBI VENOSI

I trombi venosi possono formarsi sia nelle vene profonde che nelle vene superficiali delle gambe:

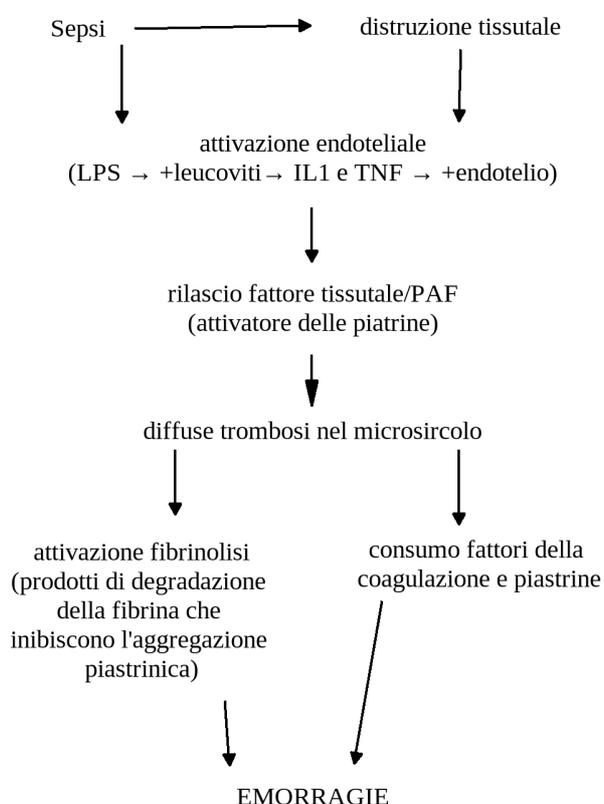
- **Tromboflebite** (flebite) = trombosi delle vene superficiali (sistema della safena) → causa congestione, tumefazione e dolore lungo il decorso della vena interessata; i trombi fortemente ancorati perché c'è intensa reazione infiammatoria della parete → raramente embolia.
- **Flebotrombosi** (trombosi) = trombosi delle vene profonde (vena femorale, iliaca e poplitea); poca reazione infiammatoria e scarsa sintomatologia → trombi poco adesi alla parete → embolizzazione.

2.g.V.1 FATTORI DI RISCHIO PER LA TROMBOSI VENOSA (o TROMBOEMBOLIA)

Cause acquisite:

1. immobilizzazione (fattori della coagulazione lavorano meglio in condizioni di stasi)
 - voli transoceanici
 - fratture (gesso)
 - lunga degenza
 - traumi
 - interventi chirurgici (possono causare infiammazione → effetto procoagulante)
 - infezioni (pazienti anziani restano a letto) → rilasciano IL-1, TNF che vanno in circolo e provocano trombi perché stimolano le cell endoteliali a produrre il fattore tissutale
2. neoplasie disseminate → rilasciano fattori tissutali → *tromboflebite migrante o sindrome di Trousseau*
3. periodo post-partum → placenta è ricca di fattori tissutali
4. terapie con estroprogestinici (terapia ormonale sostitutiva per prevenire i sintomi premenopausa)
5. sindrome nefrosica → glomeruli non trattengono più proteine plasmatiche (come ATIII e proteina C) a causa di Ab oppure di danno (giunzioni si allargano)
6. *sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi* → pazienti hanno alto titolo di Ab diretti contro fosfolipidi anionici (o meglio contro proteine plasmatiche che sono legate a questi fosfolipidi) che causano uno stato di ipercoagulabilità; questa sindrome può essere associata a volte a malattie autoimmuni (es. lupus) → sindrome antifosfolipidi secondaria. Pazienti con questa sindrome sono caratterizzati da:
 - trombosi venosa/arteriosa

- aborti ripetuti
 - vegetazioni valvolari cardiache
 - trombocitopenia
 - ↑ attività proteina C reattiva
7. *sindrome da trombocitopenia eparina-indotta* → insorge quando si somministra eparina non frazionata a scopo di terapia anticoagulante: si formano Ab contro il complesso eparina-PF4 (situato sulla superficie piastrinica) → attivazione delle piastrine che rilasciano il fattore tissutale → innesco della coagulazione; le conseguenze sono:
- trombocitopenia (no piastrine perché inibite da Ab)
 - innesco coagulazione → trombosi venosa
8. *coagulazione intravascolare disseminata (CID)*:



Cause genetiche:

1. deficit ATIII (no più inibizione trombina)
2. deficit proteine C e S (no più inibizione trombina)
3. fattore V di Leiden → questo fattore si è alterato ed ha acquistato la resistenza alla proteina C (che non è più in grado di degradarlo)
4. polimorfismi della protrombina (fattore II) → non viene più degradata dall'ATIII
5. iperomocisteinemia = accumulo di omocisteina per difetto del metiltetraidrofolato-reduktasi

DIATESI EMORRAGICHE

Diatesi = predisposizione costituzionale dell'organismo a rispondere a certi stimoli, sufficienti a suscitare

reazioni abnormi e anche malattie.

2.h MALATTIE DELLE ARTERIE

1. ARTERIOSCLEROSI (ispessimento e perdita di elasticità delle pareti arteriose)
 - a. Aterosclerosi
 - b. Sclerosi calcifica della media
 - c. Arteriolo-sclerosi
2. ARTERITI
3. TUMORI VASCOLARI

2.h.1 ATEROSCLEROSI

Malattia delle arterie di grosso e medio calibro, a localizzazione intimale; la lesione anatomopatologica si chiama ATEROMA ed è formata dal centro poltaceo e dalla capsula fibrosa (formata dal collagene secreto dalle cell muscolari lisce che sono migrate dalla media all'intima e si sono trasformate in fibroblasti).

2.h.I.1 EVOLUZIONE DELLE PLACCHE ATEROMATOSE

- Confluenza
- Protrusione nel lume vasale (stenosi)
- Ingrossamento verso la tonaca media (→ atrofia della tonaca media)

2.h.I.2 COMPLICAZIONI

- Calcificazione (rigidità della parete)
- Ulcerazione (embolia)
- Trombosi (stenosi, embolia)
- Emorragia (sia dal lume verso l'interno, sia dissecazione)
- aneurismi

Dissecazione dell'aorta (= flusso ematico penetra la parete dell'aorta, insinuandosi tra i suoi strati, con la conseguente formazione di un ematoma intramurale) è pericolosa nelle ramificazioni perché hanno diametro minore e quindi vengono compresse.

70% delle stenosi coronariche sono dovute a emorragia delle placche aterosclerotiche (per dissecazione).

A livello della spalla della placca ci possono essere delle infiltrazioni linfomonocitarie che rilasciano citochine che a loro volta attivano i monociti → infiammazione.

L'infiammazione a livello della placca può essere un'angioflogosi oppure una flogosi accompagnata da fibrosi (anticitochine: Il-1Ra, FGF, TGFβ → smorzano la risposta infiammatoria e fanno prevalere il fenomeno fibrotico).

2.h.I.3 FATTORI DI RISCHIO PER L'ATEROSCLEROSI

1. ipertensione arteriosa
2. ipercolesterolemia
3. fumo di sigaretta

4. diabete
5. iperomocisteinemia
6. sindrome metabolica

2.H.I.4 DANNI PROVOCATI DALLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA

- A) Cuore → ischemia acuta, miocardiosclerosi
- B) Cervello → ischemia acuta, encefalopatia ischemica
- C) Arti inferiori → ischemia acuta, gangrena, claudicatio
- D) Aorta addominale → rottura dell'aneurisma (per la legge di Laplace: + il vaso è grande, + tensione ha sulla parete, + facile è la rottura), claudicatio mesenterica (dolore dopo aver mangiato)

2.H.I.5 SCLEROSI CALCIFICA DELLA MEDIA

È caratterizzata dalla formazione di placche calcifiche ossee (radiologicamente visibili e palpabili che non si aggettano verso il lume) in corrispondenza della tonaca media (senza reazione infiammatoria perché non intacca la tonaca intima).

Colpisce le arterie femorali, tibiali, radiali, ulnari, iliache esterne.

Si nota quando si apprezza il polso radiale: sensazione di "trachea di pollo" o "corona di rosario".

2.h.II ARTERIOLOSCLEROSI

2.H.II.1 ARTERIOLOSCLEROSI IALINA

Ispessimento ialino, omogeneo, della parete delle arteriole, con restringimento del lume (endotelio indenne). Nel rene è associata alla NEFROSCLEROSI BENIGNA (= malattia del rene che si associa alla sclerosi delle arteriole e delle piccole arterie renali, che porta a un'ischemia focale del parenchima irrorato dai vasi con parete ispessita e lume conseguentemente ristretto).

È dovuta ad un'infiltrazione plasmatica e della sostanza extracellulare prodotta dalle cell muscolari lisce; colpisce gli anziani, gli ipertesi e i diabetici.

2.H.II.2 ARTERIOLOSCLEROSI IPERPLASTICA

Colpisce arteriole renali, intestinali, pancreatiche.

Determina ipertrofia concentrica delle cell muscolari lisce allungate (arteriole a "bulbo di cipolla" con riduzione del lume).

Nel rene è associata alla NEFROSCLEROSI MALIGNA (= malattia del rene che si associa a una fase maligna o accelerata di ipertensione). Talvolta si può anche associare a necrosi acuta della parete arteriolare e al deposito "fibrinoide" (per ↑ permeabilità capillare al fibrinogeno) → ARTERIOLOSCLEROSI FIBRINOIDE e ARTERIOLITE NECROTIZZANTE.

Questa arteriolosclerosi è dovuta all'iperplasia delle cell muscolari lisce e al deposito di sostanza extracellulare, tipica dell'ipertensione maligna (PA diastolica > 110mmHg).

2.h.III ARTERIOPATIA DIABETICA

2.H.III.1 MICROANGIOPATIA DIABETICA

È una patologia dei capillari che si localizza in:

- Retina
- Glomeruli e midollare renale
- Pelle (ulcere, gangrena umida = placca in arteria iliaca est. → arteriosclerosi ialina → assottigliamento lume → ischemia → necrosi colliquativa)
- Muscoli scheletrici (assottigliamento massa muscolare)

- Vasa nervorum (nevriti → parestesie, formicolii)
- Vasi placentari (poliabortività)

Conseguenze a livello di:

- Arteriole → arteriolosclerosi jalinata (stenosi → ↓ P a valle)
- Capillari → ispessimento PAS+ (mucopolissacaridi) della membrana basale per depositi di collagene tipo IV
- Retina:
 - arteriolosclerosi jalinata
 - ispessimento MB dei capillari
 - degenerazione periciti (uccisi da AGE = Hb glicosilata)
 - microaneurismi
 - nubecole attorno ai vasi retinici
 - shunts artero-venosi
 - RETINOPATIA PROLIFERATIVA = proliferazione vasale a partire dalle venule (neoangiogenesi inizia ma poi si interrompe → si notano delle strisce), seguita da fibrosi (può intaccare il corpo vitreo)

2.h.IV VASCULITI

Lesioni infiammatorie delle pareti vasali, solitamente sono delle malattie autoimmuni o malattie del collagene.

1. ARTERITE TEMPORALE A CELL GIGANTI (Malattia di Horton = può portare a ictus o infarto cerebrale)
2. SINDROME DI KAWASAKI = risposta immunitaria contro molecole neoespresse a livello endoteliale; colpisce spesso le coronarie e riguarda i bambini:
 - infarto del miocardio
 - trombosi
 - morte improvvisa

2.i MECCANISMI DI TRASPORTO DI MEMBRANA

2.i.i DIFETTI CONGENITI:

- 1) IPERTENSIONE ESSENZIALE = è dovuta ad alterazione nel trasporto del Na⁺ a livello dei tubuli renali: ↓ Na⁺ escreto → ↑ Na⁺ e H₂O nell'organismo → ↑ VCE → ↑ P. Può essere dovuta anche alla liberazione di ormoni ad azione vasocostrittrice che causano spasmo delle arteriole.
- 2) SINDROME DI BRUGADA = associazione tra "morte in culla improvvisa" e reperto elettrocardiografico peculiare (tratto QT allungato) → dovuta a problemi ai canali al Na⁺ nel cuore.
- 3) GLICOSURIA RENALE = è una malattia pediatrica in cui la soglia renale per il glucosio è più bassa (< 180mg/100ml) a causa di un difetto del simporto Na⁺-glucosio → si hanno crisi ipoglicemiche perché si ha glucosio nelle urine (glicosuria) anche se non si ha diabete.
- 4) CISTINURIA e MALASSORBIMENTO INTESTINALE DI CISTINA = difetto del

trasporto individuale e cotrasporto di cistina nei tubuli renali → no riassorbimento → ↑ cistina nell'urina acida → insolubile → calcoli (questo malassorbimento di cistina è spesso associato anche a malassorbimento di lisina, ornitina, arginina → aa. basici).

- 5) MALATTIA DI HARTNUP = malassorbimento di triptofano a livello intestinale → non viene prodotto NAD (perché triptofano è indispensabile) → malattia delle 3D (≈ pellagra): dermatite, diarrea, demenza.
- 6) FIBROSI CISTICA

2.i.II INIBIZIONE FARMACOLOGICA:

- 1) Inibizione da OMEPRAZOLO della pompa Na^+/H^+ delle cell della mucosa gastrica → risoluzione gastriti e acidità gastrica (una volta la C-METIDINA inibiva la secrezione di istamina a livello della mucosa gastrica, che precedeva la secrezione di H^+).
- 2) Inibizione da GLICOSIDI CARDIOATTIVI (*digitale*) della pompa Na^+/K^+ delle cell miocardiche → Na^+ si accumula nella cell cardiaca e viene eliminato in antiporto con il Ca^{++} → ↑ Ca^{++} nella cell che fa aumentare la forza contrattile.
- 3) Inibizione da DIURETICI (*furosemide*) della pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ → vengono eliminati insieme all' H_2O .

2.i.III AUMENTO ATTIVITA':

- 1) P-170
- 2) MDR-1 (ABC: ATP- binding- cassette) → multi drug resistance

2.i.IV DIFETTI DI TRASPORTO A LIVELLO DI ORGANULI INTRACELLULARI

2.i.IV.1 CONGENITI:

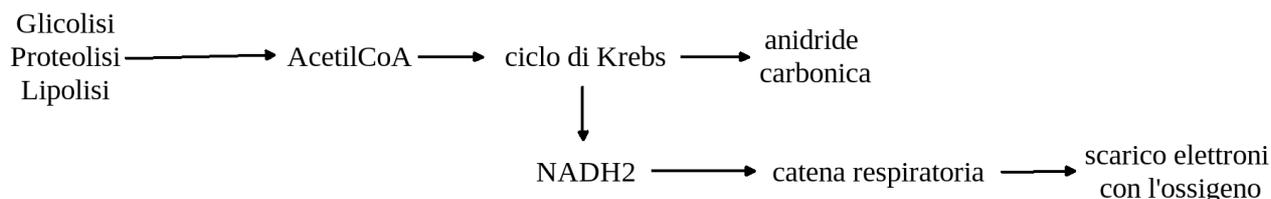
- Miopatia congenita da difetti del sistema CARNITINA-ACIL-TRANSFERASI (CAT) MITOCONDRIALE → il CAT è importante per il trasferimento degli acidi grassi a lunga catena nei mitocondri per la β -ossidazione; in mancanza di tale sistema si hanno problemi a digiuno, quando viene a mancare la formazione di ATP che dovrebbe derivare dal metabolismo dei lipidi: gli acidi grassi non vengono trasferiti nei mitocondri e si accumulano nel citoplasma → steatosi e crampi.

2.i.IV.2 ACQUISITI:

- Steatosi epatica da carenza di colina (che fa fosfolipidi) o metionina (che fa colina) → alterazione di membrana (no vescicole di esocitosi)
- Steatosi epatica necrotizzante nell'avvelenamento da falloidina (dei funghi velenosi) → blocca il sistema dei microtubuli per cui le vescicole di TAG non vengono esocitate

N.B. *amanitina* blocca sintesi proteica → no prodotte lipoproteine → ac. Grassi rimangono negli epatociti → necrosi epatica

2.i.V ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI ENERGIZZAZIONE CELLULARE



2.1.V.1 RIDUZIONE DELL'ENERGIZZAZIONE

- 1) Ipoalimentazione
- 2) Difetti assorbimento intestinale
- 3) DISACCOPIANTI = respirazione mitocondriale non è accoppiata alla fosforilazione ossidativa → no formazione ATP
 - *Tiroxina* = (ormone tiroideo) ipertiroidismo → paziente ha forte affaticabilità, è caldo (a causa della vasodilatazione arteriolo-capillare): si creano cataboliti acidi a livello periferico → cala pH → iperemia generalizzata; inoltre ↑ frequenza (90-110 bpm) → conseguenza della vasodilatazione perché il cuore lavora a seconda del sangue che gli proviene dalla periferia (Starling) (↑ RV → distensione atrio dx → riflesso di Bainbridge → ↑ freq).

Se un paziente ha tachicardia senza avere problemi cardiovascolari, potrebbe essere ipertiroidico (forse a causa di un adenoma tiroideo ipersecernente).

Se la vasodilatazione è capillaro-venosa → shock → collasso perché tutto il sangue è in periferia (↓ RV)

- *Bilirubina* = paziente con ittero → iperbilirubinemia (attenzione perché effetto disaccoppiante porta a un sovraccarico diastolico al cuore!!!).
- 4) Neuromiopatie mitocondriali = dovute a deficit di enzimi mitocondriali → problema nel DNA mitocondriale che non segue le leggi Mendeliane, perché spermatozoo non si porta dietro il mitocondrio (trasmissione esclusivamente materna).
 - 5) Veleni metabolici:

glucosio → piruvato → acetilCoA → ATP →→→ catena respiratoria

glicolisi *ciclo di krebs*

- Cianuro = blocca catena respiratoria (antidoto = blu di metilene, un colorante redox)
 - Arsenico = blocca glicolisi → le cell neoplastiche utilizzano soprattutto glicolisi (respirazione mitocondriale funziona male) per cui si usa l'arsenico nel trattamento antitumorale
- 6) Ipossia:

↓ O₂ → ↓ fosforilazione ossidativa → ↓ ATP → ↑ glicolisi anaerobia → ↑ cataboliti acidi → ↓ pH (per cui vasodilatazione e ↓ attività pompa Na⁺/K⁺ ATPasi → ↑ Na⁺ intracell → ↑ pressione osmotica intracell → ↑ H₂O intracell → edema intracellulare)

IPOSSIA REVERSIBILE (data da ischemia)

- Rigonfiamento torbido = impallidimento del citoplasma alle comuni colorazioni basiche, dovuto all'edema
- Degenerazione vacuolare (soprattutto cell epatiche e renali) = lisosomi contenenti materiale plasmatico, specie albumina (epatociti) e proteine del filtrato glomerulare (cell tubulari)

Microscopia elettronica:

- rigonfiamento del RE
- distacco dei ribosomi dal RER
- formazione di vescicole sulla superficie cellulare (*blebs*)

IPOSSIA IRREVERSIBILE

No O₂ → no pompa Na⁺/K⁺ ATPasi → ↑ Na⁺ intracell → ↑ Ca⁺⁺ intracell (non c'è più l'eteroscambio cationico):

- Attivazione fosfolipasi endogena → alterazione fosfolipidi di membrana
- Attivazione proteasi intracellulari → danni al citoscheletro e disancoraggio della membrana
- Effetto detergente sulla membrana da parte dei prodotti di degradazione dei fosfolipidi che si accumulano → si formano buchi nella membrana:
 - ◆ altro Ca⁺⁺ entra nella cell
 - ◆ perdita enzimi (CPK, transaminasi)
 - ◆ rilascio enzimi lisosomiali nel citosol

Microscopia ottica:

- nucleo
 - ◆ *picnosi* = addensamento
 - ◆ *carioressi* = frammentazione
 - ◆ *cariolisi* = scomparsa
- citoplasma
 - ◆ presenza depositi di Ca⁺⁺
 - ◆ ↑ eosinofilia (acidità)

Microscopia elettronica

- membrana
 - ◆ perdita di strutture specifiche (orletto a spazzola..)
 - ◆ blebs rotte
- citoplasma
 - ◆ rigonfiamento mitocondri (→ morte cell)
 - ◆ presenza strutture mieliniche (masse di fosfolipidi)

2.1.V.2 HEAT SHOCK PROTEINS (PROTEINE DELLO SHOCK TERMICO)

Sono polipeptidi intracellulari che preservano le proteine danneggiate da un ripiegamento anomalo. Esse sono:

- A basso peso molecolare (small HSP, 8 kd) = *ubiquitina* (fa parte delle chaperonine e lega le proteine alterate e le porta nel proteosoma)
- Ad alto peso molecolare = *HSP 70-80-90-100* (sono tipo dei cilindri: da una parte entra la proteina alterata, nel tubo viene processata e poi esce riparata o degradata)

Queste proteine aumentano con il calore o nell'ischemia, perché aumentano le proteine alterate.

N.B. nella cataratta manca questa pulizia delle proteine → opacizzazione del cristallino.

Nelle placche aterosclerotiche, i linfociti Th possono riconoscere le HSP come Ag grazie alla loro processazione sulle cell dendritiche in associazione alle MHC II → risposta immunitaria.

Necrosi rilascia HSP.

2.j INFARTO

= necrosi (coagulativa) su base ischemica; attorno sono presenti zone emorragiche perché i capillari non riescono a scaricare nella zona infartuata → stravaso nei territori attigui. Il tessuto è comunque riconoscibile: le cell sono presenti ma sono prive di nucleo.

2.j.I DIAGNOSI DI INFARTO

- 1) Angor (dolore toracico)
- 2) Sottoslivellamento tratto ST (alterazioni ECG aspecifiche)
- 3) ↑ CPK nel plasma (ubiquitario) → CK-MB è quella miocardica, ma è poca per dosarla
- 4) ↑ troponina I → visibile nel plasma dopo 4h (con picco entro 48h) = autonomia del cuore per le riserve di glicogeno
- 5) ↑ mioglobina (bisogna fare specificità perché aumenta anche in altri dolori toracici)
- 6) ↑ S-GOT (transaminasi glutammico-ossalacetica) o AST (aspartato aminotransferasi)

Tutti questi elementi diagnostici possono non essere presenti in “tempi coronarici” iniziali = periodo che fa seguito all’inizio della sintomatologia.

2.j.II TERAPIA DELL'INFARTO

- Anti-dolorifici
- ↓ lavoro cardiaco tramite ipotensivi
- Anti-ritmici
- Controllo pressorio
- Anti-coagulanti (calceparina)
- Trombolitici (streptochinasi, TPA)
- Coronarografia → coronaroplastica o bypass

La cellula può morire in diverse maniere e per distinguerle si usano 3 colorazioni diverse:

- a. **Apoptosi** (cromatina nucleare condensata) = sedimentazione del DNA in sequenze di 200 kb grazie a caspasi → tramite TUNEL evidenzio i punti di rottura (rosso = astina, verde = nucleo).
- b. **Oncosi** (nucleo rarefatto) → nel citoplasma della cell c'è il fattore 9 del complemento perché la discontinuità della membrana lo ha fatto entrare.
- c. **Autofagia** (disgregazione nucleare) = autodigestione lisosomiale dei componenti della cell: vacuoli autofagici → autofagolisosomi → digestione enzimatica (corpi residui, es. granuli di lipofuscina).

2.k ISCHEMIA E RIPERFUSIONE

La riperfusione viene utilizzata per ricanalizzare il vaso, ma è utile solo nel danno reversibile (<4h).

- Se non si fa niente: dopo 4-6h c'è lo stesso tipo di danno (rimane stabile)
- Se si riperfonde: dopo 4h il danno aumenta, peggiora la situazione → morte per estensione necrosi

2.k.I DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE

ATP → ADP → AMP → adenosina → adenina → ipoxantina → **xantina**

Nell'ischemia, la *xantina deidrogenasi* si trasforma in *xantina ossidasi* → se si riperfonde, e quindi si apporta O₂ → O₂ viene trasformato in O₂⁻ (anione superossido) + acido urico → → → DANNO: O₂⁻ attiva cell endoteliali che esprimono recettori per i leucociti (neutrofilo) → questi si accumulano in quella zona assieme alle piastrine, ostruendola → flogosi → amplificazione del danno ischemico (si danno farmaci che bloccano le molecole di adesione dei leucociti, CD11-CD18, o Ab anti-molecole d'adesione).

ZILORIC = è un farmaco utilizzato nella gotta (deposito di acido urico, derivato dalla demolizione delle purine, a livello delle articolazioni):

- blocca la *xantina ossidasi* → rallenta la formazione di acido urico
- ha effetto diuretico sull'acido urico (uricosuria)
- evita la produzione di O₂⁻

2.k.II SINDROMI DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE

1. ricanalizzazione coronarica dopo infarto del miocardio, mediante TPA (*tetradecanoyl-forbulo-acetato*) o dilatazione catetere con palloncino
2. ripresa della pulsazione cardiaca dopo arresto oppure dopo cardioplegia (farmacologica) in ipotermia durante bypass cardiopolmonare
3. riperfusione cerebrale nella rianimazione cardiopolmonare (entro 10min al massimo perché il cervello non ha le riserve che ha il cuore)
4. trattamento dello shock emorragico: collasso = caduta pressoria → ↓ perfusione degli organi → infarti del fegato, intestino, polmone, glomeruli renali (forte vasocostrizione in tutti gli organi per far arrivare il sangue rimasto al cervello e al cuore)
5. riperfusione di organi trapiantati e autotrapiantati
6. riperfusione dopo congelamento
7. riperfusione di arti con bypass realizzato tardivamente (7h di resistenza)
8. sindrome da schiacciamento: mioglobina si porta al rene e intasa i glomeruli renali perché ultrafiltrato → blocco renale

GLICOLISI ANEROBIA = viene utilizzata dai tumori, granulociti e cell endoteliali → queste cell producono molto acido lattico nonostante ci sia tanto O₂ disponibile.

↓

EFFETTO PASTEUR = la produzione di acido lattico da parte del fegato diminuisce in presenza di O₂ (aerobiosi) rispetto alla produzione in assenza di O₂ (anaerobiosi).

EFFETTO CRABTREE = è il fenomeno opposto all'effetto Pasteur: la produzione di acido lattico, e quindi la glicolisi, aumenta quando aumenta il glucosio circolante (perché il glucosio inibisce gli enzimi respiratori e attiva la glicolisi).

2.I PATOLOGIA DEL METABOLISMO CELLULARE

2.I.I DIFETTI EREDITARI (↓ attività enzimatica)

1. accumulo substrato a monte
2. riduzione del prodotto

3. attivazione vie metaboliche alternative

2.I.II METABOLITI ACCUMULATI A MONTE

- 1) metaboliti idrosolubili = ↑ escrezione urinaria → es. galattosuria
- 2) metaboliti scarsamente solubili:
 - Sali di urati (nella gotta) → formazione di cristalli che inducono risposta infiammatoria (tofi), soprattutto a livello dell'alluce (gotta tofiarticolare)
 - Sali di ferro → emocromatosi (soprattutto a livello epatico)
 - Accumulo di rame → sindrome di Wilson (soprattutto a livello di fegato, cervello, occhio)
- 3) metaboliti liposolubili = se deficit dell'UGT1A1 (*uridin-difosfato-glucuronil-transferasi*) che normalmente causa la glucuronazione della bilirubina indiretta → bilirubina indiretta, restando liposolubile, passa la BBB e si deposita nei "nuclei della base":
 - se deficit è ereditario → sindrome di Crigler-Najjan (mancanza dell'UGT1A1)
 - nell'epatopatia (cirrosi epatica) → fegato non è in grado di glucuronare la bilirubina, che resta indiretta
 - nei neonati, la glucuronazione non funziona ancora bene (attività enzimatica immatura) → si utilizzano i raggi UV che rendono la bilirubina diretta (non passa la BBB e viene smaltita con le urine)
- 4) accumulo nel luogo di produzione (per inadeguata degradazione) → MALATTIE LISOSOMIALI DA ACCUMULO o TESAURISMOSI LISOSOMIALI EREDITARIE

2.I.II.1 TESAURISMOSI LISOSOMIALI

Sono malattie autosomiche recessive (come quasi tutti i disturbi metabolici) dovute a difetti genetici della funzione degradativa lisosomiale.

FORMAZIONE ENZIMI LISOSOMIALI (IDROLASI ACIDE)

- ث formati nel RER e trasportati al Golgi
- ث cambiamenti post-traduzionali: coniugazione con mannosio-6P (marcatore) che lega recettori sulla parete interna delle vescicole di Golgi
- ث segregazione degli enzimi per i lisosomi all'interno delle vescicole
- ث formazione di vescicole di trasporto (che vengono poi riciclate)
- ث scarico nei lisosomi

CAUSE DELLE TESAURISMOSI

- a. enzimi inattivi
- b. alterazioni post-traduzionali
- c. mancanza di attivatori

EFFETTI DELLE TESAURISMOSI

1. accumulo di prodotti indigeriti o parzialmente digeriti nei lisosomi
2. accumulo dei lisosomi

3. interferenza nei processi cellulari

FENOTIPI DIVERSI DIPENDONO DA:

- il luogo di produzione del materiale indigeribile (es. gangliosidi nel SNC)
- l'ubicazione delle cellule deputate allo smaltimento del materiale (es. ipertrofia RER di fegato e milza → epatosplenomegalia)
- dove c'è molto glicogeno → cuore

PRINCIPALI TESAURISMI

1) GLICOGENOSI = accumulo di glicogeno

- ❖ Malattia di Pompe → deficit di α 1-4 *glucosidasi* (maltasi acida lisosomiale) → accumuli in cuore, muscolo, fegato

2) SFINGOLIPIDOSI = accumulo di glicolipidi o fosfolipidi

- ❖ M. di TAY-SACKS = deficit di *gangliosidasi* che determina l'accumulo di gangliosidi nel SNC e nel rene
- ❖ M. di GAUCHER = deficit di *glucocerebrosidasi* che determina un accumulo di glucocerebrosidi nei fagociti dell'organismo (macrofagi "gualciti")
- ❖ M. di NIEMANN-PICK = deficit di sfingomielinasi che causa un accumulo di sfingomieline nei lisosomi (macrofagi "schiumosi") → tipo A: infantile, mortale; tipo B: sopravvivenza fino all'età adulta

3) TESAURISMI DI TRIGLICERIDI = è una forma ereditaria di "steatosi epatica primitiva"

- ❖ Malattia di Wolman → deficit di lipasi acida → accumulo di colesterolo e trigliceridi

4) MUCOLIPIDOSI = deficit enzimatici che causano una mancata coniugazione con mannosio-6P → accumulo di composti formati da lipidi e proteine nel SNC e scheletro

5) MUCOPOLISACCARIDOSI = accumulo di glucosaminoglicani (GAG): eparansolfato, dermatansolfato, cheratansolfato:

- ❖ Malattia di Hurler → accumulo nella matrice extracellulare
- ❖ Malattia di Sanfilippo → accumulo nel SNC
- ❖ Malattia di Hunter (carattere recessivo legato all'X)

CFR:

* Tesaurosismi lipidiche

* Steatosi secondarie

* Iperlipidemie familiari (*xantomie* = accumulo di macrofagi che hanno fagocitato colesterolo, specie nel connettivo subepidermico → cell schiumose)

2.1.II.2 ALTERAZIONE DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI
GALATTOSEMIA CONGENITA

Lattosio →→→ glucosio+galattosio → GALT → Glucosio

Malattia autosomica recessiva (1:60000 neonati) dovuta a deficit di GALT (Gal-1-P-uridil-transferasi) che catalizza:



Le conseguenze sono:

- Accumulo di Gal-1-P nei tessuti (fegato, milza, reni, cuore, GR) → azione tossica a livello gastrointestinale (vomito, inappetenza, diarrea)
- Galattosemia dopo ingestione di lattosio (glucosio+galattosio) → ↓ liberazione di glucosio dal fegato perché c'è già tanto galattosio in circolo che non viene utilizzato → ipoglicemia → convulsioni
- ↑ attività dell'aldoso-reduttasi nel cristallino → cataratta (opacizzazione del cristallino) Galattosio →→→→→ galattitolo →→ precipitazione aldoso-reduttasi (NADH dip.)

INTOLLERANZA AL LATTOSIO NELL'ADULTO

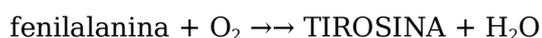
Colpisce il 10% degli adulti ed è caratterizzata da deficit di *lattasi* (disaccaridasi) a livello dell'orletto a spazzola dell'epitelio intestinale → malassorbimento → ↑ PO nel lume intestinale perché il lattosio resta nel lume → fermentazione di lattosio per azione della flora batterica → ↓ pH intestinale → azione irritativa con ↑ della motilità intestinale → diarrea.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEGLI AA

Frequenza 1:1000 nati.

FENILCHETONURIA

Malattia autosomica recessiva dovuta a deficit dell'enzima epatico *L-fenilalanina-4-idrossilasi*, che normalmente converte:



Conseguenze:

- ↑ fenilalaninemia
- ↑ fenilalanina intracellulare:
 - o interferenza con assunzione di altri aa a livello intestinale e renale
 - o alterazioni neurologiche, crisi epilettiche, ritardo mentale
 - o ridotto assorbimento di triptofano nelle cellule del SNC
 - o ipopigmentazione cutanea, dei peli ed eczema
- Attivazione di vie metaboliche diverse: formazione di acido fenilacetico che viene escreto con le urine → "urine di topo" (odore caratteristico di topo)
- No produzione di tiroxina, adrenalina, melanina, DOPA

ALCAPTONURIA

Malattia autosomica recessiva dovuta a deficit dell'*omogentisico ossidasi* che converte:
acido omogentisico (derivante dalla tirosina) →→ acido maleilacetico

Conseguenze:

- ↑ dell'acido omogentisico che polimerizza → si lega al collagene del connettivo di articolazioni (artrite), tendini, cartilagini e sclere, conferendo a questi tessuti una pigmentazione bluastro (OCRONOSI)
- Escrezione nelle urine dell'acido omogentisico → URINE SCUERE per l'ox in ambito alcalino (se le si lascia all'aria)

ALTERAZIONE DEL CICLO DI FORMAZIONE DELL'UREA

In questo ciclo ci sono 4 enzimi suscettibili di eterozigosi e quindi di ipofunzionalità.

Insufficienza epatica → iperammonemia (↑ NH₄) → coma stuporoso

- SNC = si hanno alterazioni neurologiche perché l'aumento di NH₄ determina il suo utilizzo nella reazione:

α-chetoglutarato →→→ acido glutamico →→→ glutammina

La glutammina non è tossica, ma sottrae l'α-chetoglutarato dal ciclo di Krebs, che è l'unica via di metabolismo cerebrale.

- Intestino = nella cirrosi epatica con shunt porta-cava (per ipertensione portale) → alterazione circolatoria perché fegato è fibrotico → strozza i vasi → NH₄⁺ non viene smaltito → va nel circolo sistemico e nel cervello (inoltre ci sono le cell stellate che sotto stimolo infiammatorio diventano fibroblasti).

TERAPIA = somministrazione di "Levulosio" per evitare l'immissione di NH₄ in circolo e al cervello: è un zucchero che favorisce la flora glicolitica intestinale rispetto a quella proteolitica → ↓ produzione di NH₄⁺ (inoltre viene aumentato il transito intestinale).

SHUNT PORTO-CAVALI

ث Vena porta → plesso emorroidario sup, medio ed inf → emorroidi

ث Vena porta → vena gastrica → vena esofagea → vena azygos → vena cava sup → varici esofago-gastriche (perché l'aumento di pressione nel plesso esofageo provoca la dilatazione dei vasi venosi)

STEATOSI

Accumulo di TAG nel tessuto parenchimatoso; gli inclusi lipidici sono bianchi perché l'alcol li ha sciolti per colorare i TAG (con Sudan III e IV).

Cause della steatosi epatica:

1. se uno di questi meccanismi non funziona
2. se dieta troppo ricca di grassi (fegato non riesce a smaltirli)
3. se dieta troppo povera di proteine (che servono per la formazione delle apoproteine)
 - anoressia
 - kwashiorkor = condizione di iponutrizione in cui la riduzione delle proteine è relativamente maggiore della riduzione delle calorie totali; è caratterizzato da edemi generalizzati (per la perdita di albumina), perdita di peso del 60-80%, epatomegalia e steatosi, cute a chiazze e capelli indeboliti e difetti dell'immunità.
4. se poco O₂ (per ischemia anemica o da stasi) → ↓ fosforilazione ossidativa → ↓ β-ox di ac. Grassi → ↓ loro accumulo ed ↓ esterificazione a TAG ↓ → ↑ TAG ↓ ATP → ↓ sintesi proteica e di fosfolipidi → ↓ produzione lipoproteine (VLDL)
5. se alcolismo → tutto l'alcol in TAG → ↑ sintesi endogena

Diabete si accompagna a steatosi perché c'è squilibrio tra ormoni ipo- e iperglicemizzante (insulina e glucagone) → attivazione *lipasi* → ↑ NEFA trasportati dall'albumina al fegato.

STEATOSI CARDIACA

- scompenso anterogrado (a livello aortico) → cuore non ha la forza sufficiente per irrorare gli organi → non manda abbastanza sangue all'aorta → ↓ GC
- scompenso retrogrado (a livello venoso) → cuore scompensato non pompa tutto il sangue che gli arriva (ha difficoltà a smaltirlo) → c'è sovraccarico a monte che si ripercuote in periferia → ↑ ristagno venoso → rallentamento circolo venoso in tutti i distretti → se vena centrolobulare ha flusso rallentato, l'arteria epatica scaricherà l'O₂ prima (in periferia del lobulo): necrosi coagulativa centrolobulare con stravasi emorragici + cell steatosiche intorno + epatociti normali all'esterno → → → FEGATO A NOCE MOSCATA

Anche la milza ha questi problemi: MILZA A PAN DI ZUCCHERO → quando c'è necrosi a seguito di stasi → vena splenica scarica nella vena porta → ↑ P in vena porta.

STEATOSI DA ALCOL

Etanolo → acetaldeide (nel citosol) → acido acetico → acetilCoA (nei mitocondri → NADH₂) → TAG

Nello smaltimento dell'etanolo si ha una grande produzione di NADH₂ che stimola la biosintesi lipidica.

La velocità con cui si forma acetaldeide è maggiore rispetto alla velocità con cui si forma acido acetico → ↑ acetaldeide → è epatotossica:

- blocca la sintesi proteica (perché si lega alla tubulina e compromette i microtubuli → ↓ trasporto lipoproteine epatiche)
- blocca la β-ox → accumulo di acidi grassi
- altera proteine → nuovi epitopi → sistema immunitario reagisce con infiammazione e danni epatocellulari immunomediati

Le donne hanno livelli d'attività dell'*alcol DH* più bassi rispetto agli uomini, quindi in seguito all'ingestione della stessa quantità di alcol, possono sviluppare livelli ematici di alcol più alti rispetto agli uomini.

MEOS (microsomial ethanol oxidizing system) = sistema di smaltimento dell'etanolo, citocromo P-450 dipendente, rappresentato essenzialmente da una *NADPH-ossidasi*, che si trova nel reticolo endoplasmico liscio degli epatociti. Questo sistema è inducibile: è capace di aumentare la sua attività in caso di aumentata richiesta (negli alcolisti, la sua funzione aumenta di 2-3 volte per eliminare tutto l'alcol presente. Questo sistema è inducibile anche dai farmaci: se si prende sempre una certa dose di tranquillante, nel tempo questa dose verrà smaltita sempre prima → poi bisognerà aumentare la dose. Per questo bisogna fare cocktail di farmaci per creare competizione e occupare il sistema su più fronti → per smaltire più lentamente e rendere più efficace l'assunzione del farmaco.

Prima di dare un farmaco, bisogna chiedere al paziente se ne sta già assumendo altri: se paziente sta assumendo dicumarinici (anti-coagulanti), si controlla il tempo di protrombina; ma se non fa consumi costanti di alcol e tranquillanti, questo tempo diviene oscillante quando li assume occasionalmente.

Alcolismo porta alla **CIRROSI** = è lo stadio finale della malattia epatica cronica e può

essere causata anche dall'alcol; è definita da:

- setti fibrosi
- noduli parenchimali
- sovvertimento dell'intera architettura epatica

La caratteristica patognomonica è la fibrosi dovuta al deposito di collagene da parte delle cellule stellate di Ito che normalmente funzionano come cellule di deposito per la vit. A e i lipidi, mentre nel corso di cirrosi vanno incontro ad attivazione e si trasformano in miofibroblasti.

Gli stimoli per l'attivazione sono:

- citochine (TNF, IL-1) prodotte dall'infiammazione cronica
- citochine (TGF β , PDGF) prodotte dalle cellule endogene (cell di Kupfer, cell endoteliali)

Sclerotizzazione \rightarrow necrosi \rightarrow cicatrici \rightarrow cellule perdono loro funzione metabolica \rightarrow \downarrow produzione di albumina che è il trasportatore di tutte le sostanze idrosolubili, anche farmaci \rightarrow quando c'è meno albumina, il farmaco ha un effetto immediato e maggiore, anche + prolungato nel tempo (perché MEOS è ridotto) \rightarrow negli epatopatici la dose del farmaco deve essere divisa in più somministrazioni.

IPONUTRIZIONE (digiuno, colite ulcerosa) \rightarrow \downarrow sintesi proteica epatica \rightarrow \downarrow albumina, transferrina, Hb \rightarrow \downarrow sintesi apoproteine \rightarrow \downarrow apporto di METIONINA (importante per la formazione e secrezione delle VLDL)

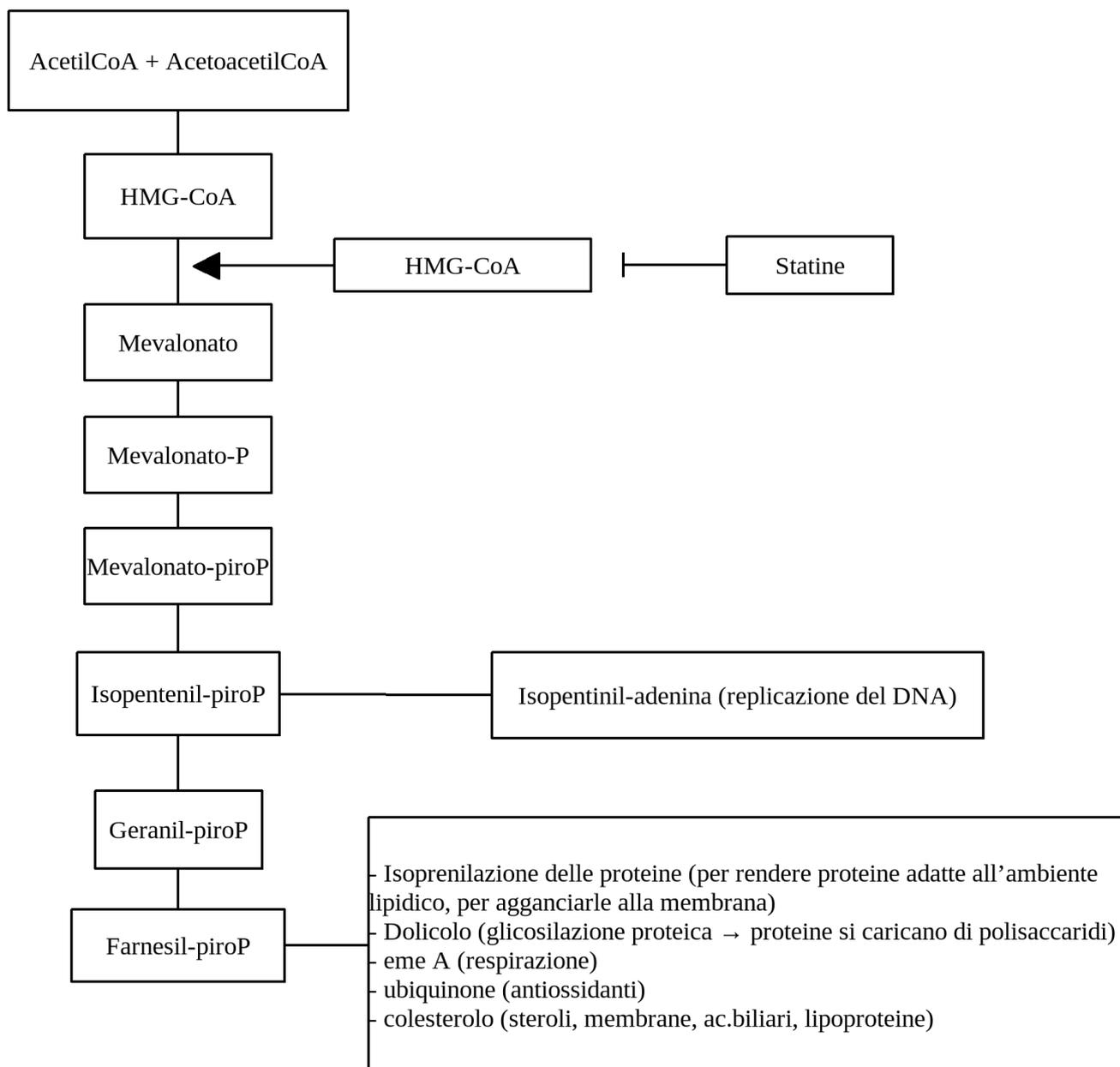
\downarrow apporto di proteine negli alcolisti porta a gastrite atrofica perché diminuisce produzione di HCL.

CICLO DEI METIL-DERIVATI

N.B. effetti terapeutici della colina contro la steatosi epatica \rightarrow dalla colina vengono prodotte VLDL.

- \uparrow omocisteina (= \downarrow glutatione = ipofunzionalità della *cistationina β sintetasi*) è fattore predisponente per l'aterosclerosi: CICLO DEL GLUTATIONE serve a smaltire l'H₂O₂; se non funziona, c'è un accumulo di perossidi che sono alla base dell'aterosclerosi.
- Carezza di *MTHFR* (5% popolazione ha 1 allele alterato) \rightarrow IPEROMOCISTEINEMIA (no conversione omocisteina in metionina) \rightarrow \uparrow rischio di malattia aterosclerotica.
- Se entrambi gli alleli della *cistationina β sintetasi* sono alterati \rightarrow problemi al collagene \rightarrow alterazione del cristallino, ritardo mentale, trombosi venosa in età pediatrica (flebiti).

CICLO DEL MEVALONATO (biosintesi del colesterolo)



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

È una malattia dovuta a una mutazione del gene che codifica per il recettore per le LDL, coinvolte nel trasporto e nel metabolismo del colesterolo.

Il fegato secerne VLDL (ricche in trigliceridi) nel torrente circolatorio; quando queste raggiungono il capillare del tessuto adiposo/muscolare vengono trasformate dalla *lipasi lipoproteica* in IDL (elimina parte dei TAG). Le IDL, o vengono captate dal fegato dove vengono ritrasformate in VLDL, o si trasformano in LDL, che vengono eliminate dal plasma con 2 meccanismi:

- 1) LDL si legano ai recettori sulle cell epatiche e vengono internalizzate in vescicole che successivamente si fondono con i lisosomi. I recettori vengono riciclati, mentre le LDL vengono degradate enzimaticamente:
 - Porzione apoproteica viene idrolizzata in aa

- Esteri del colesterolo sono scissi per liberare colesterolo → questo colesterolo viene rilasciato nel citoplasma dove serve per la sintesi della membrana e per la omeostasi del colesterolo stesso:
 - x inibisce l'ulteriore sintesi intracellulare di colesterolo
 - x favorisce l'esterificazione e l'accumulo del colesterolo in eccesso
 - x inibisce la sintesi dei recettori per le LDL (colesterolo non può più entrare nella cellula)

2) Le LDL ossidate vengono fagocitate dai fagociti (che hanno recettori per LDL) che di conseguenza presentano un accumulo di colesterolo → XANTOMI

Gli eterozigoti con ipercolesterolemia familiare hanno solo il 50% dei recettori per le LDL → il colesterolo non entra nella cell, non viene eliminato e non c'è più il processo a feedback negativo → hanno un aumento del livello di colesterolo da 2 a 3 volte. Gli omozigoti hanno un aumento del livello di colesterolo da 5 a 6 volte.

JALINOSI

Termine istologico, aspecifico, che indica presenza di materiale omogeneo, rosa (con colorazione ematossilina-eosina), intra/extracellulare.

JALINOSI INTRACELLULARE

- Cellule del tubulo prossimale da proteinuria
- Plasmacellule in sintesi attiva di Ab → *corpi di Russel*
- Alterazioni cellulari in infezioni virali
- Jalinosi di epatociti negli alcolisti → *corpi di Mallory* (filamenti di precheratina)

JALINOSI EXTRACELLULARE

- Collagene di vecchie cicatrici
- Arteriole renali nel diabete o nell'ipertensione (proteine plasmatiche filtrate attraverso l'endotelio alterato)
- Glomeruli renali (alterazione MB e accumulo di proteine plasmatiche)
- Amiloide

AMILOIDOSI

AMILOIDE = gruppo di sostanze extracellulari patologiche di natura proteica con caratteristiche morfologiche comuni, che si depositano tra le cellule in diverse situazioni cliniche (il loro progressivo accumulo causa atrofia da compressione alle cell vicine).

Morfologia:

– MACRO:

ث Tintura di iodio → rosso mogano

ث H_2SO_4 → rosso-porpora, blu-viola

(per queste caratteristiche è molto simile all'amido → **amiloide**)

– MICRO:

ث Tintura iodio + H_2SO_4 → blu

ث Ematossilina-eosina → rosa

ث Rosso Congo + microscopio a luce polarizzata → birifrangenza verde (= struttura fibrillare)

ث Coloranti basici → rosa porpora (metacromasia = viraggio del colore)

- o cristal violetto
- o metil violetto
- o blu di toluidina

ث È PAS+, quindi l'amiloide è formata da: GAG (mucopolisaccaridi acidi)

L'amiloide ha una struttura fibrillare a β foglietto pieghettato.

CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DELLA COSTITUENTE CHIMICA DELLE FIBRILLE PROTEINE "AMILOIDOGENICHE" ALTERATE

- 1) **AA** = amiloide A (associata), deriva dalla SAA (sierum amyloid associated) prodotta dal fegato e circolante in associazione alle HDL
- 2) **AL** = catena leggera di amiloide, deriva dalle catene leggere λ prodotte dal mieloma multiplo (→ proteine di Bence-Jones)
- 3) **AS** = amiloide S, il cui precursore è la "transtiretina" (proteina plasmatica che trasporta tiroxina e retinolo) → è presente nelle forme di "amiloidosi sistemica senile"
- 4) **A β** = deriva dalla APP (proteina precursore dell'amiloide), è presente nell'Alzheimer, sindrome di Down e nel cervello senile

PROTEINE NON ALTERATE

- 1) **B2-microglobulina** = componente dell'MHC I, è presente negli emodializzati (neuropatici hanno un'alta concentrazione nel siero di B2-microglobulina che resta in circolo perché non può essere filtrata dalla membrana della dialisi)
- 2) **Cistatina C** = del plasma o del liquido cerebrospinale, si trova nell'emorragia cerebrale ereditaria con amiloidosi
- 3) **AE** = amiloide endocrina che deriva da:
 - calcitonina (cancro midollare della tiroide)
 - catena β dell'insulina (diabete di II tipo)
 - TSH (tumore adenoipofisi)

COMPONENTE P DELL'AMILOIDE

è una proteina epatica della fase acuta, che deriva dalla SAP (serum amyloid P = pentrossina plasmatica)

CLASSIFICAZIONE VECCHIA

AMILOIDOSI PRIMITIVE = a eredità familiare, sono organo limitate:

- Cuore → insufficienza cardiaca, aritmia
- Lingua (→ ingrossamento) e sistema gastro-intestinale (diarrea e disturbi nella digestione)
- Nervi → sindrome del tunnel carpale
- cute

AMILOIDOSI SECONDARIE = compaiono come complicanza delle malattie croniche infiammatorie; vengono colpiti:

- Fegato → epatomegalia
 - Milza → splenomegalia
- ✓ milza a ragù = deposito limitato ai follicoli splenici

✓ milza a prosciutto = deposito a livello delle pareti dei seni splenici e della trama connettivale della polpa rossa

- Rene → proteinuria, insufficienza renale, nefrosi
- Cuore → insufficienza cardiaca congestizia

Le cause dell'amiloide II sono:

- a. Malattie reumatiche
- b. Malattie del collagene
- c. TBC
- d. Osteomielite
- e. Malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerosa)

→ no in lupus e morbo di Crohn

FORMAZIONE DELL'AMILOIDE

Iperproduzione di sostanze amiloidogeniche (proteine mal assemblate) nei tessuti → vengono fagocitate dai macrofagi → quando carico supera una certa quantità, il macrofago infarcito di questo materiale degenera → deposizione materiale parzialmente digerito.

DIAGNOSI

1. biopsia renale o della mucosa rettale
2. elettroforesi sierica e urinaria (per AL)
3. storia familiare di amiloidosi
4. scintigrafia con SAP radiomarcata

TERAPIA

Si cerca di ridurre la produzione o di rendere l'amiloide più solubile (si stanno individuando degli omologhi del rosso Congo che possano legare e solubilizzare l'amiloide); però quando si comincia a produrre le fibrille non c'è più niente da fare.

MALATTIA D'ALZHEIMER

È la più frequente causa di demenza nell'anziano.

Le principali alterazioni microscopiche sono:

1. **placche senili** = raccolte sferiche di processi neuronali dilatati, localizzati attorno ad un nucleo centrale di amiloide (A β)
2. **grovigli neurofibrillari** = fasci di filamenti nel citoplasma dei neuroni che dislocano o circondano il nucleo; sono formati da filamenti a doppia elica (composti essenzialmente da forme abnormemente fosforilate della proteina TAU → proteina assonale associata ai microtubuli che ne facilita l'assemblaggio) e da filamenti piatti di composizione senile
3. **angiopatia amiloide** = depositi di amiloide A β nella parete dei vasi di piccolo e medio calibro, che possono causare un indebolimento della parete del vaso e scatenare emorragia
4. **degenerazione granulovascolare** = formazione di piccoli vacuoli chiari citoplasmatici neuronali

PATOGENESI

È dovuta all'amiloide A β che si aggrega rapidamente formando strutture a β foglietto (resistente alla degradazione); i peptidi A β derivano dalla processazione della APP che presenta siti di clivaggio per 3 potenziali enzimi (α -, β - e γ -secretasi) → il dominio A β si estende dal lato extracellulare della proteina fino al dominio transmembrana:

- se l'APP è scissa dalla α -secretasi, il successivo clivaggio della γ -secretasi non porta alla formazione dei peptidi A β
- se l'APP è scissa dalla β -secretasi, il successivo clivaggio della γ -secretasi porta alla produzione di A β che potrà quindi aggregarsi in forme fibrillari.

CARATTERISTICHE CLINICHE

- a. disturbi della memoria a breve termine
- b. disturbi del linguaggio
- c. perdita delle abilità matematiche e delle abilità motorie acquisite
- d. incontinenza
- e. mutismo
- f. incapacità alla deambulazione

ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI

Sono malattie caratterizzate dalla presenza di forme alterate di una specifica proteina detta "*proteina prionica*" (PrP), normalmente presente nei neuroni.

La malattia si presenta quando la PrP va incontro a un cambiamento conformazionale dalla sua normale isoforma ad elica (PrP^c) a un'alterata isoforma a foglietto (PrP^{sc}), che acquisisce una certa resistenza alla digestione delle proteasi.

La PrP^{sc} facilita successivamente la trasformazione analogica di altre molecole di PrP^c.

L'aspetto caratterizzante è la trasformazione spongiforme della corteccia cerebrale → formazione di piccoli vacuoli all'interno del neuropilo.

Tra queste malattie ci sono:

1. **ENCEFALOPATIA SPONGIFORME BOVINA (BSE)** o morbo della mucca pazza = malattia neurologica cronica degenerativa causata dal prione che colpisce i bovini; caratterizzata da:
 - ansietà
 - aggressività
 - perdita dell'appetito
 - perdita della montata latte e dell'equilibrio
2. **MALATTIA DI CREUTZFELDT-JACOB (CJD)** = sindrome che colpisce l'uomo, caratterizzata da demenza rapidamente progressiva; viene trasmessa in modo iatrogeno (trapianto corneale, utilizzo di preparazioni contaminate di ormone della crescita umano); i segni clinici sono:
 - modificazioni della memoria
 - modificazioni del comportamento
 - demenza rapidamente progressiva
 - spasmi muscolari involontari
 - atassia →→→ morte

3. **VARIANTE DELLA CJD** = è una malattia trasmessa all'uomo da animali d'allevamento affetti da BSE; è caratterizzata da:

- comparsa dei disturbi negli stadi precoci della malattia
- progressione più lenta dei disturbi neurologici.

FEBBRI PERIODICHE

Sono delle malattie infiammatorie croniche caratterizzate da febbre alternata per 8gg, poi cala e infine risale.

Possono essere famigliari.

- **FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE (FMF)** = è un'affezione caratterizzata da accessi febbrili associati a polisierosite e ha una maggiore incidenza nelle popolazioni di origine mediterranea.
- **IPERGAMMAGLOBULINEMIA D (HIDS)** = è dovuta a un'alterazione dell'enzima mevalonato chinasi → acido mevalonico nelle urine. È caratterizzata da linfadenopatia cervicale, vomito, diarrea. C'è un aumento delle IgD (iperstimolazione dei linfociti B a seguito della farnesilazione delle proteine G) che però è aspecifico: esse normalmente aumentano in tutte le infezioni acute e processi neoplastici.
Stress → rialzo termico (IL-1) non regolato dal colesterolo (ciò avviene dopo un paio di gg).
- **TNF-R1 ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS)** = è dovuta a mutazione del gene che codifica per il recettore del TNF: normalmente la cell per evitare l'iperstimolazione stacca i suoi R (SHEDDING) in modo che ci sia competizione tra i R attaccati e quelli solubili per legare la citochina → in questo caso i R non si staccano e quindi non c'è questa regolazione → numerosi attacchi febbrili senza contatto batterico (possono essere innescati anche solo da una puntura di zanzara o ape). I pazienti presentano congiuntivite, edema periorbitario e mialgie; gli attacchi durano da gg a settimane.
- **ORTICARIA FAMILIARE A FRIGORE (OFaF)** = si caratterizza clinicamente per la comparsa di accessi febbrili indotti dall'esposizione al freddo.

INVECCHIAMENTO

Progressivo declino della capacità proliferativa e funzionale delle cellule (senescenza post-replicativa) che porta a una riduzione del numero totale di cellule.

È caratterizzato dalla presenza della LIPOFUSCINA = inclusione citoplasmatica fluorescente, prodotta dalla perossidazione lipidica delle membrane subcellulari; e dall'AUTOFAGIA = autodigestione lisosomiale dei componenti della cellula stessa.

PROGERIA = sindromi da invecchiamento precoce:

- *sindrome di Werner* = manca il gene che codifica per una *elicasi* (proteina coinvolta nella duplicazione e nella riparazione del DNA) → cellule hanno vita molto ridotta.
- *ataxia teleangectasia* (ATM) = mutazione del gene ATM che codifica per la proteina sensore del danno del DNA (normalmente in seguito a danno, ATM si attiva, fosforila p53 che arresta ciclo cell in G1 o induce apoptosi; in questo caso ATM è alterata → cell continua a proliferare) → sindrome neurologica: atassia + immunodeficienza.
- *sindrome di Down* (trisomia del 21) = anche rappresentata da invecchiamento precoce.

Negli animali, il gene CLK ("clock") se è alterato causa un prolungamento del ciclo mitotico e vivono di più.

TELOMERI = brevi sequenze di DNA ripetitivo, presenti a livello delle estremità di cromosomi che sono importanti per garantire la completa replicazione delle estremità cromosomiche e per proteggerle dalla fusione e degradazione. Hanno la peculiarità di accorciarsi mentre la cellula invecchia.

- ث Cell germinali (spermatozoi e oociti) = hanno *telomerasi*: speciale complesso ribonucleotidico che usa il proprio RNA come stampo per aggiungere nucleotidi alle estremità dei cromosomi → allunga i telomeri
- ث Cell somatiche = *telomerasi* non funziona più → ad ogni divisione cellulare c'è accorciamento di telomeri → quando raggiungono una certa lunghezza, la cell non si divide più e viene eliminata.

Germline → Telomerase off (← attività repressa da proteine regolatrici) → Telomeres decline → M1 arrest (check-point activation) → p53 blocca la divisione cell in G1.

Se p53 non intervenisse (per es. perché legata al virus SV40T, EBV, epatite B, papilloma) → cell ricomincia a moltiplicarsi → comparsa di mostruosità a livello nucleare → cromosomi si appiccicano perché non ci sono più i telomeri che li separano.

Nei tumori maligni, quasi costantemente si ha una riaccensione delle telomerasi → cellule tumorali diventano immortali (si riproducono infinitamente nonostante le alterazioni presenti).

Fibroblasti in coltura possono moltiplicarsi al massimo 50 volte.

2.m MORTE CELLULARE

NECROSI

- a. aggregazione della cromatina
- b. rigonfiamento degli organelli
- c. flocculazione dei mitocondri

↓

↓

Disintegrazione della membrana

↓

↓

Rilascio del contenuto intracellulare, digerito enzimaticamente (si possono dosare per diagnosticare la necrosi) → flogosi

APOPTOSI

- a. aspetto lievemente convoluto (estroflessioni citoplasmatiche)
- b. condensazione e segregazione della cromatina
- c. addensamento del citoplasma

↓

↓

1. frammentazione nucleare grazie a endonucleasi

2. meiosi (rigonfiamento a bolle della membrana plasmatica)

3. corpi apoptotici

↓

Fagocitosi (prima che questi riversino il contenuto all'esterno → no flogosi)

2.m.I APOPTOSI

È la morte programmata che serve per eliminare le cellule indesiderate o potenzialmente dannose o le cellule che hanno esaurito la loro utilità.

Caenorhabditis elegans perde 131 cellule durante la maturazione → i geni che influenzano l'invecchiamento sono:

- ث Geni ced-3 e ced-4 → apoptosi
- ث Gene ced-9 → sopravvivenza (quando amplificato, blocca l'apoptosi)

L'apoptosi avviene nei seguenti casi:

➤ Fisiologici

- Embriogenesi - organogenesi = cellule interdigitali nell'abbozzo degli arti
- Sviluppo dopo la nascita = involuzione timica, eliminazione di cell T-autoreattive
- Cicli fisiologici = involuzione epitelio ghiandolare mammario (in fase post-lattazione) e mucosa uterina (in fase post-mestruale)
- Citotossicità di CTL e NK nei confronti di:
 - cell infettate da virus
 - cell allotipiche (trapianti)
 - cell tumorali
- Spegnimento della risposta immunitaria (linfociti)
- PMN invecchiati (limitazione del processo flogistico)

➤ Patologici

- Cellule neoplastiche (morte spontanea o per effetto di chemioterapici)
- Cortisone = induce apoptosi dei linfociti a lungo termine
- Molti virus (es. virus dell'epatite) risultano citocidi, inducendo l'apoptosi delle cell bersaglio
- Miocardio → area perinfartuale in ischemia moderata: se coronaria si chiude, zone limitrofe vengono irrorate dalle ultime terminazioni dei vasi collaterali → la zona era prima irrorata da due vasi, adesso c'è ipossia tissutale → apoptosi.
- Tessuti segregati (cristallino, tessuto germinativo) = linfociti inducono apoptosi delle cell (FAS - FAS-ligando)

2.m.I.1 MECCANISMO DELL'APOPTOSI

1. stimolazione:

- danno al DNA → attivazione ATM → attivazione p53 → attivazione BAX,BAK,BIM → attivazione caspasi → apoptosi
- ipossia
- VIA INTRINSECA: ↓ fattori di crescita → ↓ Bcl-2 → ↑ permeabilità mitocondriale → esce citocromo C → attivazione APAF-1 (fattore proapoptotico di attivazione delle proteasi ≈ Ced-4) → attivazione caspasi 9 → attivazione caspasi 3-6 → apoptosi
(Bcl-2 = Ced-9 → se è iperespresso può dar luogo a tumori perché blocca l'apoptosi: es. linfoma di Burkitt)

- VIA ESTRINSECA:

- FAS-FAS ligando → FAS + FADD (proteina adattatrice) → attivazione caspasi 8 → attivazione caspasi 3-6 → apoptosi
- TNF-TNF receptor → TNFr + TRADD (proteina adattatrice) → attivazione caspasi 8 → attivazione caspasi 3-6 → apoptosi

(TNF percorre stessa strada del FAS-ligando, ma in altre occasioni può portare alla formazione di NF- κ B → attivazione leucociti → infiammazione)

- TLR-4 - LPS → batterio può innescare l'apoptosi
- CTL possono perforare la membrana e inoculare i *granzimi* → attivazione caspasi → apoptosi

2. regolazione:

- inibizione apoptosi = Bcl-2, IAP (inibiscono le caspasi)
- attivazione apoptosi = BAX, BAK, BIM (→ inibizione p53), DIABLO (→ proteina mitocondriale che inibisce le IAP)

3. esecuzione:

- a. attivazione *endonucleasi* che tagliano il DNA in gruppi di 200 bp (→ scala cromatinica = ladder)
- b. attivazione *transglutaminasi* che scompaginano il citoscheletro

4. efferocitosi: formazione di estroflessioni citoplasmatiche e successivamente di corpi apoptotici circondati da membrana che esprime fosfatidilserina → questa viene riconosciuta dai macrofagi che fagocitano i corpi apoptotici (mentre lo fanno, rilasciano TNF)

CASPASI = (C: cisteina-proteasi, ASPASI: capacità di tagliare i residui di acido aspartico) sono delle proteasi (≈ Ced-3) che devono essere attivate per funzionare → tagliano molte proteine cellulari distruggendo quindi l'impalcatura del citoscheletro, e attivano le DNAsi che degradano il DNA nucleare → apoptosi.

- Caspasi iniziatrici = casp. 8-9
- Caspasi effettrici = casp. 3-6

SREGOLAZIONE DELL'APOPTOSI

Troppa apoptosi:

- SLA (sclerosi laterale amiotrofica) = malattia neurodegenerativa caratterizzata da atrofia muscolare neurogena che colpisce i motoneuroni dalla corteccia cerebrale alle corna anteriori del midollo spinale.

È progressiva, infatti dopo 3-5 anni dall'esordio sopraggiunge la morte per blocco dei muscoli respiratori.

È dovuta a un deficit della *superossido dismutasi mitocondriale* (SOD) che determina un aumento dell'apoptosi in quanto vengono a mancare i sistemi di riparazione del DNA adeguati.

Troppo poca apoptosi:

- cancro

- malattie autoimmuni

2.m.II NECROSI

Rappresenta dei cambiamenti morfologici che seguono la morte cellulare e risulta dalla progressiva degradazione enzimatica della cellula danneggiata in modo irreversibile.

2.M.II.1 CAUSE:

- Fattori fisici: traumi, calore, radiazioni
- Fattori chimici: veleni, radicali, tossine batteriche, inibizione sintesi proteica
- Fattori biologici: virus litici
- Fattori nutrizionali: inquinamento, carenze nutrizionali
- Ipossia, ischemia
- Risposta immunitaria
- Flogosi (attivazione complemento, produzione radicali liberi)
- Alterazioni fenotipiche (mutazioni)

2.M.II.2 ALTERAZIONI CITOLOGICHE (VIRCHOW)

Citoplasma:

- a. Eosinofilia (= acidofilia): per presenza di RNA nel citoplasma e per la maggiore affinità dell'eosina per le proteine denaturate
- b. Omogeneità: per perdita di granuli di glicogeno
- c. Globuli eosinofili: mitocondri rigonfi (→ cell necrotica!!!)
- d. Permeabilizzazione della membrana ai "coloranti vitali" (blu di tripano) → entra nel nucleo e colora le proteine nucleari (indice di morte!!)

Nucleo:

- a. Picnosi = addensamento della cromatina
- b. Carioressi = frammentazione nucleare
- c. Cariolisi = scomparsa del nucleo ("ghosts")

MECCANISMI DI NECROSI

1. danno ischemico
 - ↓ O₂ → ↓ fosforilazione ox → ↓ ATP → ↓ pompa Na⁺/K⁺ → edema cell → rigonfiamento mitocondri, RE e citoplasma → ↑ Ca⁺⁺ intracell → attivazione fosfolipasi e proteasi → danno alla membrana → blebs (protuberanze della membrana) + figure mieliniche (inclusi di fosfolipidi)
2. danno da radicali
 - per ossidazione dei lipidi di membrana → rilascio di *malonoaldeide* (potente ossidante) → cross-linking (formazione legami crociati) dei gruppi -SH di proteine e lipidi
3. danno da virus
 - lisi cellulare secondaria ad alterazioni della sintesi proteica
 - danno di membrana

2.M.II.3 TIPI DI NECROSI

1. **COAGULATIVA** = è determinata dall'ipossia e caratterizza tutti i tessuti, tranne il cervello. Implica la conservazione della struttura cellulare (viene meno solo il nucleo)

perché l'ipossia denatura gli enzimi proteolitici.

È caratteristica di:

- ◆ infarto rosso (emorragico, da embolo) = colpisce organi lassi con doppia circolazione (polmone e fegato), zona necrotica è colmata da sangue a causa di occlusione venosa (stasi).
- ◆ infarto bianco (anemico, da trombo) = colpisce organi solidi ed è dovuto ad occlusione arteriosa

2. **COLLIQUATIVA** = porta alla completa digestione delle cellule morte → risultato finale è la trasformazione dei tessuti in una massa fluida e viscosa. È caratteristica di: cisti cerebrali e ascesso epatico.

Può essere anche la parte successiva della necrosi coagulativa.

3. **CASEOSA** = tipica del "granuloma tubercolare"; il termine caseosa indica l'aspetto biancastro e molle simile al formaggio dell'area necrotica. Il focolaio necrotico è ricco di depositi amorfi e cell parzialmente digerite ed è delimitato da una reazione infiammatoria (granulomatosa).

Istologicamente sta tra la necrosi coagulativa e quella colliquativa.

4. **GANGRENOSA**

- ◆ Gangrena secca: è il corrispettivo della necrosi coagulativa (si forma una crosta, per l'ischemia, che se colpisce un arto, questo diviene duro e nero → se percosso e battuto: è tipo un "corno")
- ◆ Gangrena umida: è il corrispettivo della necrosi colliquativa (presenza di una massa purulenta: batteri vivono bene perché hanno metaboliti) → tipica dell'ischemia di un arto nei diabetici
- ◆ Gangrena gassosa: è dovuta a infezione di Clostridi (anaerobi) → rilasciano proteasi, lipasi ed enzimi glicolitici → prodotta CO₂ che s'infiltra nei tessuti e li scolla (al tatto sembra "neve fresca": offre una certa resistenza ma poi c'è crepitio).

5. **STEATONECROSI** = compare nella "pancreatite acuta" e nella "liponecrosi pancreatica": infezione delle vie pancreatiche (dotto di Santorini) → infezione diviene discendente → blocco della secrezione degli enzimi → autodigestione → liquefazione del tessuto adiposo peripancreatico e di quello omentale (peritoneo): la necrosi assume l'aspetto di focolai di adipociti necrotici dai contorni sfumati, con depositi di Ca⁺⁺ (che si legano agli acidi grassi), circondati da una reazione infiammatoria.

Importante è la diagnosi precoce e la tempestiva somministrazione di antibiotici.

6. **NECROSI FIBRINOIDE** = tipica della "nefrosclerosi da ipertensione maligna" (NIM): è una necrosi delle cellule muscolari lisce delle arteriole renali che si accompagna a un aumento della permeabilità al fibrinogeno → è simile ai depositi di fibrinoide osservati in malattie autoimmuni (*collagenopatie di Klemperer*).

Istologicamente si presenta come materiale amorfo, eosinofilo, PAS+, blu-porpora con il metodo di colorazione dell'acido fosfotungstico-eosina, bruno all'impregnazione argentea.

La necrosi induce flogosi circostante che può evolvere in:

- Riassorbimento ed eliminazione delle cell necrotiche
- Organizzazione connettivale (cicatrice) o rigenerazione parenchimale

La cicatrice può evolvere verso la **CALCIFICAZIONE**, che può avere addirittura aspetti di **OSSIFICAZIONE**.

2.m.III CALCIFICAZIONE PATOLOGICA

1. CALCIFICAZIONE DISTROFICA

Deposizione di Ca^{++} localmente nei tessuti necrotici; si osserva in:

- Ateromi (placche aterosclerotiche)
- Cancro (“adenocarcinoma della mammella” = microscopiche calcificazioni “a sabbia” in corrispondenza degli acini ghiandolari → frequentemente evolvono in tumori maligni)
- Linfonodi (TBC)
- Valvole cardiache (danneggiate o vecchie)

Presenta radiopacità.

PATOGENESI: formazione di cristalli di CaPO_4 (fosfato di Ca^{++}) simili ai cristalli di “idrossiapatite” del tessuto osseo. Consta di due eventi:

- iniziazione (o nucleazione) = accumulo di Ca^{++} e attivazione di fosfatasi- Ca^{++} dipendenti delle membrane, in vescicole (se extracell) o nei mitocondri (se intracell) → formazione gruppi fosfato che si legano al Ca^{++}
- promozione = c'è l'amplificazione del nucleo (dipende dalla concentrazione di Ca^{++} e PO_4^{2-} e dalla presenza di collagene).

2. CALCIFICAZIONE METASTATICA

Dipende solo dall'ipercalcemia, dovuta a:

- Immobilizzazione (demineralizzazione ossea)
- Iperparatiroidismo (paratormone è ipercalcemizzante)
- Intossicazione da vit.D
- Sindrome di Williams = ipercalcemia idiopatica dell'infanzia, caratterizzata da una anomala sensibilità alla vit.D
- Ipertiroidismo
- Iposurrenalismo (morbo di Addison)
- Tumori ossei (metastasi, leucemie, mieloma)

MICROSCOPIA

Depositi di CaPO_4 interstiziali (radiopachi) che si evidenziano in:

- vasi sanguigni (soprattutto aorta e sue diramazioni)
- reni (nefrocalcinosi → può portare a danno renale)
- polmone
- stomaco
- PATOGENESI: iniziazione intra/extracell e promozione.

2.n SCOMPENSO CARDIACO o INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA

Il cuore non riesce a pompare sangue in quantità commisurata con le richieste metaboliche dei tessuti (non pompa tutto il sangue che gli arriva; al cuore vengono richieste prestazioni superiori alle sue possibilità).

Atleta presenta ipertrofia cardiaca compensatoria fisiologica: $\uparrow P$ (forza pressoria) = $(T *$

↑ 2h)/r

SCOMPENSO ANTEROGRADO = riguarda l'aorta (a valle del cuore) → scarsa perfusione d'organo → ↓ GC:

- Se acuto: ischemia cerebrale
- Se cronico: colpito rene → ritenzione idrica perché capillari non sufficientemente irrorati (attivazione RAAAS → ↑ volemia e RV → peggiora la situazione).

SCOMPENSO RETROGRADO = riguarda l'albero venoso a monte del cuore → ristagno di sangue a livello venoso → ↑ P a livello capillare → edema periferico (scompenso cardiaco dx).

PULSAZIONE CARDIACA

Dipende da due meccanismi:

- ❖ Legge di Starling = frequenza dipende da RV → cuore trasforma tutto il RV in GC grazie alla sua compliance: la messa in tensione degli elementi passivi del miocardio determina un aumento globale della forza pressoria (a sua volta il RV dipende dalla pervietà del letto capillare: ↑ contrazione muscolare → ↑ CO₂ → vasodilatazione → ↑ RV).
- ❖ SN simpatico = è attivato dal "riflesso di Bainbridge": dilatazione atrio dx determina tachicardia.

2.n.1 CAUSE DELLO SCOMPENSO CARDIACO

1. alterazioni del miocardio

- ❖ primitive
 - o miocarditi (infezioni del cuore, infiammazione)
 - o cardiomiopatie (classica è quella alcolica, da intossicazione d'alcol)
 - o aritmie (tachicardia)
- ❖ secondarie
 - o insufficienza coronarica (se è occlusa una coronaria, una zona di miocardio ha prestazioni ridotte)
 - o infarto (↓ riserva cardiaca)

2. difetti di riempimento del cuore

- ❖ malattie valvolari: stenosi mitralica (infezione → sclerosi → cicatrice → retrazione del tessuto) → si riempie meno il ventricolo sn
- ❖ pericardite costrittiva (infiammazione → cicatrice → calcificazione → ↑ frequenza per compensare)
- ❖ emorragia (↓ VCE → ↓ RV → ↓ riempimento)
- ❖ tamponamento cardiaco (se cuore perforato, esce sangue nel pericardio → diventa inestensibile → cuore non riesce a dilatarsi e quindi non si riempie adeguatamente)
- ❖ cardiomiopatie, endocardiomiopatia restrittiva (coinvolta parete cardiaca → sclerosi → impedita dilatazione del cuore)

3. sovraccarico del cuore

- ❖ pressorio o sistolico:
 - o \uparrow P arteriosa polmonare \rightarrow cuore polmonare (a sn)
 - o Malattie valvolari (stenosi aortica \rightarrow ventricolo sn pompa con maggiore forza)
 - o volumetrico
 - o Malattie valvolari (insufficienza mitralica e aortica \rightarrow arriva più sangue al cuore)
 - Insufficienza mitralica: sangue torna in atrio sn
 - Insufficienza aortica: sangue torna in ventricolo sn
 - o Fistole ed altre comunicazioni A-V patologiche, oppure rimane aperto il "dotto di Botallo" (comunicazione aorta-arteria polmonare)
 - o Iperaldosteronismo I (II da RAAAS) \rightarrow ritenzione $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ \rightarrow \uparrow VCE \rightarrow \uparrow RV
- ❖ da aumento della richiesta
 - o Fisiologico
 - o Tireotossicosi (ipertiroidismo) \rightarrow \uparrow T3-T4 \rightarrow \uparrow della portata cardiaca per \uparrow della contrattilità cardiaca e \uparrow del fabbisogno di O_2 periferico.

4. ricombinazione delle alterazioni

MECCANISMO DEL SOVRACCARICO (\uparrow tensione) = fa capo alla "legge di Laplace"

$T = (P * r) / 2h \rightarrow \rightarrow \rightarrow$ **ipertrofia** (anche da ipertono simpatico: adrenalina \rightarrow cAMP \rightarrow \uparrow sintesi proteica)

SOVRACCARICO PRESSORIO (o sistolico o post-carico) per ipertensione o stenosi aortica:

\uparrow P \rightarrow compenso con \downarrow r e \uparrow 2h $\rightarrow \rightarrow$ IPERTROFIA CONCENTRICA (per mantenere T cost): fibre in parallelo per \uparrow superficie trasversale dei miociti.

SOVRACCARICO VOLUMETRICO (o diastolico o pre-carico):

\uparrow r (per \uparrow RV) \rightarrow compenso con \downarrow P e \uparrow 2h (poco) $\rightarrow \rightarrow$ IPERTROFIA ECCENTRICA (sfaldamento): fibre in serie per allungare il miocardio e accogliere più sangue.

2.n.II RIMODELLAMENTO CARDIACO

Consiste in modificazioni molecolari, cellulari e strutturali del cuore che si verificano in risposta a un danno, e che causano variazioni delle dimensioni, della forma e della funzione del cuore.

ASPETTI MACROSCOPICI:

1. perdita della forma ovale delle camere ventricolari (miocardioplastica)
2. assottigliamento progressivo della parete: ipertrofia concentrica tende a diventare eccentrica (bisogna togliere uno "spicchio" di parete sennò Laplace tende a dilatarlo sempre di più)

ASPETTI CITOLOGICI:

1. ingrossamento dei miocardiociti
2. disorganizzazione dei sarcomeri
3. comparsa cell binucleate
4. ↑ apoptosi delle cell
5. Aspetti di rigenerazione dei miocardiociti (che si dividono)

ASPETTI MOLECOLARI:

1. difettoso accoppiamento eccitazione-contrazione (per alterazione del metabolismo del Ca^{++})
2. ↑ espressione dei geni embrionali (sintesi di *miosina fetale-β*, con ridotta attività ATPasica → no energia)
3. ↑ PAN (se prodotto poco = serve; se prodotto tanto = insensibilità dei recettori) → ↓ volemia e P → ↓ sovraccarico emodinamico
4. desensibilizzazione (a causa di una *chinasi* che si lega) di recettori per adrenalina (non c'è più cronotropismo e inotropismo); normalmente: recettori β-adrenergici → Gprotein → adenilatociclastasi → cAMP → PkA → entra Ca^{++} nel reticolo sarcoplasmico → ↑ forza e numero di contrazioni

MECCANISMI CHE AGISCONO IN ASSOCIAZIONE AL RIMODELLAMENTO

- sovraccarico pressorio-volumetrico → stress fisico
- ischemia relativa
- mediatori (adrenalina, endotelina, angiotensina II, serotonina, TNF) → stress biochimico

APPROCCI TERAPEUTICI

- A) attenuazione del sovraccarico
- B) ACE-inibitori, β-bloccanti (dopo che si è portato il paziente fuori dallo scompenso: con diuretici, digitale)
- C) Interventi di miocardioplastica

2.0 INFIAMMAZIONE

Reazione ad oggetti lesivi che consiste nella risposta vascolare, nella migrazione e attivazione dei leucociti e in una reazione sistemica. Caratteristica peculiare è: reazione dei vasi sanguigni che porta all'accumulo di liquidi e leucociti nei tessuti extravascolari.

Cause di danno infiammatorio sono:

- Agenti fisici e chimici
- Infezioni batteriche + tossine
- Infezioni virali e parassitarie
- Reazioni immuni e autoimmuni (per corpi estranei)

- Necrosi tissutale (per traumi)

FLOGOSI ACUTA (ANGIOFLOGOSI)

1. durata dopo insulto: ore, 1-2gg
2. essudazione (da ↑ permeabilità capillare)
3. infiltrazione PMN (neutrofili)
4. risposta rapida, aspecifica

5. risposta stereotipata alla causa (è sempre =

indipendentemente dalla causa)

FLOGOSI CRONICA (ISTOFLOGOSI)

1. durata indeterminata (sett-mesi)
2. essudazione scarsa o assente
3. infiltrazione linfociti e macrofagi ***
4. risposta specifica in rapporto all'agente causale
5. associazione a proliferazione dei vasi sanguigni, fibrosi e necrosi tissutale

*** ??inalazione di polveri inerti e asbesto porta a mancato intervento di linfociti perché sono apteni (no RI).??

2.o.I FLOGOSI ACUTA

Cause diverse → Stimolazione componenti plasmatiche e cellulari → Formazione di mediatori chimici della flogosi:

1. alterazioni emodinamiche: vasodilatazione è indotta in particolare da istamina e NO; determina un ↑ di flusso ematico che è la causa del calor e del rubor
2. alterazione permeabilità vasale: ↑ permeabilità, che causa formazione di essudato, dovuta a:
 - formazione di aperture nell'endotelio delle venule grazie alla contrazione delle cell endoteliali (grazie a bradichinina, leucotrieni, IL-1, TNF, INF-γ)
 - lesione endoteliale diretta a causa di tossine, ustioni ed agenti chimici o mediata dai leucociti (ROS)
 - ↑ della transcitosi (favorita dal VEGF)
 - Fuoriuscita di liquido dai vasi neoformati
3. migrazione granulociti (a livello del settore venulare del capillare): la perdita di liquidi con essudato fa ↑ concentrazione di GR nei piccoli vasi → flusso rallentato → stasi → accumulo di leucociti lungo l'endotelio vascolare → migrazione

2.o.I.1 SEGNI LOCALI DELLA FLOGOSI:

- rubor
- calor
- tumor
- dolor
- functio lesa

PROTEINE PLASMATICHE

Con effetti pro-flogistici:

1. sistema del complemento
2. sistema della plasmina (coagulazione)
3. sistema delle kinine

2.o.I.2 SISTEMA DEL COMPLEMENTO

È un sistema di circa 20/22 proteine prodotte essenzialmente dal fegato (ma in parte anche da sorgenti extravascolari) che vengono attivate proteoliticamente con un sistema a cascata (amplificazione del prodotto).

L'attivazione avviene attraverso 3 vie:

- via classica
- via lectinica
- via alternativa

che portano alla formazione del MAC (complesso di attacco alla membrana).

FUNZIONI DEL COMPLEMENTO:

1. lisi cellulare = grazie al MAC (C5b-9)
2. opsonizzazione = se batterio rivestito da C3b → riconosciuto da CR1 sui fagociti, emazie e linfociti B; se batterio rivestito da C3bi → riconosciuto da CR3 sui fagociti
3. effetti proinfiammatori = C3a, C5a, C567
4. chemiotassi/stimolazione PMN = C5a

PATOLOGIE:

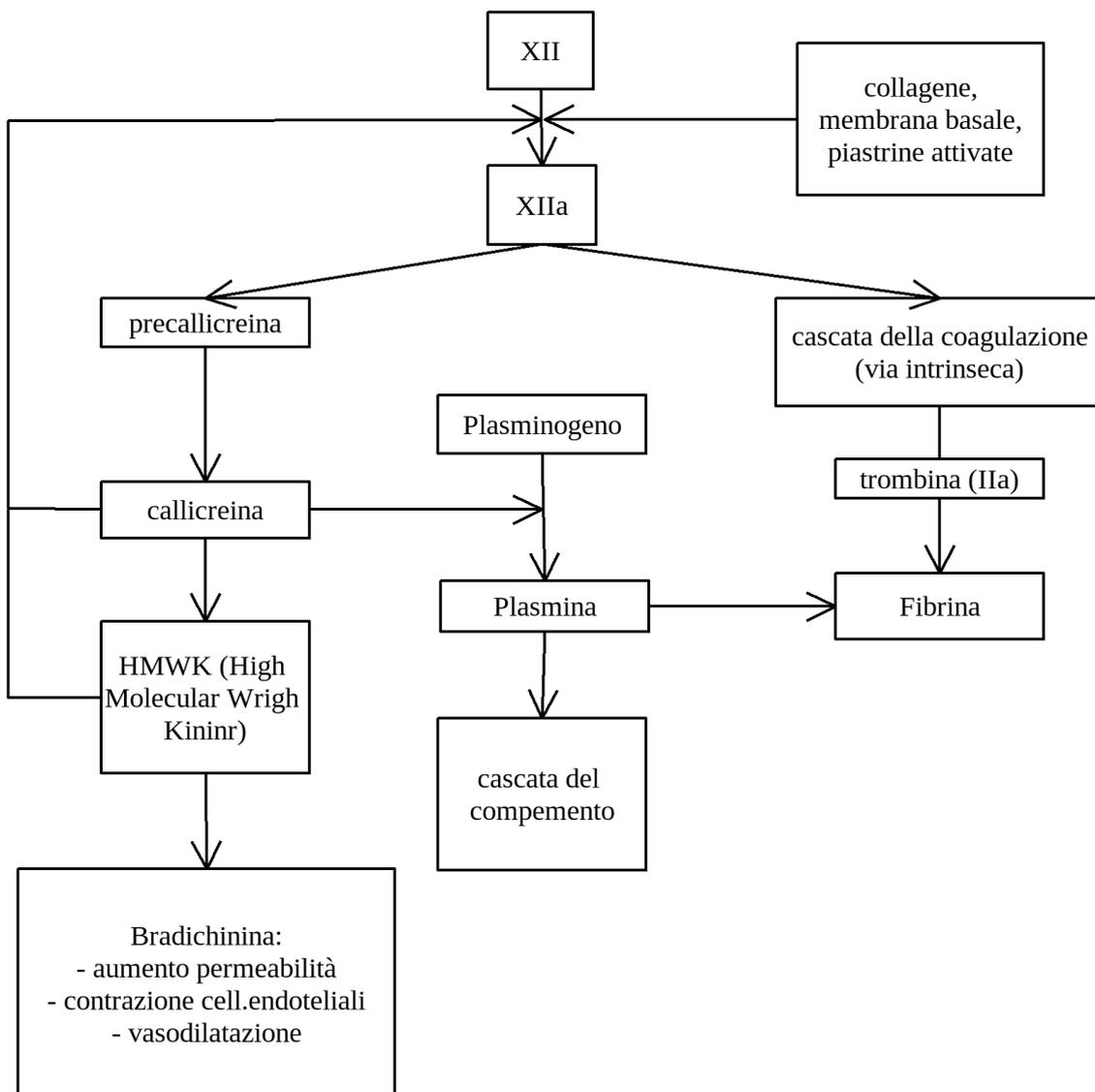
- **ANGIOEDEMA EREDITARIO** = se manca il C1i (inattivatore: spezza complesso C1) → edema della cute, delle parti molli, edema della glottide
- **EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA** = se mancano DAF (*decay activating factor* = inibisce la C3convertasi) o CD59 (impedisce formazione del MAC), i GR non hanno più difese contro il complemento e vengono lisati → perdita di Hb attraverso le urine; le crisi avvengono di notte perché respirazione ↓ → ↑ CO₂ → ↓ pH → attivazione complemento
- **EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA DA FREDDO** = se esposto al freddo (<20°C) si attivano Ab che funzionano solo a basse temperature → emolisi intravascolare. Questi Ab sono aspecifici (con l'abbassare della T, aumenta la possibilità di legame) e la loro avidità aumenta con l'abbassarsi della temperatura. Questa emoglobinuria avviene in individui che hanno questi Ab cioè individui con sifilide o nel periodo successivo alle infezioni virali (mononucleosi).

N.B. se manca il complemento, comunque ho risposta infiammatoria, però più lieve (riduzione della sintomatologia).

2.o.I.3 SISTEMA DELLA PLASMINA

2.o.I.4 SISTEMA DELLA KININE

Questo sistema genera "peptidi vasoattivi" da *chininogeni* (inattivi), grazie alle *callicreine* (proteasi specifiche).



N.B. nell'inflammatione mi gonfio perché c'è mancanza di inattivazione del complemento che attiva la plasmina e che a sua volta attiva le kinine → ↑ permeabilità → alterazione flusso.

2.o.I.5 CELLULE DELLA FLOGOSI

1. PMN **
2. mastcellule *
3. monociti/macrofagi *
4. eosinofili **
5. linfociti **
6. piastrine **
7. cell endoteliali (trasmettono il segnale alle cell circolanti)
8. fibroblasti **

* = direttori d'orchestra

** = cell effettrici reagenti

MASTCELLULE

Sono cellule del tessuto connettivo (sono i basofili dei tessuti); contengono:

- prostaglandine
- leucotrieni
- PAF
- istamina
- sostanze vasoattive

che vengono liberate improvvisamente provocando arrossamento e gonfiore.

Vengono stimulate da:

- agenti fisici (traumi, temperatura)
- C3a, C5a
- IL-1, IL-8
- Proteine cationiche
- Neuropeptidi:
 - sostanza P
 - VIP
 - neurokinina A
 - neurotensina
 - somatostatina
 - *calcitonin gene related peptide* (CGRP)
- IgE (reazioni anafilattiche)

Nelle allergie, quando le mastcellule vengono in contatto per la seconda volta con un allergene, degranulano e causano lo **shock anafilattico**:

- leucotrieni: broncocostrizione, ↑ permeabilità e ↑ secrezione mucosa (difficoltà respiratoria)
- istamina: vasodilatazione (caduta pressoria)

Lo shock anafilattico può insorgere anche correndo al freddo (senza un contatto con l'allergene).

Come terapia si utilizza l'adrenalina: impedisce la degranolazione delle mastcellule (mantiene alto cAMP).

CRISI ASMATICA = non si riesce a respirare perché gli alveoli non hanno impalcatura che permette loro di rimanere aperti (no cartilagine come bronchi): quando si inspira → ↑ gabbia toracica → estensibilità delle pleure permette l'aumento di volume dei polmoni e quindi anche degli alveoli; quando si espira → collasso degli alveoli e i bronchioli terminali che se sono già broncocostritti (+ secrezioni mucose + aumento permeabilità), non possono finire di svuotarsi.

Terapia: si fa espirare l'asmatico con le labbra chiuse per aumentare la pressione nell'albero bronchiale → dilatazione ultime diramazioni bronchiali → fuoriuscita di tutta

l'aria.

ENFISEMA (conseguenza dell'asma cronica) = polmone pieno d'aria perché questa non può più uscire → si formano bolle all'interno del polmone → deformazione torace ("torace a botte").

N.B. soggetto allergico a qualcosa è molto probabile che sia allergico anche ad altre cose!!!

CELLULE ENDOTELIALI

Le cell endoteliali, nell'inflammazone, acquistano un fenotipo protrombotico, e rispondono a stimoli quali:

- Istamina
- Serotonina
- Prostaglandine
- PAF
- TNF
- Trombina
- Leucotrieni
- IL-1
- Fibrinopeptidi

FUNZIONI DELLE CELL ENDOTELIALI

- a. Produzione NO e prostaciline (antitrombotiche) → vasodilatazione
- b. ↑ permeabilità
- c. Espressione molecole di adesione per leucociti e loro attivazione (PAF, IL-8)
- d. Espressione di MHC II (recluta i leucociti specifici per quel Ag)
- e. Produzione di IL-1, IL-6, TNF, INF- γ
- f. Espressione "fattore tissutale" (protrombotico)
- g. Produzione di fattori di crescita per fibroblasti (FGF)
- h. Neoangiogenesi

EOSINOFILI

Si ha eosinofilia in:

- asma bronchiale
- febbre da fieno
- infestazioni parassitarie

STIMOLI:

- Immunocomplessi
- Prodotti delle mastcellule
- Prodotti dei linfociti (IL-5)

FUNZIONI:

- Fagocitosi/esocitosi = importanti per gli elminti e per i protozoi (questi non possono essere fagocitati perché troppo grandi) → vengono utilizzati:
 - o mieloperossidasi
 - o proteina basica maggiore
 - o proteina cationica degli eosinofili
 - o PAF
- Detossificazione = importante per l'ipersensibilità di I tipo → vengono utilizzati:
 - o mieloperossidasi
 - o arilsulfatasi (inibiscono i leucotrieni)
 - o istaminasi (smaltiscono l'istamina → proteggono l'individuo allergico dall'azione dell'istamina)

2.o.I.6 ALTERAZIONI EMODINAMICHE NELL'ANGIOFLOGOSI

1. vasocostrizione arteriolare (incostante, per pochi secondi) → mediatori rilasciati da mastcellule: trombossani, leucotrieni, istamina
2. vasodilatazione arteriole e capillari (più duratura) → mediata da: NO, prostaciclina (prodotta dalle cell endoteliali), istamina
3. stasi (dilatazione ed aumento della permeabilità di capillari e venule → essudazione con sangue stagnante → ↑ concentrazione GR → ↑ viscosità → flusso rallentato → favorita migrazione dei PMN) → mediata da: NO, prostaciclina

RISPOSTA:

- IMMEDIATA - TRANSITORIA = (venule) dura qualche decina di min → gonfiore (istamina, LT)
 - RITARDATA - PROLUNGATA = (arteriole, capillari, venule) ↑ permeabilità che inizia più tardi e dura qualche gg
 - IMMEDIATA PROLUNGATA = (capillari, venule) gonfiore che si mantiene per molti gg (kinine, C)
- 1) TRASUDATO = ultrafiltrato del plasma con contenuto proteico basso (peso specifico < 1020)
 - 2) ESSUDATO = dovuto ad ↑ della permeabilità, con contenuto proteico alto (peso specifico > 1020)

FUNZIONI DEI METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO

Prostaglandine:

- ↑ permeabilità (infiammazione)
- Febbre (nell'ipotalamo)
- Vasodilatazione
- Dolore

LTC4/D4/E4:

- Vasocostrizione

- ↑ permeabilità
- Broncospasmo
- Secrezione muco

Prostacicline:

- Vasodilatazione
- Anti aggregante piastrinico
- ↑ permeabilità

2.o.I.7 MIGRAZIONE LEUCOCITARIA

Consiste nel passaggio dei leucociti (PMN) dai vasi ai tessuti circostanti (in corrispondenza del settore venoso dei capillari).

Consta di 5 passaggi:

- 1) MARGINAZIONE = leucocita si sposta alla periferia del vaso (essudazione con sangue stagnante → ↑ GR → ↑ viscosità → flusso rallentato → favorita migrazione dei PMN).
- 2) ROLLING = leucocita rotola sull'endotelio vasale grazie a delle interazioni tra **E-selectine** (dell'endotelio: espressione stimolata dall'LPS) e **sialil-LewisX** (presente sui leucociti, attivati da IL-8 e PAF) → questo legame è debole, si forma e si rompe continuamente al solo flusso del sangue (permette solo il rallentamento del leucocita sull'endotelio).
- 3) SPREADING = adesione stabile determinata dall'interazione tra **CD11b-CD18** del leucocita (espressione stimolata da PAF e IL-8) e l'**ICAM-1** dell'endotelio.
- 4) DIAPEDESI = il leucocita si sposta verso le giunzioni intracellulari: attraverso l'interazione tra le **PECAM** (molecole che riconoscono se stesse) sia del leucocita che dell'endotelio, le cell endoteliali si aprono a zip e si contraggono attivamente (*transitosi*) permettendo al leucocita di attraversarle e di raggiungere i tessuti.
- 5) CHEMIOTASSI = grazie alle chemochine, il leucocita viene richiamato nel luogo dell'infiammazione ed è in grado di aderire alla matrice extracellulare in virtù delle **β1-integrine** e del legame di **CD44** (sul leucocita) alle proteine della matrice.

MOLECOLE DI ADESIONE

Neutrofilo:

- **Sialil-LewisX** - E-selectine
- **CD11b-CD18** - ICAM

Monocita:

- **Sialil-LewisX** - E-selectine
- **CD11b-CD18** - ICAM
- **VLA-4** - VCAM-1 (legame tipico)

Linfocita Naive:

- **L-selectina** - P-SGL (ligando glicoproteica della P-selectina)

Linfocita della memoria:

- **VLA-4** - VCAM-1
- **α4-β7** - MadCam-1 (presente nelle placche di Peyer, nei linfonodi intestinali e nella sottomucosa intestinale)

Quando c'è un'infezione, i primi ad arrivare sono i neutrofil (oltre ai macrofagi residenti → molto pochi), poi i monociti (che durante la diapedesi cambiano fenotipo e diventano macrofagi), ed infine arrivano i linfociti.

Questi ultimi hanno la funzione di pattugliamento del nostro organismo: grazie alla "*ricircolazione linfocitaria*" passano continuamente dal sangue ai tessuti e viceversa, attraverso la circolazione linfatica (linfonodo è la zona più probabile d'incontrare l'Ag specifico).

Le *chemochine* (citochine) sono dei fattori di migrazione (oltre che dei fattori di legame per recettori endoteliali → si legano ai proteoglicani delle cell endoteliali: possono fungere da APC e informare i linfociti sul tipo di Ag che si deve combattere) che determinano la chemiotassi dei leucociti verso la zona di infiammazione.

Si dividono in chemochine:

- CC = per monociti e linfociti (es. **MOP-1** e **RANTES** rispettivamente)
- CXC = per granulociti (es. **eotossina** per eosinofili e **IL-8** per neutrofil)
- altre

Presentano vari recettori:

- CCR1-CCR3 → eosinofili
- CCR2-CCR3 → basofili
- CCR1-CCR2-CCR5-CCR8 → monociti
- CXCR1-CXCR4 → monociti

STIMOLI DELL'ADESIONE LEUCOCITARIA

Endotelio attivato da: IL-1, TNF, LPS, trombina, LCT4, LTD4, PG, C5b-9

Leucocita attivato da: C5b, PAF, TNF, IL-8, LTB4

ESPRESSIONE DELLE DIVERSE MOLECOLE DI ADESIONE NEL TEMPO

- *P-selectina* = (è contenuta costitutivamente in granuli nell'endotelio) è la prima a comparire, dopo 2h comincia a scomparire e dopo 4h è già scomparsa → dopo 5-6h neutrofilo non ha più possibilità di rolling
- *E-selectina* = compare per seconda, 1-2h dopo la E-selectina, e scompare dopo più di 48h
- *ICAM-1/VCAM-1* = compaiono dopo, ma persistono di più (molecole di adesione stabile, ma in alcune zone possono fungere da molecole di adesione labile: quando non ci sono più selectine)
- *PECAM o CD31* = la sua espressione non cambia (linea retta)

LAD-1 (deficienza di adesione leucocitaria)

È dovuta alla mancanza del *CD11b-CD18* (deficit ereditario), e causa:

- Ritardo nel distacco del cordone ombelicale
- Infiammazioni necrotico-emorragiche ricorrenti dei tessuti molli
- Stomatiti
- Polmoniti
- Alterazione nella guarigione delle ferite

- Leucocitosi neutrofila

LAD-2

È dovuta alla mancanza del *sialil-LewisX*, colpisce solitamente bambini Bombay (non possiedono l'Ag H):

- No problemi nelle infezioni
- Sialidasi → ritardo mentale

2.o.I.8 TIPI DI FLOGOSI ACUTA

1. **ERITEMATOSA** => arrossamento; causata da fattori:
 - fisici (radiazioni)
 - chimici (punture d'insetto)
 - virali (→ rash cutaneo)
2. **SIEROSA** => essudato = plasma (albumina + globulina); causata da:
 - agenti fisici (ustioni)
 - batteri (→ pleurite umida)
3. **FIBRINOSA o SIEROFIBRINOSA** => essudato = siero + fibrina (↑ permeabilità che permette passaggio di fibrinogeno); è causata da batteri (TBC) e può essere caratterizzata da:
 - sinechie (pleurite secca)
 - pseudomembrane d'iferiche (fibrino-necrotiche: meningi, pericardio, pleure)
 - epatizzazione polmonare (può risolversi o portare fibrosi)

In fase subacuta, per sciogliere la fibrina, si usa la *fibrinolisin* o la *streptochinasi*.
4. **CATARRALE** => essudato = muco + cell epiteliali di sfaldamento; le cause sono:
 - allergie (sinusite)
 - fattori fisici (caldo/freddo)
 - virus

Se c'è una "superinfezione batterica" → si trasforma in MUCOPURULENTA (+ PMN): es. bronchite acuta/subacuta.

5. **PURULENTA** => essudato = *pus* (PMN + detriti cell + prodotti di degradazione della sostanza fondamentale → pH = 5-6; ps = 1030-1040; è considerato sterile ma ha germi anaerobi!!); la causa sono i cocchi piogeni.

REAZIONE DI RIVALTA è un metodo che serviva a distinguere, in medicina di laboratorio, un liquido essudato da un liquido trasudato: versando alcune gocce di liquido in una soluzione di acido acetico, se questo ha la composizione chimica dell'essudato, si formerà un cerchio di fumo, come quello da sigaretta (precipitazione = nubecola).

Tipi di flogosi purulenta sono:

- **ASCESSO** = raccolta circoscritta di *pus* in una cavità neoformata, circondata da una "membrana piogenica" (PMN intatti + fibrina + fibroblasti) → se cronica: forma una vera e propria "capsula fibrosa" → processo di riparazione (fibroblasti a palizzata + neoangiogenesi + monociti + linfociti) →→→→ "ubi *pus* ubi *evacua*"!!!

Zona necrotica → neutrofili attorno alla necrosi → membrana piogenica → tessuto di granulazione

- FLEMMONE = raccolta non circoscritta di materiale purulento, che tende ad infiltrare i tessuti seguendo le vie di minore resistenza (no membrana piogenica!!)
 - EMPIEMA = raccolta di materiale purulento in cavità naturali o preformate (es. peritonite purulenta, pleurite purulenta, colecistite purulenta)
 - FORUNCOLO = infiammazione purulenta di un follicolo pilifero (se in corrispondenza delle ali del naso → meningite, perché ci sono vasi che si portano all'interno del cranio)
 - FAVO = infiammazione purulenta di diversi follicoli piliferi, che si approfonda oltre il derma (soprattutto in pazienti diabetici: basse difese immunitarie)
 - IDROSOADENITE = infiammazione purulenta di una ghiandola sudoripara
6. **FIBRINO-PURULENTA o PIASTRONE** => o 1) è un'evoluzione dell'appendicite (empiema) o 2) è una complicanza di un ascesso periappendicolare: fibrina indurisce il tutto → si crea una massa → aderenza alle anse intestinali circostanti, nel tentativo di mantenere localizzata l'infezione, per evitare la peritonite necroticoemorragica (no pus) → cause sono:
- batteri citotossici (streptococchi, clostridi)
 - carbonchio (bacillo dell'antrace)
 - neoplasie maligne (soprattutto sarcomi) → crescita non accompagnata da angiogenesi → necrosi del tessuto neofornato

INFIAMMAZIONI POLMONARI ACUTE

A) POLMONITE LOBARE

- colpisce un solo lobo polmonare
- presenta anche alveolite
- non intacca i bronchi
- l'evoluzione, che è sincrona in tutto il lobo, consta di 4 stadi:
 - ث *congestione vasale* = ↑ flusso + stasi locale + essudato
 - ث *epatizzazione rossa* = ↑ della consistenza (tipo fegato) + GR che riempiono gli alveoli
 - ث *epatizzazione grigia* = arrivano i leucociti negli alveoli e li ripuliscono dai GR
 - ث risoluzione
- no rumori di intasamento bronchiale

B) BRONCOPOLMONITE

- No localizzazione lobare, è focale o generalizzata (1 o 2 polmoni)
- Coinvolge i bronchi
- No alveolite (alveoli colpiti in maniera secondaria)
- Raccolte di leucociti (infiammazione purulenta)
- I focolai hanno diversa temporalità di evoluzione (certi hanno più neutrofili,

altri hanno più monociti)

- Colpisce chi ha scarse difese immunitarie (bambini-anziani)
- Può essere una trasformazione della polmonite lobare franca in seguito a terapia antibiotica
- Si rumori di intasamento bronchiale (rantoli, bollicine)

2.o.I.9 FAGOCITOSI

1. RICONOSCIMENTO E ADESIONE

OPSONINE	RECETTORI SUL FAGOCITA
IgG1 e IgG3	FcγR
C3b	C3bR o CR1
LPS	CD14

+ recettori che riconoscono direttamente il microbo: R per il mannosio e R scavenger

2. INGESTIONE = pseudopodi della membrana del fagocita avvolgono il microbo e lo inglobano in un *fagosoma* (vacuolo) → fusione con un *lisosoma* e formazione di un *fagolisosoma*

3. UCCISIONE E DEGRADAZIONE = vengono utilizzati meccanismi battericidi:

- O₂-dipendenti

Deficit di *NADPH ossidasi* → malattia granulomatosa cronica (non si formano i ROS → no uccisione microbi, catalasi -).

Deficit di *G6PDH* → favismo (non più sistema di smaltimento per i metaboliti perossidanti).

SISTEMA DI SMALTIMENTO (sistema antiossidante):

- glutatione (H₂O₂ → H₂O)
- ciclo dei pentosi (shunt esoso-monoP)

Può essere utilizzato anche il NO: deriva dall'arginina per opera del NOS.

- O₂-indipendenti → sono utilizzati enzimi contenuti nei *granuli*:

- Azzurofilo o primari
 - o lisozima (rompe la parete batterica)
 - o defensine (ricche in arginina)
 - o catepsine
 - o proteine cationiche
 - o mieloperossidasi (se manca, no infezioni perché vengono utilizzati meccanismi più lenti) → + H₂O₂ + alogeni = ipoclorito (varechina, batteriolitica)
- Specifici o secondari
 - o lisozima
 - o lattoferrina (lega il ferro)
 - o proteine leganti vit.B12

2.o.I.10 ESOCITOSI

I fagociti possono rilasciare i loro prodotti e gli enzimi lisosomiali, oltre che nei

fagolisosomi, anche nello spazio extracellulare causando lesione endoteliale e danno tissutale.

I prodotti rilasciati sono:

- Amine vasoattive
- Metaboliti dell'acido arachidonico
- ROS
- Citochine, fattori di crescita, chemochine

L'esocitosi può avvenire per:

1. rigurgito durante il pasto = per fagocitosi simultanea di molte particelle
2. fagocitosi frustrata (molecole troppo grandi):
 - elminti, protozoi
 - immunocomplessi legati alla parete vasale (→ glomerulonefrite da IC)
3. reazione secretoria indotta da stimoli solubili:
 - C5a, C5-6-7
 - IC
 - acidi grassi
 - sostanze tensioattive

CONSEGUENZE DELL'ESOCITOSI

- 1) effetti battericidi
- 2) amplificazione del processo flogistico
 - a. alterazioni emodinamiche e della permeabilità
 - b. attivazione leucocitaria
 - c. attivazione di proteasi plasmatiche → formazione di mediatori infiammatori
 - d. inattivazione di antiproteasi
- 3) alterazioni di strutture tissutali
 - a. bystander cells
 - b. matrice extracellulare

2.o.I.11 MECCANISMI DI PROTEZIONE CELLULARE (NEI CONFRONTI DELL'ATTIVAZIONE LEUCOCITARIA)

- SOD (*superossido dismutasi*) → O_2^-
- Catalasi, glutatione perossidasi → H_2O_2
- Trsferrina serica → O_2^- , OH^-
- Ceruloplasmina → OH^-

Esistono anche delle ANTIPROTEASI:

- cellulari (nei macrofagi residenti)
- seriche
 - › α_2 -antitripsina = inibisce elastasi
 - › α_2 -macroglobulina
 - › TIMP (*inibitore tissutale delle metallo proteinasi*, attivato da TGF- β e IL-6) = inibisce gelatinasi, collagenasi, elastasi

2.o.I.12 PATOLOGIE DA CITOCHINE

- $\text{INF}\gamma$, TNF, IL-1 →
 - shock (nelle setticemie)
 - cachessia neoplastica, malattie croniche
 - trombosi (CID): fanno cambiare fenotipo alle cell endoteliali
- PDGF → ateromi: fanno trasformare le cell muscolari lisce in miofibroblasti
- IL-2 →
 - capillary leakage syndrome (\approx edema polmonare)
 - infezioni
- $\text{TGF}\alpha$ → mitogeno per epatociti (→ cirrosi)
- $\text{TGF}\beta$ → induce sintesi di collagene in epatociti (→ cirrosi)
- TNF → prodotto dalle cell dendritiche cutanee, induce produzione IL-8 in cheratinociti di lesioni psoriatice (psoriasi = malattia della pelle \approx malattia autoimmune)

2.o.I.13 EFFETTI BIOLOGICI DELL'LPS

Prodotto dai batteri Gram-, è presente in grandi quantità nelle setticemie e nelle infezioni sistemiche.

YARISH-HIRSH-HEIMER REACTION = in vivo vengono distrutte parte delle membrane dei batteri con antibiotici → rilasciati peptidoglicani in circolo → macrofagi super attivati → \uparrow IL-1 → \uparrow febbre.

Bisogna dare antibiotici a basse dosi + cortisone e antinfiammatori.

ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) = l'attivazione dei leucociti è massimale, tanto che tendono a fondersi in ammassi (emboli) → questi emboli nei vasi terminali si incontrano ed è grave soprattutto a livello polmonare!! → inoltre ischemia e rilascio di prodotti: \uparrow permeabilità → edema polmonare su base infiammatoria.

POLMONITE AB INGESTIS = provocata dal passaggio nelle vie aeree di alimenti

2.o.I.14 UTILIZZO TERAPEUTICO DELLE CITOCHINE

- IL-2 → LAK (lymfocytes activated killer cells = cell NK attivate in vitro da grande quantità di IL-2) → tumori solidi
- $\text{INF}\alpha$ → leucemia
- $\text{INF}\alpha/\beta/\gamma$ → malattie virali (es. epatiti)
- CSF → leucopenia (congenita, farmacologica, da trapianto di midollo)
- $\text{INF}\gamma$ → attivazione macrofagi contro parassiti endocell/tumori solidi
- TNF- $\text{INF}\gamma$ → tumori solidi
- Ab monoclonali o peptidi anti:TNF/IL-1/IL-2 → per limitare lo stato infiammatorio nello shock endotossico
- $\text{TGF}\beta$ → artrite acuta o cronica
- IL-1 → proliferazione megacariociti nella cura della piastrinopenia

IL-1

È una citochina molto importante perché è un mediatore proinfiammatorio.

Possiede 3 tipi di recettori:

- IL-1R1 = è un recettore a bassa affinità: se si lega all'AcP (corecettore) si trasforma in un recettore ad alta affinità
- IL-1R2 = è un recettore trappola: se IL-1 lo lega, lo stimolo non parte
- IL-1Ra = recettore antagonista → inibizione competitiva (lega IL-1 ma non il corecettore AcP → no segnale)

SHEDDING = cellule liberano in circolo i recettori → se IL-1 li lega non ha effetto perché i recettori non hanno cell per tradurre il segnale (meccanismo di regolazione).

In vitro, dopo stimolazione dei leucociti, la produzione di IL-1 è preceduta dalla produzione di IL-1Ra, perché se ho infiammazione leggera → cell cerca di contenere la reazione producendo IL-1Ra, per non rischiare di andare incontro a shock.

All'inizio di un'infezione, è meglio dosare i recettori dello shedding, che l'IL-1 stessa (all'inizio ancora in bassa concentrazione).

R x IL-1 → ↑ infezioni batteriche

R x INF γ → ↑ infezioni virali

2.o.I.15 EFFETTO SISTEMICO DELLE CITOCHINE

SIRS = *systemic inflammatory response syndrome* o reazione di fase acuta → IL-1/6, TNF, INF γ

- 1) Febbre = innalzamento della temperatura in risposta a pirogeni esogeni (LPS) che stimolano i linfociti a produrre i pirogeni endogeni (IL-1, TNF) → questi determinano una overespressione della COX che converte l'AA in prostaglandine → nell'ipotalamo, PGE2 stimola la produzione di cAMP che agisce regolando la temperatura basale a un livello più alto (viene alzato il set point) → febbre.

FANS (aspirina) → riducono la febbre inibendo la COX e quindi la produzione di PGE2.

DECORSO DELLA FEBBRE:

- FEBBRE ONDULANTE = fasi di incremento e decremento lenti; T non supera mai i 39°C (si ha nella brucellosi, endocardite batterica subacuta)
- FEBBRE SUPPURATIVA = mattina no febbre, compare alle h 15-17 fino a un massimo di 38°C, poi cala la sera (si ha nell'infiammazione purulenta)
- FEBBRE BILIO/UROSETTICA = febbre sale velocemente accompagnata da brivido scuotente, c'è un picco di 39.5°C, si mantiene per circa 1h e poi scende per lisi con profusa sudorazione (si ha nell'infezioni delle vie biliari e urinarie) crisi = rapidamente lisi = gradualmente
- FEBBRE INTERMITTENTE = nel suo decorso scende al di sotto dei 37°C
- FEBBRE REMITTENTE = nel suo decorso non scende mai al di sotto dei 37°C (tipica delle infezioni virali)
- FEBBRICOLA (37.4°C) = può accompagnare tumori maligni, leucemia, infezione tubercolare
Enterovirus+rhinovirus → febbre + congiuntivite + sinusite
Batteri → febbre + tonsillite

- 2) Leucocitosi = neutrofilia (da batteri) o linfocitosi (da virus); c'è leucopenia in alcune infezioni virali, febbre tifoidea, cachessia neoplastica, rickettsiosi, infezioni da

protozoi, TBC miliarica.

- 3) Produzione delle proteine della fase acuta da parte del fegato: PCR (sale subito: da info sul fatto che fegato è stato stimolato da citochine), amiloide sierica A (aumenta e poi si deposita nei tessuti in caso di infezioni croniche → amiloidosi) e fibrinogeno → ↑ VES perché fibrinogeno “incolla” i GR che formano rouleaux e perché diminuiscono le proteine della fase acuta negative (albumina) mentre aumentano quelle positive: GR si respingono meno, si impilano e si respingono (VES aumenta in tutti i casi di ipoalbuminemia: malattie infettive, necrosi, neoplasie, malattie del collagene, mieloma multiplo, nefrosi, artrosi, epatopatia).

Fegato produce: PCR, proteine della coagulazione, inibitori delle proteasi, proteine leganti metalli, proteine della fase acuta negative, proteine della fase acuta maggiori, altre proteine...

- 4) Attivazione di lipasi = catabolismo proteico e lipidico → cachessia.
5) Ipotensione = shock (in fase acuta).

2.o.II FLOGOSI CRONICA

PERSISTENZA DI ANGIOFLOGOSI/FLOGOSI PURULENTA

Es:

- Osteomielite = infezione del midollo osseo (per frattura esposta che si infetta): nel tessuto spugnoso, in un lago di plasma, si annidano batteri → condizioni locali favoriscono flogosi (anche gli antibiotici hanno difficoltà a sradicarli).
- Ascesso
- Fistola = comunicazione neoformata tra un organo cavo e l'esterno (o un'altra cavità) che tende ad espandersi ai tessuti vicini; può essere rappresentato da un diverticolo intestinale (dove si può fermare del materiale fecale e causare occlusione) o da apicite (granuloma dentario a livello della radice che può fistolare e uscire attraverso l'arcata esterna).
- Favo

Le cause possono essere:

- ritardato svuotamento dell'ascesso (→ ispessimento della membrana piogenica)
- presenza di materiale estraneo (o necrotico) che permette una parziale segregazione batterica (legno, stoffa, suture, osso)
- difetti della funzionalità leucocitaria:
 - ↳ diabete
 - ↳ deficit C3
 - ↳ malattia granulomatosa cronica (deficit NADPH ossidasi)
 - ↳ deficit Ig
 - ↳ chemioterapia

2.o.II.1 FLOGOSI CRONICA ASPECIFICA

Coesistenza/evoluzione di angioflogosi (PMN) e flogosi granulomatosa (infiltrati monocitari).

Presenta: fibrina, edema, PMN, tessuto di granulazione, macrofagi, linfociti, plasmacellule.

Es:

- Ulcera peptica cronica = ulcera (soluzione di continuità con scarsa tendenza alla guarigione) dello stomaco dovuta all'acidità gastrica

- Ulcera venosa cronica (sindrome postflebitica) = paziente, dopo tromboflebite degli arti inferiori, ha alterazioni della parete venosa e delle valvole → viene meno il condizionamento → ↑ peso della colonna di sangue → se non ci sono più valvole, i muscoli nel contrarsi spingono il sangue → alterazione della rete venosa superficiale → stasi venosa con cataboliti → ulcera → tende ad infettarsi → reazione infiammatoria.
- Ulcere gengivali da protesi dentarie
- Apiciti
- Pielonefrite cronica = infezione del rene nella sua parte calico-pielica ascendente (ci possono essere emboli settici o calcoli).
- Cirrosi alcolica
- Pancreatite cronica = ostruzione passaggio secrezioni pancreatiche → autodigestione → insufficienza pancreatica.

2.o.II.2 FLOGOSI CRONICA PROPRIAMENTE DETTA

1) DIFFUSA (interstiziale)

- Epatite cronica attiva = alla base c'è un'infezione virale (HBV, HCV)
- Tiroidite di Hashimoto = malattia autoimmune in cui le CTL distruggono i tireociti (infiltrato linfomonocitario)
- Diabete giovanile insulino-dipendente
- Polmonite interstiziale

2) CIRCOSCRITTA = **FLOGOSI GRANULOMATOSA**

Granuloma = focolaio di flogosi cronica formato da:

- zona centrale di necrosi caseosa
- macrofagi attivati in *cell epitelioidi* (con funzione prevalentemente secretoria) → *cell giganti* (cell polinucleate date da: corpo estraneo → nuclei disordinati; ipersensibilità → cell di Langhans, con nuclei a "ferro di cavallo" in periferia)
- linfociti
- membrana piogenica

I protagonisti della flogosi granulomatosa sono i macrofagi che si accumulano nel sito d'infezione per:

- reclutamento
- proliferazione locale
- immobilizzazione

I primi stimoli che attivano i macrofagi sono:

- INF γ (prodotto dai Th)
- LPS
- TNF
- GM-CSF

I secondi stimoli che determinano una risposta più pronta ed efficace sono:

- fattori del complemento
- materiali fagocitabili
- prodotti batterici

L'attivazione dei macrofagi determina:

- attività microbica
- attività citocida
- produzione fattore del complemento, proteasi
- produzione O_2^- , H_2O_2 , NO (ROS)
- espressione recettori per opsonine
- produzione TNF, IL-1, PG, GM-CSF, TPA (antigene polipeptidico tissutale)
- ↑ dimensioni
- ↑ metabolismo

Esistono 2 tipi di **granulomi**:

1. **Immunologici** = reazione immunitaria con linfociti T, ad alto "turn over"; si dividono in:

- Granulomi ad alta resistenza (↑ SI)

Caratteristiche:

- pochi microrganismi
- molti linfociti
- molte cell epitelioidi (macrofagi)
- notevole fibrosi (circoscritta alla reazione)
- *TBC micronodulare* (noduli singoli, piccoli granulomi) → è localizzata/circoscritta ed è caratterizzata da adenopatia ilare e linfadenite ilare ("tubercolosa o complesso primario")
- *sifilide gommosa* (tubercoloide) con micronoduli
- *lebbra tubercoloide*
- *sarcoidosi* → non si conosce l'agente lesivo: potrebbe essere una forma ad altissima resistenza della TBC, perché con PCR-amplificazione si è trovato RNA del bacillo di Koch; però chi ha la sarcoidosi, non ha la TBC

- Granulomi a bassa resistenza (↓ SI)

Caratteristiche:

- molti microrganismi
- pochi linfociti
- poche cell epitelioidi
- scarsa fibrosi

Cause:

- malnutrizione
- HIV (o altre infezioni che diminuiscono i linfociti)
- citostatici (trapianti, terapia cortisonica, tumori)
- *TBC miliarica* (= granuli miglio)
- *lebbra lepromatosa* → infiltra cute e bervi (è una forma terminale)
- Granulomi a resistenza intermedia
 - *TBC nodulare* → associata a linfadenopatia, fibrosi, sierosite (pleurite), fistole cutanee → escavazione (caverna) del tubercolo: necrosi caseosa del centro del tubercolo si riversa nel bronco eroso

- *sifilide cerebrale* (o *neurosifilide*) → vengono interessate anche le pareti delle arterie

2. **Non immunologici** = reazione da corpo estraneo, a basso "turn over"; si dividono in:

- Granulomi non tossici → sono formati solo da macrofagi, non da fibroblasti (antracosi); sono dovuti a: carbone, plastica, ferro
- Granulomi tossici → sono formati da fibroblasti (→ fibrosi) e sono dovuti a: talco, asbesto, silice

Vari granulomi:

- TBC
- Sarcoidosi
- Lebbra
- Granuloma reumatico
- Nodulo reumatoide
- Linfogramuloma venereo
- Granuloma melitense
- Morva
- Protozoi
- Rinoscleroma
- Malattia cronica granulomatosa
- Febbre Q (queer = strana) = dovuta alla *Coxiella Burneti* (bacillo gram-) che causa la polmonite interstiziale con granuli ad anello
- MALATTIA DI WHIPPLE = raro disordine multiorgano che colpisce soprattutto intestino (diarrea), articolazioni (artropatie), SNC (disturbi psichiatrici); è dovuta all'Actinomicete (*Tropheryma Whippelli* → Gram+ che prolifera all'interno dei macrofagi) ed è favorita da una disfunzione dei macrofagi (↓ SI). Diagnosi: batteri PAS+ e PCR.

TBC PRIMARIA

- › Prime ore → insediamento bacilli e fugace arrivo di PMN (non nel granuloma, sennò sarebbe un'angioflogosi).
- › Dopo 24h → si accumulano i macrofagi che hanno fagocitato il bacillo di Koch (→ *micronoduli tubercolari*) e diffusione dell'infezione ai vasi linfatici (*linfangite*) e ai linfonodi prossimali (*linfadenite*: scrofolo a livello cervicale); se infezione a livello cutaneo → ulcera dura che non guarisce (tendente a fistolizzarsi).
- › Dopo vari gg → si forma la TBC nodulare o la polmonite acuta tubercolare (+ pleurite tubercolare) o meningite tubercolare.

Evoluzione del tubercolo:

- ث Confluenza di tanti tubercoli circondati da materiale fibroso che può portare alla calcificazione (linfonodi calcifici = TBC pregressa = guarigione o isolamento dell'infezione)
- ث Colliquazione (fluidificazione): fistola bronchiale → caverna (la necrosi caseosa può essere sostituita da materiale cicatriziale e poi da calcificazione) = è mediata da INF γ e TNF perché attivano i macrofagi a rilasciare granuli enzimatici → autodigestione
- ث Diffusione

- intrapolmonare (via bronchiale)
- sistemica (via linfatica e poi via ematica) → TBC miliare
- ambiente esterno (TBC aperta → contagio)

REAZIONE DI MANTOUX (o test della tubercolina): inoculazione intraderma di PPD (*protein purified derivative*) → dopo 48-72h vedo se si forma l'eritema con pomfo indurito (= avvenuto precedente contatto con il bacillo).

FENOMENO DI KOCH = reinocolo sottocute in cavia dopo 4-6-12 settimane → necrosi emorragica nel punto di inoculo (mediata da INF γ e TNF) + reazione sistemica (che dura 2-3 settimane).

SIFILIDE

- › Ingresso = moltiplicazione del *Treponema pallidum pallidum* nel sito di ingresso (mucose genitali) e diffusione per via linfatica ed ematica
- › Dopo 3 settimane = SIFILOMA PRIMARIO: lesione dura, localizzata nel punto d'infezione, che può ulcerare. Dopo 3-6 settimane avviene la guarigione spontanea ma apparente del sifiloma.
- › Dopo 6 settimane (dalla comparsa del sifiloma) = SIFILIDE SECONDARIA: si ha la diffusione dell'infezione alla cute (palmo delle mani e pianta dei piedi) → papule, roseole. Poi l'infezione diventa latente.
- › Dopo anni = SIFILIDE TERZIARIA (caratterizzata dalle "gomme" = lesione granulomatosa che vanno incontro a necrosi colliquativa, a livello di ossa, cute e fegato):
 - sifilide cardiovascolare: aortite luetica
 - neurosifilide o neurolyue: granulomi encefalici

Il tipo di flogosi dipende da:

- agente patogeno
- condizioni dell'ospite

2.o.III DEFICIT LEUCOCITARI (deficit di difesa dell'ospite)

1) NUMERO

- Terapia cortisonica, chemioterapia (per trapianti, tumori, malattie autoimmuni)
- HIV, post-morbillo, malattie virali
- Malnutrizione e malassorbimento
- Radiazioni (depressione generalizzata perché sangue trasporta tutti i GB)

2) MIGRAZIONE

- Diabete (pazienti sono più suscettibili alle infezioni perché c'è angiopatia → arrivano - GB)
- LAD-1 (manca CD11b-CD18)
- Chediak-Higashi (problemi ai microtubuli → no rilascio vescicole con i granuli enzimatici)

3) FAGOCITOSI

- Anemie emolitiche gravi: GR, distrutti, rilasciano tante particelle → fagociti sono

super-impegnati → ridotta capacità di difesa contro infezioni

4) OPSONIZZAZIONE

- a. Agglutinazione (no IgG e IgE che opsonizzano materiale estraneo)

5) SISTEMI MICROBICIDI

- a. Deficienza di G6PDH → favismo
- b. Deficienza di NADPH ossidasi → malattia granulomatosa cronica
- c. Deficienza di mieloperossidasi

DEFICIT DELL'ATTIVITA' MICROBICIDA DEL SIERO

- mancanza di C5-C8 → infezione da Neisserie

2.p PROCESSO RIPARATIVO

RIPARAZIONE:

1. flogosi che rimuove il tessuto morto o danneggiato
2. proliferazione e migrazione delle cellule parenchimali e connettivali
3. neoangiogenesi e formazione del tessuto di granulazione
4. deposito di collagene e sintesi dell'ECM
5. rimodellamento tissutale
6. contrazione della lesione
7. acquisizione della resistenza della ferita

RIGENERAZIONE = ricostruzione della parte dell'organismo andata perduta, in modo che la parte neoformata abbia le stesse caratteristiche anatomiche e funzionali di quella eliminata (viene inibita da tessuto fibroso)

GUARIGIONE

RIPARAZIONE = sostituzione di una parte andata perduta con un tessuto diverso, rappresentato di solito da connettivo (cicatizzazione)

N.B. olio d'oliva è cicatrizzante sulle ferite superficiali!!

2.p.I.1 CLASSIFICAZIONE DI BIZOLDERO

- tessuti labili = proliferazione continua (cellule intestinali e cutanee)
- tessuti stabili = proliferazione avviene quando c'è perdita di tessuto (fegato e rene)
- tessuti perenni = no proliferazione (tessuto nervoso e miocardio)

2.p.II TESSUTO DI GRANULAZIONE

È formato da macrofagi, neoangiogenesi, fibroblasti.

- 1) PROLIFERAZIONE DI FIBROBLASTI → producono collagene
 - Fibrociti = cell già specializzate (nei tendini)
 - *Fibroblasti attivi* = formano il tessuto di granulazione
 - Miofibroblasti = formano la placca aterosclerotica

La proliferazione dei fibroblasti è stimolata dalle citochine:

- PDGF (delle piastrine)
- IL-1 (dei macrofagi)
- FGF (dei macrofagi)
- TGF β

Mentre viene inibita da:

- PGE
- collagenasi
- PA

CHELOIDI = cicatrici ipertrofiche (iperproduzione di materiale cicatriziale) → terapia: infiltrazione di cortisone che inibisce i macrofagi.

2) ANGIOGENESI: stimolata da VEGF (*vascular endothelial growth factor*)

3) RIGENERAZIONE NERVOSA: è guidata dalle cell di Schwann e dalla laminina, mentre è stimolata dai NGFs (*nerve growth factor*), a loro volta stimolati da IL-1

NI-35/250, prodotti dagli oligodendrociti, sono inibitori della rigenerazione nervosa.

2.p.II.1 ANGIOGENESI

Processo fisiologico che determina la formazione di nuovi vasi, in risposta a stimoli ipossici e ipoglicemici.

Può derivare dai precursori delle cell endoteliali, oppure dai vasi preesistenti.

È costituita da 2 eventi:

- Migrazione
- Proliferazione

FATTORI ANGIOGENETICI

1. VEGF (fattore sia mi migrazione che di proliferazione)
2. angiopoietina (Ang1 e Ang2)
3. FGF
4. TGF β
5. PDGF

FATTORI CHE BLOCCANO L'ANGIOGENESI

1. angiostatina (prodotto di degradazione del plasminogeno)
2. endostatina e tumstatina (prodotti di degradazione del collagene)
mandano in apoptosi le cell endoteliali.

Cell ipossica produce **HIF-1** (*hypoxia induced factor-1*) → Stimola produzione di VEGF
→ Trova recettore sulla cell endoteliale bersaglio →→→ angiogenesi

I macrofagi, grazie alla PR39, vengono utilizzati nella terapia per permettere l'angiogenesi dei tessuti danneggiati.

TALIDOMIDE = farmaco responsabile della focomelia: determinava un blocco dell'angiogenesi nel feto → iposviluppo degli arti (veniva inibita anche la produzione di IL-

6, che è un fattore angiogenetico).

2.p.III RIGENERAZIONE PARENCHIMALE

È determinata dall'EGF (*epidermal growth factor*), prodotto dai cheratinociti, macrofagi e da altre cell infiammatorie.

La rigenerazione parenchimale è caratterizzata dall'*inibizione da contatto* = quando la popolazione cellulare raggiunge il completamento della rigenerazione, questa si blocca.

Es. se il fegato viene lesionato: la rigenerazione del tessuto si blocca quando viene raggiunta la dimensione iniziale (questo perché vengono rilasciati i CALONI = inibitori della proliferazione).

Es. il tumore, quando è ancora in massa, non metastatizza; se viene asportato, avviene l'attivazione dei focolai metastatici → rilascio di caloni → impedita proliferazione del tessuto metastatico.

2.p.IV CICATRIZZAZIONE

Dipende da:

- distretto (viso, essendo più vascolarizzato, cicatrizza prima rispetto alla pianta del piede)
- contatto dei margini della lesione (se c'è movimento è più difficile)
- persistenza della noxa o corpi estranei
- apporto ematico
- vit.C e cortisone (favoriscono)

2.p.V GUARIGIONE DELLE FERITE

Avviene per:

1. I INTENZIONE = riguarda un'incisione chirurgica pulita, non infetta e con i margini giustapposti (coagulo → neutrofili → tessuto di granulazione → neoangiogenesi).
2. II INTENZIONE = riguarda una ferita infetta, con margini lontani e "sfrangiati", caratterizzata da una cospicua perdita di cellule e tessuti; la guarigione è più lenta e si forma una cicatrice più brutta perché c'è contrazione della ferita.
3. III INTENZIONE (meglio I intenzione differita) = interviene il chirurgo che pulisce l'infezione, resecta il tessuto necrotico e giustappone i margini con qualche punto di sutura (→ plastica) → cicatrice avviene di I intenzione!!!

2.q TUMORI

	BENIGNI	MALIGNI
Differenziazione	Differenziati (molto simili al tessuto d'origine)	Anaplasia (no differenziazione; certe zone si certe zone no) e pleomorfismo (nucleo e cell con molte forme atipiche)

Crescita	Espansiva, progressiva e lenta (marginetti netti e capsula)	Infiltrativa, accompagnata da angiogenesi (→ necrosi, emorragia)
Metastasi	No	Si (+ recidive locali + cachessia)

MALATTIA NEOPLASTICA = dovuta a una alterazione della crescita cellulare → crescita progressiva, atipica, autonoma, afinalistica e incontrollata.

Nel tumore benigno la crescita tende ad avvenire sulla base di uno *stroma centrale* che mano a mano si espande verso la periferia: le parti esterne sono molto meno irrorate → disfacimento → sostituzione con materiale cicatriziale connettivale → formazione della *capsula* (tumore = massa limitata, palpabile e mobile). Per questo i tumori benigni possono dare "disturbi da compressione".

NOMENCLATURA

1. tumore degli epitelii
2. tumore del connettivo
3. tumore dei muscoli
4. tumore del SN
5. tumore misto

suffisso -oma in genere è per i benigni.

Carcinomi sono maligni.

2.q.1 TUMORI DEGLI EPITELII

Epitelio di rivestimento Cute →→→ **verruche**(benigni) →→→ **carcinomi**(maligni)

Mucose →→ →**polipi**(benigni) o →→→→ papillomi

Il polipo è un'estroflexione che può essere semplice, adenomatosa (di aspetto ghiandolare), angiomatosa (con vasi all'interno) o cistica. Il papilloma è un'arborescenza.

Per la cute, distinguiamo:

- **carcinoma spinocellulare**(meglio carcinoma squamoso invasivo) = molto aggressivo che può metastatizzare (→ perle cornee); epitelio bronchiale → metaplasma piatta → adenocarcinoma spinocellulare (estremamente maligno)
- **carcinoma basocellulare o basalioma o a cellule squamose** = poco aggressivo, a bassa malignità, tende a recidivare ma non da metastasi

Tessuto ghiandolare →→ **adenoma**(benigno) (cistico o cistopapillifero, con estroflexioni della mucosa) →→ **adenocarcinoma**(maligno)

Epitelio urinario di transizione →→→ **papillomi vescicali** (neoplasie tendenzialmente maligne) e **condilomi** (polipi o papillomi di origine virale)

Mesotelio →→→ **mesotelioma fibroso** (quasi nn esiste), benigno →→→ **mesotelioma**

pleurico (altamente maligno)

Epitelio germinativo dei tubuli seminiferi →→→ **seminoma** e **carcinoma embrionario**
(tumori maligni)

Epitelio placentare →→→

- **mole idatiforme** (rigonfiamento cistico dei villi coriali, accompagnato da proliferazione trofoblastica di grado variabile)
- **coriocarcinoma** (neoplasia maligna epiteliale delle cell trofoblastiche derivate da precedenti gravidanze → molto invasiva e metastasi diffuse)

N.B. trofoblasto = strato di cell appiattite della blastocisti che da origina agli annessi embrionari.

2.q.II TUMORI DEI CONNETTIVI

BENIGNI MALIGNI

Fibroblasti →→→ **fibroma** →→→ **fibrosarcoma**

Cuore →→→→ **mixoma** →→→ **mixosarcoma** (90% = mixoma striali)

Adipociti →→→→ **lipoma** →→→ **liposarcoma**

Condrociti →→→ **condroma** →→→ **condrosarcoma**

Osteoblasti →→→ **osteoma** →→→ **osteosarcoma**

2.q.III Tumori di origine endoteliale:

BENIGNI MALIGNI

Meningi →→→→ **meningioma** →→→ **meningioma maligno**

Endotelio →→→ **emangioma** →→→→ **emangiosarcoma** o **angiosarcoma**

Linfatici →→→→ **linfangioma** →→→ **linfangiosarcoma**

2.q.IV Tumori delle cellule ematiche:

Eritroblasti →→→ **eritroleucemia** (malattia di Vaquez)

Mieloblasti →→→ **leucemia mieloblastica** →→→ **mieloma** o **plasmocitoma** (tumore delle o **leucemia mieloide** plasmacellule → iperproduzione di Ig)

Monoblasti →→→ **leucemia monoblastica** (rara)

Linfociti →→→ **leucemia linfoide** →→→ **linfomi**

Linfomi = tumori solidi

Leucemie = cellule maligne circolanti

2.q.V TUMORI DEL MUSCOLO

BENIGNO MALIGNO

M. striato →→→ **rabdomioma** →→→ **rabdosarcoma**

M. liscio →→→ **leiomioma** →→→ **leiomiosarcoma**

2.q.VI TUMORI DEL SN

BENIGNI MALIGNI

Astrociti →→→ **astrocitoma** →→→ **glioma o glioblastomi**

Oligodendrociti →→ **oligodendroglioma**

Cell endodimali → **ependimoma** →→ **ependimoma maligno**

Cell di Schwann →→→ **schwannoma** →→→ **schwannoma maligno**

Cell gangliari →→→→ **ganglioneuroma** →→ **ganglioblastoma**

Melanociti →→→→→ nevo →→→→→ **melanoma o nevo maligno**

Epatociti →→→→→→→→→→→→→→→ **epatoma o carcinoma epatocellulare**

Tessuto enterocromaffine →→→→→→ **carcinoide** (polmone, appendice, intestino)
(tessuto neuroendocrino che produce serotonina)

Tessuto midollare del surrene →→ **feocromocitoma** (benigno)

2.q.VII Continua

TUMORI MISTI (costituiti da cell provenienti da due o più tessuti)

Tumori misti delle ghiandole salivari (maligni) + tumore di Wilms (frequente tumore renale primitivo dell'infanzia) →→ sono tumori di origine embrionale che derivano da diversi tipi cellulari di un unico foglietto embrionale.

Teratoma (tumore benigno, che deriva dai tre foglietti e che rappresenta degli inclusi embrionali, per lo più in corrispondenza delle gonadi: contiene sia tessuto epiteliale, capelli

e denti, sia connettivo) →→ **teratocarcinoma** (maligno)

Teratoma cistico (tumore cistico benigno, rivestito da cute ricoperta da peli, gh. sebacee e strutture dentarie; deriva da un unico foglietto embrionale: ectoderma)

Amartoma (massa benigna disorganizzata di tessuti che appartengono allo stesso organo: tess. polmonare, cartilagine, angioma)

Coristoma (tessuto benigno in sede ectopica: es. tessuto surrenale nella sottocapsula renale)

Desmoplasia (aumento del tessuto connettivale in presenza di un tessuto epiteliale) → es. **scirri** = tumore molto duro: forte proliferazione connettivale in presenza di un adenocarcinoma della mammella

2.q.VIII CRITERI CLASSIFICATIVI DEI TUMURI

- A) COMPORTAMENTALE (benigno/maligno)
- B) ISTOGENETICO (carcinoma = epitelio, sarcoma = connettivo...)
- C) ANATOMOTOPOGRAFICO (meningioma, carcinoma del polmone...)

2.q.IX SISTEMI DI STADIAZIONE

Secondo l'U.I.C.C. (*union international centre of cancer*):

T → tumore primitivo (massa neoplastica)

- T0 = incapacità a riconoscere il tumore primitivo
- Tx = mancanza di requisiti minimi per il riconoscimento
- Tis = carcinoma in situ (non ha attraversato la MB)
- T1-4 = estensione massa

N → interessamento linfonodale

- N0 = no interessamento linfonodale
- N1-3 = interessamento progressivo dei linfonodi regionali
- N4 = interessamento linfonodi più distanti
- Nx = mancanza di requisiti minimi

M → metastasi

- M0 = no metastasi
- M1 = si metastasi

G → "grading", grado di differenziazione

- G1 = ben differenziato
- G2 = ↑ anaplasia (↓ differenziazione)
- G3 = non definibile

2.q.X CARATTERISTICHE CLINICHE

	BENIGNI	MALIGNI
COMPRESSIONE	Possibile	Si + infiltrazione (stasi alle gambe, determinata da compressione linfatica, causa massa tumorale inguinale)
OSTRUZIONI	Raro (solo nel mixoma del cuore che prolifera dentro le camere cardiache)	Si (es. nell'intestino può esserci un tumore a manicotto che determina progressiva ostruzione del lume; questo vale anche per le forme ulcerate)
ULCERAZIONE (es. colon)	No	Si
EMORRAGIE (es. intestino, vescica)	Possibile	Si
ENDOCRINOPATIE (+ sindromi paraneoplastiche)	Si	Si
TROMBOSI VENOSA	No	Sempre
METASTASI	No	Si
CACHESSIA	No	Si

CACHESSIA = forma di deperimento progressivo, caratterizzata da progressiva perdita di tessuto adiposo con ↓ di peso, accompagnata da profonda astenia (↓ tessuto muscolare), anoressia, anemia.

È determinata dalle citochine:

- TNF (prodotto dai macrofagi e dalle cell tumorali)
 - attiva le lipasi → ↓ tessuto adiposo
 - attiva leptina e insulina → CRH (neuropeptidi anoressigenico) che agisce sul recettore della melanocortina → attivando noradrenalina, dopamina e serotonina → anoressia
- PIF (fattore inducente la proteolisi) → ↑ catabolismo del tessuto muscolare e adiposo)
- IL-1
- INF γ

2.q.XI TUMORI MALIGNI

A) Crescita per infiltrazione del tessuto circostante

B) Metastasi; diffusione per via:

- Linfatica = ci può essere un salto di un linfonodo ("metastasi a salto"); quando si ha un tumore maligno una micrometastasi è sempre presente nel *linfonodo satellite* (è il primo linfonodo regionale che riceve il flusso linfatico dal tumore primitivo) → il tumore può proliferare nel linfonodo, ma anche attraversarne la capsula e infiltrare i tessuti circostanti
- Ematica = tipica dei sarcomi (sono altamente vascolarizzati); le vene sono più penetrabili perché hanno parete più sottile, quindi metastasi colpisce fegato (attraverso vena porta) e polmoni (attraverso vene cave)
- Transcelomatica (per caduta) = es. **tumore di Krukenberg**: cellule

neoplastiche dello stomaco “cadono” nella cavità peritoneale e metastatizzano nelle ovaie

2.q.XI.1 MECCANISMI PER LA METASTATIZZAZIONE

1. perdita dell'ancoraggio al tessuto d'origine (perdita delle caderine)
2. attraversamento della MB
3. adesione alla matrice (grazie al legame fibronectina/recettore, laminina/recettore)
4. degradazione della matrice (grazie a collagenasi, elastasi, metalloproteinasi)
5. attraversamento MB ed endotelio del vaso
6. migrazione per via ematica → embolo
7. adesione alla MB (grazie alla presenza dell'*ezrina*, soprattutto nei sarcomi, e ai legami chemochine/recettori)
8. fuoriuscita dal vaso
9. deposito metastatico
10. angiogenesi (grazie al VEGF = fattore di migrazione e proliferazione dell'endotelio vascolare)
11. crescita (grazie agli ormoni e al CSF = fattore stimolante le colonie)

TEORIA SEED-SOIL (seme-terreno) = le cellule metastatiche, per proliferare, devono trovare le condizioni necessarie (es. fattori di crescita...).

Ci sono alcuni organi che più frequentemente di altri sono sede di metastasi:

- a. *polmone* → viene attraversato da tutta la circolazione dell'organismo
- b. *fegato* → è organo satellite per tumori intestinali (attraverso via ematica e linfatica)
- c. *osso* → presenta una circolazione “lacunare” che favorisce una stasi relativa → favorisce l'impianto di cell metastatiche
- d. *cervello* → circolazione lacunare
- e. *surrene* → è ambiente favorevole alla metastatizzazione

questo perché sono “organi filtro”.

2.q.XI.2 LE 7 ALTERAZIONI FONDAMENTALI PER LA TRASFORMAZIONE MALIGNA

- 1) autosufficienza dei segnali di crescita (no stimoli esterni, c'è attivazione oncogeni)
- 2) insensibilità ai segnali di inibizione della crescita (TGFβ, p21, p27)
- 3) evasione dell'apoptosi (inattivazione p53)
- 4) deficit nella riparazione del DNA
- 5) potenziale replicativo illimitato (attivazione telomerasi)
- 6) angiogenesi protratta (VEGF)
- 7) capacità di evasione e di formare metastasi

2.q.XII SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Sono dei quadri sintomatologici di pazienti neoplastici che non si sanno spiegare. Possono:

- permettere di fare diagnosi precoce di una neoplasia occulta
- rappresentare un significativo problema clinico e portare a morte
- confondere la strategia terapeutica perché possono simulare metastasi

2.q.XIII SINDROME ORMONALE ECTOPICA

Produzione di ormoni da parte delle cell tumorali che non sono di origine endocrina:

1. **sindrome di Cushing** = si può associare al cancro a *piccole cellule del polmone* → produce ACTH e melanocortina → nel siero si trova il POMC (*pro-opiomelancortina* = precursore che non sarebbe presente se l'eccesso di corticotropina fosse prodotta dall'ipofisi) → ↑ P arteriosa ≈ ipersurrenalismo.
2. **ipercalcemia** = non dovuta ad iperparatiroidismo; il sintomo principale è l'astenia; è associata a:

- *cancro della mammella*
- *cancro del polmone*
- cancro del rene
- cancro dell'ovaio

Producono PTH e PTHRP (parathyroid hormone related protein)

Oppure è associata a:

- ▶ *mieloma* (neoplasia ossea primitiva)
- ▶ *leucemie* (neoplasia ossea primitiva)
- ▶ *metastasi ossee* (neoplasia ossea secondaria)

determinano osteolisi che libera Ca⁺⁺

3. **neuriti e neuromiopatie** = sono associate al *cancro del polmone e della mammella* → danno le parestesie (alterazione della sensibilità) → in alcuni casi sono stati individuati Ab, probabilmente prodotti contro cell tumorali, che cross-reagiscono con cell neurali.
4. **tromboflebiti migranti** (sindrome di Trousseau → trombosi compare in un distretto per poi regredire e ripresentarsi in un altro settore) = sono associate a *cancro del pancreas* e *cancro broncogeno*; sono dovute a dei prodotti tumorali (mucine) che attivano la coagulazione (stato di ipercoagulabilità).
5. **acanthosis nigricans** = ispessimento cutaneo (ipercheratosi verrucosa) dovuta alla secrezione di EGF; è associata a:
 - *cancro dello stomaco*
 - cancro del polmone
 - cancro dell'utero
6. **osteoartrite ipertrofica** = si riscontra nel 1-10% dei pazienti con *cancro al polmone* ed è caratterizzata da:
 - Iperostosi distale (neoformazioni ossee) delle ossa lunghe, del metatarso, tarso, e delle falangi
 - Artrite delle articolazioni adiacenti
 - Ippocratismo digitale (dita a bacchetta di tamburo) → riscontrabile anche in pneumopatie diffuse, cardiopatie cianogene e congenite, patologie del fegato e colite ulcerosa.
7. **CID** = è associata al *cancro della prostata* e alla *leucemia promielocitica acuta*.

2.q.XIV RICERCA DEI MARKERS TUMORALI

Sono indicatori biochimici della presenza di una neoplasia che si possono rilevare nel plasma o in altri liquidi corporei.

Vengono utilizzati per:

- confermare la diagnosi
- valutare la risposta terapeutica e ricaduta in follow-up
- per la medicina legale

A. Antigeni Oncofetali

- **CEA** = *antigene carcinoembrionario* → normalmente prodotto nel tessuto embrionario di intestino, pancreas e fegato; aumenta in:
 - cancro de colon (60-90%)
 - cancro del polmone
 - cancro del fegato
 - cancro dello stomaco (25-50%)
 - cancro al pancreas (50-80%)
 - cancro della mammella (25-50%)
 - cancro al cuore
 - cirrosi epatica
 - morbo di Crohn
 - epatite
 - colite ulcerosa
- **AFP** = *alfa feto proteina* → normalmente prodotta dal sacco vitellino, fegato fetale e tratto gastrointestinale; aumenta in:
 - cancro del fegato
 - cancro del testicolo
 - cancro del colon
 - cancro del polmone
 - cancro del pancreas
 - cirrosi epatica
 - sofferenza fetale in gravidanza
 - epatite

B. ANTIGENI TUMORE SPECIFICI

- **PSA** = *antigene prostatico specifico* → aumenta nel tumore della prostata
- **PSMA** = *antigene di membrana prostatico-specifico*
- **Ig monoclonale** tipica del mieloma multiplo (plasmocitoma) e nelle γ -patie

C. ORMONI SPECIFICI

- **Calcitonina** = nel cancro della tiroide
- **Serotonina e bradichinina** = nella sindrome da carcinoide (neoplasie epiteliali con basso grado di malignità) bronchiale, appendicolare e gastrico, e nel feocromocitoma
- **Gonado-tropina corionica umana** = nel cancro del testicolo (no cell germinali)

D. MUCINE (glicoproteine ad alto PM)

- **CA 125** = nel cancro dell'ovaio
- **CA 19-9** = nel cancro del colon e pancreas

- **CA 15-3** = nel cancro della mammella

E. NUOVI

- **APC** mutata (*adenomatous polypolis coli*)
- **p53** mutata = aumenta in:
 - feci → cancro al pancreas
 - siero → cancro al pancreas e polmone
 - espettorato → cancro del polmone
 - urine → cancro della vescica

2.q.XIV.1 TUMORI PIU' FREQUENTI

- Cancro al polmone 30% ♀ ♂
- Cancro al colon 10% ♀ ♂
- Cancro alla prostata 10% ♂
- Cancro al seno 15% ♀
- Cancro all'utero 3% ♀
- Leucemie 10% ♀ ♂

2.q.XV **CANCEROGENESI**

Nella trasformazione neoplastica, una cell passa attraverso 3 stadi:

- 1) **INIZIAZIONE** = corrisponde a una prima mutazione del DNA che può essere ereditata o acquisita (la mutazione riguarda un solo tipo di cell → monoclonalità)
- 2) **PROMOZIONE** = consiste in una serie di cambiamenti che la cell subisce in funzione della moltiplicazione → creazione di altri geni alterati: una cell cancerosa presenta un minimo di 4 mutazioni:

- * 2 mutazioni sugli **ONCOGENI** (dominanti)
- * 2 mutazioni sugli **ANTIONCOGENI** o **ONCOSOPPRESSORI** (recessivi)

DOMINANZA NEGATIVA o **APLO INSUFFICIENZA** = avviene quando un gene oncosoppressore (recessivo) perde la sua attività a causa della perdita o inattivazione di un solo allele: es. p53 LOH (*perdita dell'eterozigosità* = la comparsa di un 2° allele alterato quando ne ho già uno mutato) → p53 non funziona anche se è alterato un solo gene; questo perché il prodotto del gene alterato compete con la produzione del gene normale → ne risulta una non funzionalità.

- 5) **PROGRESSIONE** = consiste nell'accumulo di altre mutazioni che portano a policlonalità (a questa teoria si oppone la tesi delle cell staminali che portano con sé caratteri embrionali ed in seguito a mutazioni possono originare cambiamenti tipici delle neoplasie maligne) e che permettono l'acquisizione dei caratteri della neoplasia:
 - * infiltrazione tessuti circostanti
 - * metastasi
 - * neoangiogenesi
 - * atipie delle cell e dei tessuti
 - * evasione della risposta immunitaria

Esistono 4 classi di "geni regolatori" che sono i principali target di danni genetici:

- a. **PROTO-ONCOGENI** = promuovono la crescita; sono dominanti (però anche se c'è

allele mutato, no c'è trasformazione della cell)

- b. **GENI ONCOSOPPRESSORI** (o **ANTIONCOGENI**) = inibiscono la crescita ; sono recessivi
- c. **GENI REGOLATORI** dell'apoptosi = sono sia dominanti che recessivi
- d. GENI coinvolti nella riparazione del DNA = sono recessivi

Se manca la capacità di riparare il danno al DNA, avremo accumulo di mutazioni:

- attivazione oncogeni (che favoriscono la replicazione)
- mutazione degli oncosoppressori
- alterazione di geni che inibiscono l'apoptosi

→→ ↑ proliferazione cellulare ed espansione clonale

Gli oncosoppressori si dividono in 2 tipi di geni:

- 1) **GENI CARE-TAKER** (BRCA 1 e 2) = servono per riparare il DNA: se sono mutati, si ha deficit nella riparazione del DNA → *instabilità genomica*.
- 2) **GENI GATE-KEEPER** (RB, APC, NF-1, p53) = sono controllori della situazione: possono bloccare la divisione cell (l'ingresso della cell nel ciclo cellulare) per evitare danni nel ciclo cellulare.

EFFETTI CELLULARI DELLE MUTAZIONI

- A) Evasione dell'apoptosi (vedi oncosoppressori)
- B) Potenziale replicativo illimitato (riaccensione delle telomerasi)
- C) Autonomia da fattori di crescita esterni: es. p21 RAS è una Gprotein che perde la sua attività GTPasica → rimane sempre attiva → stimola continuamente la cell → tumore
- D) Autonomia da regolazione esterna (TGFβ, CAMs)

È molto più facile che i tumori partano da cellule staminali:

- da cell staminale embrionale → carcinomi embrionali
- da cell all'inizio della differenziazione → tumori poco differenziati (anaplasia = maligni)
- da cell a metà della differenziazione → tumori ben differenziati
- da cell completamente differenziata → tumori benigni

L'infiammazione cronica (che è stimolo per la proliferazione) richiama cell staminali o totipotenti che hanno una probabilità maggiore di diventare tumorali (perché proliferano e sono più sensibili ai mutageni).

Esperimento:

- sono stati irradiati dei topi per eliminare il tessuto emopoietico
- questi topi hanno poi ricevuto il midollo osseo di topi non irradiati
- trapianto con successo → il midollo si è riformato
- però nei topi è stato provocato il cancro allo stomaco (con *helicobacter pylori*)
- le cell del tumore erano del topo che aveva fornito il midollo!!

2.q.XVI EREDITARIETA' NEOPLASTICA

PENETRANZA

è la possibilità di un gene mutato di manifestarsi (*che probabilità ho di manifestare la malattia se ho il gene mutato?*) e si basa sul fatto che i nostri caratteri dipendono dall'equilibrio di molti geni.

Può essere incompleta: si può possedere il gene mutato, ma non manifestare la malattia (fenotipo normale).

ESPRESSIVITA'

indica la gravità della malattia (a parità di geni mutati, individui diversi possono manifestare la malattia con gravità diversa).

Può essere variabile: malattia si manifesta in tutti i portatori del gene mutato, ma con gravità variabile.

A) SINDROMI EREDITARIE (autosomiche dominanti) → con quasi certezza della comparsa della neoplasia

- a. **Poliposi adenomatosa del colon** (APC) = può portare a tumore del colon, intestino ed endometrio; inizialmente è una poliposi benigna (iperplasia) che poi però accumula mutazioni trasformandosi in maligna.
- b. **Neoplasia multipla endocrina** (MEN 1-2) = è dovuta all'attivazione del gene RET che è un protooncogene (→ attiva proliferazione cell), e può portare a tumore di tiroide, paratiroidi e surrene. È associata alla **neurofibromatosi** (→ macchie di tipo "caffelatte" e talvolta delle escrescenze verrucose), dovuta all'alterazione dei geni NF-1 (→ proteina = *neurofibromina*) e NF-2 (→ proteina = *merlina*).
- c. **Sindrome di Li-Fraumeni** = è alterata la p53 ed è associata a tumori nei più diversi distretti (cancri multipli e sarcomi).
- d. **Retinoblastoma** = talvolta associato a osteosarcoma (tumore maligno dell'osso), è dovuto a iperfosforilazione del gene RB (oncosoppressore): normalmente il gene RB lega l'E2F (*elongation factor*), inattivandolo → E2F non determina passaggio da G1 a S del ciclo cell → viene impedita la replicazione cellulare; se RB viene iperfosforilato (grazie attivazione alla chinasi-ciclina-dipendente CDK4-ciclD), lascia l'E2F che è in grado così di promuovere il passaggio da G1 a S e quindi di promuovere la replicazione cellulare.

RB è recessivo → entrambi gli alleli devono essere mutati per perdere il controllo della replicazione; esistono forme:

- sporadiche (60%) = entrambe le mutazioni ("colpi") avvengono all'interno di una singola cell retinica (vengono acquisite, non ereditate)
- familiari (40%) = è molto facile che il tumore compaia perché il primo colpo viene ereditato, mentre il secondo avviene in una delle cell retiniche (viene acquisito) → quindi basta una sola altra mutazione

B) ALTERAZIONI DEI GENI CARE TAKERS (m. autosomiche recessive caratterizzate da difetti di riparazione del DNA → instabilità genica su base familiare)

- a. **Xeroderma pigmentoso** = è dovuta a errori nel "*nucleotide excision repair*" (NER) quando si è esposti alla luce U.V. → si formano legami crociati tra i residui di pirimidina e quindi si va incontro a iperpigmentazione della pelle e tumori della cute.
- b. **Atassia-teleangectasia** = il gene ATM è un sensore di danno che fosforila (attiva) BRCA-1 e RAD-51 che riparano il DNA e la p53 che blocca il ciclo cell o manda la cell in apoptosi; se ATM è mutato (per radiazioni e ROS), non si ha la riparazione del DNA e quindi il paziente presenta:
 - perdita delle cell di Purkinje del cervelletto → atassia cerebellare

- deficit di maturazione dei linfociti → immunodeficienza
- c. **Tumore ereditario del colon non poliposico** (HNPCC) = è una malattia autosomica dominante dovuta ad alterazione dei geni MSH-1,2,3 necessari per il “*mis-match repair*” (ripara l’appaiamento anomalo di basi); predispone al cancro del colon, intestino, endometrio e ovaie.
- d. **Sindrome di Bloom** = è dovuta alla mancanza di un’elicasi (BLM) che avvolge il DNA per ricombinazione omologa; è associata a ridotto sviluppo ed è causata da radiazioni ionizzanti.
- e. **Anemia di Fanconi** = è dovuta a mutazioni dei geni BRCA-2 e FANC-D1 (legano il DNA danneggiato) che legano il RAD-51 (sensore di danno) che ripara il DNA; è causata da agenti che creano cross-link con il DNA.

C) TUMORI FAMILIARI

Si presentano con alta frequenza in certe famiglie e hanno patogenesi multifattoriale; le caratteristiche sono:

- giovane età d’insorgenza
- colpisce due o più parenti stretti del paziente
- sono multipli o bilaterali
- non hanno markers fenotipici specifici

E sono:

- a. **Tumori del colon** (non insorgono in polipi benigni preesistenti)
- b. **Tumori della mammella** (presenta BRCA-1 attivato, che regola attività per estrogeni e coattiva R per androgeni)
- c. Tumori dell’ovaio
- d. Tumori al cervello
- e. Melanomi

2.q.XVI.1 ALTERAZIONI GENICHE (EREDITARIE O ACQUISITE) DELLE NEOPLASIE

1) ALTERAZIONI CROMOSOMICHE (attivano protoncogeni che non sono più sotto il controllo degli oncosoppressori)

- o **Cromosoma Philadelphia** = consiste in una *traslocazione 9 → 22*: un pezzo del cr. 9 (che contiene l’oncogene ABL: suo prodotto ha attività tirosin-kinasica che è sotto il controllo di domini regolatori; questo controllo viene perso nella traslocazione) si stacca e finisce sul cr. 22, che è più piccolo e contiene il gene BCR → complesso ABL-BCR produce una proteina che ha una potente e costitutiva attività tirosin-kinasica intrinseca che determina: 1) inibizione dell’apoptosi e 2) instabilità genomica →→→ leucemia mieloide cronica e leucemia linfoblastica acuta.

Come cura si utilizza un farmaco (“*imatinib mesilato*”) che induce remissione della leucemia, ma la cui efficacia varia a seconda di altri meccanismi (se sono buoni l’efficacia sarà prolungata).

- o **Linfoma di Burkitt** = *traslocazione 8 → 14* che determina l’attivazione del gene MYC quando questo si sposta dal cr. 8 al 14 (codifica per fattori di trascrizione che attivano il ciclo cell).

2) AMPLIFICAZIONI

Alterazioni appariscenti nel cariotipo. Esistono 2 manifestazioni cariotipiche:

- o HSR = regioni uniformemente colorate

- DOUBLE MINUTES = particelle duplicate extracromosomiche

Per quanto riguarda l'amplificazione del cr. 2 nel **neuroblastoma**, esso presenta:

- N-MYC terribilmente amplificato all'interno del cromosoma (HSR)
- Piccolissimi frammenti del gene N-MYC dispersi nel nucleo (DOUBLE MINUTES)

3) MODIFICAZIONI DEL "GENOMIC IMPRINTING"

Consiste nella *metilazione* di un allele e quindi nel suo silenziamento: di solito viene silenziato o l'allele materno o l'allele paterno di un gene o cromosoma; può avvenire anche la demetilazione = espressione biallelica.

2.q.XVI.2 ALTERAZIONI EPIGENETICHE ASSOCIATE ALLA PROGRESSIONE TUMORALE

EPIGENETICA = attività di regolazione dei geni tramite processi chimici che non comportano cambiamenti nel codice del DNA, ma possono modificare il fenotipo dell'individuo.

A. **GENI PAX** (*paired box DNA binding domain*) = sono geni (che vanno dall'1 al 9) attivi nell'embrione che codificano per fattori di trascrizione che regolano:

- differenziazione
- accrescimento
- movimento
- sopravvivenza

dei tessuti embrionali. Possono riattivarsi nell'adulto nella rigenerazione cellulare, nell'amplificazione di cloni e nelle cell staminali:

- PAX 6 e 9 = sono oncosoppressori e sono associati a bassa malignità
- PAX 2, 3, 5 e 8 = sono oncogeni e la loro iperespressione in molti tumori è correlata a una maggiore malignità.

B. **ONCOMIRS** (microRNAs) = frammenti di RNA che la cell utilizza per bloccare la sintesi proteica (utile durante le infezioni da virus a RNA). Questi microRNAs controllano centinaia di geni e la metà dei geni che codificano per questi microRNAs si trovano in regioni che vanno più facilmente incontro a rottura. Alterazioni dei microRNAs si correlano a molte neoplasie.

C. **Metilazione del DNA** = determina inattivazione (silenziamento) dei geni.

Esistono 2 enzimi importanti per la metilazione:

- *DNA metil transferasi*
- *metil CpG* (leggono queste paia di basi)

Alterazioni della metilazione del DNA avvengono frequentemente nella manipolazione in vitro di embrioni: nella fecondazione in vitro gli embrioni possono andare incontro a malattie da alterato imprinting.

2.q.XVII PREDISPOSIZIONE NON EREDITARIA ALLE NEOPLASIE

- Iperplasia dell'endometrio → carcinoma endometriale
- Displasia della cervice → carcinoma della cervice uterina
- Metaplasia bronchiale nei fumatori → carcinoma broncogeno
- Cirrosi → adenocarcinoma epatico o carcinoma epato-cellulare

- Rigenerazione epatica (formazione di pseudolobuli destrutturati)
- Inflammatione (causa instabilità genomica attraverso la produzione di ROS e favorisce l'arrivo di cell staminali perché ↑ recettori per esse):
 - Colite ulcerosa → cancro al colon
 - Morbo di Crohn (ileite regionale segmentaria)
 - Gastrite cronica (da helicobacter pylori) → cancro allo stomaco
 - HBV-HCV → cancro al fegato (causa sono i dentisti...)
 - Pancreatite cronica → cancro al pancreas

2.q.XVIII CONDIZIONI PRECANCEROSE

Sono patologie non neoplastiche che aumentano il rischio di cancro:

1. gastrite atrofica (provoca nausea)
2. cheratosi solare (ispessimento cutaneo nelle regioni esposte al sole)
3. colite ulcerosa cronica
4. adenoma villosa del colon
5. leucoplachie (ispessimento di mucose che appaiono biancastre → cavità orale, vulva e pene)
6. leiomiomi (tumori benigni del muscolo liscio)
7. adenomi pleiomorfi (es. tumore misto della parotide)

2.q.XIX CANCEROGENESI CHIMICA

INIZIAZIONE = deriva dall'esposizione delle cellule a una dose sufficiente di un *agente cancerogeno chimico* (iniziatore).

Il potenziale mutageno degli agenti chimici iniziatori è stato valutato con il TEST di AMES = sfrutta la capacità di una sostanza chimica di indurre mutazioni nel batterio *Salmonella Typhi*.

Gli agenti cancerogeni sono composti "elettrofili" (mancano di elettroni) altamente reattivi che possono reagire con siti nucleofili (ricchi di elettroni) presenti nella cellula → queste reazioni portano alla formazione di legami covalenti (prodotti di addizione) tra il cancerogeno chimico e un nucleotide del DNA cellulare.

Affinché l'iniziazione si verifichi, le cellule alterate dal cancerogeno devono andare incontro almeno a un ciclo replicativo in modo che le modificazioni del DNA diventino fisse e permanenti.

PROMOZIONE = la cancerogenità di alcune sostanze chimiche è amplificata dalla successiva somministrazione di *agenti promuoventi* (esteri del forbole, ormoni, fenoli, farmaci → sostanze proinfiammatorie) che di per sé non sono cancerogeni ma portano alla proliferazione e all'espansione clonale di cellule iniziate (mutate) → una volta che è indotto a proliferare, il clone di cellule iniziate subisce ulteriori mutazioni, evolvendo alla fine in un tumore maligno.

Esperimento:

- topo con spennellature di catrame e olio di Croton
- se fatte solo spennellature di catrame → no tumore
- se aggiunto anche olio di Croton → tumore

- se aggiunto prima olio di Croton e poi catrame → no tumore
 - se prima catrame e molto tempo dopo olio di Croton → no tumore
- catrame determina prima mutazione e olio di Croton (proinfiammatorio) favorisce la moltiplicazione della cell che consente un accumulo di mutazioni.

I fattori promuoventi sono:

- alcool = induce cancro del cavo orale, della laringe e della faringe.
- Fenobarbital = provoca proliferazione cellulare perché inibisce il TGFβ che è anti-proliferativo; è associato al cancro al fegato.
- Dieta ricca di grassi = favorisce il cancro del colon perché produce ↑ della sintesi degli acidi biliari che sono promuoventi.
- Estrogeni = associati al cancro della mammelle, dell'utero

PROGRESSIONE = consiste nell'accumulo di mutazioni e nell'acquisizione delle caratteristiche fenotipiche tumorali.

2.0.XIX.1 CANCEROGENI CHIMICI

Si dividono in:

- 1) DIRETTI = sono essi stessi mutageni (sono elettrofilo e producono gli addotti); sono pochi ma sono molto usati:
 - a. alchilanti
 - b. ciclofosfamide → antitumorali = bloccano la moltiplicazione cell ma sono anche mutageni
 - c. clorambucil
 - d. melfalan
 - e. nitrosolirea
- 2) INDIRETTI = necessitano di attivazione (trasformazione in un composto elettrofilo a opera dell'enzima citocromo C p450 dipendente → il tutto viene poi glucuroconjugato ed eliminato con le urine); il sistema del citocromo p450 può funzionare molto o poco e questo influenzerà i cancerogeni nella loro presenza (il tutto può essere influenzato dalla familiarità → ecco perché a parità di esposizione il tumore si manifesta soltanto in alcuni soggetti).
 - a. **Idrocarburi aromatici policiclici** (benzopirene e benzoantracene) che si trovano nel fumo di sigaretta e sulla carne bruciata → vengono glucuronati a livello della vescica (→ cancro al polmone e alla vescica).
 - b. **Amine aromatiche** (aniline: lavoratori nelle tintorie) → un tipo di anilina, la β-naftilamina, viene detossificata mediante glucuronazione, una parte viene eliminata con le urine, ma nella vescica c'è la glucuronidasi urinaria che ritrasforma la β-naftilamina in forma attiva → determina cancro alla vescica.
 - c. **Nitrosamine** = i nitriti presenti nei conservanti per gli alimenti vengono trasformati in nitriti dai batteri saprofiti dell'organismo → questi determinano cancro allo stomaco.
 - d. **Coloranti azoici** = l'A127 è un colorante cancerogeno presente nelle aranciate e nei gelati che causa cancro epatocellulare.
 - e. **Cancerogeni naturali** = l'aflatossina B1, una tossina prodotta dal fungo *Aspergillus Flavus* che cresce in mais, riso e arachidi mal conservati, in associazione all'infezione da HBV causa tumore al fegato (nelle regioni

equatoriali dove è presente queste fungo). Un altro es. è la griseofulvina prodotta dai miceti.

- f. **Asbesto** = le fibre di asbesto (amianto) sono inalate e fagocitate dai macrofagi alveolari, i quali nel tentativo di eliminarle, vengono attivati e rilasciano mediatori che portano a infiammazione cronica e successiva fibrosi → tumore polmonare; se oltre all'asbesto la persona anche fuma → mesotelioma pleurico + carcinoma broncogeno.
- g. **Cromo e nickel** = quando sono inalati aumentano il rischio di cancro ai polmoni.
- h. **Arsenico** = è un cancerogeno a livello cutaneo.
- i. **Diossine** = agiscono attraverso i geni PAX, inibendoli e sregolandoli.

2.q.XX CANCEROGENESI VIRALE

VIRUS A RNA

- 1) **HTLV-1** (*virus della leucemia umana a cellule T di tipo 1*) = causa leucemia/linfoma a cell T e paraparesi spastica tropicale (malattia neurologica demielinizzante): è un virus che ha tropismo per le cell CD4+ e che si trasmette per trasfusione e via sessuale; ha una latenza di 50 anni ed è diffuso in Giappone, zone equatoriali e caraibiche → retrotrascrive il gene TAX che inibisce la p16 (inibitore delle ciclina, attivando la trascrizione), inibisce l'ATM (controllore dell'integrità genomica) e stimola la trascrizione di cFOS e i geni per IL-2 e di GM-CSF → quindi inibisce 2 oncosoppressori e attiva 2 protoncogeni.
- 2) **HCV** (*virus dell'epatite C*) = è associato a carcinomi epatocellulari → l'epatite cronica è accompagnata da rigenerazione epatica → epatociti in mitosi (in un ambiente alterato) sono più esposti a mutazioni e allo sviluppo di tumori.

VIRUS A DNA

Il DNA dei virus deve integrarsi nel genoma dell'ospite (mutagenesi inserzionale), così facendo perde la capacità di replicarsi perché i geni responsabili sono persi durante l'integrazione del DNA virale → latenza. Alcuni genomi virali possono rimanere nel nucleo della cell senza integrarsi, sotto forma di EPISOMI (DNA circolare).

Questi virus possono attivarsi in qualsiasi momento.

1. HEPADNAVIRUS

- **HBV** (*virus dell'epatite B*) = questo virus, in associazione all'aflatossina B1 nelle zone equatoriali, causa il tumore al fegato: Hbx (proteina codificata dal virus) lega p53 → non più inibita la crescita cellulare.

2. HERPES VIRUS

- **EPSTEINBARR VIRUS** (EBV) = causa la mononucleosi infettiva → infetta i linfociti B grazie alla molecola CD21 espressa su di esse; all'interno dei linfociti B, il genoma virale circolarizza per formare un episoma nel nucleo cellulare; non c'è replicazione del virus e le cell non sono uccise, ma le cell B infettate in modo latente sono immortalizzate e acquisiscono la capacità di riprodursi indefinitamente in vitro → EBNA (proteina codificata dal virus) stimola la ciclina D e le tirosin-kinasi SRC, promuovendo la transizione delle cell B dalla fase G0 alla fase G1; e determina l'espressione di LMP1 (proteina latente di membrana-1) che mima il CD40 sulle cell B → attiva le vie di trasduzione del segnale e favorisce la sopravvivenza e la proliferazione delle cell B.

Se avviene qualche anomalia cromosomica, si ha:

- ◆ Linfoma di Burkitt (neoplasia dei linfociti B) = *traslocazione 8 → 14* (attivazione gene MYC e proliferazione incontrollata); è diffuso in Africa, dove si trova la malaria che favorisce la proliferazione tumorale tramite infiammazione e produzione di fattori della proliferazione.
 - ◆ Linfoma a cell B in pazienti immunodepressi (HIV+, trapiantati, malati autoimmuni).
 - ◆ Carcinoma nasofaringeo = diffuso nella Cina meridionale.
 - ◆ Linfoma di Hodgkin = caratterizzato da cell neoplastiche giganti chiamate cell di Reed-Sternberg che derivano dai linfociti B; queste cell producono citochine (IL-6,13, TNF, GM-CSF) che favoriscono la proliferazione e l'accumulo dei linfociti B e T .
- **PAPILLOMA VIRUS** (HPV) = esistono vari sottotipi:
- ◆ HPV 1, 2, 4, 6, 7, 11 → danno verruche (a livello della cute) e papillomi (a livello delle mucose); il DNA virale è sotto forma di episoma (infezioni latenti)
 - ◆ HPV 16, 18, 31, 33 → sono responsabili del carcinoma della cervice uterina; il DNA virale si integra nel DNA dell'ospite in maniera casuale ma clonale, per fare questo il DNA virale si rompe a livello dell'"open reading frame" che sta tra E1 ed E2: frammento E2 determina autocontrollo sulla replicazione virale quando è attaccato, quando si stacca viene a mancare l'autocontrollo → iperespressione di E6 ed E7 che riattivano la telomerasi e inibiscono la p53.
E6 →(-)→ p53 → no apoptosi
E7 →(-)→ p21(→ p53) e RB → attivazione proliferazione
- **SARCOMA DI KAPOSI** = è causato dal Herpes virus -associato al SK (KSHV): il Sarcoma è molto spesso associato all'AIDS (o cmq a situazioni di immunodepressione); questo virus produce degli inibitori della p53, impedendo l'apoptosi delle cell mesenchimali.
- La manifestazione clinica (soprattutto a livello degli arti inferiori) è rappresentata da:
- ◆ papule
 - ◆ placche rilevate
 - ◆ lesioni nodulari

2.q.XXI NEOANGIOGENESI DEI TUMORI

L'angiogenesi è indispensabile per rifornire di sostanze nutritive le cell tumorali.

p53 →→→→ trombospodina →→→→ **angiogenesi ridotta**

p53 →→→ inibisce HIF(fattore indotto dall'ipossia) → stimolo VEGF →→ stimolata l'angiogenesi

Se p53 è alterata, la trombospodina cala e HIF e VEGF aumentano → angiogenesi.

I tumori maligni producono dei mediatori (VEGF, BFGF, HIF) che determinano neoangiogenesi → lacune sanguigne (tumori molto sanguinolenti).

MALATTIA DI VON HIPPEL-LINDAU = malattia autosomica dominante che causa angioblastomi cerebrali e retinici (tumori maligni dei precursori delle cell endoteliali → angioblasti); i pazienti possono sviluppare cisti in pancreas, fegato e reni. Il gene VHL codifica per una proteina facente parte di un complesso che degrada le proteine → non più prodotto HIF → no angiogenesi. Se questo gene è alterato (nella malattia) → no

degradazione HIF → neoangiogenesi.

2.q.XXII DIFESA IMMUNITARIA CONTRO I TUMORI

È data dalle cell NK (LAKC) e dalle CTL (CD8+) che producono INF γ → attivazione macrofagi → ROS.

Anche gli Ab tumore-specifici sono utili perché attivano il complemento e determinano l'ADCC (uccisione per opera di macrofagi o cell NK che hanno R per l'Fc).

Il fatto che il SI si mette in moto contro i tumori è dimostrato dal fatto che attorno al tumore stesso c'è un infiltrato linfocitario.

Però le cell tumorali possono evadere la risposta immunitaria:

- a. Perdita di Ag tumorali o mascheramento → RI non riconosce le cell tumorali
- b. Mutazione del gene per MHC I → cell tumorali sfuggono alle CTL
- c. Produzione di proteine immunosoppressive (TGF β)

2.r PATOLOGIA GENETICA

Le mutazioni (modificazioni permanenti del DNA) si dividono in:

1) Puntiformi (sostituzione di una singola base)

- Di sequenza codificanti (esoni)
 - a. Sense - conservativa = l'amminoacido rimane simile
 - b. Sense - non conservativa = l'amminoacido è completamente diverso (es. β -globina nell'anemia falciforme ha la sostituzione dell'acido glutamico in valina)
 - c. Non sense = viene codificato un codone di stop (es. β -globina nella β -talassemia → viene interrotta la sintesi e si forma un peptide corto che viene degradato)
- Di sequenze non codificanti (introni)
 - a. Sequenze "promoter" (inizia e regola la trascrizione del DNA) ed "enhancer" (si trova a monte e a valle del gene) → riduzione o assenza della trascrizione (es. α e β - talassemie)
 - b. Giunzioni di "splicing" (eliminazione introni e attacco di esoni tra loro) → no trascritti maturi

2) Di sequenza (sono coinvolte più basi)

- "frame shift mutation" = modello di lettura alterato
- "non frame shift mutation" = riguarda multipli di 3 → viene prodotta proteina priva o con aggiunta di uno o più aa
- Da amplificazione di triplette (contenenti G = guanina, C = citosina)

Es. **sindrome dell'X fragile** = amplificazione della sequenza CGG fino a 4000 volte (invece che solo di 29-30 volte) → aumenta la possibilità di rottura di un frammento del cromosoma X (= X fragile) → la ripetizione delle triplette è visibile come una discontinuità di colorazione sul braccio lungo del cr. X quando le cell sono coltivate in un mezzo privo di folato; comporta più problemi nel maschio che ha un solo X:

- ritardo mentale (dovuto a una perdita di funzione della "proteina del ritardo mentale", FMRP, codificata dal gene FMR-1)

- orecchie a sventola
- macroorchidismo
- anticipazione della comparsa della malattia nelle successive generazioni (caratteristiche cliniche peggiorano ad ogni generazione successiva, perché vengono colpite le gonadi → durante il processo di oogenesi le premutazioni del padre possono essere trasformate in mutazioni mediante amplificazione della sequenza di 3 basi ripetute)

3) Di cromosomi (sessuali e autosomi)

- Alterazioni di struttura = prevedono la rottura di un cromosoma con possibile perdita di materiale genico.

a. Delezioni (perdita)

- *interstiziali* = lungo il braccio del cromosoma → 2 rotture all'interno del braccio
- *terminali* = perdita del frammento terminale → 1 rottura all'interno del braccio

Es. **sindrome di DiGeorge** = delezione del cr. 22 sul braccio lungo (q11. 2)

- facies
- palatoschisi
- cardiopatie
- ipocalcemia (→ tetania)
- disturbi immunitari
- psicosi

b. Traslocazioni (frammento genico si sposta da un cr. ad un altro)

- *bilanciate reciproche* = i 2 frammenti si interscambiano
- *robertsoniana - fusione centrica* = le rotture avvengono vicino al centromero di ciascuno dei 2 cr. acrocentrici → il trasferimento dei segmenti porta alla formazione di un cr. molto grande e uno molto piccolo che solitamente viene perso (e poiché contiene geni altamente ripetuti, non altera il fenotipo)

Es. **sindrome di Down** = trisomia per traslocazione robertsoniana del braccio lungo del cr. 21 su un altro cr. acrocentrico.

c. Inversioni = un frammento si stacca e si riattacca all'incontrario (rotazione di 180°)

- *paracentrica* = all'interno di uno stesso braccio
- *pericentrica* = rotture sui lati opposte del centromero

d. Formazione di isocromosomi = perdita di un braccio intero di un cr. e duplicazione del braccio rimanente (2q uniti e 2p uniti).

Es. Xq = perdita del braccio q del cr. X

e. Formazione di cromosomi ad anello = rottura di tutte e due le estremità di un cromosoma, con fusione delle estremità danneggiate.

Esistono anche sindromi in cui questi cromosomi alterati sono particolarmente fragili:

- a. *sindrome di Fanconi* = anemia ereditaria dovuta a un difetto di una componente del complesso per la riparazione del DNA

- b. *sindrome di Bloom* = manca elicasi → difetto dello sviluppo
- c. *ataxia-teleangiectasia* = perdita delle cell. di Purkinje (ataxia + immunodeficienza)

- Alterazioni di numero

- a. Autosomi

Es. **sindrome di Down** (trisomia del 21) = frequenza di 1:700; le cause sono:

- mancata disgiunzione durante la fase meiotica nell'ovulo materno (quando madre supera i 35 anni, la % di frequenza aumenta)
- madre portatrice di una traslocazione robertsoniana
- mosaicismi = presenza di 2 o più popolazioni di cell nello stesso individuo (per mancata disgiunzione mitotica più o meno precocemente nell'embriogenesi) → alcune cell hanno 3 cr. 21, altre ne hanno 2).

Le caratteristiche sono:

- facies piatta (con fessure palpebrali oblique)
- ritardo mentale
- cardiopatie congenite
- malattia di Alzheimer
- disturbi immunitari (es. leucemie, infezioni)

Es. trisomia del 13 (sindrome di Patau) = molto più grave

Es. trisomia del 18 (sindrome di Edwards)

- b. Cromosomi sessuali

Es. **sindrome di Turner** (45;X): è dovuta a mosaici (46;XX e 45;X), o a parziali delezioni dell'X (o un X manca completamente oppure il secondo è difettoso).

Colpisce solo le femmine e causa:

- cardiopatie
- igroma del collo
- bassa statura (< 1,50 m)
- amenorrea
- tiroidite
- sindrome metabolica
- mancanza di sviluppo dei normali caratteri sessuali secondari

Es. **sindrome di Klinefelter** (47;XXY): aumento del numero dei cr. X con presenza di un Y (colpisce solo i maschi) → gravità del ritardo mentale aumenta con l'aumentare del n° delle X; ci può essere anche mosaicismo.

Le caratteristiche sono:

- ipogonadismo (cr. X favorisce ormoni femminili: estrogeni)
- lupus
- alti e magri

- ginecomastia
- sterilità
- ritardo mentale

Possono esistere anche:

- a. **Ermafroditismo** = in cui si hanno entrambi i caratteri dell'uomo e della donna: organi sessuali primari (ovaio e testicolo) e gli organi sessuali secondari (in maniera più o meno pronunciata in funzione dei mosaici). È il gene SRY che condiziona il fenotipo, perché impone lo sviluppo del testicolo.
- b. **Pseudoermafroditismo** = a causa dell'ipersurrenalismo si ha la produzione di cortisolo che poi si trasforma in testosterone:
 - iii. ♀ ha ovaio ma genitali esterni maschili
 - iv. ♂ ha testicoli ma genitali esterni femminili

2.r.I MALATTIE EREDITARIE

Prendere in considerazione:

- 1) PLEIOTROPISMO = singolo gene mutato può avere numerosi effetti finali (es. anemia falciforme)
- 2) ETEROGENEITA' GENETICA = mutazioni in diversi loci genetici possono produrre lo stesso carattere (es. sordità)
- 3) MUTAZIONI PROTETTIVE = delezione CCR5 fa in modo che l'HIV non entri nella cell
- 4) ALTERAZIONI GENI AD AMPIO EFFETTO = un solo gene può causare diverse patologie → *malattie mendeliane*
- 5) ALTERAZIONE CROMOSOMI = malattie cromosomiche (riarrangiamento materiale genetico: delezioni, inversioni...) e genomiche (perdita o acquisizione di un intero cromosoma: trisomia, monomia)
- 6) EREDITA' POLIGENICA e MALATTIA MULTIFATTORIALE = influenza dell'ambiente e dello stress sull'espressione della malattia (es. ipertensione, aterosclerosi)
- 7) ALTERAZIONI EPIGENETICHE = malattie con trasmissione atipica → no trasmissione mendeliana (es. sindrome dell'X fragile)

2.r.I.1 MALATTIE MENDELIANE

Possono essere:

- A) Autosomiche dominanti
- B) Autosomiche recessive
- C) X linked (legate al sesso)

Es. nell'eterozigote l'espressione della malattia è parziale, completa invece nell'omozigote → nell' α - β talassemia, ci sono 4 geni coinvolti che possono mutare: a seconda di quanti mutano, si ha la diversa gravità della malattia (TRAIT = 1 gene su 4 coinvolto → pazienti non anemici che hanno solo qualche GR a bersaglio).

N.B. codominanza = entrambi gli alleli sono espressi nell'eterozigote (es. gruppo sanguigno AB, MHC I).

MALATTIE MENDELIANE DOMINANTI

1. GAIN OF FUNCTION (acquisto di funzione) = recupero di funzione per alterazione genetica.
Es. **morbo di Huntington**: a causa della ripetizione di triplette si ha la formazione di una proteina (huntingtina) che acquisisce la tossicità verso le cell del SNC → più sono amplificate queste triplette, più grave è la malattia.
2. LOSS OF FUNCTION (perdita di funzione) = quando una proteina alterata ha un solo allele mutato, domina sulla proteina normale (“dominanza negativa”)
Es. quando p53 ha un allele mutato, si ha una proteina che non funziona, che compete con quella normale.
Es. la fibrillina-1 è la base su cui si formano le fibre elastiche; nella **sindrome di Marfan**, questa fibrillina è mutata e negli eterozigoti compromette l’assemblaggio delle fibrille normali.
3. EVASIONE DA REGOLAZIONE A FEEDBACK COMPLESSA = viene meno il controllo a feedback.
Es. **ipercolesterolemia familiare**: alterazione dei recettori per LDL (riduzione del 50%) che impedisce il controllo a feedback negativo sulla produzione endogena di colesterolo → aterosclerosi.

MALATTIE MENDELIANE RECESSIVE

Si manifestano solo quando entrambi gli alleli di un dato locus genico sono mutati.

Le caratteristiche sono:

- La manifestazione della malattia tende a essere più uniforme rispetto alle malattie dominanti
- La penetranza completa è frequente
- L’esordio avviene frequentemente in età precoce
- Proteine enzimatiche subiscono spesso una perdita di funzione
- Le malattie recessive includono quasi tutti i disturbi congeniti del metabolismo (galattosemia, alcaptonuria, fenilchetonuria, omocisteinuria...).

MALATTIE X-LINKED

- Alterazione nel Y = mutazione nella spermatogenesi → sterilità (no ereditarietà legata all’Y)
- Alterazione nell’X recessivo

XX = carattere non espresso grazie alla presenza dell’altro X normale; però, a causa dell’inattivazione casuale di uno dei due cr. X nella femmina, le femmine hanno una proporzione variabile di cellule in cui è attivo il cr. X mutato.

Es. **favismo** dovuto a *deficit di G6PDH*: il GR deve proteggersi dagli agenti ossidanti e per farlo utilizza il G6PDH che riduce il NADP in NADPH (mentre avviene l’ossidazione del glucosio-6P); il NADPH fornisce energia per ridurre il glutatione che protegge il GR contro i danni provocati dagli ossidanti (trasforma H₂O₂ in H₂O). Se manca il G6PDH, il GR non può più proteggersi e viene lisato; l’emolisi avviene dopo esposizione a stress ossidativi, dopo assunzione di certi farmaci e mangiando fave (producono sostanza ossidanti quando vengono metabolizzate) → l’emolisi è più grave in omozigosi (XX).

XY (emizigosi) = quando i geni mutati sul cr. X non sono appaiati con i rispettivi alleli sul cr. Y (non c’è copertura da parte di un altro X sano) → espressione totale, ma solo nel maschio.

Es. **emofilia** = donne eterozigoti portatrici, donne omozigoti malate, uomini malati.

Es. **malattia granulomatosa cronica**

Es. **sindrome dell'X fragile**

2.R.I.2 MALATTIE EPIGENETICHE

Ereditarietà non mendeliana.

- 1) Malattie mitocondriali
- 2) Mosaicismo gonadico
- 3) Malattie da triplette
- 4) Malattie da "genomic imprinting"

2.R.I.3 MALATTIE MITOCONDRIALI

- Ereditarietà solo materna, perchè solo oociti presentano mitocondri
- Colpiti sia ♀ che ♂, ma solo ♂ possono trasmetterle
- DNA mitocondriale contiene 37 geni (24 per la trasduzione del mtDNA, 13 codificano per enzimi della catena respiratoria)
- Mutazioni a carico dei geni per la respirazione causano danno agli organi che più dipendono dalla fosforilazione ossidativa:
 - i. SNC
 - ii. cuore
 - iii. muscoli
 - iv. fegato
 - v. reni

Es. **neuropatia ottica di Leber** = malattia neurodegenerativa associata all'ereditarietà mitocondriale, che si manifesta con una progressiva perdita omolaterale della visione centrale, che porta alla fine alla cecità; è associata anche ad aritmie e l'età d'insorgenza è di 15-35 anni.

ETEROPLASMIA = le mutazioni colpiscono solo alcune molecole di mtDNA → l'individuo è sia con mtDNA normale che mutato; durante la divisione cellulare, i mitocondri (e il DNA) sono distribuiti a caso alle cell figlie → quando cell con mtDNA normale e alterato si divide, la % di mtDNA normale e mutato nelle cell figlie è estremamente variabile.

2.R.I.4 MALATTIE DA TRIPLETTE

Riguardano la moltiplicazione di 3 basi (= 1 aa) un numero enorme di volte → la gravità della malattia è proporzionale al numero di ripetizioni.

Tra queste basi ripetute ci sono sempre C e G (punti in cui avviene la metilazione).

L'amplificazione avviene durante la spermatogenesi e oogenesi; e le generazioni successive presentano un'anticipazione dell'espressione della malattia.

- a. Amplificazione di sequenze non tradotte (promoter, introni...) o di amplificati non metilati → no trascrizione del mRNA:
 - sindrome dell'X fragile
 - epilessia mioclonica progressiva
 - atassia di Friedreich o distrofia miotonica
- b. Amplificazione di esoni (tripletta CAG = acido glutamico):
 - corea di Huntington (*huntingtina*)
 - atassia spinocerebellare (*atassina*)

- atrofia pallido striata (*atrofina*)

2.R.I.5 MOSAICISMO GONADICO

La mutazione avviene nell'embrione, a carico delle sue gonadi: l'embrione sarà normale mentre i suoi figli saranno affetti → il numero dei figli affetti dipenderà da quando avviene la mutazione (più è precoce, più la % di figli malati aumenta perché quasi tutte le cellule saranno mutate).

2.R.I.6 MALATTIE DA "GENOMIC IMPRINTING" o DISOMIE PARENTALI

Non hanno corrispettivo con le leggi mendeliane; provengono dai genitori, non dalla famiglia.

Riguarda gli autosomi ed è dovuta ad una metilazione (inattivazione genica) nella gametogenesi (fase genitoriale, prima della fecondazione).

Si eredita il gene "imprinted" = metilato = inattivato.

- imprinting paterno = inattivazione allele paterno
- imprinting materno = inattivazione allele materno

Es. **sindrome di Prater-Willi**: geni sul cr. 15 materno sono inattivati, quindi rimangono solo quelli sul cr. 15 paterno → però perdita di questi geni (per delezione) causa la malattia:

- ritardo mentale
- obesità
- bassa statura
- ipogonadismo

Es. **sindrome di Angelman**: un gene (per l'ubiquitina) sul cr. 15 paterno è inattivato, quindi rimane solo quello sul cr. 15 materno → però perdita di questo gene (per delezione) causa la malattia:

- ritardo mentale
- epilessia
- atassia
- riso parassistico ("burattini felici").

2.r.II MALATTIE DA RADIAZIONI

RADIAZIONI (modo di propagarsi dell'energia nello spazio)

- a. ELETTROMAGNETICHE = alta lunghezza d'onda e bassa frequenza
- b. CORPUSCOLATE (ionizzanti) = bassa lunghezza d'onda e alta frequenza
particelle α , β^+ (positroni), β^- (elettroni), protoni, neutroni

Gli effetti delle radiazioni sulla materia dipendono dall'energia della radiazione:

$E = h$ (cost. di Planck) * f (frequenza)

2.R.II.1 RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE

Sono radiazioni ionizzanti che riescono a rimuovere gli e- da una struttura atomica o molecolare.

- 1) Onde elettriche (energia bassa)
- 2) Frequenze audio
- 3) Onde radio → effetti sul cervello se onda e molecola hanno stesso spettro di assorbimento

- 4) Microonde
- 5) Infrarossi → effetto termico
- 6) Ultravioletti (UVA, UVB, UVC) → scottatura solare, abbronzatura, tumori
- 7) Raggi x (alta energia) → necrosi cell, tumori
- 8) Raggi γ (alta energia) → necrosi cell, tumori

SORGENTI DELLE ONDE ELETTROMAGNETICHE

- a. Radiazioni solari, cosmiche
- b. Radioattività terrestre
- c. Sorgenti artificiali
- d. Forni a microonde, TV a colori, onde radio

EFFETTI	ENERGIA RADIAZIONE	CAMBIAMENTI ENERGETICI
1. TERMICO	< 1 eV	Oscillazioni molecolari
2. ECCITANTE	1-10 eV	Cambiamenti energetici degli e- di valenza (+ esterni) con innesco di reazione chimica (<i>fotoattivazione</i>)
3. IONIZZANTE	> 10 eV	Eccitazione e- degli orbitali + interni

Gli effetti dipendono da:

- energia
- intensità (energia che attraversa la superficie nell'unità di tempo)
- durata dell'esposizione

2.R.II.2 CATENA DEGLI EVENTI CHE PORTANO AL DANNO BIOLOGICO DA RADIAZIONE

- Fase fisica (durata 10^{-16} sec) → eccitazione, ionizzazioni
- Fase chimica (durata 10^{-3} sec) → molecole eccitate, radicali
- Fase biomolecolare (durata sec-ore) → danno a proteine, acidi nucleici
- Fase biologica (durata ore-decenni) → morte e danno cellulare

2.R.II.3 EFFETTI BIOLOGICI DELLE ONDE ELETTROMAGNETICHE

- a. Onde radio → disturbi del sonno
 - b. Infrarossi → danni al cristallino
 - c. Luce solare
- meccanismo diretto → melanina assorbe luce grazie agli anelli aromatici
 - meccanismo indiretto → dovuto a *fotosensibilizzatori* (↑ l'assorbimento)
 - farmaci (tetracicline, sulfamidici, tiazine, assazzine)
 - porfirine (sost. endogene)

2.R.II.4 EFFETTI CUTANEI DELLE RADIAZIONI SOLARI

Immediati:

1. eritema (UVA, UVC)
2. essudato (UVB)

3. necrosi coagulativa dell'epidermide

Tardivi:

1. invecchiamento della cute (quadrettata, ispessita, aree ipocheratosiche → lesioni precancerose)
2. tumori cutanei (basaliomi, spinaliomi) melanomi = no da esposizione solare

Es. xeroderma pigmentoso

FENOMENI DI ADATTAMENTO DELL'EPIDERMIDE

- ispessimento
- iperpigmentazione

Tirosina → (tirosinasi) → melanina (granuli, rilasciati dai melanociti, si dispongono attorno ai nuclei delle cell dell'epidermide)

2.R.II.5 EFFETI OCULARI

UVB = cataratta (in alta montagna)

UVA, UVC = congiuntiviti e fotocheratiti

2.R.II.6 EFFETTI BIOLOGICI USATI IN CLINICA

- lampada UV germicida
- antirachitismo (trasforma vit.D in vit.D3, antirachitica)
- nell'ittero neonatale (fotoisomerizzazione della bilirubina che diventa più solubile)

2.R.II.7 EFFETTI RAGGI UV SULLE CELLULE

1. inibizione divisione cellulare
2. inattivazione enzimi
3. induzione di mutazioni
4. morte cellulare (se dose sufficiente)

2.R.II.8 EFFETTI RADIAZIONI IONIZZANTI SULLE CELLULE

DNA

MEMBRANA = perossidazione

MITOCONDRI = disaccoppiamento

LISOSOMI = necrosi

RE = inibizione sintesi proteica

2.R.II.9 ESPOSIZIONE A RADIAZIONI IONIZZANTI

La loro energia è sufficiente a rimuovere gli elettroni da una struttura atomica o molecolare.

Esse sono:

- particelle α e β
- protone
- Rx e Ry → penetrano l'epidermide in quantità proporzionale alla loro energia

IRRADIAZIONE ESTERNA

- Rx diagnostici
- Armi nucleari, centrali energetiche

IRRADIAZIONE INTERNA

- Inalazione $^{222}\text{Radon}$ (minatori)
- Inalazione $^{125}\text{Iodio}$ (incidenti nucleari)
- Iniezione sostanze radioattive a scopo diagnostico (scintigrafia)

CONTAMINAZIONE CUTANEA

Roentgen = dose di esposizione (dose che raggiunge il materiale, dipende dal tipo di radiazione o dalla sua energia).

RAD = dose di assorbimento da parte della materia vivente (dipende dal tipo di tessuto e dalla natura della radiazione) → 1 RAD = 100 erg/ gr. tessuto

REM = dose che causa un effetto biologico.

EBR (REM/RAD) = efficacia biologica relativa; dipende da:

- tipo di radiazione
- specie animale
- effetto biologico considerato

LET (trasferimento lineare d'energia) = numero di eccitazioni e di ionizzazioni indotte lungo il percorso in un tessuto → si misura in eV/ μm

- Particelle α - β = alto LET (penetrano per brevi distanze e interagiscono con più molecole)
- Rx e Ry = basso LET (penetrano in profondità e interagiscono con meno molecole)

ESPOSIZIONE TERMONUCLEARE

Zona letale:

- 400 REM/24 ore (1000 km², sottovento)
- 10 REM/mese (3000 km²)
- 2 REM/anno → 1) sporadici casi letali, 2) 50% dei soggetti con sindrome da radiazioni, 3) effetti tardivi nei sopravvissuti

→→ radioattività naturale = 0.1 REM/anno

ALTERAZIONI DEL DNA

- Modificazione/perdita di una base
- Rottura legame idrogeno tra due basi
- Rottura 1 filamento della doppia elica → esposizione siti reattivi → legami crociati tra le 2 catene del DNA rotte
- Rottura 2 filamenti della doppia elica

CONSEGUENZE

- Riparazione
- Mantenimento danno → mutazione
- Mantenimento con trasmissione ereditaria

2.R.II.10 RADIOSENSIBILITA'

FATTORI CHE INFLUISCONO SULLA RISPOSTA CELLULARE

1. sostanze sensibilizzanti = ossigeno, pirimidine alogenate
2. sostanze proteggenti = antiossidanti (cisteina, vit. E), gruppi -SH (bloccano l'effetto dei radicali)
3. ciclo cellulare (max effetto in fase M, minimo effetto in fase S)

Legge sulla radiosensibilità di Bergondie-Tribondeau = una cell è tanto più sensibile, quanto più è elevato il suo ritmo mitotico e minore è il suo grado di differenziazione (cell staminale).

N.B. unica dose su tutto il corpo è più letale di più dosi regionali.

La radiosensibilità varia a seconda dei tessuti:

ALTA

- epitelio germinativo
- linfociti
- tessuto emopoietico
- epitelio intestinale

BASSA

- GR
- tessuto nervoso
- tessuto muscolare

2.R.II.11 CONSEGUENZE DELLA PANIRRADIAZIONE

Panirradiazione = irradiazione totale del corpo.

Dose:

5000 RAD

- sofferenza SNC
- arteriti
- morte in 2 gg

(*sindrome del SNC*)

800-5000 RAD

- x nausea
- x vomito
- x diarrea sanguinolenta
- x infezione gastro-intestinale
- x shock
- x leucopenia

(*sindrome gastro-intestinale*)

800 RAD

- x riduzione mitosi in 24h

- x progressiva aplasia midollare
 - x granulocitopenia progressiva (dopo 45 gg)
 - x piastrinopenia (max dopo 30 gg)
 - x anemia (max dopo 6 mesi)
 - x infezioni cavo orale, apparato respiratorio, intestino, cute
(*sindrome ematopoietica*)
- < 800 RAD
- x fase subclinica (lieve nausea e vomito)

→→→ tutti questi sono gli stessi problemi dei pazienti sottoposti a terapia antitumorale contro i tumori.

EFFETTI A LIVELLO CUTANEO

- eritema (scompare dopo 2 gg)
- flogosi dopo 10 gg → 1. trombosi vasali, 2. necrosi, 3. ulcera torbida, 4. devascularizzazioni, 5. atrofia epiteliale e degli annessi piliferi, 6. cicatrizzazione lenta

CONSEGUENZE TARDIVE (dopo mesi- anni)

- a. leucemia mieloide acuta/cronica
- b. altri tumori
- c. anemie aplastiche
- d. invecchiamento precoce
- e. danni ai diversi tessuti (flogosi acuta, necrosi, flogosi cronica, cicatrici fibrose a crescita lenta)
- f. sterilità (solitamente reversibile)
- g. danni genetici (effetti possibili dopo molte generazioni)

3 Fisiopatologia Generale

4 Equilibrio Idro-Elettrolitico e sue alterazioni

L'acqua è una componente fondamentale del nostro corpo. L'organismo di un adulto maschio di 70 kg è composto per il 60% di H₂O. Questa percentuale è in relazione all'età (nel neonato 75~80%; nell'adulto 60%, nell'anziano 50%), in base alla struttura fisica (negli adipociti carichi di grasso non è immagazzinata H₂O, ne consegue che in una persona grassa la percentuale cala), ed in base al sesso (nella donna gli estrogeni incrementano i pannicoli adiposi sottocutanei, ne consegue, in base a quanto sopra una minore percentuale di acqua). L'anziano è dunque particolarmente esposto alla disidratazione, così come il bambino, nel quale abbiamo un elevato rapporto superficie/volume, perciò un'ampia dispersione.

4.a I compartimenti idrici e la loro misurazione

L'acqua si distribuisce in diversi compartimenti:

- ◆ **Intracellulare:** è l'H₂O all'interno di tutte le cellule. Costituisce il 36% dell'organismo (il 60% dell'H₂O corporea).
- ◆ **Extracellulare:** il 24% dell'organismo (il 40% dell'H₂O corporea). Si divide a sua volta in più compartimenti:
 - **intravascolare:** vi è il plasma contenuto nei vasi, rappresenta il volume maggiore.
 - **interstiziale:** vi è la linfa, solo l'endotelio lo separa dal compartimento intravascolare, con cui vi è un continuo scambio.
 - **H₂O, trans cellulare:** è l'acqua contenuta in cavità pre-formate (peritoneo, pericardio, liquido sinoviale, cavo pleurico), separata dal compartimento intravascolare sia da endotelio che da epitelio.
 - **H₂O sequestrata** nel tessuto osseo e nei vari connettivi.

La tecnica usata per misurare i diversi volumi è quella della diluizione. Se noi introduciamo una quantità Q di una sostanza che si disperda in un certo tempo nell'ambiente di cui vogliamo calcolare il volume, questa si distribuisce in maniera uniforme, ed eseguendo un prelievo e misurando la concentrazione C_(M) della data sostanza, possiamo desumere il volume V dalla formula: $V = Q/C_{(M)}$.

La sostanza deve avere determinate caratteristiche: non deve essere tossica, non deve essere metabolizzata, deve rimanere nel compartimento d'interesse, all'interno del quale deve distribuirsi rapidamente ed uniformemente, il prelievo ne deve essere facile (di solito il prelievo è di plasma).

Non tutti i volumi sono misurabili direttamente, alcuni vengono dedotti.

• **Volume idrico Totale - H₂O_{tot}:** per misurarla la sostanza usata deve distribuirsi ovunque. Si usa l'acqua pesante, l'acqua triziata o l'antipirina. Il tempo richiesto è di 2h proprio perché deve distribuirsi ovunque.

• **Misura del compartimento extracellulare - H₂O_{ex}:** si usano sostanze che non superino le membrane cellulari, come il Cl⁻ o il Br⁻. È una misura lenta perché la sostanza deve distribuirsi in diversi compartimenti.

• **Misura del compartimento intracellulare - H₂O_{cell}:** Si desume per calcolo, per cui $H_2O_{cell} = H_2O_{tot} - H_2O_{ex}$.

• **Misura del volume plasmatico - H₂O_{pl}:** si può eseguire Albumina marcata, con I¹³¹ (iodio radioattivo) o con colorante Blu di Evans, che si lega alle proteine plasmatiche ed esce in

quantità limitata dai vasi (5ml/ora). Misurando la distribuzione dopo 10 minuti la perdita è decisamente modesta.

- **Misura del volume plasmatico sommato all'interstizio vero e proprio - $[H_2O_{pl} + H_2O_{int}]$:** si misura con sostanze come inulina, saccarosio e tiosolfato, che si diffondono rapidamente tra plasma e interstizio, ma molto lentamente ai connettivi e al compartimento trans cellulare. Sottraendo poi a questa misura quella già calcolata del plasma, si ottiene la **misura del compartimento interstiziale:** $H_2O_{int} = [H_2O_{pl} + H_2O_{int}] - H_2O_{pl}$.
- **Misura dell'acqua trans cellulare sommata a quella sequestrata nei tessuti - $[H_2O_{trans} + H_2O_{sq}]$:** si desume per calcolo. $[H_2O_{trans} + H_2O_{sq}] = H_2O_{ex} - [H_2O_{pl} + H_2O_{int}]$

4.b Elettroliti, pressione osmotica, scambi tra plasma ed interstizio.

4.b.I Elettroliti

Nei vari compartimenti, nel H_2O sono disciolti diversi soluti, per lo più elettroliti. Essi determinano la pressione osmotica (π_{osm}), l'attività degli enzimi e la modulazione delle risposte delle cellule contrattili.

Dovunque la somma dei cationi deve essere uguale alla somma degli anioni, ma le concentrazioni dei singoli ioni variano da ambiente ad ambiente, poiché le membrane sono semipermeabili e sono dotate di pompe ioniche in grado di lavorare contro gradiente.

Nel Plasma è Na^+ lo ione principale, i suoi anioni principali sono Cl^- e HCO_3^- e le proteine (per lo più anioni). Inoltre troviamo K^+ e Ca^{2+} . L'osmolarità del plasma è avvicinabile a $Osm = 2 [Na^+]$.

Nel liquido interstiziale è sempre Na^+ ad essere lo ione principale, e importanti sono sempre Cl^- e HCO_3^- , mentre le proteine sono presenti in quantità trascurabili.

Nel liquido intracellulare prevale invece lo ione K^+ e l'anione prominente è l'anione fosfato HPO_4^- .

4.b.II Bilancio idrico

È definito come **Omeostasi** il mantenimento di un equilibrio della distribuzione degli ioni e dei volumi idrici.

L'equilibrio può essere con l'esterno dell'organismo e riguardare un bilancio tra perdita e assunzioni. Esiste una perdita obbligatoria giornaliera di H_2O di circa 2,5 l. Questi sono persi in differenti maniere: 1,5 l con le urine, 700 ml con la "perspiratio insensibilis" data dalla perdita attraverso gli atti espiratori ed attraverso la cute (ma indipendente dalla sudorazione), 100 ml con le feci e 200 ml con la sudorazione (dato molto variabile). Attraverso urine, feci, ma anche sudorazione si perde una discreta quantità di elettroliti.

Queste perdite sono compensate dall'assunzione: 1,5 attraverso le bevande, 750 ml dai cibi, e 250 ml dal metabolismo (molto alto nel neonato). Qui sono i primi due ad avere il ruolo di reintegrare le perdite di elettroliti.

4.b.III Gli scambi fra compartimento plasmatico e interstizio

Vi è anche un equilibrio fra il passaggio di liquido fra plasma ed interstizio e quello in senso opposto. Questo continuo passaggio ha il significato di apportare le sostanze nutrienti alle cellule ed eliminare i prodotti del loro catabolismo. Esso avviene a livello del **microcircolo capillare**, situato fra arteriole e venule.

All'estremità arteriolare, la P_{vas} (pressione idrostatica vasale) è di circa 34 mmHg, mentre l'interstizio ha solitamente una P_{int} (pressione idrostatica interstiziale) paragonabile a zero se non negativa. Le proteine non possono attraversare l'endotelio, e generano pertanto una Pressione colloidale-osmotica negativa (π_{co}) di circa 25 mmHg. In questo settore abbiamo dunque un

$\Delta P_i = P_{vas} - P_{int} > \pi_{co}$ che spinge l'acqua e gli elettroliti fuori dal vaso. Lungo il capillare la P_{vas} cala, mentre π_{co} resta costante, perciò il flusso d'acqua da vasi a interstizio cala progressivamente per diventare prima 0 ed infine invertirsi. All'estremità venulare la P_{vas} è infatti circa 10 mmHg e pertanto buona parte del liquido è richiamata nei vasi.

Tuttavia il 15% del liquido non rientra nei vasi attraverso questa via ma è drenato ad opera del vasi linfatici: nell'interstizio i capillari linfatici sono canali a fondo cieco, costituiti da endotelio senza vere e proprie giunzioni, dotato di valvole antireflusso, ma provvisto di microfilamenti che ne ancorano le cellule alle molecole dell'interstizio. Questi sono stirati da un'eventuale maggior presenza d'acqua, determinando un maggior numero di aperture tra le cellule dell'endotelio linfatico, per consentire un aumentato flusso d'acqua. L'azione dei muscoli comprime i linfatici (che non hanno muscolatura propria), nei quali il flusso è consentito in sola direzione centripeta dalle valvole, e costituisce COpertanto un motore del sistema.

La $P_{i,vas}$ cambia nei vari distretti dell'organismo:

- glomerulo renale: è sempre maggiore della π_{co} , così da permettere l'ultrafiltrazione;
- capillare intestinale: è sempre minore della π_{co} , di modo da consentire l'assorbimento;
- capillare polmonare: la P_i è molto bassa (mediamente 7-9 mmHg, all'apice 3 mmHg alle basi 23 mmHg), per impedire accumulo di liquidi nell'interstizio.

4.b.IV Scambi interstizio cellule

L'O₂ disciolto (come gli altri gas) passa per gradiente, mentre H₂O e Cl⁻ necessitano di pori. Il Glucosio necessita di carrier, mentre per quanto riguarda K⁺ ed Na⁺, si svolge un trasporto attivo contro gradiente.

4.c Controllo dell'osmolarità

Na⁺ è il principale catione del compartimento extracellulare, ed è il principale responsabile dell'osmolarità, tanto che $[Na^+] \cdot 2 \approx \text{osmolarità del compartimento}$. Il controllo delle sue concentrazioni è pertanto cruciale.

4.c.I Osmocettori

A livello del SNC, abbiamo l'Organo Vascolare della Lamina Terminale (OVLT) dove manca la barriera emato-encefalica (blood brain barrier – BBB). Se c'è un aumento dell'osmolarità (concentrazione Na⁺) maggiore di 1%, gli osmocettori perdono una quantità di H₂O sufficiente a indurre in loro una depolarizzazione. Il segnale arriva al Nucleo Preottico Mediano, che eccita i centri della sete, ma anche i nuclei Sopra Ottico e Paraventricolare, i quali aumentano la produzione di ADH (5/6 dal nSO e 1/6 dal nPV) e ne inducono il rilascio nella Neuripofisi, dove i granuli di ADH sono immagazzinati.

Il rilascio di ADH può anche essere stimolato da: calo della volemia > 10%, Angiotensina II (ATII), stimoli psicogeni come ansia e dolore. È invece inibito da: alcol, PAN (controlla) e droghe come i barbiturici.

4.c.II Funzioni dell'ADH

Nell'organismo abbiamo 2 tipi di recettori per ADH:

- recettori V₂: si trovano sulle cellule del dotto collettore, una volta formato il legame, si attiva una Adenilato Ciclasi, quindi aumenta il cAMP, che porta ad attivazione di una cascata chinasi, per la quale è stimolata l'esposizione sulla superficie luminale dei canali per H₂O già presenti nella cellula (acquaporine). H₂O passa per gradiente osmotico (determinato dall'ipertonicità midollare).
- Recettori V₁: sono presenti sulle cellule muscolari lisce, stimolano la contrazione del mesangio e una vasocostrizione.

4.c.III Condizioni di carenza o di non funzione di ADH

In caso ADH manchi o non svolga la sua funzione, ci troviamo di fronte a una situazione di *Diabete insipido*, caratterizzato da poliuria con grande perdita di H₂O. Possiamo avere:

- diabete insipido centrale o neurogeno se a calare è la produzione di ADH;
- diabete insipido nefrogeno: può essere congenito in questo caso possiamo avere un difetto del recettore V₂, correlato ad una mutazione legata al cromosoma X, oppure una mutazione autosomica dominante di un gene implicato nella sintesi delle acquaporine.

- Interferenza di farmaci: alcuni farmaci, come il Litio, possono causare dei danni nel meccanismo d'azione di ADH.

4.c.IV Condizioni di eccessiva produzione di ADH

Si verifica nella Sindrome da Inappropriata Sintesi di ADH (SISADH), legata ai “tumori a chicchi d'avena” di cuore e vescica, che diventano sedi di produzione ectopica di ADH.

4.d Controllo della Volemia

4.d.I Volocettori e Barocettori

Strumento di questo controllo sono i volocettori dell'atrio e delle grandi vene e i barocettori dell'arco aortico e dei glomi carotidei. Sia gli uni sia gli altri sono recettori stiramento sensibili, che scaricano tonicamente e inviano segnali in funzione del loro stato di stiramento attraverso i nervi vago e glosso faringeo. Un calo della volemia determina un calo della funzione inibente sul centro vasomotore, determinando così vasocostrizione periferica e diminuzione del flusso anche a carico della arteriola afferente al capillare glomerulare. L'attivazione simpatica agisce anche sui recettori β_1 delle cellule iuxtaglomerulari.

Per un eventuale aumento della volemia (VCE), attraverso i barocettori aumenta l'inibizione del sistema simpatico e l'attività del sistema vagale (e calo della produzione di ADH).

4.d.II sistema RAAAS (sistema renina, angiotensina, aldosterone, ADH)

Le cellule iuxtaglomerulari, sia attraverso i recettori β_1 , sia percependo direttamente una diminuzione del flusso, secernono renina, un enzima proteolitico che agisce sull'angiotensinogeno, trasformandola nel decapeptide angiotensina I, che subisce l'azione dell'ACE (angiotensin converting enzyme, la sua sede d'elezione è l'endotelio nel polmone, ma è presente ovunque), per essere ridotto all'octapeptide angiotensina II. L'AT II ha molteplici azioni:

- su cellule muscolari lisce dei vasi: induce vasocostrizione;
 - sul centro vasomotore: determina un risposta cardiovascolare;
 - sulle cellule mesangiali: contrazione del mesangio con conseguente diminuzione del coefficiente di filtrazione;
 - sull'arteriola efferente: determina una potente vasocostrizione, di modo da mantenere un buon VFG, ma aumentando di conseguenza la π_{co} dei vasi peritubulari a valle, di modo da determinare un maggior riassorbimento;
 - sul tubulo prossimale: aumenta il riassorbimento di Na^+ (i recettori per AT II qui presenti calano in diete ricche di Na^+);
 - sull'organo subfornicale, posto sopra OVLT, determinana l'eccitazione del n. Preottico, con conseguente sete, ed eccitazione di nSO e nPV, con conseguente aumento dell'ADH rilasciato;
 - sulla corticale del surrene, ATII induce la produzione di Aldosterone, il quale può avere:
 - reazione immediata: si lega ad ad un recettore nel tubulo, e per trasduzione di segnale determina aumento del tempo di apertura dei canali per Na^+ e stimola la Na^+/K^+ ATPasi;
 - reazione genomica: la più importante, agisce dopo circa 90min, vi è un recettore per l'Aldosterone nel citoplasma delle cellule del tubulo, legatosi al quale, l'ormone entra nel nucleo; qui stimola un aumento di trascrizione di mRNA che porta ad un aumento delle sedi di riassorbimento di Na^+ e un aumento dell'attività della Na^+/K^+ ATPasi, che mantiene il gradiente.
- Mantenimento della P_{art}
- Effetti diretti a livello renale

PAN (peptide atriale natriuretico)

Un aumento del VCE, comporta aumento del precarico, con conseguente dilatazione dell'atrio dx, che stimola i cardiomiociti a produrre il PAN, che ha i seguenti effetti:

- inibisce la formazione di ATII;
- inibisce la formazione di Aldosterone;
- fa calare, sia direttamente, sia attraverso i due effetti precedenti, il riassorbimento di Na^+ .

	Osmoregolazione	Voloregolazione
Cos'è percepito?	Osmolarità del plasma	VCE
Recettore	Recettori ipotalamici	Arco aortico, seno carotideo, barocettori atriali, arteriola afferente
Sist. Efferente	Sete, ADH	↓VCE → RAA(A)S e att.à simpatica; ↑VCE → PAN
Regolazione di...	Escrez./riass./assunzione H ₂ O	Escrez./riass. Na ⁺ (H ₂ O correlata)

4.e Disidratazione e iperidratazione

Le alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono originare dal rapporto organismo ambiente, attraverso i meccanismi di assunzione e perdita di H₂O ed elettroliti, oppure originano dalle forze che determinano la distribuzione di H₂O ed elettroliti all'interno dell'organismo. Nella prima origine risiedono disidratazione e iperidratazione.

4.e.1 Disidratazione

È la perdita eccessiva patologica di H₂O e/o Na⁺. Può coinvolgere di più il compartimento extracellulare o gli altri. Può essere ipotonica, ipertonica o isotonica.

1. IPOTONICA. È la perdita di H₂O e di Na⁺, con prevalenza del deficit di quest'ultima. In questa situazione i liquidi biologici sono ipotonici rispetto all'ambiente intracellulare, di conseguenza l'H₂O è spinta dal gradiente osmotico all'interno delle cellule, aggravando ulteriormente la situazione del comparto extracellulare. Si può verificare per:
 - *patologie anatomo-funzionali del rene*, in cui si può avere necrosi delle cellule tubulari;
 - *morbo di Addison o ipoaldosteronismo*, bassi livelli di aldosterone provocano perdita di Na⁺;
 - *diabete mellito di I tipo*, in cui aumentano la produzione di corpi chetonici, che devono essere eliminati come sali di sodio, determinandone la deplezione;
 - *ustioni estese* che determinano un'imponente perdita di plasma;
 - *sudorazione profusa* anche se per alcuni rientra nella disidratazione isotonica.
 Vi è aumento di Hct (ematorcrito), iponatriemia, non c'è sete (poiché non aumenta l'osmolarità); calo della P_{art} che può portare allo shock.
2. IPERTONICA. Si verifica quando abbiamo una perdita di H₂O prevalente sulla perdita di Na⁺. L'ambiente extracellulare risulta dunque ipertonico, e H₂O passa per osmosi dal compartimento cellulare. Questo passaggio fa entrare le cellule in sofferenza, in particolare quelle nervose, ma è in grado di mantenere la volemia fino ad un massimo di 3 litri di perdita. Questa situazione si può verificare in varie situazioni:
 - mancato ripristino del fabbisogno giornaliero di acqua (nel bambino, nel anziano, nel non autosufficiente nel bere);
 - aumento del fabbisogno di H₂O, di cui la persona non si accorge. Avviene nel diabete di I e anche di II tipo, in cui abbiamo glicosuria con poliuria e polidipsia;
 - nel diabete insipido, dove la mancanza di ADH o disfunzioni dei suoi recettori determinano una diminuzione del riassorbimento dell'acqua.
 In questa situazione abbiamo, ipernatriemia, Hct normale o lievemente diminuito (poiché le cellule cedono la loro acqua); sofferenza delle cellule (soprattutto SNC, con quadro dalle convulsioni fino al coma); ipovolemia fino allo shock. A essere colpiti sono sia il compartimento extracellulare che quello intracellulare.
3. ISOTONICA. È data da perdite proporzionali di H₂O e Na⁺. Essendo isotonica, non è percepita dalle cellule (e dunque dagli osmocettori) e colpisce di più il compartimento

extracellulare. Si verifica solitamente nei neonati con gastroenteriti che danno vomito e diarrea e può causare ipotensione con conseguente shock.

4.e.II Iperidratazione

È determinata da un aumento patologico dei volumi dei compartimenti idrici e può riguardare tutti i compartimenti o solo quello extracellulare. Si suddivide anch'essa in tre categorie.

1. IPOTONICA. Si verifica quando vi è un'eccessiva assunzione di H_2O associata ad una disfunzione renale (nefropatia), che impedisce al rene di compensare. Causa intossicazione da H_2O : l'ambiente extracellulare è ipotonico, dunque l' H_2O è spinta all'interno delle cellule in quantità consistenti determinando una situazione di *edema cellulare*, che può essere citotossico. Si verifica in situazioni di eccessiva produzione di ADH, come nella SISADH. Nella sintomatologia c'è: aumento del peso corporeo, emodiluizione ma con Hct normale o lievemente aumentato (l'acqua è spinta nelle cellule); iponatriemia con però aumento del VCE, vomito, diarrea. Può portare alla morte per insufficienza d'organo determinata dai danni cellulari.
2. IPERTONICA. Assunzione di H_2O e Na^+ , in cui quest'ultimo è in eccesso. Il meccanismo di danno è simile alla disidratazione ipertonica: le cellule ipotoniche rispetto al comparto extracellulare cedono a questo H_2O , entrando in sofferenza (in particolar modo le cellule del SNC). Questa situazione si può verificare per iperaldosteronismo (che fa aumentare il riassorbimento di Na^+), nelle persone costrette per necessità a bere acqua di mare, o in persone cui sia stata somministrata sol.fisiologica ipertonica. Causa problemi del SNC, ipernatriemia, problemi del sistema cardiovascolare, sete, aumento della P_{venosa} e Hct normale o diminuito.
3. ISOTONICA. Situazione di eccessiva assunzione, in quantità proporzionali, di H_2O e Na^+ , che si verifica quando vi sia una concomitante compromissione della funzione renale. Ne risente il solo ambiente extracellulare in quanto il gradiente osmotico resta immutato. Porta a rigonfiamento del compartimento interstiziale, cioè ad edema.

4.f Edema

L'edema è un accumulo patologico di H_2O che può interessare l'ambiente cellulare o quello interstiziale.

Nel primo caso avremo EDEMA INTRACELLULARE, che si verifica nei casi di iperidratazione ipotonica (vedasi sopra) oppure in condizioni di ipossia nei tessuti che utilizzano molto la glicolisi aerobia: il calo di O_2 porta a insufficiente produzione di ATP, con conseguente deficit delle pompe ioniche, che portano ad un accumulo di elettroliti (Na^+ in particolare) nel citoplasma, richiamando H_2O all'interno.

L'EDEMA INTERSTIZIALE è l'edema vero e proprio e si forma a partire dal microcircolo, dove normalmente sono in equilibrio 3 flussi: $cap_{art} \rightarrow$ interstizio; interstizio $\rightarrow cap_{ven}$; interstizio \rightarrow linfatici. La causa può essere:

- Aumento della $P_{idr\ vasale}$, tanto da essere di gran lunga maggiore della π_{co} , impedendo che lungo il decorso verso l'estremità venulare il siero possa rientrare. Questa situazione può verificarsi per vasodilatazione a livello arteriolare che determina aumento del flusso locale; in un aumento di ritenzione di H_2O e Na^+ ; da ostacoli al reflusso venoso sia locale, sia da insufficienza cardiaca, che porta ad un aumento della P_{venosa} (manca parte della vis a tergo e il cuore non trasforma tutto Ritorno Venoso in Gittata Cardiaca).

- Calo della π_{co} che non è in grado di attrarre nei vasi (alle estremità venulari) una quantità di H_2O sufficiente. Dipende da un calo delle proteine circolanti, cosa che può avere origine da un danno epatico, da nefropatie con proteinuria, da perdite via cute nelle ustioni, o da reclutamento delle stesse proteine in alcuni distretti.

- Da un mancato drenaggio linfatico, che può essere da occlusione o da asportazione dei vasi linfatici.

Queste situazioni portano ad un accumulo di liquidi che prende il nome di **trasudato**, cioè acqua con elettroliti, non con proteine, presente in una situazione in cui l'endotelio è totalmente integro.

Diversa è la presenza di **essudato**, caratteristico delle infiammazioni. In questo caso aumenta la permeabilità

dell'endotelio, tanto da permettere il passaggio anche di proteine, con conseguente aumento della π_{co} non vasale, ma interstiziale, che richiama H_2O .

Tuttavia, anche la presenza di un trasudato porta lentamente ad un peggioramento del trofismo delle cellule, che se permane determina uno stimolo fibroblastico, che porterà alla sostituzione del trasudato con tessuto fibroso.

Esistono un margine di sicurezza contro la formazione di edemi. I linfatici, in particolar modo quelli polmonari, possono aumentare le loro capacità di drenaggio, captando eventualmente anche proteine.

In condizioni fisiologiche H_2O è imbrigliata tra collagene, proteoglicani e GAG, di modo da risentire di meno della gravità nei cambiamenti posturali. In condizioni patologiche, H_2O , presente in grandi quantità, aumenta gli spazi tra queste molecole ed è più libera di muoversi. Esercitando una pressione su una zona edematosa, comparirà il **segno della fovea**, ovvero una fossetta bianca che si ripiana lentamente. Ciò non avviene in presenza di essudato.

L'edema può essere **generalizzato** ed in tal caso parliamo di ANASARCA, nel quale causa primaria o secondaria è il rene (nel primo caso per effetto diretto, nel secondo perchè stimolato a riassorbire Na^+ e H_2O); o **locale**, ed in tal caso, quando colpisce cavità preformate, assume nomi diversi per i diversi distretti: IDROPERICARDIO, IDROTORACE (pleure), IDRARTO, ASCITE (peritoneo), IDROCEFALO (ventricoli cerebrali), IDROCELE (vaginale / del testicolo) e IDROPE quando interessa solamente lo spazio interstiziale.

4.f.1 Edema locale

Possiamo avere diversi tipi e diverse sedi d'edema, con caratteristiche particolari.

1. EDEMA INFIAMMATORIO, di tipo essudatizio. I mediatori determinano aumento della permeabilità vasale, con passaggio di proteine, che richiameranno anche acqua. Simile è anche l'EDEMA ALLERGICO, dove mediatore vasodilatatore e stimolante la permeabilità è l'istamina.
2. Da IMPEDIMENTO AL DEFLUSSO VENOSO, che causa aumento della P idrostatica capillare a livello venulare, impedendo il rientro nei vasi di parte del liquido. In questa situazione di *iperemia passiva* (da calo del deflusso), si crea in una situazione di stasi, con possibile ipossia e sofferenza delle cellule endoteliali, che, aumentando la permeabilità, possono portare alla trasformazione dell'edema da trasudatizio ad essudatizio.
3. EDEMA LINFATICO. Il venir meno dell'azione drenante dei linfatici porta all'accumulo di liquido nell'interstizio. Può avere diverse origini:
 - *filariosi inguinali*. È una parassitosi nella quale prevalentemente il parassita si annida nei linfonodi inguinali. La risposta infiammatoria seguente la sua morte determina linfangite e ostruzione dei vasi linfatici, che porta a rigonfiamento dei genitali esterni e dell'arto inferiore. Se la situazione perdura si ha una reazione fibroblastica con deposizione di tessuto fibroso nel derma e nel sottocute, mentre l'epidermide va incontro ad ipercheratosi, determinando l'*elefantiasi* o gamba a zampa d'elefante.
 - *Asportazione chirurgica dei linfonodi*, frequentemente soprattutto nel carcinoma mammario, quando vengono asportati i linfonodi ascellari (oggi sono asportati solo se necessario a bloccare l'infiltrazione del tumore). Anche qui si sviluppa sull'arto superiore una situazione simile a quella dell'elefantiasi, con la fibrosi e la comparsa della caratteristica "pelle a buccia d'arancia".
 - *Ridotta attività drenante dei linfatici* per assenza dell'attività muscolare, che normalmente costituisce un'importante vis a latere. Si può verificare in ingessature per lungo tempo o per
 - *Ridotta funzionalità congenita*.
4. EDEMA CEREBRALE. È particolarmente grave poiché, non potendo la scatola cranica espandersi, causa compressione delle strutture nervose. In questo distretto mancano i linfatici. Ve ne sono diversi tipi:
 - **Vasogenico**: interessa i vasi ed è associato a risposte infiammatorie a diverse malattie (o anche a danni da ischemia prolungata). L'aumento di permeabilità porta alla formazione di un *essudato* nello spazio interstiziale.
 - **Citotossico**: c'è edema cellulare da iperidratazione ipotonica e/o da ipossia che porta a calo delle pompe cellulari con aumento dell'osmolarità intracellulare. L'ipossia provoca anche danno alle cellule dei vasi aumentandone la permeabilità, e stimola queste e altre cellule a produrre fattori che la aumentano.
 - **Idrocefalo**: è un eccesso di liquido cefalo-rachidiano nei ventricoli. Il liquor è prodotto dai plessi corioidei e passa dai ventricoli allo spazio sub-aracnoideo per poi entrare nei seni venosi. L'eccesso può essere dato da aumento incontrollato della produzione o da un'occlusione dei forami di Lusk e Magendie.
5. EDEMA POLMONARE. A livello polmonare, dal lume capillare al lume alveolare abbiamo l'endotelio, la sua membrana basale, uno spazio interstiziale ridotto, la membrana basale dell'alveolo, e la parete dell'alveolo data da

macrofagi alveolari, pneumociti di I e pneumociti di II tipo (che producono il surfactante). La P_{vas} media dei capillari è 8 mmHg (3 agli apici e 13 alla base, ed è dunque piuttosto bassa, mentre alta è l'attività dei linfatici, che dà un margine di sicurezza di 23 mmHg, che può salire fino a 40 mmHg di P negativa. Questo permette anche di risucchiare eventuale acqua dagli alveoli, mentre il surfactante, oltre a mantenere funzioni di struttura, impedisce il flusso di liquido dai vasi all'alveolo. L'endotelio non ha bisogno dell'apporto di O_2 da parte dei vasi, poiché lo cattura direttamente dall'alveolo. Nonostante questo possono instaurarsi 2 tipi di edema: emodinamico e tossico.

• **Emodinamico.** All'inizio abbiamo aumento della P_{idr} capillare, che nonostante l'attività linfatica porta ad accumulo di liquido, inizialmente intorno ai vasi e ai rami bronchiali, poi nell'interstizio fra capillari e alveoli per raggiungere infine gli alveoli stessi (se la causa provocante non cessa). L'edema può essere:

a. Acuto: il liquido raggiunge l'alveolo, dove diluisce il surfactante alterandone la funzione, mentre l'aumentata distanza tra lume e endotelio fa calare il trasferimento di O_2 , causando sofferenza delle cellule endoteliali, che aumentano dunque la loro permeabilità, permettendo il passaggio nell'alveolo di proteine e globuli rossi. Viene così a crearsi un circolo vizioso, cui si somma l'azione dell'adrenalina, che, provocando vasocostrizione periferica e aumento della FC, determina aumento di flusso con conseguente aumento del trasudato. Il paziente in stato avanzato di edema polmonare acuto emette dalla bocca un liquido schiumoso e rosato, aspetti dati rispettivamente dal surfactante e dai globuli rossi, e va incontro a morte per soffocamento. Abbiamo ipossia e ipercapnia (nemmeno CO_2 , sebbene diffonde più facilmente di O_2 riesce a passare dal circolo all'alveolo).

b. Cronico: avviene quando l'aumento della P è progressivo e lento, cosa che permette al sistema linfatico di limitare l'edema al solo interstizio. Se la situazione, questo porta ad una fibrosi interstiziale, che causa difficoltà nell'estensione, dunque una patologia di tipo restrittivo, in cui è richiesto più lavoro per espandere il polmone. Vi è anche un ostacolo al passaggio di O_2 (in prima fase il liquido nell'interstizio, poi anche la fibrosi), mentre CO_2 riesce ancora a passare liberamente. Abbiamo dunque ipossiemia ma non ipercapnia.

Le cause possono essere molteplici: un'insufficienza del Vn Sx (per esempio da stenosi aortica, che aumenta il lavoro durante la sistole) porta progressivamente ad un innalzamento della P a monte dello stesso; ma anche un'insufficienza aortica, con reflusso in diastole, causa un aumento del preload che porta ad aumento della P a monte del Vn . Altre cause possono essere miocarditi, eventi ischemici del cuore, uso eccessivo di alcuni farmaci, alterazioni bradicardiche del ritmo, restringimento dell'ostio mitralico (in stenosi, in endocarditi), trombosi o embolie polmonari a carico delle vene, restringimento alla base delle vene stesse.

• **Tossico:** tipo di edema polmonare in cui si verifica un'aggressione diretta alla membrana respiratoria che causa aumento della sua permeabilità. Porta dunque sin da subito ad un edema di tipo essudativo e può essere causato da un *agente esogeno*, come nell'inalazione di gas tossici o di rigurgito gastrico o da un *agente endogeno*, che può essere dato da tossine di origine batterica o da mediatori dell'infiammazione. È la tipica complicanza della SDRA (sindrome da distress respiratorio dell'adulto).

a. In una *prima fase* avviene un danno diretto alla parete alveolare, che ne aumenta la permeabilità, portando alla formazione di un essudato ricco di fibrina, nel quale arrivano i PMN. All'interno degli alveoli troveremo quella che è definita come *membrana ialina*, con fibrina fluida, detriti cellulari e PMN.

b. Nella *II fase*, si avvia il processo di ricostruzione, in cui i pneumociti di II tipo proliferano tentando di ricostruire la parete alveolare. L'essudato si riorganizza, e si attivano i fibroblasti, che iniziano a produrre collagene, determinando un ispessimento della parete alveolare.

4.f.II Edema Generalizzato

Come già detto, nell'edema generalizzato il rene gioca sempre un ruolo importante, sebbene non è necessariamente la causa primaria. Possiamo avere vari tipi di edemi generalizzati.

1. **EDEMA CARDIOGENO.** Si instaura nell'insufficienza cardiaca congestizia. Il cuore insufficiente determina una diminuzione della gittata cardiaca, che viene percepita dai barocettori, i quali attivano il centro vasomotore e, determina vasocostrizione, con ulteriore diminuzione di flusso (oltre a quella determinata dal calo di GC) all'arteriola efferente, che determina l'attivazione del sistema RAAAS, che porta a maggior ritenzione di H_2O e sali. Nel frattempo, la vasocostrizione determina anche un aumento del ritorno venoso, cui il cuore Dx non riesce a far fronte, determinando aumento della P_{venosa} .

•Se l'insufficienza origina dal cuore Sn, vale la P_{art} , con le conseguenze già descritte, ed inoltre a monte si determina una congestione, con aumento della P_{venosa} polmonare, che porta ad *edema polmonare*.

•Se l'insufficienza origina dal cuore Dx, vi sarà sin da subito un aumento della P_{venosa} del grande circolo.

2. EDEMA DI ORIGINE RENALE. Il rene è la causa in molti casi, e può esserlo sia per un alterazione della membrana filtrante sia perché riceve scorretti input regolatori.

•**Glomerulo-nefrite post-streptococcica**: a causa del deposito di immuno-complessi, abbiamo proliferazione in reazione all'infiammazione delle cellule mesangiali, endoteliali ed epiteliali, che può progressivamente occludere il lume, determinando il calo del VFG. Si determina così una situazione di ipovolemia ed aumento della P_{idr} che porta all'edema.

•**Stenosi dell'arteria renale**: il restringimento del lume dell'arteria renale comporta un calo del flusso all'arteriola afferente, che attiva il sistema RAAAS quando in realtà dello stesso non c'è bisogno. Attraverso le vie di questo sistema si crea la situazione di edema.

•**Sindrome nefrosica**: assistiamo ad un quadro in cui attraverso la membrana glomerulare sono perse proteine. Avremo dunque ipoalbuminemia, albuminuria e dislipidemia (si perdono le proteine di trasporto), un danno grave può causare la presenza di γ -globuline (soprattutto se la causa è infettiva) nelle urine. L'ipoalbuminemia fa crollare la π_{co} , causando l'edema. L'acqua fuoriuscita dai vasi determina un calo del VCE, che attiverà il sistema RAAAS. Si instaura così un circolo vizioso che aggrava l'edema.

2. EDEMA EPATICO. Il fegato è responsabile della sintesi di buona parte delle proteine plasmatiche (in particolare l'albumina) ed inoltre della disattivazione degli ormoni ADH e aldosterone. Una sua compromissione causa dunque un calo della π_{co} , e l'edema conseguente viene percepito dall'organismo come situazione ipovolemica che va ad attivare il RAAAS, che aggrava molto la situazione, anche perché, come detto prima, abbiamo una diminuzione dell'inattivazione di ADH e aldosterone. Si determina così un edema generalizzato.

•**La cirrosi epatica** determina la comparsa sia di edema generalizzato sia di *ascite* (edema in cavo peritoneale). La struttura cellulare e vascolare del fegato viene alterata: i lobuli epatici, strozzati da tessuto fibroso sono irregolari e la vena centro-lobulare manca o è dislocata alla periferia. Normalmente nei sinusoidi, che affluiscono alla vena centro-lobulare, confluiscono rami dall'arteria epatica (alta P) e dalla vena porta (bassa P), in maniera alternata, regolata da alcuni sfinteri. Questi nella cirrosi non funzionano e la vena porta, sia per la compressione del tessuto fibroso, sia per la P maggiore dell'arteria epatica, è impossibilitata a scaricare. Si determina così *ipertensione portale*, che è solo in parte responsabile dell'ascite, in quanto si determinano in precedenza anastomosi venose con il plesso emorroidario (\rightarrow *emorroidi*), con le vene esofagee (\rightarrow *varici esofagee*) e con la vena ombelicale (\rightarrow *caput medusae*, caratteristico segno di shunt porta-cava). Nel fegato si accumula sangue e qui inizia un'importante trasudazione, che dovrebbe essere drenata dai linfatici, che sono però occlusi a causa della pressione determinata dalla fibrosi, dunque il liquido si accumula nel peritoneo determinando l'*ascite*. Il liquido ascitico è trasudatizio, ma *contiene una piccola quantità di albumina*, dovuta al fatto che questa riesce a passare attraverso le fenestrature dei sinusoidi epatici. Questo sequestro nel peritoneo si somma alla ridotta sintesi, aggravando il calo della π_{co} , e l'edema conseguente.

3. EDEMA DA FAME: il carente apporto protido-energetico determina un calo delle proteine plasmatiche, che come negli altri casi porta all'edema e all'attivazione ulteriormente aggravante del sistema RAAAS indotta dall'edema stesso. Inoltre, in questi soggetti il tessuto adiposo scompare ed è sostituito da connettivo lasso, il quale si carica molto facilmente di acqua.

4. EDEMA IN GRAVIDANZA. In questo periodo aumenta la ritenzione di H_2O e sali, con tessuti fibrosi che cedono spazio a tessuti lassi, può comparire una modesta albuminuria, ed in fase avanzata c'è una compressione sulle vene iliache da parte dell'utero, che può portare ad un leggero edema degli arti inferiori. In alcuni casi il tutto può evolvere in un quadro patologico di **tossimia gravidica (pre-eclampsia)** con ipertensione e edema generalizzato. La pressione va attentamente mantenuta sotto controllo, in quanto può far evolvere il quadro verso l'**eclampsia**, con convulsioni e coma. Vanno particolarmente tenute sotto controllo in gravidanza donne ipertese e donne diabetiche.

5. EDEMA IDIOPATICO. È associato ad un aumento ponderale e colpisce quasi esclusivamente donne. In questo caso è correlato al ciclo mestruale ed è associato ad una perdita di albumina e al suo aumentato catabolismo.

4.g SHOCK

Si definisce shock uno stato di ipoperfusione tissutale che, qualora perduri, causa alterazioni irreversibili delle funzioni cellulari, le quali possono condurre alla necrosi cellulare per portare fino alla morte dell'individuo. Si accompagna ad un brusco calo della P_{art} , che può essere determinato da:

- diminuzione o alterazione della funzione cardiaca, come in un infarto, in un'aritmia o in un tamponamento cardiaco

- (versamento in pericardio);
- ipovolemia da emorragia, grave disidratazione, che può verificarsi anche nelle ustioni estese;
 - aumento non compensato del letto vascolare: normalmente il simpatico regola il tono di arteriole e meta arteriole e un brusco calo della sua attività può appunto causare questo quadro.

4.g.I Fasi dello shock

Lo shock è un evento progressivo spesso in maniera violenta: per esempio un infarto che interessi più del 40% del Vn Sn porta a morte nell'arco di 10 minuti, così come porta rapidamente a morte un'emorragia di più del 40% del volume ematico. Lo shock viene suddiviso in fasi, ma in realtà queste sono spesso sovrapposte e diversi organi possono trovarsi nello stesso momento in diverse fasi. Nello spiegare le fasi si prende *in esempio* lo *shock ipovolemico*, cioè quello causato da emorragia, perdita di liquidi, ustioni estese, la progressione segue comunque circa lo stesso andamento in tutti i tipi di shock.

1. PRIMO STADIO: PRE-SHOCK O IPOTENSIONE COMPENSATA. È più caratteristico dello shock ipovolemico. Il calo della P_{art} è percepito dai barocettori, che portano il centro vasomotore ad attivare del sistema simpatico. Il simpatico promuove molti effetti:
 - marcata **vasocostrizione periferica**, che interessa maggiormente la cute, ed in secondo luogo muscoli e reni, con l'obiettivo di fornire più O_2 agli organi vitali, di mantenere alta la P_{art} innalzando il fattore resistenza (R, inversamente proporzionale alla IV potenza del raggio), e di richiamare liquido dall'interstizio nel microcircolo a valle della costrizione (dove c'è un calo di P_{id} vasale - "refilling");
 - a livello cardiaco, provoca una **tachicardia**, sempre per tentare di mantenere un adeguato flusso (flusso = gittata sistolica * frequenza cardiaca);
 - stimolo delle ghiandole sudoripare ad un **umentata sudorazione**. Queste sono infatti sotto controllo del sistema simpatico.

Il paziente in shock ipovolemico al primo stadio apparirà caratteristicamente *pallido, freddo, sudato e tachicardico*. Questo stadio è il tentativo dell'organismo di compensare l'ipoperfusione.

2. SECONDO STADIO: IPOPERFUSIONE TISSUTALE / CELLULARE o SHOCK PROGRESSIVO. Questo stadio si instaura quando i meccanismi di compenso hanno fallito e gli organi vitali, dato il calo di disponibilità di O_2 , usano molto di più la glicolisi anaerobia, producendo grandi quantità di acido lattico che portano all'*acidosi metabolica*, fase già comune a molteplici tipi di shock. **Emodinamica**: in questo stadio inizia una *veno-costrizione*, che determina un rallentamento del circolo con ristagno (*iperemia passiva*), che determina *edema*, ma anche *accumulo di cataboliti*, che agiscono come vasodilatatori sulle arteriole, causando una *vasodilatazione marcata tanto da essere vasoparalisi*. Inoltre l'endotelio entra in sofferenza per la carenza di O_2 ed aumenta la sua permeabilità. In questo stadio arriviamo all'insufficienza d'organo, e non vi è una chiara distinzione con la fase successiva.
3. TERZO STADIO: SHOCK IRREVERSIBILE. Si verifica quando le cellule hanno raggiunto il punto di non ritorno nel percorso verso la necrosi, fase non chiaramente identificabile. Il danno cellulare innesca una reazione infiammatoria, che nello shock ipovolemico è tardiva mentre in altri tipi di shock (anafilattico, settico) può esserne la causa stessa. Il danno, in particolare delle cellule endoteliali, favorisce (attraverso l'esposizione di recettori) l'adesione ed il passaggio di cellule infiammatorie che aggravano la situazione. Un pancreas danneggiato rilascia fattori con attività deprimente l'attività miocardica.

4.g.II tipi di shock

Esistono vari tipi di shock, con diverse origini. Come detto, però, tutti causano una situazione di ipoperfusione tissutale, dunque un calo della Gittata Cardiaca rispetto alle necessità dell'organismo (cosa che si verifica nei casi con danno a livello cardiaco o allargamento del letto vascolare), oppure di calo del Ritorno Venoso, il quale determinerà a sua volta un calo della GC.

1. **SHOCK TRAUMATICO**. Nello shock traumatico abbiamo un danno diretto ai capillari, con o senza emorragia, che determina un calo della volemia sia per emorragia, ma anche per trasudazione di liquido nell'interstizio. Contemporaneamente il dolore determina uno

stimolo deprimente sul centro vaso motore, con conseguente calo del tono arteriolare simpatico e calo della P. Il meccanismo sarà dunque di calo del RV.

2. **SHOCK DA OSTRUZIONE VASCOLARE.** Si verifica nei casi in cui vi sia un ostruzione dei vasi fondamentali per il funzionamento cardiaco o quando sia impedito l'afflusso di sangue attraverso le vene cave. Può avvenire in molteplici casi:
- **Embolia polmonare massiva:** l'embolia blocca l'afflusso di sangue al cuore di Sn.
 - **Pneumotorace ipertensivo:** situazione in cui la cavità pleurica si riempie d'aria e uno o entrambe i polmoni collassano parzialmente o totalmente. L'aria può entrare ma non uscire, e genera una compressione delle vene cave direttamente o perché sposta il mediastino ("sbandieramento del mediastino").
 - **Aneurisma dissecante dell'aorta:** il sangue si insinua ed inizia a scorrere nello spessore della tonaca media e può impedire il flusso nella corretta direzione o, insinuandosi fino all'origine dell'aorta, determinare uno sfaldamento della valvola aortica.
 - **Stenosi aortica:** la valvola aortica stenotica causa diminuzione del flusso sistolico. Di solito il meccanismo determina un'insufficienza cardiaca.
3. **SHOCK CARDIOGENO.** Lo shock cardiogeno è dato da un'insufficienza della funzione di pompa del cuore. Solitamente interessa il Vn Sn, e oltre all'ipoperfusione a valle, determina ristagno che impedisce lo svuoramento dell'atrio, determinano un aumento di P delle vene polmonare e poi dei capillari polmonari, con dunque la possibilità di causare edema polmonare. Nel frattempo i meccanismi di compenso determinano un aumento della R, che aumenta il lavoro che il cuore deve compiere per vincere la P aortica, e un aumento della FC, che affatica ulteriormente e manda in sofferenza il cuore, poiché si accorcia il tempo di diastole (ed è in questo che il miocardio riceve nutrimento e O₂ dalle coronarie). Le cause possono essere un **infarto** di una certa estensione, un **tamponamento cardiaco** (versamento nel pericardio che comprime il cuore); una **rottura dei muscoli papillari** o dei filamenti tendinei, una **rottura del setto interventricolare**. In ogni caso il cuore subisce tutti i tipi di shock, risentendo particolarmente dell'ipoperfusione.
4. **SHOCK NEUROGENO.** È la situazione che si verifica per una compromissione dei meccanismi che regolano del tono vascolare. Possiamo avere:
- **perdita del controllo simpatico sul tono arteriolare**, che può avvenire per anestesia generale profonda, per anestesia spinale, per lesioni profonde che interessino il centro vasomotore o per eccessivo uso di farmaci anti-adrenergici (è il recettore α_1 quello responsabile della vasocostrizione). Accade così che il sangue fluisce ed abbiamo un aumento del letto vascolare non compensato da aumento del VCE. Il sangue è così reclutato nel settore capillare, determinando un calo del RV, ma, poiché il simpatico è fuori uso, non si attiva un meccanismo di compenso e all'inizio il soggetto presenta una cute rosea e calda;
 - **eccesso dell'attività simpatica e/o aumentato rilascio di adrenalina/noradrenalina**, cosa che per esempio si verifica nel feocromocitoma, il tumore della midollare del surrene. In questo caso si verifica una vasocostrizione massiva, che per le cellule diventa insopportabile, e si accumulano così sostanze vasodilatatrici e aumentanti la permeabilità. In seguito vi può dunque essere vasodilatazione fino alla vasoparalisi e formazione di essudato.
5. **SHOCK ANAFILATTICO.** Si verifica nei pazienti ipersensibili e sensibilizzati contro un Ag. È determinato dalle IgE, che in questi individui sono prodotte in gran quantità e dai loro recettori presenti sulle mast-cells. In caso di presenza importante di Ag, le IgE che lo legano determinano attivazione diffusa delle mast-cellule, che degranulano rilasciando: istamina, leucotrieni, PG, e chinine. L'*istamina* in particolare ha effetto di vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare e promuove il rilascio di altri mediatori dell'infiammazione, e determina formazione di essudato con calo del VCE, quindi di RV e quindi di GC. I *leucotrieni* inducono broncostrizione tale da poter dare dispnea e danno anche edema della laringe.
6. **SHOCK DA IPOSSIA/ANOSSIA.** Per quanto l'ipossia tissutale sia una condizione comune a tutti i tipi di shock (II stadio dello shock), essa può essere la causa primaria. Diminuendo la disponibilità di O₂ la cellula produce meno energia e ricorre alla glicolisi anaerobia con aumento della produzione di acido lattico fino all'acidosi, con accumulo di sostanze vasodilatatrici come l'adenina. Si determina a livello endoteliale un importante aumento della permeabilità.
7. **SHOCK SETTICO.** Può essere determinato da batteri gram⁺ o gram⁻, ma prevalentemente la causa sono questi ultimi,

attraverso l'endotossina LPS, che si lega ad una proteina plasmatica (carrier), assieme alla quale si lega ad un recettore sui macrofagi determinandone l'attivazione che dà il via alla cascata auto-alimentantesi delle citochine, con il rilascio di TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8. Gli effetti varieranno in base alla quantità di citochine (e anche di LPS) circolanti:

- **modesta quantità**, per cui gli effetti sono per lo più locali e sono l'attivazione delle cellule endoteliali in senso pro-coagulante e favorente il passaggio di cellule dell'infiammazione, e l'attivazione del complemento, che porta alla formazione delle anafilotossine C3a e C5a, le quali stimolano le mast-cellule;
- **moderata quantità**, per cui gli effetti sono già sistemici, e portano al rilascio da parte del fegato di proteine dell'infiammazione come CRP (C reactive protein) e fibrinogeno, a livello dell'ipotalamo IL-1 determina la febbre, mentre le citochine promuovono un reclutamento dei leucociti e abbiamo un aumento della VES;
- **grandi quantità**, per cui con LPS che promuove anche direttamente attivazione del fattore XII della coagulazione, e sommato agli effetti locali prima elencati possiamo avere CID (coagulazione intravascolare disseminata). I mediatori dell'infiammazione e l'endotossina possono causare danno diretto alla membrana respiratoria portando ad ARDS (sindrome da distress respiratorio dell'adulto). Un danno al pancreas determina inoltre rilascio di fattori deprimenti l'attività miocardica.

5 Equilibrio acido-base e sue alterazioni

Il normale pH del sangue arterioso è 7,4 (quello venoso è lievemente più basso, 7,35). Intorno a questo valore possono esserci variazioni fisiologiche di $\pm 0,04$, per esempio, durante la secrezione gastrica, il pH ematico si innalza (aumenta la secrezione di protoni nel lume gastrico), e viceversa scende durante la secrezione pancreatica. Tuttavia tali oscillazioni devono essere contenute perché il mantenimento del pH ematico è fondamentale per le funzioni dell'organismo. I valori compatibili con la vita sono tra 6,8 e 7,8.

5.a Controllo del pH

Per il controllo del pH esistono 2, o meglio 3, tipi di meccanismi: il primo serve ad impedire una brusca variazione del pH, ed è dato dai **sistemi tampone**, i quali non sono però infiniti, e perciò abbiamo in secondo luogo i **meccanismi di compenso**, a loro volta di due tipi: **respiratorio**, che interviene dopo 10 minuti dalla variazione, e **renale**, che invece dà luogo alla sua azione dopo 1-2 giorni in cui si mantiene la variazione. Questi ultimi 2 non avrebbero tuttavia utilità in assenza dei sistemi tampone.

5.a.1 Sistemi tampone

Abbiamo i tamponi del plasma e del liquido interstiziale e quelli degli eritrociti. Nei primi abbiamo il tampone bicarbonato, il tampone fosfato e principalmente nel plasma il tampone delle proteine. Nei globuli rossi, oltre al bicarbonato e fosfato, abbiamo il tampone dell'emoglobina (Hb).

Un sistema tampone per essere efficiente deve garantire una buona disponibilità, e, per poter resistere a insulti acidi o basici deve essere bilanciato, quindi, essendo il pH da mantenere 7,4, significa che il suo pK_a deve essere compreso fra 6,4 e 8,4.

1. TAMPONE FOSFATO ($HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^-$). Ha un $pK=6,8$, dunque sta nel range, ma il fosfato inorganico è scarsamente disponibile nel liquido extra-cellulare. Più abbondante è invece nelle cellule ed infatti il tampone fosfato è il maggior *tampone intracellulare*, ed inoltre il pH che qui deve mantenere è 6,9, dunque molto vicino al suo pK . Nella cellula, in casi estremi, anche ATP e ADP, in funzione dei loro gruppi fosforici, possono fungere da sistemi tampone.

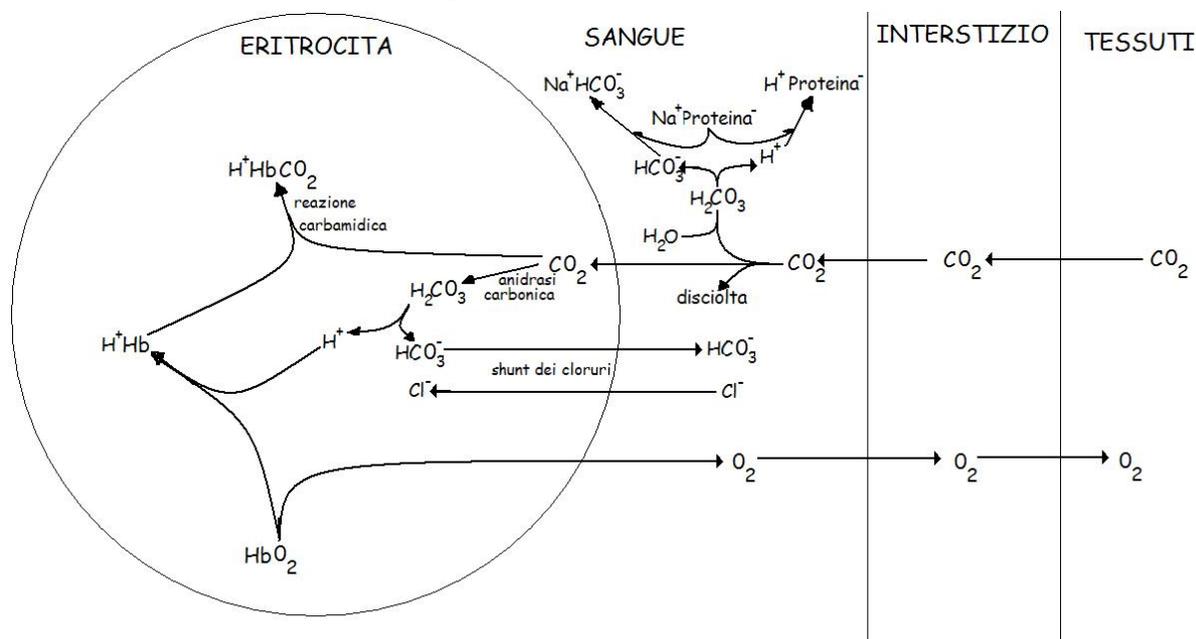
2. TAMPONI PROTEICI. L'attività tamponante delle proteine è legata principalmente al residuo imidazolico dell'istidina, capace di caricarsi di protone. Dunque più Hys contiene la proteina, maggiore è la sua attività tamponante. Ruolo hanno sia le Ig, ma soprattutto l'albumina, la quale è in importante rapporto con $[H^+]$ e $[Ca^{2+}]$. Se cala il pH, l'Albumina si farà carico di più protoni, ma libera una maggior quantità di Ca^{2+} , mentre avverrà l'opposto in condizioni di alcalosi.

3. EMOGLOBINA (Hb). L'emoglobina appartiene ai tamponi proteici, contiene infatti un gran numero di residui istidinici. Tuttavia ha una caratteristica particolare: essa si comporta come un acido più forte quando è ossigenata e tende a rilasciare H^+ , viceversa quando è deossigenata.

4. TAMPONE BICARBONATO ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$). Esso è il tampone più importante, sebbene il suo pK non sia proprio ideale (6,1), perché è ampiamente disponibile, data la reazione $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$, ed estremamente regolabile ed aperto, in quanto la CO_2 (fonte acida) può essere allontanata o aumentata attraverso la respirazione e la regolazione del metabolismo, e anche HCO_3^- , può essere allontanata o neoformata a livello del tubulo renale. Per la formula di Henderson-Hasselbank $\text{pH} = \text{pK} + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \right)$, dove, stando a quanto detto, l'ultima concentrazione è sostituibile con la concentrazione di CO_2 disciolta o con la pCO_2 , e la concentrazione di H_2CO_3 dipenderà dalla costante di solubilità ($\alpha = 0,030 \text{ mmol l}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) e dalla pCO_2 (40 mmHg a livello arterioso) dunque la CO_2 disciolta sarà di 1,2 mmol/l.

5.a.II Azione dei tamponi a livello del microcircolo

A livello del microcircolo arriva sangue ricco di O_2 , con una pO_2 di circa 100 mmHg (97), mentre nell'interstizio questa è di circa 40 mmHg, pertanto inizialmente il gradiente porta O_2 dal sangue all'interstizio e da questo dentro la cellula, e Hb, per effetto del calo della pO_2 nel sangue che ne consegue cede progressivamente sempre più O_2 . In questo modo progressivamente aumenta Hb deossigenata. La CO_2 prodotta nei tessuti passa nell'interstizio e da questo per gradiente arriva nel sangue, dove agisce come acido: una minima parte resta come gas libero in soluzione, una parte reagisce con l'acqua a formare H_2CO_3 , che si dissocia subito in HCO_3^- e H^+ , ed il protone è tamponato dai sistemi plasmatici (per esempio proteici). La maggior parte della CO_2 (90%) però entra direttamente nell'eritrocita, dove la reazione con l'acqua è accelerata dall'enzima Anidraasi Carbonica. Del protone che si libera si fa carico Hb deossigenata, creando H^+Hb , che lega anche l'ulteriore CO_2 che arriva all'eritrocita come gruppi carbaminici, mentre HCO_3^- (ione bicarbonato) esce dal globulo rosso in antiporto con Cl^- (shunt dei cloruri). L'anidride carbonica è dunque trasportata disciolta, come carbammato e come bicarbonati.



5.a.III Azione a livello polmonare e compenso respiratorio

A livello polmonare avviene praticamente l'opposto di quanto illustrato sopra. Al capillare polmonare arriva un sangue povero di O_2 la cui pO_2 è di circa 40mmHg, mentre all'interno dell'alveolo la pO_2 è di 100mmHg. Questo porta per gradiente O_2 nel plasma e nel giro di 1/3 di

permettere l'eliminazione di H^+ .

2. TAMPONE FOSFATO. Nel tubulo distale ed internamente alle cellule dello stesso (cellule intercalate) abbiamo sempre la reazione catalizzata da anidrasi carbonica $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$, con H^+ che ad opera di una ATPasi è secreto nel lume tubulare. Qui si combina con HPO_4^{2-} del filtrato glomerulare, essendo in ambiente acido (fosfato $pK=6,8$), formando $H_2PO_4^-$. In questo modo la caduta di pH viene minimizzata ma non annullata. Il vantaggio del sistema è la neo-formazione di HCO_3^- , ma il suo limite è la disponibilità limitata di HPO_4^{2-} . Questa viene definita acidificazione titolabile (titolo: mEq di NaOH per riportare al pH ematico).

3. PRODUZIONE E UTILIZZO DI NH_3 . L'ammoniaca è prodotta nelle cellule del tubulo prossimale a partire dalla glutammina ad opera della glutamminasi. Di qui è secreta nel tubulo in forma di ione ammonio NH_4^+ . Questo ione può passare dal lume all'interstizio a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle e si accumula nella midollare fino ad essere in equilibrio con NH_3 . I tubuli distali ed i dotti collettori non sono invece permeabili a NH_4^+ , ma solo a NH_3 . Nelle cellule intercalate del tubulo distale abbiamo sempre la reazione $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ ed il protone è pompato nel lume (H^+ ATPasi nelle IC α ; antiporto K^+/H^+ ATPasi nelle IC β). Qui NH_3 è libero di passare dall'interstizio, ma si combina subito con il protone formando NH_4^+ che invece non può uscire dal dotto ed è forzatamente eliminata. Questo sistema tampona i protoni, consente la neo-formazione di un HCO_3^- per ogni H^+ secreto e la produzione di NH_3 può variare a seconda delle necessità (un calo di pH stimola la glutamminasi). Inoltre, poiché il pK_a di $NH_3 \leftrightarrow NH_4^+$ è 9, l'acidità tamponata da NH_4^+ non è titolabile.

5.b Acidosi respiratoria

Abbiamo definito il tampone bicarbonato come quello fondamentale per il mantenimento del pH. Esso è formato dallo ione bicarbonato e dall'acido carbonico, secondo l'equazione di Hendelson-Hasselbank $pH = pK + \log \left(\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \right)$ e l'acido carbonico è in equilibrio con la CO_2 disciolta, dipendente dalla pCO_2 . Dunque il pH varia in funzione del rapporto fra HCO_3^- e pCO_2 .

Nel caso dell'acidosi respiratoria il rapporto si squilibra a favore dell'ultimo termine a causa di un aumento della ritenzione di CO_2 e dunque un innalzamento della pCO_2 , situazione che porta a un calo del pH. Dei protoni dovranno farsi perciò carico Hb e i vari tamponi proteici.

Questo si verifica in tutte le situazioni di *ipoventilazione*, che comportano ipercapnia (tutte le situazioni di ipercapnia si verificano in ipossia, ma non in tutte le ipossie c'è condizione di ipercapnia). L'ipoventilazione può avere molteplici origini: da *compromissione dei centri respiratori*, da *lesione al percorso di trasmissione dell'impulso dell'atto inspiratorio* (midollo, nervi - frenico in particolare - e placche neuromuscolari), da *problemi muscolari o della gabbia toracica*, da pneumotorace (aria fra le pleure, che comprime il polmone), da *malattie polmonari* sia di *tipo restrittivo* (in cui è compromessa la capacità di espandersi) che di *tipo ostruttivo* (in cui cala il flusso d'aria per ostruzione delle vie aeree).

Essendo il problema di origine respiratoria, il compenso respiratorio non può avvenire in corso d'evento. Pertanto se questo è *acuto*, una volta cessato, il rapporto potrà essere cessato attraverso il compenso polmonare con l'iperventilazione. Se l'evento è di tipo *cronico*, avviene il compenso renale, in cui HCO_3^- sarà totalmente riassorbito, e perciò quasi assente nelle urine, mentre l'aumentata disponibilità di CO_2 velocizza la reazione (catalizzata da AC) di formazione di H^+ che viene secreto e HCO_3^- , aumentando la neoformazione di ione bicarbonato. Se il pH viene mantenuto entro 7,35, parleremo di una situazione compensata, altrimenti entriamo in una situazione di *acidemia*. L'aumento della CO_2 determina vasodilatazione, particolarmente nel circolo cerebrale e può portare ad edema. Inoltre a livello renale è stimolata la pompa in antiporto H^+/K^+ ATPasi, mentre l'albumina, impegnata nel tamponamento dei protoni rilascia Ca^{2+} . Ipercaliemia e ipercalcemia possono causare aritmie cardiache.

5.c Alcalosi respiratoria

Si verifica quando abbiamo un'eccessiva eliminazione della fonte acida CO_2 e ciò accade in situazioni di *iperventilazione* che può dipendere da: eccessiva stimolazione dei centri nervosi respiratori che può avvenire in meningiti ed encefaliti; effetto di alcuni farmaci (come l'acido salicilico); crisi isteriche; effetto di ormoni; aumento della richiesta di O_2 (che può dipendere da aumento dell'attività o da ipertiroidismo) che stimola i recettori periferici (sensibili alle variazioni della concentrazione di O_2) i quali a loro volta attivano i centri respiratori; oppure per un eccesso nel compenso respiratorio di una acidosi. La deplezione di CO_2 porta HCO_3^- a prevalere, e questo deve essere tamponato dagli altri sistemi, fra cui le proteine (albumine) e i fosfati. Le albumine cedono H^+ e catturano una

maggior quantità di Ca^{2+} . Se l'evento è **acuto** seguirà un rallentamento della respirazione che riporta i valori nella norma. Se invece è **cronico**, dopo 2 gg si attivano i meccanismi di compenso renale che ridurrà la secrezione di H^+ e il riassorbimento di HCO_3^- , che sarà presente in quantità maggiore nelle urine (come sale di Na^+), nelle quali troveremo meno NH_3 .

L'albumina che cede H^+ nell'alcalosi, cattura una maggior quantità di Ca^{2+} e questo può portare a ipocalcemia, situazione che rende più instabili le membrane dei nervi e motoneuroni dei muscoli scheletrici e ne aumenta la permeabilità al Na^+ . Questo determina un abbassamento del valore soglia del potenziale d'azione ed in tal modo possono generarsi degli impulsi spontanei di contrazione. Questa situazione determina contrazioni spastiche che prendono il nome di **tetania**.

5.d Acidosi metabolica

Avviene per un eccesso di acidi esogeni o endogeni o per una loro mancata eliminazione o per una deplezione di basi.

5.d.I Da aumento degli acidi endogeni

1. DIABETE MELLITO DI TIPO I / GIOVANILE. Questo tipo di diabete è insulino-dipendente, perché viene a mancare la produzione di insulina da parte delle cellule β delle isole pancreatiche. Manca così anche lo stimolo inibitorio sulle cellule α , che producono glucagone. Questo ormone, aumentato in quantità, stimola la lipolisi, ovvero la lisi degli acidi grassi dei trigliceridi, con conseguente aumento dei NEFA (non-esterified fatty acids) circolanti, che vengono captati dal fegato. A questo livello il glucagone inibisce la formazione di malonilCoA, determinando disinibizione dell'acil-carnitina transferasi 1, la quale trasporta gli acidi grassi nei mitocondri, dove sempre il glucagone stimola la β -ossidazione. Sempre eminentemente a livello epatico l'ormone stimola la gluconeogenesi, diminuendo di conseguenza la disponibilità di ossalacetato per il ciclo di Krebs, mentre l'aumentata β -ossidazione degli acidi grassi aumenta la produzione di AcetilCoA, che in mancanza dell'ossalacetato non può intraprendere il ciclo di Krebs, ma deve seguire un'altra strada. Dall'acetilCoA in eccesso viene prodotto Aceto acetil-CoA, e da questo *Acido Acetacetico*, il quale può essere trasformato in *acido β -idrossi-butyrico* o in acetone. Queste tre sostanze chimiche sono corpi chetonici, e i due acidi sono acidi forti, che portano ad **acidosi metabolica**. Essi vengono eliminati dal rene come sali di sodio causando anche **disidratazione ipotonica**. Normalmente i corpi chetonici nelle urine sono $< 125 \text{ mmol/l}$, in questo caso salgono.

2. DIGIUNO PROLUNGATO. In questo caso si verifica una situazione simile a quella descritta sopra, in quanto il calo dell'introduzione di carboidrati determina una diminuzione dello stimolo sulle cellule β delle isole pancreatiche alla produzione di insulina. In questo caso inoltre, le cellule cerebrali solo inizialmente hanno a disposizione glucosio (quello proveniente dalla gluconeogenesi) e devono iniziare ad usare come fonte di energia i corpi chetonici.

3. ACIDOSI LATTICA. Deriva dalla formazione di acido lattico a partire dall'acido piruvico catalizzata dalla lattico-deidrogenasi (DH) NADH dipendente. Può avvenire quando:

- ci sia un'eccessiva produzione di piruvato;
- manchi la G-6-fosfatasi, e perciò è bloccata la glicogeno sintesi, e così si accumula G-6-P, il quale può intraprendere la via dei pentosi (con produzione di NADH) e/o la glicolisi (con produzione di piruvato);
- in condizioni di ipossia, in quanto il calo della disponibilità di O_2 rallenta la catena respiratoria, responsabile dell'ossidazione di NADH a NAD^+ (coenzima di alcune fasi del ciclo di Krebs). Si accumula così NADH e al contempo rallenta il ciclo di Krebs (con accumulo anche di piruvato);
- in tutti i tipi di shock avanzato, la condizione di ipoperfusione tissutale determina uno stato di ipossia con le conseguenze prima descritte;
- nelle leucemia, in quanto il metabolismo delle cellule leucemiche porta alla produzione di acido lattico ed inoltre sono sempre accompagnate da anemie (quindi da ridotto trasporto di O_2);
- nelle intossicazioni da alcol (che appartengono alle acidosi da agenti esogeni), il catabolismo dell'etanolo porta ad aumento del NADH.

5.d.II Acidosi metaboliche da acidi o sostanze esogene

1. ACIDO SALICILICO. Come detto precedentemente, stimola iperventilazione e quindi alcalosi respiratoria, ma in grandi quantità può determinare acidosi.

2. **ALCOL ETILICO o ETANOLO.** L'etanolo viene trasformato in acetaldeide (CH_3CHO) dalla alcol-DH (con formazione di NADH), e questa viene trasformata in acido acetico (CH_3COOH) dalla aldedide-DH (ulteriore formazione NADH), dal quale abbiamo formazione di acetilCoA. Si ha dunque una situazione di chetoacidosi (acido acetico) cui si somma l'accumulo di NADH, che favorisce il sovrapporsi di acidosi lattica.
3. **ALCOL METILICO o METANOLO.** Esso segue la stessa via dell'etanolo. Perciò l'alcol-DH lo trasforma in formaldeide (CH_2O), dalla quale poi l'aldeideDH produce Acido Formico. All'acidosi si sommano e prevalgono gli effetti tossici dell'acido formico, che inibisce la catena respiratoria cellulare, con calo della formazione di ATP e danneggia il n. Ottico.
4. **ALCOL ETILENICO o GLICOLE ETILENICO ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$).** È una sostanza usata solitamente nei sistemi di raffreddamento e viene trasformato dalla alcol-DH in glicolaldeide, che causa danni a livello del SNC. La glicolaldeide viene poi processata a formare acido glicolico, che determina acidosi e da cui si forma acido gliossalico che determina danni a livello renale insieme con la tappa successiva di trasformazione, l'acido ossalico, che causa formazione di precipitati a livello renale. Negli avvelenamenti da metanolo e glicole etilenico, molto più pericolosi di quello da etanolo, si somministra quest'ultimo che ha maggiore affinità per l'alcol-DH.
5. **ASSUNZIONE DI NH_4^+Cl .** Nel fegato da NH_4^+ si estrae NH_3 che viene usato per la produzione di urea. Si libera così il protone H^+ e Cl^- , ovvero acido forte acido cloridrico.

5.d.III Acidosi renale.

1. **L'acidosi uremica** si verifica quando abbiamo insufficienza renale cronica, che determina una perdita della funzione di alcuni nefroni, di fronte alla quale i rimanenti devono compensare aumentando la propria attività e quindi anche la produzione di NH_3 necessaria per tamponare l'acidità urinaria. Ma questo aumento di produzione può non essere sufficiente, per cui il pH del l'ultrafiltrato cala velocemente e, una volta sceso a 4-4,5, determina il blocco dell'escrezione di H^+ nel tubulo/dotto collettore. Aumenta quindi la ritenzione di H^+ e si crea acidosi. Altre cause possono essere un'insufficienza della produzione di NH_3 o una progressiva riduzione dell'attività dell'anidrasi carbonica, che comporta calo dei bicarbonati ma anche calo del pH dell'ultrafiltrato (se cala l'attività della AC luminale, è bloccata la reazione $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) le conseguenze prima descritte per una situazione del genere.

2. **L'acidosi tubulare** è di più tipi.

• **ACIDOSI TUBULARE DISTALE O DI I TIPO.** In questo caso è compromessa la H^+ ATPasi tubulare delle cellule intercalate α , per cui vi è innalzamento del pH tubulare. In queste acidosi, soprattutto se croniche, assistiamo ad un aumento della calcemia, sia perché liberato dall'albumina che tampona gli H^+ , sia perché si attiva un tamponamento da parte dell'osso che aumenta la disponibilità di fosfati e carbonati originariamente legati a Ca^{2+} , liberandone una grande quantità. Oltre all'ipercalcemia, compare anche calciuria. Il calcio enormemente disponibile può legarsi ai fosfati o agli ossalati formando precipitati, che prendono il nome di *nefrocalcinosi* se si depositano nel parenchima, e *nefrolitiasi* in caso di calcoli. Cala nelle urine il citrato, perché viene maggiormente utilizzato nel sangue, dove si lega al calcio impedendone precipitazione.

• **ACIDOSI TUBULARE PROSSIMALE O DI II TIPO.** Si ha una compromissione dei riassorbimenti tubulari a livello prossimale, in particolare del riassorbimento di HCO_3^- , il cui valore ematico normale è 24-26 mEq/l ed in questi casi scende a 15-17 mEq/l perché a tali valori scende il livello soglia di riassorbimento nel tubulo. L'acidificazione delle urine è comunque mantenuta, e la possibilità di trovare nelle urine HCO_3^- dipende dalla sua concentrazione ematica. Anche in questo caso assistiamo ad un aumento della calcemia, ma non assistiamo a precipitazione sia perché il pH tubulare è più basso, sia – e soprattutto – perché aumenta anche la concentrazione di AmminoAcidi (AA) e citrato, che sequestrano Ca^{2+} .

• **ACIDOSI TUBULARE DA IPOALDOSTERONISMO.** L'aldosterone, oltre a stimolare il riassorbimento di Na^+ , ha un effetto potenziante la H^+ ATPasi delle Ica e stimola anche la secrezione di K^+ . Un suo deficit determina dunque acidosi ed ipercaliemia, che se elevata porta K^+ ad entrare dentro le cellule dell'organismo in antiporto con H^+ , aggravando così l'acidosi.

5.d.IV Acidosi di altro tipo da calo delle basi

Può essere causata da farmaci che inibiscono l'anidrasi carbonica. Un'altra situazione è quella in cui si verifica diarrea, che comporta una perdita di bicarbonati, ma se la diarrea è prolungata con massiccia perdita di liquidi, la situazione può virare verso una condizione di ipovolemia con alcalosi.

5.d.V Meccanismi di compenso

In caso di acidosi, l'aumento di H^+ è in primo luogo tamponato dal bicarbonato, con formazione di H_2CO_3 , che viene trasformato in H_2O e CO_2 . L'aumento di quest'ultima è percepita dai chemocettori centrali, che determinano iperventilazione. Questo compenso respiratorio si attua entro alcuni minuti e se l'acidosi è transitoria, può riportare la situazione all'equilibrio, se invece questa perdura, nel giro di qualche giorno interviene il compenso renale. A livello renale aumenta il riassorbimento dell' HCO_3^- , e il calo del pH stimola la transglutaminasi, che tampona le urine e permette la neoformazione di HCO_3^- e la secrezione di H^+ senza abbassare troppo il pH urinario.

5.d.VI Gap anionico

Il GAP anionico è la differenza nella fra i cationi e gli anioni misurati. Nella comune pratica esso è considerabile come $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ed è compreso fra 8 e 14 mEq/l (raggiunge il valore massimo quando oltre a Na^+ consideriamo anche Mg^{2+}). In condizioni di acidosi metabolica $[HCO_3^-]$ scende o perché il bicarbonato è impiegato nel tamponamento o perché la causa dell'acidosi è una sua perdita. In acidosi potremmo avere una acidosi con aumento del gap (acidosi normocloremica) oppure acidosi con un gap mantenuto stabile da un aumento di $[Cl^-]$ (acidosi ipercloremica). Questa distinzione può permettere di dividere le acidosi e di applicare diverse terapie. Cause di **acidosi normocloremica** sono l'acidosi lattica, quella da acidi chetonici o da metabolismo di sostanze tossiche che non contengono Cl^- . Abbiamo invece **acidosi ipercloremica** quando abbiamo condizioni di ipercloremia, o per esempio nella somministrazione di $NH_4^+Cl^-$, che è considerabile come somministrazione di HCL, in quanto lo ione ammonio è scisso in un protone e ammoniaca, dunque viene fornito H^+ che deve essere tamponato dal bicarbonato, mentre vi è un aumento di Cl^- .

5.e Alcalosi metabolica

5.e.I Cause

L'alcalosi metabolica si può avere per eccessiva assunzione o formazione di HCO_3^- o per perdita di acidi di H^+ . Vi sono diverse cause.

1. **ALCALOSI METABOLICA DI ORIGINE RENALE.** L'origine renale è in realtà secondaria ad **iperaldosteronismo**, che stimola a livello renale riassorbimento di Na^+ , ma anche secrezione di K^+ ed H^+ . L'ipercaliemia stimola la fuoriuscita di K^+ delle cellule dell'organismo in antiporto con H^+ , il che aggrava l'alcalosi extracellulare e porta ad acidosi intracellulare, la quale, a livello delle cellule tubulari, stimola ulteriormente la secrezione di H^+ , peggiorando il quadro.

2. **ALCALOSI METABOLICA DI ORIGINE GASTRICA.** Si verifica per il vomito, il quale determina una perdita di HCL, ma anche di Na^+ e K^+ . Quando questo sia protratto, la perdita di liquidi porta ad un calo del VCE, che attiva il sistema RAAAS, con conseguente aumento dell'aldosterone, i cui effetti sono stati appena descritti.

3. **ALTRE CAUSE.** Una condizione di **diarrea** porta normalmente ad acidosi, ma se **prolungata**, l'ipovolemia che ne deriva attiva il sistema RAAAS e porta all'alcalosi. Anche l'**uso non controllato di diuretici** può portare sempre ad un'ipovolemia che attiva RAAAS. Alcalosi può anche essere causata dall'assunzione di bicarbonato.

5.e.II Meccanismi di compenso

L'offesa basica al pH è data da un aumento del rapporto HCO_3^-/pCO_2 in favore del primo, di conseguenza in primo luogo vi è l'azione degli altri sistemi tampone, ed in seguito l'organismo prova ad innalzare la pCO_2 attraverso ipoventilazione, questa tuttavia dopo un po' determina anche un calo della pO_2 , percepito dai chemocettori periferici i quali attivano il centro respiratorio. Dunque il compenso respiratorio non è continuo. Se la situazione perdura dopo qualche giorno subentra il compenso renale: se la volemia è intatta, questo funziona attraverso l'eliminazione dei

bicarbonati con le urine, ma in caso di ipovolemia l'attivazione del RAAAS, come descritto in precedenza, porta ad aggravamento ulteriore della situazione, e questo circolo vizioso può essere interrotto solo con il ripristino del VCE attraverso somministrazione di liquidi.

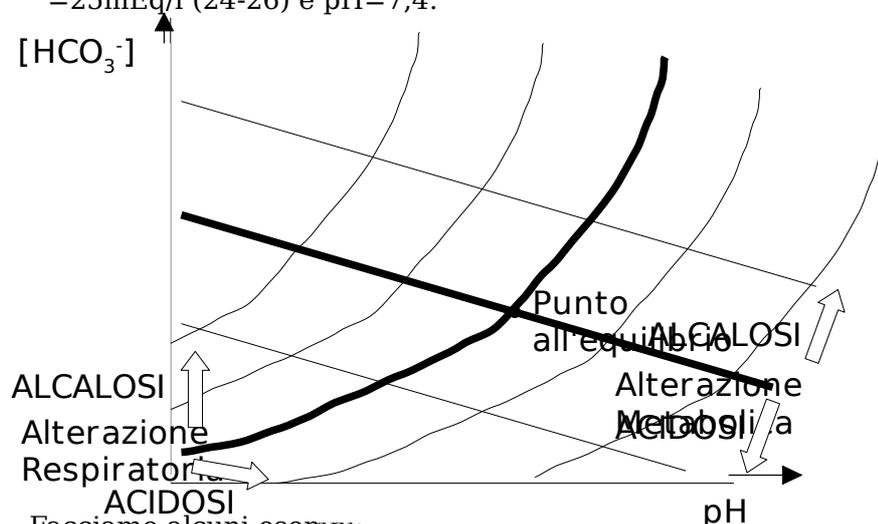
5.f Situazioni miste metabolico-respiratorie

Spesso coesistono alterazioni respiratorie e metaboliche, che prendono il nome di miste. Esse possono essere concomitanti se lo spostamento del pH da parte dei fattori respiratori e metaboliche è nella stessa direzione, opposte se in direzione inversa. Consideriamo gli effetti delle diverse situazioni.

Situazione mista concomitante di ACIDOSI				Situazione mista concomitante di ALCALOSI			
	pH	pCO ₂	[HCO ₃ ⁻]		pH	pCO ₂	[HCO ₃ ⁻]
Acidosi respiratoria	↓	↑	↑	Alcalosi respiratoria	↑	↓	↓
Acidosi metabolica	↓	=	↓	Alcalosi metabolica	↑	=	↑
<i>Risultante</i>	↓↓	↑	=	<i>Risultante</i>	↑↑	↓	=

Situazione mista opposta 1				Situazione mista opposta 2			
	pH	pCO ₂	[HCO ₃ ⁻]		pH	pCO ₂	[HCO ₃ ⁻]
Acidosi respiratoria	↓	↑	↑	Alcalosi respiratoria	↑	↓	↓
Alcalosi metabolica	↑	=	↑	Acidosi metabolica	↓	=	↓
<i>Risultante</i>	≈	↑	↑↑	<i>Risultante</i>	≈	↓	↓↓

I parametri sono dunque il pH, la pCO₂ e la concentrazione di HCO₃⁻. In base a questi si può costruire il **diagramma di Davenport**, in esso si considera la relazione tra pH (ascisse) e [HCO₃⁻] (ordinate). Ciascuna linea di funzione esprime la diversa pCO₂ alla quale si stabilisce la relazione. Il punto di equilibrio si riscontra per pCO₂=40mmHg (35-45), HCO₃⁻=25mEq/l (24-26) e pH=7,4.



Saputi i valori, in prima battuta valuteremo il pH, che ci definisce la situazione come alcalosi o acidosi, quindi la pCO₂, la cui eventuale variazione congruente ai valori giustifica o meno come respiratoria l'alterazione. Per ultima cosa, controlleremo HCO₃⁻. In acidosi respiratoria abbiamo aumento di pCO₂, in una metabolica calo di HCO₃⁻.

Facciamo alcuni esempi:

1. pH=7,34; pCO₂=29mmHg; HCO₃⁻=15mEq/l. Il pH indica una situazione di acidosi, ma il calo della pCO₂ andrebbe in direzione opposta, mentre il calo di [HCO₃⁻], impegnata nel tamponamento dell'offesa acida, ci descrive l'acidosi come metabolica.
2. pH=7,47; pCO₂=20mmHg; HCO₃⁻=14mEq/l. C'è alcalosi, con cui il calo della pCO₂ è congruente, dunque vi è una componente respiratoria. Anche HCO₃⁻ è calato, perché eliminato dai meccanismi di compenso.
3. Possiamo avere due diverse situazioni di acidosi respiratoria:
 - a. pH=7,26; pCO₂=60mmHg; HCO₃⁻=26mEq/l. Abbiamo una variazione di pH abbastanza rilevante, giustificata dall'ipercapnia, ma i bicarbonati sono normale. L'insulto è

probabilmente acuto, in quanto non è ancora subentrato un compenso renale, e HCO_3^- è appunto a valori normali.

b. $\text{pH}=7,34$; $\text{pCO}_2=60\text{mmHg}$; $\text{HCO}_3=31\text{mEq/l}$. Vi è sempre un'acidosi respiratoria, ma qui la variazione di pH è minore, proprio perché è subentrato il compenso renale, con l'aumento di HCO_3^- .

6 Ipossia

Si definisce come ipossia una diminuita pO_2 a livello tissutale. L' O_2 per arrivare ai tessuti deve seguire un intero percorso dall'aria atmosferica alle cellule ove è utilizzato e l'ipossia può essere causata da un problema in ogni punto di questo percorso.

O_2 deve innanzitutto essere presente nell'aria, poi deve arrivare agli alveoli, quindi diffondere al sangue ed in questo trasportato, deve essere poi ceduto a livello del microcircolo ed una volta ceduto deve essere utilizzato.

6.a ipossie con origine da alterazioni dell'aria atmosferica.

Normalmente in atmosfera al $\text{pO}_2 \approx 21\%$ della P_{atm} , che a livello del mare è di 760mmHg , nella quale prevale l'azoto ($\text{pN}_2 \approx 79\%$; gli altri gas stanno tra lo 0% e l'1%). Pertanto vi è nell'atmosfera una $\text{pO}_2=156-159\text{mmHg}$. Ad elevate altitudini la pO_2 pur rimanendo circa il 21% cala, in quanto cala anche la P_{atm} . Di conseguenza calerà anche la pO_2 a livello del sangue. Il calo viene percepito dai *chemocettori dell'arco aortico e dei glomi carotidei*, che porteranno degli impulsi ai centri respiratori, determinando *iperventilazione*. Tuttavia, dopo un po', questa determina un *calo della pCO_2* . La CO_2 attraversa la BBB e si combina con H_2O a formare H_2CO_3 che si scinde in $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$, dunque un suo aumento determina un abbassamento del pH percepito dai *chemocettori centrali*, ma, essendo queste due reazioni all'equilibrio, un calo della pCO_2 , li porta a *percepire un aumento del pH* , cui essi rispondono con un *rallentamento della ventilazione*, inibendo anche lo stimolo dei chemocettori periferici. La cosa avviene finché non interviene il *rene*, eliminando una certa quantità di HCO_3^- , che *riporti all'equilibrio* il rapporto con la diminuita pCO_2 . A questo punto i chemocettori centrali si sono adattati al calo della pCO_2 e quelli periferici portano all'*iperventilazione*, portando alla prima fase dell'*acclimatazione*.

Più tardivamente è ancora il *rene* ad agire, perché l'ipossia stimola la *produzione di EPO*, che porta all'*aumento dell'eritropoiesi*. La quale completa l'acclimatazione.

Altro ruolo nelle condizioni di ipossia è svolto dal *di-fosfo-glicerato (DPG)*, che si trova nelle emazie ed in condizioni normali è presente in quantità fissa, mentre aumenta nell'ipossia ed è in grado di legarsi alle catene β di Hb quando questa è parzialmente de-ossigenata, e ne riduce l'affinità per O_2 . In tal modo esso *favorisce il rilascio dell'ossigeno a livello tissutale*.

Infine a livello alveolare, in *iperventilazione*, l'*ipocapnia*, con il conseguente innalzamento del pH *aumenta* invece l'*affinità di Hb per O_2* .

Salendo di quota rapidamente i meccanismi di compenso avranno difficoltà ad agire, e si presenta il mal di montagna, che normalmente non è grave ma in alcune condizioni può portare a complicanze gravi:

- Edema polmonare: l'ipossia polmonare determina vasocostrizione, che ha lo scopo di ridistribuire più sangue alle zone più ventilate, ma determina in queste un aumento della P sanguigna, che può essere tanto grande da portare appunto a edema.
- Edema cerebrale: è un edema di tipo vasogenico, in quanto il calo della pO_2 determina molto facilmente un aumento della permeabilità vascolare a livello cerebrale.

6.b Ipossie con origine nel percorso dall'aria all'alveolo

6.b.I funzioni normali

Dall'atmosfera l'aria per arrivare agli alveoli deve compiere un percorso (coane nasali, faringe, laringe, trachea, bronchi, bronchioli) lungo il quale essa viene riscaldata, umidificata e le pareti di questo percorso svolgono anche un ruolo difensivo nei confronti di particelle estranee nell'aria inspirata. L'umidificazione determina la presenza di vapor acqueo saturo che abbassa la pO_2 , il cui scambio avviene tra bronchioli, alveoli e capillari.

Il parenchima respiratorio è rivestito dalla pleura viscerale, che a livello dell'ilo si riflette nella pleura parietale che riveste la faccia interna della gabbia toracica. Si determina così una cavità – il cavo pleurico, che ha una P negativa

rispetto alla P atmosferica, che esercita sul polmone una forza di trazione, i cui fattori sono:

- alla nascita con il primo atto respiratorio vi è una contrazione muscolare che manterrà sempre un certo tono e che mantiene la cavità toracica con un certo volume, che è maggiore con la respirazione;
- nella vita i tessuti come muscoli e ossa crescono di più del parenchima polmonare e questo contribuisce alla negatività della cavità pleurica;
- vi è una continua attività drenante dei vasi linfatici.

Tutto questo determina nel cavo pleurico una $P = -3\text{mmHg}$ rispetto l'atmosferica.

Nell'inspirazione abbiamo la contrazione dei muscoli inspiratori, che aumentano di dimensioni della gabbia toracica lungo tutti i suoi assi, questo a sua volta determina aumento del cavo pleurico, che aumentandone la negatività ne aumenta la trazione sulla parete polmonare. Questo porta ad aumento del Volume polmonare, al cui interno cala la P. Si determina così un gradiente pressorio, che determina un flusso d'aria dall'esterno all'interno fino all'equilibrio tra le due pressioni.

Raggiunto l'equilibrio cala la trazione delle pleure sul polmone e nel frattempo si rilasciano i muscoli inspiratori, mentre è cresciuto il ritorno elastico dato dalle strutture elastiche del polmone. Si ha quindi un calo del volume con aumento della pressione e inversione del gradiente precedente e dunque del flusso. Mentre l'inspirazione è attiva, in quanto iniziata dai muscoli respiratori, l'esprio (almeno quello tranquillo) è passivo, poiché dato per lo più dal ritorno elastico.

Giocano dunque un ruolo importante la distensibilità (compliance) del polmone, che influisce sulla tensione (Laplace: $P = (2T \cdot h) / r$, dove T è la tensione, h lo spessore di parete ed r il raggio); il ritorno elastico che favorisce l'espiazione e il surfactante, il cui ruolo è di abbassare la tensione superficiale.

Ogni atto respiratorio entrano ed escono dai polmoni circa 500 ml d'aria, quantità che prende il nome di VC (volume corrente), di cui 350ml sono destinati agli scambi gassosi mentre 150ml finiscono nello spazio morto anatomico (o fisiologico?). Mediamente la frequenza respiratoria è di 12-15 atti/min, e dunque la ventilazione totale polmonare è di 7-8 l/min, mentre la ventilazione alveolare è di circa 5-5,5 l/min ($350\text{ml} \cdot 15$). La ritmicità è data da spontanea eccitazione ed inibizione dei centri del respiro con diverse afferenze che la modulano: chemocettori centrali (sensibili a variazioni del pH da variazioni di $p\text{CO}_2$) e periferici (sensibili a variazioni di $p\text{O}_2$), barocettori e tensocettori polmonari, corceccia motoria e meccanocettori dei muscoli respiratori, ma anche recettori atriali e del sistema cardiovascolare in genere.

Oltre al VC già definito, per i volumi e capacità polmonari si parla di:

- VRI: volume di riserva inspiratoria (3000ml): quantità massima d'aria che può essere inspirato oltre all'inspirazione tranquilla (VC),
- CI: capacità inspiratoria = $\text{VRI} + \text{CI} = 3500\text{ml}$
- VRE: volume di riserva espiratoria (1100ml), volume d'aria che può essere espirato oltre all'espiazione tranquilla;
- VEMS: volume espiratorio massimo / secondo: volume d'aria espirato in un secondo in un espiazione forzata.
- VR: volume residuo (1200ml), volume che resta nei polmoni dopo un'espiazione forzata.
- CFR: capacità funzionale residua = $\text{VRE} + \text{VR}$;
- CV: capacità vitale = $\text{VRI} + \text{VC} + \text{VRE} = 4600\text{ml}$.
- CPT: capacità polmonare totale = $\text{CV} + \text{VR} = 5800\text{ml}$.

6.b.II situazioni compromettenti la ventilazione

1. ALTERAZIONI DEL CONTROLLO NERVOSO

- *centri respiratori*: si può verificare per lesioni da traumi, da trombosi, emorragie o da ischemie (o da edema della papilla cerebellare che comprime i centri), oppure da farmaci come barbiturici, analgesici o anestetici.
- *Midollo spinale*: può esserci anche qui una lesione traumatica del passaggio, ma può anche esserci un danno ai motoneuroni delle corna anteriori, come avviene nella poliomielite, che porta a paralisi flaccida e ad atrofia.
- *Nervi periferici*: da neuropatia tossica (per esempio da metalli pesanti), da alcune malattie metaboliche come mancanza di B_{12} , che ha un ruolo importante nella sintesi della mielina, oppure in malattie infiammatorie immunitarie (Guillom-Borrè, con sintesi di Ab verso i nn periferici).
- *Placca neuromuscolare*: nella miastenia gravis abbiamo produzioni di auto-Ab contro il neurotrasmettitore Acetilcolina (Ach), o possiamo avere un'intossicazione da sostanze che interferiscono sempre con Ach, come succede per la tossina botulinica, che danneggia i sistemi di rilascio di Ach causando paralisi flaccida, o per la tossina tetanica, che invece agisce contro gli inibitori di Ach, e porta a paralisi spastica.

2. ALTERAZIONI DELLA MECCANICA RESPIRATORIA

- *Muscoli respiratori*, che possono essere danneggiati da miopatie come la distrofia, che ne determina una degenerazione progressiva. Nella distrofia di Duchenne manca la distrofina che lega le strie Z al sarcolemma, e questo porta al deficit contrattile e poi alla degenerazione di actina e miosina. Possono esserci miopatie di origine

metabolica, o malattie come la glicogenosi muscolare, in cui manca la miofosfatasi per i granuli di glicogeno, e si ha accumulo con danno.

•*Gabbia toracica e colonna vertebrale*, le cui alterazioni possono essere un ostacolo ad una buona ventilazione, come avviene nella cifoscogliosi.

•*Cavità pleurica*. Essa può costituire un ostacolo all'espansione del polmone, per aumento della sua P, che può dipendere da presenza d'aria (pneumotorace), o di trasudato/essudato (idrotorace).

•**MALATTIE POLMONARI CHE COMPROMETTONO LA FUNZIONALITÀ** che possono essere restrittive, se è impedita l'espansibilità polmonare, ostruttive se vi è riduzione del calibro delle vie aeree.

a. Patologie restrittive: in cui il calo dell'estensibilità fa calare la compliance polmonare, quindi deve aumentare il lavoro per espandere il polmone. Nelle patologie restrittive cala la CPT, così come la CV e cala anche il VEMS. Il rapporto VEMS/CV è simile al normale, o addirittura aumentato (perché il calo del CV può predominare sul calo del VEMS) Vi sono vari esempi:

I. Fibrosi: può essere idiopatica o da edema e vi è iperattività dei fibroblasti, con produzione di collagene.

II. Telectasia: è in realtà la complicità di un'importante ostruzione delle vie aeree, che esclude un'intera parte del polmone a valle della via, e questo determina un calo della superficie polmonare, con conseguente diminuzione della distensibilità.

III. Infiammazione estesa.

b. Patologie ostruttive: vi è aumento della R al flusso d'aria, soprattutto nell'espansione, che solitamente è passiva nella respirazione normale. Questo porta ad aumento del VR e dunque avremo aumento della CPT (=CV+VR) ma calo della CV, su cui però predomina il calo del VEMS, per cui calerà il rapporto VEMS/CV (a circa il 40% del valore normale). Alcune di queste situazioni:

I. Bronchite cronica ostruttiva: è una situazione infiammatoria con tosse produttiva, che si manifesta per almeno 3 mesi consecutivi l'anno per almeno 2 anni. Abbiamo eccessiva produzione di muco per ipertrofia ed iperplasia delle cellule caliciformi mucipare a causa della situazione infiammatoria. La compromissione della ventilazione porta a cianosi.

II. Enfisema: è la formazione di ampi spazi aerei nel polmone per rottura dei setti inter-alveolari a causa della distruzione dell'elastina, provocata da un deficit di α_1 -antitripsina nei confronti dell'elastasi. All'origine di questo può esserci un deficit di causa genetica di α_1 -antitripsina, oppure una presenza eccessiva di elastasi cui essa non riesce a far fronte. Quest'ultima situazione si verifica nel fumo, che porta ad uno stimolo infiammatorio sulle vie aeree, e questo porta al richiamo di PMN, che rilasciano anche elastasi, e se lo stimolo irritativo persiste, questa viene a predominare sull' α_1 -antitripsina, che si danneggia. Nell'inspirazione avremo così dilatazione, che non sarà però seguita da un buon ritorno elastico. In questi pazienti spesso si viene a creare un torace a botte, che ampliando tutti e tre i diametri, permette di mantenere una buona ventilazione, e perciò non avremo cianosi.

III. Asma bronchiale: è una malattia delle vie bronchiali da iperreattività a diversi stimoli che possono essere di natura allergica per iper-produzione di IgE, ma anche in risposta al freddo o all'esercizio fisico. La degranolazione dei mastociti porta a broncocostrizione, edema della sottomucosa, ed iper-produzione di muco e si determina così la riduzione del calibro delle vie aeree.

6.c Scambio a livello alveolare e sua alterazione

6.c.1 funzioni normali

Come abbiamo detto la $pO_{2\text{ atm}} = 156$ mmHg, e scende per l'umidificazione e negli alveoli si mescola anche con l'aria ricca di CO_2 del VR (volume residuo), pertanto scende a 100mmHg(104). Il sangue che arriva ai capillari polmonari ha una $pO_2=40$ mmHg, dunque si crea un gradiente pressorio tra alveolo e sangue, che determina diffusione la cui velocità risponde alla legge di Fick:

$v = (S * \Delta P)/h$, dove S è la superficie di scambio, ΔP il gradiente pressorio ed h è lo spessore della membrana che il gas attraversa. Dato il ΔP di 64mmHg (104-40), e una S che è piuttosto elevata, mentre h è estremamente piccolo, questo rende motivo dell'elevata velocità di scambio dell' O_2 a livello alveolare. Il globulo rosso percorre normalmente il capillare alveolare in 1 s, ma Hb è già completamente ossigenato dopo 1/3 del percorso del capillare, pertanto si può concludere che in 1/3 di secondo la pO_2 capillare eguaglia quella alveolare. Il sangue arterioso lascia l'alveolo con una $pO_2=100$ mmHg, ma questo valore è di 97mmHg a livello arterioso. Ciò perché alle vene polmonari converge il sangue shuntato delle vene bronchiali e delle vene di Tebesio.

Importante per lo scambio è anche il rapporto ventilazione/perfusione, che per garantire al meglio lo scambio dovrebbe essere uguale a 1. Ma in ortostatismo a livello degli apici, se consideriamo pgh, abbiamo una minore perfusione, dunque il rapporto si innalza rispetto a 1, viceversa avviene alle basi dove la perfusione è maggiore ma

la ventilazione è minore, dunque il rapporto diventa < 1 . Questo non avviene in clinostatismo, in quanto la perfusione è equivalentemente distribuita e allo stesso modo la ventilazione è più uniforme. Nell'esercizio fisico è invece la vasodilatazione a portare il rapporto più vicino a 1.

6.c.II alterazioni della diffusione

Rispondendo la diffusione a livello di Fick, è nelle sue componenti che possiamo trovare l'origine di queste alterazioni: un *calo di S* può essere causato da telectasia o da infiammazione estesa; un *calo di ΔP* può invece essere correlato ad un calo della pO_{2atm} , come può succedere alle elevate altitudini; infine può esserci un *aumento di h*, come succedere nell'edema e nella fibrosi interstiziale.

6.d trasporto dell'ossigeno

6.d.I funzioni normali

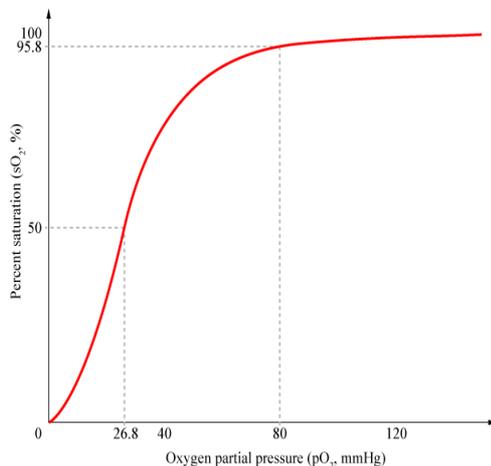
Nel sangue O_2 viene trasportato in due modalità: disciolto e legato all'Hb.

DISCIOLTO NEL SANGUE.

L' O_2 che arriva al sangue si discioglie fisicamente secondo una legge per cui $[O_2] = \alpha \cdot pO_2$, dove α è il coefficiente di solubilità, e per l'ossigeno è $0,003 \text{ ml dl}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ e pertanto $[O_2] = 0,3 \text{ ml}/100 \text{ ml}$ a livello del capillare alveolare. Si tratta di una quantità molto piccola ma è molto importante, perché è O_2 disciolto a determinare nel sangue la pO_2 di 100 mmHg , che scende poi a 97 mmHg per via dello shunt. È infatti la quantità di O_2 disciolta ad essere percepita dai chemocettori periferici, ed è la pO_2 generata da questa a spingere l'ossigeno nel globulo rosso e a condizionarne il legame con Hb.

LEGATO E TRASPORTATO DA Hb.

La maggior parte dell' O_2 viene trasportata legata all'emoglobina. Il legame Hb- O_2 non determina pO_2 , dunque l'ossigeno continua a entrare nel globulo rosso per legarsi all'Hb, ed in teoria potrebbe passare finché Hb non è del tutto saturata, ma in realtà la $pO_2 = 97 \text{ mmHg}$ non consente la completa saturazione ma la limita appunto al 97%. In condizioni di totale saturazione 1g di Hb trasporta 1,34ml di O_2 , dunque poiché 100ml di sangue contengono c.ca 15g/Hb (14-18 per il maschio; 12-16 per la donna), 100 ml di sangue porterebbero 20ml di O_2 , considerando che la saturazione è al max 97%, 19,5ml, cui sommiamo i circa 0,3ml disciolti. Questo rende conto di quanto Hb sia fondamentale per il trasporto di O_2 .



La saturazione dell'Hb ha una curva sigmoide, su cui influiscono vari fattori, che la possono spostare aumentandone o diminuendone l'affinità.

• **pH - EFFETTO BOHR.** L'affinità di Hb cala con il calo del pH ed aumenta con la sua crescita. Questo fa sì che nei tessuti in attività, dove c'è un lieve calo di pH, sia ceduto più ossigeno, mentre a livello polmonare, dove il pH sale perché CO_2 esce all'esterno. Di conseguenza anche una grave acidosi ostacola a livello polmonare il legame Hb- O_2 .

- **Temperatura.** Una temperatura più alta abbassa l'affinità di Hb, per l'ossigeno, facilitandone la cessione nei tessuti in lavoro. Allo stesso modo la febbre fa calare l'affinità in tutto l'organismo.
- **pCO_2 .** Il suo aumentare fa calare l'affinità perché una parte si lega all'emoglobina formando legami carbamidici, ma anche perché con H_2O si combina a formare H_2CO_3 , che rilascia il protone e fa calare il pH.
- **2,3-DPG (2,3-di-fosfo-glicerato).** È un prodotto che si forma come collaterale della glicolisi anaerobia, la quale è l'unica via per la produzione di ATP del globulo rosso. La sua concentrazione aumenta nelle ipossie. 2,3-DPG si lega alle catene β dell'Hb, e ne fa diminuire l'affinità per O_2 . Le catene β non sono presenti nell'Hb fetale, che dunque non lega il 2,3-DPG.

6.d.II Alterazioni

Molte delle alterazioni derivano da uno sbilanciamento dei fattori influenzanti, perciò come abbiamo detto, l'*acidosi*, una *febbre molto alta* influenzano negativamente il trasporto di O₂ da parte di Hb. Ma vi possono essere anche altri fattori, qui elencheremo alcune condizioni, ma anche tutte le *anemie*, diminuiscono e alterano le funzioni di Hb.

1. AVVELENAMENTO DA CO. Può essere acuto o cronico, ma mentre il secondo può essere combattuto dal turn-over della linea eritrocitaria, il primo è estremamente pericoloso. Il monossido di carbonio ha un'affinità per Hb 200 volte superiore quella dell'O₂, ed ha anche un'avidità maggiore. Esso è in grado, a bassissime concentrazioni, di legare grandi quantità di Hb formando carbossi-emoglobina, che dà al sangue un colore rosso-ciliegia. Già una concentrazione di Hb-CO al 60%, raggiungibile con solo una pCO=0,1%, dà convulsioni, stato comatoso e blocco muscolare-respiratorio, e quando Hb-CO raggiunge il 70% porta a morte. Quest'evenienza si raggiunge spesso durante gli incendi, quando la pCO sale fino anche al 75%.

2. FORMAZIONE DI METEMOGLOBINA. La meta-Hb porta nei gruppi prostetici Fe³⁺ e non Fe²⁺ e dunque non può legare O₂. Già con percentuali basse di meta-Hb – intorno al 10% - compaiono i primi segni, in particolar modo la cefalea. Il 60% circa è il limite di sopravvivenza. In condizioni normali, una piccola aliquota di meta-Hb, si forma normalmente, ma lo ione ferrico viene riportato a bivalente (ferroso) dalla metemoglobina redottasi NADPH dipendente. È più rischiosa nei bambini piccoli perché non vi è abbondanza di enzimi. All'origine di un eccesso di meta-Hb può esserci:

- mancanza o non funzionalità dell'enzima;
- assunzione di nitriti o altre sostanze ossidanti, che ossidano Fe²⁺ a Fe³⁺ in quantità al di là della capacità compensatoria dell'enzima;
- alterazione di origine genetica dell'Hb, che ne permette il legame solamente con lo ione Fe³⁺.

6.e Scambio dell'ossigeno a livello del microcircolo

6.e.I funzioni normali

A livello del microcircolo, abbiamo il sangue arterioso in arrivo che ha una pO₂=97mmHg, l'interstizio dove la pO₂=40mmHg, e le cellule all'interno delle quali la più bassa pO₂ è dentro i mitocondri. Questo determina un gradiente pressorio che porta a diffusione secondo legge di Fick: $v=(S*\Delta P)/h$, dove h è la distanza tra il distretto a maggior pressione e quello a minor pressione.

La cessione di O₂ avviene nel seguente modo: dapprima passa per gradiente l'aliquota di O₂ disciolto, e questo determina un calo della pO₂ arteriosa, questo porta Hb a rilasciare O₂ che va dal GR al plasma e quindi da qui segue di nuovo il gradiente pressorio, mentre la cessione di O₂ fa calare ulteriormente l'affinità di Hb per lo stesso. Alla fine, in condizioni normali, il sangue venoso raggiunge una pO₂=40mmHg ed una % di saturazione di Hb del 70%.

Dunque fattori importanti in questa fase sono: **spessore e distanza** dei tessuti da la **perfusione (Q)**; la **concentrazione di Hb** (quindi la capacità di trasporto di O₂), l'**affinità di Hb per O₂** che deve calare a livello tissutale per consentire la miglior cessione, il **tempo di permanenza nel distretto del sangue**. Per esempio durante l'attività fisica avremo aumento del flusso, innalzamento della temperatura, calo di pH ed aumento di pCO₂ e 2,3-DPG, dove questi ultimi tre fattori portano a calo dell'affinità con migliore cessione di O₂.

6.e.II alterazioni fisiopatologiche

Riguardano i diversi parametri che possono variare.

1. DISTANZA: in edema e fibrosi la distanza fra il letto vascolare e il tessuto che deve ricevere O₂ è estremamente aumentata e questo determina un calo della diffusione del gas.

2. CALO DEL FLUSSO E DELLA SUPERFICIE DI SCAMBIO: avviene nell'ischemia.

3. RALLENTAMENTO DEL FLUSSO: può avvenire nell'insufficienza cardiaca e nello shock. Il calo fa sì che vi sia una difficoltà a portare la sufficiente quantità di O₂ ai tessuti, perché manca un adeguato ricambio con sangue ben ossigenato. Si attivano così i meccanismi che portano a calo dell'affinità di Hb per O₂, come l'aumento del 2,3-DPG, il calo del pH e l'aumento di pCO₂.

4. ECCESSIVA AFFINITÀ DI Hb PER O₂: se Hb ha un'eccessiva affinità, diventa difficoltosa la cessione di O₂ alla periferia, specialmente in condizioni di alcalosi. Questa situazione si verifica specialmente per la presenza di Hb fetale, che nel neonato è fisiologica, ma diventa patologica se persiste nell'adulto. L'Hb fetale manca di catene β, quelle che legano il 2,3-DPG e dunque è impedito lo scambio.

6.f Utilizzazione di O₂ nei tessuti

6.f.I Funzioni normali

O₂ è utilizzato nella cellula per lo più nei mitocondri, dove costituisce l'ultimo accettore di e⁻ della catena respiratoria mitocondriale. La glicolisi aerobia porta alla formazione di NADH, NADPH e FADH₂ che entrano nella catena respiratoria, la quale è la fondamentale fonte di ATP (cioè di energia) nella maggior parte dei tessuti, il rapporto ADP/ATP, che cresce nei tessuti più attivi è infatti direttamente proporzionale al consumo di O₂. Solo i Globuli Rossi ricorrono esclusivamente alla glicolisi anaerobia come fonte di energia.

6.f.II alterazioni

La catena respiratoria può essere bloccata da alcune sostanze: CN⁻ (cianuro) che blocca la citocromo ossidasi a, che è danneggiata anche da CO. I **barbiturici** possono impedire il passaggio dell'elettrone NADH al citocromo b, mentre il **cloranfenicolo** interferisce con la pompa protonica della ATPsintetasi.

Altre alterazioni possono esserci nella **pellagra** (caratterizzata da demenza, dermatite e diarrea), in cui abbiamo *deficit di vitamina PP o nicotinammide* (B₃?) e questo compromette la sintesi e le funzioni del NAD⁺.

Nell'**ipertiroidismo** viene aumentato il consumo di O₂ senza produzione di ATP, in quanto l'energia prodotta è dispersa sotto forma di calore.

6.g Classificazione e caratteristiche delle ipossie

6.g.I tipi di ipossia

Possiamo avere diversi tipi dunque di ipossia.

- 1. Ipossia ipossica o ipossiémica.** [Hb] è normale ma è calata la pO₂ arteriosa, il che comporta una minor saturazione di Hb e una diminuzione del gradiente pressorio a livello periferico con conseguente diminuzione della velocità di diffusione. Questa si verifica per condizioni di calo della pO₂ atmosferica, per ipoventilazione polmonare o per problemi nella diffusione alveolo-capillare.
- 2. Ipossia anémica.** La pO₂ è conservata ma è calata la [Hb], pertanto si conserva il gradiente pressorio e O₂ è ceduto, ma essendovi poca Hb, questa è ben presto desaturata. Essendo Hb il mezzo fondamentale di trasporto di O₂, la scarsità di questo è assai rilevante. Questa situazione si ha per anemia, per avvelenamento da CO o per presenza rilevante di metaemoglobina.
- 3. Ipossia stagnante.** In queste condizioni sia pO₂ che [Hb] sono normali, ma vi è un rallentamento, anche solo locale, del flusso (Q), con ristagno sanguigno. Questo porterà ad una forte desaturazione di Hb e ad un calo locale della pO₂. Si verifica nelle situazioni di edema, vasodilatazione periferica, insufficienza cardiaca. L'ischemia non è normalmente elencata perché è data da chiusura o da calo importante di Q.
- 4. Ipossia istotossica.** [Hb] e pO₂ sono normali, poiché è alterato il consumo di O₂ a livello tissutale. Si può verificare negli avvelenamenti con blocco della catena respiratoria cellulare, e pertanto troveremo aumentata rispetto ai valori normali la pO₂ venosa e la %_{sat} di Hb, a meno che non si tratti di casi (come nell'ipertiroidismo) in cui O₂ viene consumato, ma non si produce ATP per la cellula.

6.g.II Cianosi

La cianosi è un segno semeiologico che consiste nella colorazione bluastra della cute e delle mucose visibili. Essa si verifica per la presenza a livello capillare di Hb deossigenata in concentrazione ≥ 5g/100ml. Essa può essere di diverso tipo.

1. CENTRALE, quando si verifica per condizioni che portano a calo della pO₂ arteriosa, come nell'ipossia ipossiémica.
2. PERIFERICA, quando l'origine è un rallentamento del circolo. A sua volta si divide in:
 - *generale* quando è d'origine cardiogena quindi interessa tutte le zone distali;
 - *locale* quando interessa un solo distretto.
3. Cianosi legata a PARAEMOGLOBINA, si verifica per particolari alterazioni dell'Hb. È sufficiente per esempio una

concentrazione di metaemoglobina $\geq 1,5\text{g}/100\text{ml}$ per dare cianosi; per la presenza di solfoHb è sufficiente che questa sia $\geq 1,5\text{g}/100\text{ml}$.

Essendo [Hb] circa di $15\text{g}/100\text{ml}$ (14-18 m; 12-16 f), per avere cianosi, a livello capillare dovremmo avere circa il 30% dell'Hb desaturata. Normalmente a livello arteriolare abbiamo una $p\text{O}_2=96-7\text{mmHg}$, con il 96-7% dell'Hb saturata e un 3-4% invece desaturata, a livello venoso la $p\text{O}_2$ scende fino a 40mmHg , mentre la $\%Hb_{\text{sat}}$ si porta a circa 70%, quella deossigenata arriva al 30%. Il valore medio di questa percentuale a livello capillare è la media dei due valori, pertanto circa il 16,5-17%. Possiamo sapere la $[Hb_{\text{de-ox}}]_{\text{capillare}}$, che è $= [Hb] * ((\%Hb_{\text{de-ox art}} + \%Hb_{\text{de-ox ven}}) / 2)$, dunque in condizioni normali è circa $2,5\text{g}/100\text{ml}$.

Dunque **nell'ipossia ipossiemicica**, calando la $p\text{O}_2$ cala anche la saturazione di Hb, dunque aumenta $\%Hb_{\text{de-ox art}}$ (arriviamo al 30%), e di conseguenza cresce anche $\%Hb_{\text{de-ox ven}}$, dunque aumenterà anche Hb desaturata a livello capillare e avremo *cianosi*. **Nell'ipossia stagnante**, pur con la $p\text{O}_2$ e [Hb] conservate, aumenterà la cessione, dunque la desaturazione di O_2 a livello capillare, dunque avremo *facilmente* cianosi, le *cianosi periferiche generali e locali* sono proprio collegate a questo tipo di ipossia. **Nell'ipossia anemica** a predominare è il calo di [Hb] e pertanto anche se di conseguenza aumenta anche la desaturazione a livello capillare, *non c'è cianosi*, nemmeno se si sovrappone un'ipossia ipossiemicica. **Nella poliglobulia** aumentano i GR e dunque [Hb] sale a valori elevati (fino a $24\text{g}/\text{dl}$), e può *molto più facilmente* comparire cianosi, sia anche per lieve calo della $p\text{O}_2$ (dunque *cianosi centrale*), sia per condizioni anche lievi di ipossia stagnante (dunque *cianosi locale*).

7 Anemia

L'anemia è una condizione in cui vi è un calo dell'Hb che può essere (e lo è nella maggior parte dei casi) accompagnato da una diminuzione dei GR. Questo comporta una riduzione della capacità di trasporto di O_2 . È definibile come un segno, che è quello del pallore marcato, accompagnato spesso da debolezza, malessere e facile affaticamento (con comparsa di dispnea anche per piccoli sforzi a causa del calo di O_2 nel sangue) e coilonicchia (le unghie tendono assumere forma concava e divengono più fragili).

7.a Valori normali

- 1.EMATOCRITO – Hct: è la percentuale del volume ematico totale occupata dalle emazie. I valori normali sono 43-52% per gli uomini e 38-43% per le donne e la differenza è legata ad influenze del testosterone.
- 2.NUMERO DEL GLOBULI ROSSI – (emocromo?): è di circa $5.000.000/\text{mm}^3$ per il maschio e $4.500.000/\text{mm}^3$ per la femmina.
- 3.[Hb]: per il maschio è $14-18\text{g}/100\text{ml}$, per la femmina $12-16\text{g}/100\text{ml}$
- 4.INDICI CORPUSCOLARI: sono ricavati dai valori precedenti ed indicano le caratteristiche dei G.R..

I. Valore corpuscolare medio – VMC: indica appunto il volume che mediamente ha il singolo globulo rosso ed è ottenuto dividendo il volume ematocrito per il numero di globuli rossi. Si misura in fl (fento litri, equivalenti a μm^3 , $1\text{fl}=10^{-15}\text{l}$). I valori entro cui oscilla VMC sono tra 82 e 92 fl, nel qual caso parliamo di *normociti*, mentre se il valore è al di sotto di questa soglia si parla di *microciti*, al di sopra di *macrociti*.

II. Hb corpuscolare media – MCHb: indica il contenuto medio di emoglobina del singolo globulo rosso e si ottiene da $[Hb]/n$. GR. Si esprime in picogrammi ($1\text{pg}=10^{-12}\text{g}$) I suoi valori normali sono compresi fra 26 e 30 (34) pg.

III. Concentrazione corpuscolare emoglobinica media – MCHbC o MCHb%: indica la concentrazione media di Hb in un determinato volume di globuli rossi sedimentati. È una percentuale in $\text{g}/100\text{ml}$ che si ottiene dividendo [Hb] per Hct (es $15/0,45=33,3$). I valori normali sono compresi fra 32 e $36\text{g}/100\text{ml}$. Quando il valore misurato appartiene al range, parliamo di GR *normocromici*; se è $< 32\%$ i GR sono *ipocromici*. Non è invece possibile avere globuli rossi ipercromici perché ci troveremmo al limite di concentrazione di Hb per cui questo precipita.

In base all'esame dello striscio periferico si classificano e si elencano eventuali variazioni fra le forme e le dimensioni dei GR all'interno di una stessa popolazione. Per **variazioni della dimensione** possiamo avere GR normo-/micro-/macrocitici, e si parla di *anisocitosi*. **Variazioni invece della forma** all'interno di una stessa popolazione prendono il nome di *poichilocitosi*. Allo stesso modo, all'interno di una popolazione potremmo avere variazioni del grado di emoglobinnizzazione, con presenza di GR ipocromici (non iper- per le ragioni

precedentemente spiegate.

7.b Classificazione delle anemie

Dividiamo le Anemie in tre grandi gruppi, che possono essere suddivisi o meno in altri.

1.ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI

- a. Da blocco della proliferazione e della differenziazione delle cellule pluripotenti (aplastica).
- b. Da problemi delle staminali orientate in senso eritroide (aplasia eritroide pura).
- c. Da blocco proliferazione e differenziazione dei precursori eritroidi a diversi livelli:
 - I. a livello sintesi del DNA, per carenza vit. B₁₂ e/o acido folico (a. megaloblastica);
 - II. a livello sintesi gruppi EME, per carenza di Fe (sideropenica);
 - III. a liv. sintesi EME, per mancanza di sistemi d'assemblaggio Fe agli stessi (sideroblastica).

2.ANEMIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE DEI GR

- a. Da causa globulare:
 - I. per alterazioni a carico della membrana dell'eritrocita;
 - II. per mancanza di enzimi necessari alla sopravvivenza dell'emazia (eritro-enzimopatie);
 - III. per alterazioni qualitative di Hb (emoglobinopatie);
 - IV. per alterazioni quantitative di Hb (talassemie).
- b. Da causa non globulare:
 - I. Di origine immunitaria, che sono le anemie emolitiche propriamente dette e possono avere origine da auto-Ab, possono essere post-trasfusionali o essere casi di incompatibilità materno fetale.
 - II. Di origine non immunitaria, che possono avere cause fisiche, chimiche, traumatiche o infettiva.

3.Anemie post-emorragiche:

- a. da emorragia acuta;
- b. da emorragia cronica

7.c Anemie da ridotta produzione di GR

7.c.1 Anemia aplastica

In questa situazione vi è un blocco delle cellule pluripotenti da cui si originano normalmente i precursori delle linee linfoidi, mieloide ed eritroide. Il midollo osseo in cui questa si trova si presenta povero di queste cellule e sostituito da tessuto adiposo (o altri tipi di tessuto nei casi di metastasi tumorali). Ad essere colpita è l'intera popolazione corpuscolata del sangue. In un primo periodo vi è un tentativo di compenso con la mobilizzazione delle riserve accumulate in fegato e milza, ma questa non è sufficiente e si instaura *pancitopenia*, cioè compresenza di calo dei GR, piastrinopenia e leucopenia. Il calo di Hct è imponente e può scendere sino ad essere al limite vitale (<20%). Nelle situazioni più gravi diventa necessario come terapia il trapianto di midollo.

Le cause possono essere **acquisite**, come per esposizione a radiazioni, avvelenamenti cronici da vernici e solventi, uso di alcuni farmaci oppure per alcune particolari infezioni.

In altri casi le cause sono **familiari**, come avviene nella *Sindrome di Fanconi*, in cui abbiamo anemia, ma anche malformazioni ossee, microcefalia, ridotto sviluppo degli

organi, in particolare di reni e milza, e mancano anche alcuni sistemi di riparazione del DNA.

7.c.II Anemia da aplasia eritroide pura

In questo caso sono bloccati solamente i precursori della linea eritroide, dunque le altre componenti corpuscolate del sangue saranno normali. Questa condizione è spesso associata ad alcuni tumori o malattie autoimmuni, e può essere correlata per esempio ad un timoma o a lupus o all'uso di alcuni farmaci, ma può avere origine da malattie congenite in cui i precursori eritroidi non sono sensibili all'EPO e si può verificare anche nei soggetti nefropatici, sia perché il rene perde anche le sue funzioni endocrine di produzione di EPO, sia per il mantenersi di una forte tossiemia, che può danneggiare i GR.

7.c.III Anemia da blocco dei precursori eritroidi a livelli diversi di proliferazione e differenziazione.

1. ANEMIA MEGALOBLASTICA. È un tipo di anemia che trova origine in una carente sintesi di DNA, dovuta a carenza di folati e/o vitamina B₁₂. Normalmente l'acido folico - che si ottiene da scissioni enzimatiche nel tubo digerente - viene assorbito all'interno del digiuno, ed è in seguito ridotto dapprima a di-idro-folato (DHF), poi a tetra-idro-folato THF. Il THF è il trasportatore di unità monocarboniose che ha un ruolo fondamentale nella sintesi delle basi azotate. La vit. B₁₂ (cobalamina) è cofattore della demetilazione del metil-THF che rende disponibile il THF e della metil-trasferasi che trasferisce un gruppo metilico all'omo-cisteina per formare metionina. Una carenza di questi due enzimi porta a rallentamento della sintesi di DNA e dunque ad un rallentamento della maturazione della cellula, ma nel frattempo la sintesi di Hb procede normalmente e vi è una asincronia fra maturazione del nucleo e del citoplasma, e perciò le dimensioni dei precursori degli eritrociti aumentano notevolmente, dando origine ai megaloblasti. Normalmente i megaloblasti vengono distrutti e quando l'incompleta maturazione è intorno a 10% siamo ancora entro valori fisiologici. Quando la percentuale che viene distrutta raggiunge e supera 15% ci troviamo di fronte ad un'eritropoiesi inefficace. Tenendo conto degli **indici corpuscolari** riscontreremo un'**anemia macrocitica normocromica**, questo perché l'aumento di volume dei GR (*aumento di MCV* → macrocitica) va di pari passo con l'aumento del contenuto assoluto di Hb negli stessi (*aumento di MCHb*), e perciò la concentrazione di Hb nei GR resta normale (**MCHbC normale** → normocromica). Diminuisce anche la plasticità dei GR.

a. Da carenza di vitamina B₁₂ (a. pernicioso): questa vitamina è presente nel mondo animale, viene introdotta con la dieta ed è staccata dai suoi composti dagli enzimi della saliva, la quale contiene anche un carrier che, all'abbassarsi del pH a livello gastrico si lega alla B₁₂ proteggendola appunto dall'ambiente acido. Le cellule parietali del fondo gastrico, oltre a HCl, secernono anche il fattore intrinseco, che ha un ruolo fondamentale per l'assorbimento della vitamina: infatti, quando le proteasi pancreatiche scindono il legame tra B₁₂ e carrier, il fattore intrinseco vi si lega e a livello dell'ileo vi sono i recettori per questo complesso, che permettono l'assorbimento. Nell'enterocita la B₁₂ è poi legata ad un nuovo carrier, la transcobalamina II, che la veicola al fegato ed alle destinazioni di utilizzo (il midollo osseo). La carenza di B₁₂ può avere cause a diverso livello.

I. Carenza dietetica.

II. Da carenza del fattore intrinseco, che si verifica in particolare nella *gastrite atrofica*, in cui a livello della mucosa si trovano numerosi linfociti e plasmacellule, e nel 95% dei casi troviamo auto-Ab contro le cellule parietali, nel 50% anche Ab contro il fattore intrinseco. Questa patologia colpisce di più soggetti di gruppo sanguigno A, con fenotipo biondo e occhi chiari, probabilmente per una predisposizione verso questa patologia.

III. Per problemi di assorbimento a livello ileale, che possono avere origine infettiva e o infiammatoria;

IV. Per problemi della transcobalamina.

La carenza di questa vitamina è più grave della carenza di folati, in quanto non si sviluppa soltanto anemia, ma la vit. B₁₂ ha un ruolo importante anche nella sintesi dei lipidi mielinici del tessuto nervoso, pertanto una sua mancanza porta ad accumulo di prodotti che alterano gli stessi ed avremo problemi alla sostanza bianca sia centrale che periferica.

b. Da carenza di folati: questi sono ampiamente rappresentati nel mondo vegetale (in particolare cereali e verdure verdi), spesso come pteroil-poliglutammato, poi scisso in monoglutammato ed infine in glutammato e folato, che viene assorbito a livello del digiuno. Gli effetti di una carenza sono già stati descritti, mentre le fra le cause è rara - nei paesi industrializzati - una carenza alimentare, ma è più probabile l'interferenza da parte di farmaci (come il chemioterapico methotrexate) che bloccano il ciclo dei folati, oppure un apporto minore rispetto alla richiesta, che aumenta nella gravidanza. L'uso di contraccettivi orali fa calare l'assorbimento dei folati, mentre l'alcolismo, attraverso il danno epatico, ne pregiudica l'immagazzinamento

2. ANEMIA SIDEROPENICA. È un blocco della proliferazione dei precursori eritroidi per arresto della sintesi dell'EME a causa di carenza di Fe, o per una sua mancata utilizzazione. Il Fe nell'organismo è depositato come ferritina o come emosiderina (frammenti di ferritina). Il 95% del Fe²⁺ del sangue viene riciclato dall'emocateresi, e solo il 5% viene perso e deve essere reintegrato con la dieta (fabbisogno: 1mg/die per i maschi, 2mg/die per le femmine, che hanno perdite maggiori per via del ciclo mestruale). L'assorbimento è finemente regolato a livello intestinale, anche perché esso è potenzialmente tossico per l'organismo. In natura, il Fe assimilabile dall'uomo si può trovare come Fe²⁺ inserito in gruppi EME, che vengono assorbiti attraverso canali particolari, o in composti organici come Fe³⁺, per cui il procedimento è più complesso. Fe non-eme viene infatti staccato dai composti cui è legato dal pH gastrico, poi per essere assorbito deve essere ridotto a Fe²⁺, reazione catalizzata dalla citocromo b ferro redottasi (e promossa da glutatione e acido ascorbico (coenzimi?)). Nella mucosa duodenale Fe²⁺ passa attraverso il canale DMT1 degli ioni bivalenti. Negli enterociti il ferro-eme può riversarsi direttamente nel canale ematico attraversando la membrana con l'ausilio della ferroportina, mentre il Fe²⁺ non eme viene prima ossidato nuovamente a Fe³⁺, quindi legato all'apoferritina a formare ferritina. L'enterocita è dunque sede importante di immagazzinamento del ferro. In caso di necessità, la ferritina è scissa in apoferritina e Fe³⁺, che viene ridotto a Fe²⁺ e riversato attraverso la ferroportina dall'enterocita al sangue. Qui il Fe²⁺ viene ossidato a Fe³⁺ e legato alla proteina carrier di trasporto transferrina (in rapporto 2Fe:1transferrina), che la veicola verso i siti di utilizzo e deposito, che sono come deposito fegato e milza, come utilizzo il midollo osseo dove abbiamo i precursori della linea eritroide, i muscoli dove è utilizzato per la sintesi della mioglobina ma anche il fegato, che necessita di Fe per la sintesi di alcuni citocromi ed enzimi. Nella linea eritroide i precursori hanno recettori per la transferrina, che ne mediano l'endocitosi (in seguito Fe³⁺ viene staccato e ridotto e la transferrina legata al recettore ritorna in superficie per poi staccarsi da questo). L'apoferritina si trova nei tessuti e nel sangue, ed il suo valore (20-200mg/100ml) è in equilibrio con i depositi tissutali di ferritina. La transferrina è in condizioni normali saturata di Fe³⁺ al 33% ed è in concentrazioni tra i 200 e i 400µg/100ml, mentre la siderina è circa 100µg/100ml. Possiamo avere una carenza di ferro per dieta carente, per

micro-emorragie che non vengono osservate e non si risolvono, nelle donne per flusso mestruale abbondante non compensato da dieta adeguatamente ricca di ferro, ma anche per problemi di assorbimento, che possono derivare da problemi della mucosa duodenale, ridotta acidità gastrica.

3. ANEMIA SIDEROPLASTICA. In questo caso è impedito l'assemblaggio del Fe^{2+} sulla protoporfirina IX a formare l'EME. Normalmente la sintesi dell'EME inizia nel mitocondrio, continua poi nel citoplasma e l'ultima parte, con l'aggancio di Fe^{2+} avviene nuovamente nel mitocondrio, pertanto lo ione, non venendo utilizzato si accumula in queste strutture anziché essere presente come pochi granuli di emosiderina. Le alterazioni di questo sistema possono avere origine genetica, per alterazioni del cromosoma coinvolto nella sintesi dell'EME, o possono essere tossiche, come avviene per avvelenamento da piombo, il quale interferisce con la sintesi di porfobilinogeno a livello citoplasmatico e con l'azione della ferrochelasi che nel mitocondrio trasferisce il Fe^{2+} sulla protoporfirina IX formando l'EME.

7.d Anemie emolitiche

7.d.1 Inquadramento generale

Le a. emolitiche sono quelle da un aumentata distruzione dei GR, la cui vita in condizioni normali è mediamente 120gg, e in questi casi è invece minore. Qualora la distruzione sia $>2\%$ dei GR si genera ipossia, la quale, a livello renale indurrà una maggior produzione di EPO, che stimola la produzione di eritrociti nel midollo. Qualora questo incremento sia sufficiente a generare la quantità di GR necessaria, ci troviamo in uno stato emolitico compensato, viceversa, se il sistema è insufficiente nei confronti dell'emolisi, la situazione è quella di un'anemia emolitica. In base al tipo di danno l'emolisi può essere intravascolare o extravascolare, cioè a carico degli organi del reticolo endotelio (RE), fegato (cellule di Kupfer) e milza. L'origine può essere da alterazioni globulari, come per GR macrocitici, che vengono facilmente catturati dai macrofagi del RE, essendo meno plastici dei normociti e scorrendo, sia per alterazioni di altro tipo, soprattutto autoimmuni, come per un GR che venga rivestito da IgG e proprio per questo catturato dai macrofagi del RE.

Per valutare la vita dei globuli rossi si può utilizzare un marker radioattivo, che però deve penetrare nei GR e distribuirvisi uniformemente, senza alterarne la vita e che una volta rilasciato dal GR non possa più penetrare in altri eritrociti. Questi parametri sono soddisfatti dall'isotopo 51 del Cr, che come Cr^{6+} si distribuisce uniformemente legandosi alle catene β dell'Hb e viene ridotto nel GR a Cr^{3+} , che una volta rilasciato non può più penetrare in altre cellule. Dopo l'iniezione, a 10min la distribuzione è sufficientemente uniforme, e si realizza un prelievo, valutando la radioattività, e l'operazione è ripetuta per i giorni successivi. Il $t_{1/2}$ di Cr^{51} è di 28-35 gg, e se il dimezzamento della radioattività rilevata risulta inferiore (<25 gg) i GR sono andati incontro ad emolisi precocemente.

Prelevando poi i GR dal paziente con a. emolitica e iniettandoli in un paziente sano (e compatibile), l'andamento della radioattività e quindi la valutazione della vita del GR, se normale, indica che lo stato emolitico è dovuto a cause non globulari, se ridotto indica che le cause globulari.

L'**emocateresi** come abbiamo detto avviene nei macrofagi del RE, nei quali è rilasciata l'Hb, che viene scissa nelle sue catene globiniche (che verranno poi degradate nei singoli AA), e nell'EME, dal quale viene staccato Fe^{2+} , che viene immagazzinato. L'anello porfirinico restante viene aperto formando la biliverdina, che è poi ridotta a bilirubina, che è rilasciata dai macrofagi in circolo, dove si lega all'albumina, che la veicola agli epatociti. Nelle cellule epatiche è ceduta ad una ligandina che la trasporta al reticolo endotelio, dove avviene la reazione di diglucuronazione. La bilirubina diglucoronata è detta diretta o coniugata. Essa percorre i dotti biliari, e arriva alla cistifellea, per essere poi immessa nel duodeno. Nell'intestino la bilirubina è trasformata dall'azione batterica in urobilinogeno e stercobilinogeno che con l'aria si ossida diventando stercobilina. Una parte viene invece riassorbita e ritorna al fegato (circolo entero-epatico) ed una parte arriva al rene, dove è filtrata e arriva alle urine, nelle quali a contatto con O_2 si ossida a urobilina.

Nel sangue, in condizioni normali, la bilirubina totale è 0,3-1,2mg/100ml e di questa quella coniugata è sempre $<0,3$ mg/100ml, con un rapporto diretta/indiretta (non coniugata) fra 1:4 e 1:5. La bilirubina indiretta è liposolubile, potenzialmente tossica ed è negativa al test di Van den Berg, mentre quella diretta è idrosolubile, non tossica e positiva al test di Van den Berg. Questo test si effettua per reazione con composti diazotati, che dà un colore rosso ciliegia. Quando il valore della bilirubina totale supera i 2mg/100ml, appare ittero, cioè colorazione gialla di cute, e

sclere, che può essere:

- **ittero pre-epatico**: quando vi è un'aumentata emolisi, quindi un incremento della produzione e del rilascio di bilirubina non coniugata da parte dei macrofagi splenici e delle cellule di Kupfer;

- **ittero epatico**: quando le cellule epatiche non riescono a captare e quindi a glucuronare la bilirubina, dunque anche in questo caso aumenta la bilirubina indiretta;

- **ittero post-epatico**: che deriva da difettoso smaltimento della bilirubina coniugata, dovuto a problemi delle vie biliari, in questo caso la bilirubina diretta ritorna in circolo ed è essa ad aumentare. Lentamente questa inizia ad essere filtrata dal rene e viene eliminata nelle urine (idrosolubile).

7.d.II Emolisi extravascolare

Si verifica perché le emazie sono danneggiate e perdono la propria plasticità o sono riconosciute come non self dall'organismo e per questo vengono sequestrate dai macrofagi splenici prima del loro naturale invecchiamento. Si ha così, per i meccanismi prima descritti, un aumento della bilirubina indiretta, che è tossica per i lipidi. Questo innalzamento della bilirubina non coniugata è particolarmente pericoloso nei neonati, dove la BBB è incompleta e la funzione di glucuronazione delle cellule epatiche non è pienamente sviluppata. Così la bilirubina aumenta e, se non è legata all'albumina, passa più facilmente la BBB e si deposita nei n.° della base, nelle corna anteriori del midollo spinale e nell'ippocampo, e qui precipita formando masse gialle di deposito. Si creano così seri problemi neurologici di udito, vista, coordinamento motorio e tono muscolare.

L'ittero nel neonato può dunque essere fisiologico per l'imaturità dei sistemi epatici, quando vi sia un aumento della bilirubina indiretta. In questo caso il neonato viene esposto a una luce fluorescente che rende la bilirubina da essa raggiunta idrosolubile, e pertanto essa viene così eliminata con le urine.

7.d.III Emolisi intravascolare

Si può verificare per danno meccanico dei GR, per la fissazione del complemento (per esempio in seguito a trasfusione di sangue incompatibile) o per azione di fattori tossici esogeni. Il GR che si lisa nel torrente ematico, rilascia nel sangue Hb, che si lega all'aptoglobina (una particolare α_2 -globulina) per formare un complesso che non viene escreto con le urine, ma è captato dalle cellule di Kupfer, mentre i gruppi EME lo sono principalmente dai macrofagi splenici. Per effetto del legame e della captazione diminuisce [aptoglobina]_{serica} (che è prodotta lentamente a livello del fegato e rapidamente utilizzata nel sangue) e una quota di Hb che rimane libera può essere filtrata a livello renale dando emoglobinuria se supera la soglia renale di riassorbimento. L'Hb. Le cellule del tubulo prossimale che riassorbono Hb, la degradano e liberano Fe sotto forma di granuli di emosiderina. L'aumento di processazione dell'EME da parte dei macrofagi determina aumento della bilirubina indiretta e dunque ittero pre-epatico. Cresce la [LatticoDH]_{plasma} liberata dai GR lisati.

7.d.IV Anemie emolitiche di origine globulare

7.d.IV.1 DA ALTERAZIONI A CARICO DELLA MEMBRANA DELL'ERITROCITA

La plasticità è uno degli aspetti fondamentali della membrana del GR, e l'integrità strutturale e funzionale di questa è estremamente importante, per mantenere un buon rapporto superficie/volume per gli scambi gassosi e per attraversare agilmente il microcircolo. Anche la forma a disco biconcavo ha un ruolo importante in questo, e il GR spende energia per mantenerla.

La membrana è composta dal doppio strato lipidico e da una serie di proteine di membrana, suddivise in integrali e periferiche. Fra le integrali importanti sono la **glicoforina** (in particolare la gliconectina), e la **proteina della banda 3**, ciascuna delle quali si aggancia ad una **spectrina** a formare un dimero, per formare poi un tetramero dato da due spectrine, una glicoforina e una proteina della banda 3. Questo tetramero si aggancia poi alle proteine principali del citoscheletro attraverso un ponte dato dalla **proteina della banda 4.1**. È con questo sistema che si mantiene la forma caratteristica del GR, ed è necessario un assemblaggio corretto per l'integrità strutturale e funzionale della membrana.

- Nella **sferocitosi ereditaria**, che è a trasmissione autosomica dominante, si riscontrano alterazioni della spectrina e/o della proteina della banda 4.1, che ne alterano il legame e rendono instabile la membrana, tanto che possono distaccarsene piccole vescicole. Questo fa sì che l'eritrocita assuma una forma sferica, che è quella che gli

consente di mantenere il suo diametro con la minor superficie. Per questo motivo esso diventa poco plastico e fa fatica a passare attraverso le fenestrate della milza, che aumenta notevolmente la fagocitosi, tanto che si determina splenomegalia (e a volte la milza deve essere asportata).

- L'**ellissocitosi ereditaria** è una malattia autosomica dominante, probabilmente dovuta ad alterazione della proteina della banda 4.1, in cui il GR assume una forma ellittica.
- Nella **stomatocitosi** è alterata la permeabilità al Na^+ , che entra in quantità maggiori nella cellula portando con se H_2O e l'eritrocita assume una forma a scodella.
- L'**acantocitosi** è una patologia che può avere tratti ereditari e acquisiti. Il GR assume una forma simile a quella della stomatocitosi, ma con estroflessioni irregolari e casuali, che possono essere associate a:
 - Malattia ereditaria da carenza di Apo-B, che hanno un ruolo centrale nell'assorbimento dei grassi nell'intestino e per la formazione di LDL nel fegato. La sua mancanza determina un calo di questi due meccanismi con steatorrea e alterata sintesi dei trigliceridi quindi anche dei fosfolipidi.
 - Malattie del fegato con compromissione della sintesi delle lipoproteine che determina un aumento del rapporto fra colesterolo e altri lipidi e le membrane cellulari diventano più rigide per l'aumento del contenuto il colesterolo.
- Nell'**emoglobinuria parossistica notturna** vi è attivazione del complemento sui GR che ne determina lisi intravascolare. Questo avviene perché sulla membrana dell'eritrocita mancano gli inibitori del complemento, cioè il CD55, inibitore della C3convertasi (C2bC4b) e il CD59 che inibisce l'attivazione del complesso C5-C9 (perforina). È definita come notturna in quanto avviene più facilmente di notte perché il calo della ventilazione determina innalzamento della pCO_2 e dunque abbassamento del pH, cosa che facilita l'attivazione del complemento. Il paziente se ne accorge perché al mattino le urine sono scure.

7.d.IV.2 ANEMIE EMOLITICHE DA ALTERAZIONI A CARICO DEGLI ENZIMI DELL'ERITROCITA – ERITROENZIMOPATIE

Il GR necessita dell'ATP ma per produrlo usa solamente la glicolisi anaerobia, nella quale si ottiene da ogni molecola di glucosio 2 ATP e ogni passaggio è catalizzato da un enzima diverso, pertanto qualsiasi enzima risulti alterato o assente, determina un blocco o un rallentamento della glicolisi.

Nella **carenza dei piruvato chinasi**, per esempio, a mancare è l'enzima che catalizza la reazione da P-enol-piruvato a piruvato con la formazione di un ATP a partire da un ADP. Questo determina dimezzamento della produzione di ATP, con conseguente carenza di energia per le pompe ioniche, e aumento della produzione di 2,3-DPG, che oltre a ridurre l'affinità di Hb per O_2 , aumenta la permeabilità a Na^+ , il quale si porta dentro la cellula H_2O e ne può causare la lisi ed aumenta anche la permeabilità a Ca^{2+} , che aumentando irrigidisce la membrana determinando la formazione di *echinociti*, eritrociti irrigiditi appunto con proiezioni regolari.

Un altro aspetto per cui il GR necessita di enzimi è la protezione da agenti ossidanti, che possono danneggiare la membrana. Per questo ricorre al ciclo del glutatione. Il glutatione ridotto (2 G-SH: 2 molecole di glutatione ridotto), reagisce con gli ossidanti formando glutatione ossidato (G-S-S-G). G-S-S-G deve poi essere nuovamente ridotto, e ciò avviene ad opera della glutation-redottasi NADPH dipendente. Il NADPH si forma dal NADP^+ nella reazione di ossidazione del Glucosio-6-fosfato (G-6-P) a 6-P-gluconato ad opera della G-6-P deidrogenasi, reazione della via dei pentosi.

La **carenza di G-6-P-DH**, che è codificato a livello del cromosoma X, è molto diffusa e presenta due varianti:

- Variante A:** è tipica delle popolazione nera e presenta un'attività enzimatica normale nei GR più giovani, ma questa cala molto rapidamente con l'invecchiamento dei GR, pertanto quelli più vecchi sono molto poco resistenti ad agenti ossidanti.
- Variante Mediterranea:** è la forma più grave in quanto l'attività enzimatica di G-6-P-DH è ridotta in tutti i GR, dunque abbiamo un'elevata suscettibilità a qualunque sostanza ossidante, che può derivare da farmaci, da radicali di O_2 , i quali possono essere prodotti da cellule infiammatorie o derivare da sostanze tossiche o prodotte da farmaci.

Le sostanze ossidanti possono agire nell'eritrocita sui *lipidi di membrana*, e sui *gruppi -SH delle proteine di membrana* portando alla lisi, e sull'*Hb*, a livello del quale ossida il Fe^{2+} a Fe^{3+} , quindi impedisce il trasporto di O_2 e ossida i gruppi -SH delle globine, portando a denaturazione dell'*Hb*, che precipita nella periferia del GR formando i corpi di Heinz, che formano delle sporgenze della membrana. Queste sporgenze vengono "strappate" via dai macrofagi delle milza e l'eritrocita 1 o 2 volte sopravvive, ma tende a diventare sferico per poi essere definitivamente fagocitato.

Il *favismo* è un fenomeno derivato dalla carenza di G-6-P-DH. Infatti nei soggetti con questa carenza il mangiare fave

può dar luogo ad una crisi emolitica, in quanto questo alimento contiene alcune sostanze dal cui catabolismo si originano sostanze ossidanti.

La correlazione fra l'anemia mediterranea e la resistenza alla malaria è dovuta al fatto che il plasmodio di questa malattia, nelle prime fasi di infezione, necessita della G-6-P-DH degli eritrociti per produrre il NADPH di cui necessita.

7.D.IV.3 ANEMIE EMOLITICHE DA ALTERAZIONI QUALITATIVE DI Hb – EMOGLBINOPATIE

La più nota è l'**anemia falciforme** o drepanocitica, data dalla variante HbS dell'emoglobina. L'Hb normale, le cui catene α sono codificate sul cromosoma 16, mentre sull'11 sono codificate le β . Sono queste catene, nella variante HbS, a presentare una Valina anziché un Glutammato in posizione 6. Questa differenza fa sì che in condizioni di calo della pO_2 si riduca la solubilità delle HbS e queste tendano ad aggregarsi creando forme allungate parallele fra loro, determinando la modificazione della forma del GR, che assume la caratteristica forma a falce. La cosa può avvenire per un calo della pO_2 , che in periferia può essere un evento abbastanza normale e il processo di polimerizzazione è reversibile e HbS torna a solubilizzarsi al ritorno di pO_2 a valori normali. Questo fa sì che le prime volte anche il GR possa tornare alla forma originaria, ma dopo poco tempo inizia a depositarsi Ca^{2+} e questo rende irreversibile la forma a falce ed inoltre ogni passaggio promuove l'uscita di H_2O dal GR e avvicina perciò le unità di Hb favorendone ulteriormente l'aggregazione.

In realtà, per la formazione dei polimeri di HbS, non conta il solo calo della pO_2 , ma anche la quantità di HbS, pertanto possiamo avere individui omozigoti, la cui Hb è al 100% HbS, nei quali il fenomeno sarà costante per il minimo calo di pO_2 , mentre per gli eterozigoti, dove Hb è al 50% HbS e al 50% HbA (normale), dovrà esserci una grave ipossia perché si verifichi la polimerizzazione. Allo stesso modo difficilmente nel neonato avviene falcemizzazione, perché vi è un'elevata presenza di Hb fetale.

A livello del microcircolo il calo di pO_2 dato dalla cessione dell'ossigeno ai tessuti promuove la falcemizzazione e dunque la perdita di plasticità che può portare a rallentamento e occlusione del vaso, con possibilità di microinfarti. Ad essere colpita è soprattutto la milza, che può regredire con processi di sclerosi e conseguente calo della capacità di eliminare GR falciformi.

Un'altra variante patologica di Hb è HbC, che presenta nella posizione 6 delle catene β una lisina, e precipita con il calo della pO_2 .

7.D.IV.4 ANEMIE EMOLITICHE DA ALTERAZIONI QUANTITATIVE DI Hb – TALASSEMIE

Si tratta di alterazioni quantitative delle catene α e β dell'Hb. Si dividono perciò in:

- **α -talassemie.** La catena α è codificata da 2 coppie di geni situate sul cromosoma 16 e la gravità di questa talassemia dipende dal numero di geni coinvolti. Per un solo gene alterato, il soggetto è asintomatico, mentre per 2 compaiono lievi segni di anemia. Per 3 geni coinvolti, il soggetto presenta anemia da Hb di tipo H (HbH), formata da 4 catene β : questa non è molto grave perché queste catene nei GR giovani sono più solubili, mentre tendono a precipitare nei GR più vecchi, dunque aumenta la distruzione a livello della milza che porta a splenomegalia. Si può avere anche Hb di Bart, formata da 4 catene γ , che non cede O_2 . In questo caso il feto va incontro a grave ipossia e si verifica morte per insufficienza cardiaca con edema generalizzato, cioè idrope fetale. I GR sono macrocitici perché si riempiono di H_2O .
- **β -talassemie.** Sono caratterizzate da carenza o assenza di catene β che porta le catene α a rimanere spaiate. Queste sono poco solubili e precipitano facilmente, interferendo con la sintesi proteica e alterando così la membrana. Le modifiche sono tali che aumenta notevolmente la distruzione dei precursori eritroidi nel midollo (nei casi più eclatanti possiamo avere un'eritropoiesi inefficace con ben il 70-80% di precursori distrutti). I pochi globuli rossi prodotti sono microcitici ed ipocromici, con i precipitati che si dispongono tendenzialmente al centro – e per questo sono detti GR “a bersaglio” - e ne riducono la plasticità, favorendone la fagocitosi a livello della milza, con conseguente splenomegalia. Viene incrementata la produzione di EPO, che porta a iperplasia midollare e aumento dell'assorbimento di Fe che associato alle continue trasfusioni necessarie per il paziente, portano ad emocromatosi (accumulo di Fe nel sangue), con danno su tutti i tessuti, ma soprattutto su cuore, ghiandole endocrine e fegato, dove il Fe si deposita nei lisosomi degli epatociti danneggiandone gli enzimi.

Le catene β sono codificate da 2 geni del cromosoma 11. Quando entrambe gli alleli sono modificati abbiamo una situazione $\beta_0\beta_0$, che prende il nome di *talassemia major*, mentre se si ha una piccola produzione di catene β , la situazione è meno grave e si parla di *talassemia minor*, il cui segno è una presenza di Hb $2\alpha2\delta$ fino a 8%.

7.d.V Anemie emolitiche di origine non globulare

7.d.V.1 ANEMIA EMOLITICA DA AUTOIMMUNITÀ (DA AUTO AB)

Si sviluppa per produzione di auto-Ab, che avviene per la comparsa di nuovi Ag sul GR quando ci siano infezioni virali o per uso di alcuni farmaci, oppure avviene per perdita della tolleranza immunitari. Possiamo avere diversi tipi di auto-Ab:

- Caldi**, così chiamati perché la T ideale della loro azione è 37°C, sono IgG non complete, che non determinano né agglutinazione né attivazione del complemento ma rivestono la superficie del GR promuovendone la fagocitosi nella milza. L'emolisi è dunque extravascolare.
- Freddi**, che invece svolgono la loro azione a temperature più basse. Sono IgM complete che determinano agglutinazione e attivano il complemento fino alla formazione di C3b. Queste IgM si legano ai GR nelle estremità distali, dove la temperatura è più bassa, qui svolgono il loro ruolo legandosi e attivando il complemento. Quando però il GR dalla periferia ritorna verso il centro del corpo, dove la temperatura sale, gli ab si staccano bloccando il complemento e sono fagocitati dalle cellule di Kupfer.
- Emolisine fredde**. Sono IgG particolari definite come bifasiche in quanto alle temperature più basse si legano ai GR e fissano il complemento, ma solo quando la temperatura torna a salire lo attivano sino alla formazione del complesso C5-C9, con conseguente emolisi intravascolare.

7.d.V.2 ANEMIA EMOLITICA DA FARMACI

Può avvenire con diversi meccanismi, comunque correlati ad alcuni Ab particolari.

Nel primo meccanismo il farmaco si attacca alla membrana dei GR e stimola la produzione di Ab di tipo IgG che si legano all'Ag di membrana determinato dal farmaco. Questo caso può succedere per alcune penicilline.

Altri farmaci possono legarsi a proteine plasmatiche formando complessi che stimolano la produzione di IgM e quando il paziente viene nuovamente a contatto con il farmaco, queste sono presenti in gran numero e si formano dei complessi farmaco-IgM che si legano agli eritrociti e provocano l'attacco del complemento con emolisi intravascolare. È il caso di alcuni farmaci antimalarici.

In un altro caso, alcuni farmaci, come alcuni anti-ipertensivi, possono stimolare la produzione di Ab anti-Rh di tipo IgG, che vanno a rivestire il GR e causano emolisi extravascolare.

7.d.V.3 ANEMIA EMOLITICA POST-TRASFUSIONALE E INCOMPATIBILITÀ MATERNO-FETALE

Quando viene trasfuso sangue incompatibile per la suddivisione nei gruppi 0, A, B e AB (0 è assenza di Ag), i GR trasfusivi presentano Ag identificanti come A, B o AB (se entrambe presenti) non presenti sui GR del ricevente, sono attaccati immediatamente dalle IgM naturali dell'ospite, con emolisi intravascolare praticamente immediata e grave emoglobinemia ed emoglobinuria, con un quadro che spesso porta a morte il paziente.

Diversa è la situazione per il fattore Rh (in cui fondamentale è l'Ag D), in quanto gli Ab contro questo Ag non sono prodotti naturalmente, ma solo dopo un primo contatto con AgD da parte di individui Rh⁻. Un caso particolare è quello dell'incompatibilità materno-fetale: una donna in gravidanza non avrà problemi di incompatibilità di gruppo AB0, in quanto le IgM non passano la placenta, in quanto al gruppo Rh, se è Rh⁻, se non è mai venuta in contatto con Rh⁺ se alla prima gravidanza porta in utero un feto Rh⁺ non vi saranno problemi, ma al momento del parto i piccoli scambi di sangue che avvengono possono indurre immunizzazione con produzione di IgM e poi di IgG che invece possono passare la placenta in una seconda gravidanza. Si può avere aborto spontaneo con morte del feto per una forte emolisi extravascolare nello stesso. Se il feto sopravvive, alla nascita presenterà ittero, anemia, ematopoiesi elevata ed extramidollare, scompenso cardiaco idrope fetale e splenomegalia. Questa situazione è evitabile somministrando Ab anti AgD del fattore Rh alla madre ad alto dosaggio prima della gravidanza, che ne inibiscono la produzione da parte delle plasmacellule materne.

7.d.V.4 ANEMIE EMOLITICHE NON GLOBULARI NON IMMUNITARIE

- Da cause traumatiche**, come può avvenire nelle macroangiopatie, dove l'aumento di rigidità dei vasi determina un flusso turbolento che può danneggiare i GR, o nell'emoglobinuria del marciatore, che è una lieve e transitoria anemia causata da aumento della distruzione dei GR provocata dal camminare su terreni sconnessi.
- Da cause fisiche**. Come per il *calore*, infatti nelle 24h successive ad un'ustione estesa di II o III grado il danno delle proteine di membrana dei GR, aumentandone la permeabilità può causare emolisi intravascolare. L'*esposizione ai raggi γ*, invece, porta alla formazione di

grandi quantità di radicali liberi, che aggrediscono i fosfolipidi danneggiando la membrana.

- **Da cause chimiche.** Come abbiamo detto per la carenza di G-6-P-DH l'assunzione di *agenti ossidanti* può dare emolisi. Un *eccesso di Cu* interferisce con la vita dei GR sia a livello di membrana, che di enzimi che di Hb. Il *Pb* può interferire con la sintesi dell'EME dando anemia sideroplastica. Il *gas arsina* è tossico, e può penetrare nei GR e formarvi sostanze ossidanti.
- **Da cause infettive.** Avviene nella *malaria* in cui il plasmodium falciparum si instaura negli eritrociti, in cui cresce e si riproduce, poi causa sia emolisi intravascolare rompendo meccanicamente il GR, sia emolisi extravascolare perché ne altera la plasticità. Il *clostridium perfringens* produce invece una tossina (un tipo di lecitinasi) che danneggia i fosfolipidi di membrana.

7.e Anemie emorragiche

L'emorragia è una perdita di sangue, sia nella sua componente liquida che in quella corpuscolata. Le anemie di questo tipo possono essere distinte fra quelle dovute ad un'emorragia acuta, ovvero di una certa entità, che quando supera il 20% può dare shock ipovolemico, e quelle dovute ad emorragie croniche, cioè piccole perdite continue di sangue.

Un'emorragia < del 10% è solitamente asintomatica ed è spesso inosservata, quando è invece fra il 10 ed il 30% il paziente in clinostasi ne risente (ma già oltre il 20% può esserci shock). Dal 30% in su l'emorragia causa sempre shock ipovolemico.

Nell'**emorragia acuta** che viene trattata e bloccata, dopo un paio di giorni i sistemi di compenso il VCE è ripristinato, mentre sin da subito vengono mobilitate le riserve di piastrine e leucociti, ed il ripristino dei loro valori ematici avviene in poche ore. Più tardivamente si ha il rilascio di EPO da parte delle cellule peritubulari renali, che stimola l'eritropoiesi, per cui dopo 4-7 gg abbiamo un picco dei reticolociti, ovvero i GR più giovani, neoformati. Dopo 7gg possiamo trovare alcune modifiche del volume dei GR. Per distinguere da un'anemia macrocitica, ripetiamo l'analisi dopo alcuni giorni, e se le riserve di Fe sono sufficienti, la situazione è tornata alla normalità, se invece sono scarse, il soggetto presenta un'anemia microcitica ipocromica.

Nell'**emorragia cronica** il volume perso è poco e la perdita di GR non viene percepita dai sistemi di compenso. Pertanto si sviluppa un'anemia microcitica ipocromica dovuta alla perdita di GR e, con essi di importanti quantità di Fe che non vengono prontamente ripristinate.

8 La sindrome metabolica (o da insulino resistenza)

Sindrome: Complesso di sintomi e segni che concorrono alla caratterizzazione di un quadro clinico, il quale potrà a sua volta riconoscere eziologie diverse, con patogenesi in parte comune che le identifica. A differenza del termine morbo o malattia, il termine sindrome viene comunemente riferito a una condizione patologica a eziologia sconosciuta o varia o con caratteristiche non ben definite.

La sindrome metabolica ha spesso cambiato definizione nel corso della storia:

nel 2005→ Sindrome Metabolica o sindrome X o da insulino resistenza descrive un insieme di fattori di rischio non tipici per malattie cardiovascolari e alterazioni metaboliche associate ad un eccessivo peso corporeo.

→ Incremento di rischio di sviluppare diabete di tipo II e problemi cardiovascolari.

→ Malattia ad eziologia controversa: insulino resistenza e obesità viscerale

Le caratteristiche più comunemente ritrovate nella sindrome metabolica in individui con obesità viscerale sono: ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL- colesterolo, elevata apolipoproteina B, piccole particelle di LDL e HDL, un profilo infiammatorio, insulino resistenza e iperinsulinemia, intolleranza al glucosio, fibrinolisi, disfunzioni endoteliali.

Criteri per la diagnosi clinica di malattia metabolica da IDF (International Diabetes Federation):

◆obesità centrale (circonferenza vita di 94 cm nell'uomo e 80 nella donna, con le dovute differenze per la razza)

◆più due dei seguenti fattori:

•aumento livelli TG ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/dL) o trattamento specifico per questa abnormalità lipidica

•riduzione delle HDL: < 40 mg/dL nei maschi, < 50 mg/dL nelle femmine o un trattamento specifico per questo disturbo

•aumento pressione arteriosa: ≥ 130 di massima e ≥ 85 di minima, o un trattamento specifico per una precedente diagnosi di ipertensione

•aumento veloci di glucosio plasmatico o diagnosi di diabete di tipo II

L'origine della sindrome metabolica comprende sia fattori genetici che ambientali.

Ma la base fisiopatologica della sindrome metabolica è l'insulino resistenza definita come: Condizione clinico-metabolica, caratterizzata da una ridotta sensibilità da parte dei tessuti alla azione biologica dell'insulina, che viene compensata da un'aumentata secrezione pancreatico. L'espressione plasmatica dell'insulino-resistenza è pertanto rappresentata dall'iperinsulinemia.

L'insulina deriva dalla *preproinsulina* che, attraverso successivi clivaggi, si trasforma in *proinsulina* ed infine in insulina.

Preproinsulina \rightarrow proinsulina + peptide segnale \rightarrow insulina + peptide C

L'insulina è uno dei mediatori della sazietà in fase post-prandiale.

La secrezione dell'insulina è normalmente basale; con l'assunzione del cibo diviene bifasica.

Genetica della resistenza insulinica: 1. Geni che codificano per gli inibitori dell'attività del recettore dell'insulina (TK-RI), come per esempio PC-1, PTP-1B e LAR; 2. Geni codificanti per proteinkinasi B (PKB/Akt); 3. Sovraespressione del gene che codifica per la proteina PED(phosphoprotein enriched in diabetes), che interferisce con l'induzione delle PKC

atipiche (aPKC).

Gli stimolatori della secrezione d'insulina sono:

- glucosio
- AA
- Glucagone
- Acidi grassi liberi
- Chetoni

I potenziatori, invece, sono:

- Secretina
- Pancreozimina
- GIP
- Ach

Gli inibitori della secrezione di insulina sono:

- Adrenalina
- Noradrenalina
- Somatostatina

AZIONI METABOLICHE DELL'INSULINA

Tessuto adiposo:

- a. ↑ utilizzo di glucosio
- b. ↑ lipogenesi
- c. ↓ lipolisi

Muscolo striato:

- a. ↑ utilizzo di glucosio
- b. ↑ sintesi di glucosio
- c. ↑ sintesi proteica

Fegato:

- a. ↓ gluconeogenesi
- b. ↑ sintesi di glucosio
- c. ↑ lipogenesi

Come detto nella sindrome metabolica l'obesità gioca un ruolo cruciale e la si misura con: l'indice di massa corporea BMI (Body Mass Index) [peso / altezza in metri quadrati], misurazione delle pliche cutanee, misurazione delle circonferenze corporee.

Importante è l'obesità viscerale (o centrale): grasso che si accumula al tronco e nella cavità addominale (nel mesentero ed intorno ai visceri). Il tessuto adiposo viscerale è più metabolicamente attivo rispetto a quello sottocutaneo. L'obesità viscerale si valuta proporzionalmente all'aumento della circonferenza vita.

Questo genere di obesità causa una insulino resistenza tramite i seguenti meccanismi: acidi grassi liberi (FFA o NEFA), adipochine nell'insulino resistenza, proliferazione perossisomiale con attivazione dei recettori gamma (PPAR γ) e dei tiazolidinedioni (TZD).

L'adipe intraddominale determina un ↑ di NEFA che si riversano nel circolo splancnico e sistemico: a breve termine i NEFA stimolano la secrezione di insulina; a lungo termine causano danno alle cell β con una ridotta secrezione di insulina → diabete II.

L'insulino resistenza è spesso associata a dislipidemia [qualsiasi alterazione del quadro dei

lipidi ematici, consistente generalmente nell'aumento di una o più frazioni lipoproteiche.].
Tipicamente è caratterizzata da:

- Aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG), conseguenza soprattutto dell'aumento delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL);
- Presenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) in prevalenza più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene;
- Bassi livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità (HDL).

L'ipertensione nell'insulino resistenza è data da:

- Ridotta produzione endoteliale di NO ed aumento della produzione di ET-1 = disfunzione endoteliale → assunzione del fenotipo protrombotico e proinfiammatorio dell'endotelio, maggiore vasocostrizione, eccessiva adesione monocitaria e piastrinica.
- Eccessiva proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce della tonaca media delle arteriole e delle metarteriole.
- La condizione di iperinsulinemia negli individui insulino-resistenti comporta un'aumentata attivazione del sistema simpatico, con conseguente aumento della frequenza cardiaca, vasocostrizione periferica ed attivazione del RAAAS.
- Aumento della risposta intracellulare all'angiotensina II e quindi aumentata risposta pressoria.

Mentre le alterazioni del profilo emocoagulativo sono:

- Aumentata produzione epatica di fibrinogeno in risposta allo stato di lieve infiammazione cronica nel soggetto con insulino-resistenza.
- Aumentata concentrazione plasmatica di fattore tissutale nel soggetto insulino-resistente obeso, a causa della elevata produzione negli adipociti del tessuto adiposo viscerale.
- Fenotipo protrombotico delle cellule endoteliali (↓ trombo-modulina, ↓ TFPI, ↓ t-PA, ↓ PGI₂, ↑ fattore tissutale).
- Condizione di ipofibrinolisi attribuibile ad un aumento della concentrazione plasmatica del PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno), iperprodotto dalle cellule endoteliali in condizioni di insulino-resistenza.

Alla fine di tutto questo ci saranno malattie coronariche.

Altri schemi:

ASSE ADIPE - INSULINA = meccanismi attraverso cui il tessuto adiposo viscerale causa insulino - resistenza:

- a. Ruolo degli acidi grassi liberi (NEFA) → sono potenti inibitori dell'azione dell'insulina
- b. Ruolo delle adipochine nell'insulino - resistenza:
 - Leptina (cervello) = insulino - sensibilizzante (induce sazietà)
 - Adiponectina (muscolo) = insulino - sensibilizzante
 - Resistina (muscolo) = insulino - resistente (anche NEFA, TNF α , RBP4 = prot. legante il retinolo)
- c. Ruolo del PPAR γ (recettore) e dei *tiazolidinedioni* (TZD) → farmaci anti - diabetici e insulino - sensibilizzanti:
 - sul muscolo e tess. Adiposo
 - x ↓ insulino - resistenza
 - x ↑ captazione del glucosio

- sul pancreas
 - x ↓ richiesta di secrezione dell'insulina
 - x ↑ contenuto dell'insulina nella cell β
- sul fegato
 - x ↓ insulino - resistenza
 - x ↓ gluconeogenesi

↑ NEFA → ↑ DAG → ↑ PkC anomala → ↓ IRS-1 e IRS-2 → ↓ PI-3 kinasi → ↓ espressione GLUT4 → insulino - resistenza (non entra + glucosio nella cell)

↑ NEFA → ↑ espressione proteine disaccoppianti nella cell β → ↓ accoppiamento mitocondriale:

- ↓ produzione ROS → protezione contro agenti ox.
- ↓ ATP/ADP → ↓ secrezione insulina → diabete II
-

INSULINO - RESISTENZA e DISLIPIDEMIA

DISLIPIDEMIA = qualsiasi alterazione del quadro dei lipidi ematici, consistente nell'aumento di una o più frazioni lipoproteiche.

La dislipidemia che si associa all'insulino - resistenza è caratterizzata da:

- 1) Aumento della concentrazione plasmatica di TG (trigliceridi), per l'aumento delle VLDL: normalmente l'insulina inattiva l'HSL (lipasi che idrolizza i TG); nell'insulino - resistenza, ↑ HSL → ↑ NEFA → nel fegato ↑ TG → ↑ VLDL.
- 2) Presenza di LDL più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene: nel fegato ↑ VLDL → ↑ LDL, c'è però un ↑ della lipasi epatica → ↑ LDL piccole e dense.
- 3) Bassi livelli di colesterolo nelle HDL: nel fegato ↑ VLDL → ↑ HDL, c'è però un ↑ della lipasi epatica → ↑ HDL piccole e povere di colesterolo.

INSULINO - RESISTENZA e IPERTENSIONE

- 1) ↓ produzione endoteliale di NO (per inibizione via PI3-kinasi) e ↑ produzione di ET-1 (per attivazione via MAP-kinasi) → disfunzione endoteliale → fenotipo protrombotico (→ ↑ fattore tissutale) e proinfiammatorio (→ ↑ produzione di fibrinogeno e ↓ fibrinolisi per ↑ del PAI) dell'endotelio + vasocostrizione + eccessiva adesione monocitaria e piastrinica.
- 2) Eccessiva proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce della tonaca media delle arteriole e delle metarteriole.
- 3) Iperinsulinemia (per insulino - resistenza) comporta un'aumentata attivazione del sistema simpatico con aumento della frequenza cardiaca + vasocostrizione periferica + attivazione del RAAS.
- 4) Aumento della risposta intracellulare all'ATII e quindi aumentata risposta pressoria.

9 Istopatologia

9.a Infiammazione flogosi acuta e sua evoluzione

Vetrini del polmone.

Il teatro della flogosi acuta è il microcircolo.

Modificazioni del flusso vascolare ed ematico:

- ◆vasodilatazione → modificazione del flusso → iperemia
- aumento permeabilità → essudato di fluido e proteine
- rallentamento del flusso → stasi
- migrazione leucocitaria → diapedesi

9.a.I Polmone normale

Nucleo molto condensato → apoptosi

nucleo molto grande e viola →

nucleo polilobato → neutrofilo (sono un po' tutti neutrofili)

rossi sono gli eritrociti.

Nel tessuto polmonare normale si notano bene gli spazi alveolari e i setti interalveolari che sono sottili. Nei setti ci sono i capillari che non si vedono a meno che non ci sia iperemia con vasodilatazione.

9.a.II Polmonite lobare

Si riconosce appena l'architettura del polmone, manca lo spazio aereo degli alveoli.

Ci sono tantissime cellule dell'infiammazione acuta: neutrofili(i vivi hanno un nucleo polilobato, quelli morti un nucleo condensato, picnotico → apoptosi[si vedono meglio nella fase subacuta]).

I setti interalveolari si osservano bene.

Le zone intensamente colorate di rosso corrispondono ai lumi dei capillari iperemici, si notano delle aree di iperemia.

In alcune zone si nota anche un aumento della permeabilità, questo causa un essudato fibrinopurulento negli alveoli polmonari.

Aspetti salienti dell'infiammazione:

- fuoriuscita delle cell. Infiammatorie(imponente infiltrato di leucociti neutrofili)
- iperemia

- fuoriuscita di fibrina e sua deposizione(si vede un reticolo fibrillare biancastro sfocchettato).

Macrofagi più difficili da trovare. Magari ci sono vicino alla parete del vaso.

L'agente eziologico più frequente della polmonite lobare franca è il pneumococco.

Una volta risolta il polmone recupera completamente passando prima per la fase subacuta e si ha una "retitutio ad integrum".

Nella polmonite lobare si ha a livello macroscopico congestione, epatizzazione rossa, epatizzazione grigia e risoluzione.

Il ripristino delle condizioni normali avviene anche grazie ai macrofagi, sia gli alveolari (ma da soli insufficienti) sia dai monociti richiamati dal circolo. I pneumociti persi vengono rimpiazzati dalle divisioni di quelli superstiti. Parte del materiale è espettorato.

9.a.III Polmonite lobare fase subacuta (Broncopolmonite)

E' la polmonite acuta in via di risoluzione.

Qui coesistono zone di essudato e zone alveolari parzialmente vuote. I macrofagi stanno ripulendo gli alveoli e sono grandi rosa e se all'interno ha un qualche cosa viola vuol dire che ha fagocitato, il nucleo è piccolo circondato da molto citoplasma.

Il vetrino in realtà è una broncopolmonite.

Aspetti salienti:

- coesistenza flogosi acuta e parziale risoluzione
- presenza di numerosi macrofagi/monociti che intervengono per fagocitare i neutrofilii apoptotici e le cellule necrotiche

9.b Flogosi acuta come reazione alla necrosi tissutale

Un altro esempio di infiammazione acuta è la necrosi ischemica (qui nell'infarto renale).

Piastrine, mastociti, cell. Necrotiche, neutrofilii, macrofagi stimolano la produzione e il rilascio di numerosi mediatori che amplificano o innescano la risposta infiammatoria acuta.

Dal tessuto morente originano numerosi mediatori infiammatori che inducono:

- aumento della permeabilità vasale
- richiamo monociti neutrofilii

Principali mediatori infiammatori presenti nella flogosi acuta:

fatt XII di Hagemann attivato → cascata coagulativa, fibrinolitica, delle chinine, complemento.

Importante la trombina è una proteasi, implicata nelle infiammazioni acute, altri C3a e fibrinogeno (hanno proprietà permeabilizzanti e sono anche chemiotattici).

L'infarto renale è caratterizzato da necrosi coagulativa.

Inizialmente perdita del nucleo con mantenimento dell'architettura tissutale e dei profili cellulari (es. Necrosi ischemica), poi processi di denaturazione che prevalgono su quelli di digestione enzimatica (si bloccano gli enzimi per denaturazione).

[La necrosi colliquativa invece è tipica dell'ascesso e dell'ischemia cerebrale, la necrosi caseosa è tipica nel granuloma tubercolare.]

9.b.I Flogosi renale acuta post ischemica:

Aspetti salienti

- tessuto ischemico stimola la risposta infiammatoria
- iperemia e infiltrato cellulare
- neutrofilii digeriscono il tessuto necrotico

Nell'infarto renale si vede l'infiltrazione delle cellule infiammatorie.

Nota che non ci sono nuclei. Nota iperemia, emorragie dove ci sono gl.rossi, arrivano neutrofilii per iniziare la colliquazione.

Il tessuto renale si distingue per la presenza delle sezioni dei tubuli, mentre il tessuto necrotico è contornato e invaso dalle cell. infiammatorie (soprattutto PMN neutrofilii).

Vi è una netta separazione tra tessuto morto (parte più rosacea dove non ci sono i nuclei delle cell.) e infiltrato di neutrofilo (contorna la zona di necrosi ischemica ed è più scuro), periferia vasi congesti (lo vedi dai globuli rossi che ce ne sono tanti). Nella necrosi c'è un accumolo di cellule e delle modificazioni vascolari (vasodilatazione, aumento di permeabilità), tipico dell'infiammazione.

L'essudazione persisterà finché non sarà eliminato il materiale necrotico e i neutrofilo. Poi subentra il processo di riparazione attraverso la deposizione di collagene che tapperà il buco lasciato dalla degradazione del tessuto necrotico, ci sarà sostituzione di tessuto connettivo.

9.c Ascesso epatico: flogosi purulenta localizzata al fegato

Agenti eziologici più comuni di flogosi purulenti sono i cocci.

Ascesso: raccolta di pus in una cavità neoformata.

Spesso nei soggetti sotto stress liberano ormoni (cortisolo) che deprimono il sistema immunitario.

L'evoluzione dell'infiammazione acuta ha come possibilità:

- risoluzione con "restitutio ad integrum" del tessuti infiammatorio (vedi infiammazione polmonare acuta)
- formazione dell'ascesso

Con l'ascesso vi è una distruzione del parenchima ad opera delle cell. infiammatorie, ciò avviene per un continuo richiamo di cellule dell'infiammazione acuta.

Il tessuto avrebbe la possibilità di ripararsi ma in un ascesso non si riesce, avviene solamente una riparazione attorno all'ascesso e si forma il tessuto di granulazione, confinata da macrofagi e cell di marginazione che contiene la lesione.

La zona ascessuale si vede bene. Il tessuto normale è steatosico, sembra come bucherellato e si distinguono gli epatociti sani da quelli contenenti gocce lipidiche. Si vedono vasi iperemici (che nel normale non ci sono), i canali biliari han endotelio cubico monostratificato.

Necrosi colliquativa - è di colore viola, non c'è il fegato, si distingue solamente qualche cellula infiammatoria, è tipica della risp. infiammatoria purulenta e dell'ischemia del tessuto cerebrale.

Nella necrosi colliquativa predominano all'inizio i fenomeni di auto-etero-lisi operati da enzimi idrolitici.

Nell'ascesso: enzimi di origine leucocitaria e batteri concorrono alla digestione di cellule tessutali morte.

La zona necrotica è confinata da un tentativo di arginare la lesione con un tessuto di granulazione (la zona più chiara), presenta macrofagi, fibroblasti in proliferazione e fasci trasversali di tessuto connettivo (collagene). Questa zona è circondata da tessuto di riparazione, risultato da una forte produzione di fatt. di crescita, questi fatt danno origine ai canalicoli biliare con epitelio cubico monostratificato, sono canalicoli ectopici, si possono vedere anche vasi neoformati.

In ordine:

2. tessuto epatico steatosico
3. zona di riparazione
4. zona di neutrofilo intorno all'ascesso
5. ascesso

Caratteristiche salienti:

- lesione ascessuale in fegato steatosico
- accumolo di materiale necrotico purulento al centro della lesione
- presenza di una zona periferica ricca di neutrofilo integri
- l'ascesso è contornato da un tessuto di granulazione segno della riparazione tissutale in atto.

Membrana criogenica → dove ci sono cellule più allungate, pochi nuclei e tessuto cicatriziale.

Si vede qualche epatocita un po' steatotico.

9.d Ulcera peptica

Ulcera: soluzione di continuo di un epitelio.

E' un danno acuto che cronicizza per il persistente stimolo lesivo dell'acido e del batterio.

Seguendo il il contorno dell'ulcera si vede un grosso accumulo di fibrina.

Nella zona di tessuto normale si vedono le sezioni delle ghiandole gastriche. Si nota la transizione da una struttura definita(normale con ghiandole) a una indefinita (tessuto necrotico dell'epitelio di rivestimento).

La zona necrotica presenta detriti di cellule infiammatorie e cell epiteliali. Al di sotto del danno si vede bene il tessuto di granulazione con neutrofilo, monociti, macrofagi e fibroblasti(han nuclei allungati) e si vedono sezioni di vasi neoformati. I fibroblasti tentano inutilmente di riparare a causa del continuo insulto acido.

L'ulcera è una lesione cronica perchè possiede aspetti dell'infiammazione acuta e contemporaneamente negli strati più profondi c'è il tentativo di riparazione.

Se l'acidità dello stomaco viene tamponata(con farmaci) si assiste alla sostituzione della lesione profonda con del tessuto fibroso(posta una parete fibrosa nel sito di ulcerazione) e si ha così la guarigione.

Aspetti salienti:

- 4.distruzione dello strato mucoso
- 5.reazione di flogosi acuta negli strati superficiali
- 6.reazione flogosi cronica e riparazione strati profondi
- 7.formazione di tessuto di granulazione

nota lo strato mucoso, qualche zona è quasi normale e ci sono i dotti.

Sottomucosa si vedono capillari neoformati(neoangiogenesi)-a più alto ingrandimento, fibroblasti, anche qualche linfocita.

9.e Tuberculosis polmonare, granuloma

L'infiammazione cronica può essere:

- 4.granulomatosa
- 5.di tipo diffuso(es. Nell'artrite reumatoide)

I granulomi si distinguono in:

- tipo immunitario(TBC)
- tipo non immunitario(silicosi)

Gli alveoli sono visibili ma ci sono alcune zone in che presentano dei granulomi e sono zone di consolidamento.

Nella tubercolosi i setti alveolari sono ispessiti, infarciti di cell → granuloma

La struttura del granuloma è rotondeggiante e i vari granulomi tendono a fondersi interrompendo il parenchima.

Nel granuloma la zona centrale è chiara, non si vedono cellule, corrisponde alla zona di necrosi caseosa. Alla periferia ci sono cellule epitelioidi (sono macrofagi specializzati) di forma allungata con vari nuclei simili a quelli dei fibroblasti. Nello strato più periferico si distinguono i nuclei dei linfociti, caratteristici dei granulomi immunitari (con nuclei grandi e rotondeggianti e poco citoplasma).

Spesso i macrofagi si fondono tra loro per dare le cell di Langhans(forma a ferro di cavallo) sono giganti e più potenti(è un sincizio cellulare con numerosi nuclei), si vedono al bordo e al centro del granuloma.

Il granuloma nasce perchè i batteri fagocitati sopravvivono, uccidono i macrofagi che infarciscono i setti alveolari e assieme ad altre cellule morte formano sta cosa di consistenza tipo formaggio, mentre più esternamente si trovano i linfociti circondati da ancora più fibroblasti che sigillano il granuloma.

I granulomi possono aggredire i vasi sanguigni e dare così tubercolosi miliare.

Caratteristiche salienti:

6.presenza di lesioni focali granulomatose(tubercoli) che tendono a fondersi tra di loro

7.tubercolo(granuloma di tipo immunitario) con:

- zona centrale necrotica (necrosi caseosa)
- zona intermedia: macrofagi attivati (cellule epitelioidi) eventualmente fuse a formare le cellule giganti di Langhans
- zona periferica linfociti

9.f Ateroma

Deposito di placche di colesterolo e grassi nella tonaca intima delle grosse arterie.

Tonaca intima: - cell epiteliali

- membrana basale

Tonaca media: - cell. Muscolari lisce

Tonaca avventizia: tessuto lasso, collagene, vasa vasorum.

Nel vetrino si vede a partire dal luno vascolare:

Endotelio → cellule endoteliali con anche miofibroblasti

Cappa fibrosa [c'è matrice e cellule muscolari lisce che si trasformano in cellule simili a fibroblasti, si vedono anche macrofagi e linfociti]

Più sotto centro poltaceo con spazi otticamente vuoti [il centro poltaceo è un accumolo di grassi, con cristalli di colesterolo e cellule schiumose]

Tonaca muscolare in cui si vede neoangiogenesi, non è normale ma negli ateromi è comune.

Nella tonaca avventizia si vedono molti vasi.

Può anche avvenire una fessurazione della placca e crearsi così un trombo.

Caratteristiche salienti:

placche focali nell'intima vasale dell'aorta, coronarie e biforcazione delle grandi arterie

costituite da:

3. una capsula fibrosa (connettivo denso, cellule muscolari lisce, e macrofagi),
4. un core necrotico giallastro e granuloso (materiale lipidico, cristalli di colesterolo, foamy cells e detriti)
5. possibile presenza di linfociti
6. possibile neovascolarizzazione in periferia

9.g Cirrosi epatica

La steatosi è un fenomeno reversibile, nella steatosi il fegato non riesce ad eliminare i grassi che produce di conseguenza gli epatociti sembrano degli anelli con castone.

Il fegato steatosico ha un colore giallastro e può evolvere nella cirrosi che è una condizione di malattia cronica irreversibile caratterizzata da alterazioni della struttura e delle funzioni del fegato. Può esistere anche la cirrosi senza una steatosi.

La cirrosi può essere micronodulare (noduli inferiori a 3mm) o macronodulare (noduli superiori a 3 mm).

A piccolo ingrandimento nella cirrosi si notano stralci di collagene che delimitano pseudolobuli all'interno dei quali si vedono vacuoli otticamente vuoti e anche qualche epatocita sano (se si trovano epatociti con 2 nuclei è normale, le cellule stellate e le cellule di Ito sono difficili da vedere normalmente). Le triadi portalì diminuiscono, si notano dalla vena che non ha tonaca muscolare, arteriole che sono più spesse e dotto biliare che ha endotelio ispessito. Si possono trovare dei dotti biliari ectopici per un tentativo di rigenerazione aberrante. Nel fegato cirrotico si possono trovare dei linfociti, questo perché ad esempio c'è l'acetaldeide (prodotto del catabolismo dell'alcool) che modifica le proteine, vi è anche di conseguenza una necrosi degli epatociti e il fegato non è più in grado di rigenerarsi.

Le cellule predominanti sono: miofibroblasti (dalle cell. stellate), linfociti e tanto collagene.

Aspetti caratteristici della cirrosi epatica:

6. Necrosi degli epatociti, le normali cellule epatiche sono danneggiate in maniera irreversibile
7. Fibrosi epatica, le cellule morte sono sostituite da tessuto cicatriziale
8. Formazione di noduli rigenerativi con alterazione della circolazione ed alterata funzione delle strutture lobulari abortive nel tentativo di recuperare la funzione

9.h Tumori della cute

Strati epidermici [in ordine dal più profondo al più superficiale]:

- strato basale - una sola fila di cellule (cheratinociti), le uniche ad essere in grado di replicarsi, si possono vedere dei melanociti
- strato spinoso o malpighiano (4-10 file di cellule), spine le giunzioni intercellulari desmosomiche
- strato granuloso - cellule ricche di granuli contenenti cheratina
- strato lucido - 2 file di cellule che contengono eleidina (solo sul polmone) ha proprietà traslucide e protegge dalle soluzioni acquose
- strato corneo - cell. eliminate con la desquamazione, anche $\frac{3}{4}$ della pelle

Dallo strato più interno a quello più esterno decresce il contenuto di acqua.

Il derma:

4. strato papillare - sotto la membrana basale

5. strato reticolare – fasci spessi ondeggianti, fibre elastiche(elastina), collagene e sostanza fondamentale

visibili le gh. Sebacee, sudoripare e i peli (annessi cutanei).

In una cheratosi solare (malattia spesso professionale, vedi pescatori e contadini) vi è un ispessimento dello strato corneo (ipercheratosi) che ha funzione protettiva; vedo anche un ispessimento dello strato spinoso (acantosi) per irritazione epidermica, il nucleo della cellula sembra essere circondato da uno spazio vuoto che contiene al suo interno le spine (come nel normale); inoltre c'è una accentuazione delle papille dermiche (papillomatosi). A causa dell'esposizione ai raggi UV vi è una degenerazione delle proteine del derma(elastosi) e una conseguente risposta infiammatoria.

La cheratosi solare è una risposta infiammatoria.

Carcinoma in situ

Proliferazione neoplastica ancora contenuta dalla membrana basale entro i confini della struttura anatomica in cui è insorta(eseempio: epidermide, dotto mammario). Il carcinoma in situ non ha la capacità di dare metastasi.

L'esposizione per anni alla luce solare può causare una denaturazione delle proteine del derma a causa degli UV → elastosi [rispetto ad una sezione normale qui c'è una variazione cromatica e diventa più un colore fucsia che rosso-arancione].

Nel vetrino si vede un colore violaceo:

viola più intenso → nuclei dello strato epidermico

viola meno intenso → si è nel derma e le fibre sono OK

viola ancora meno intenso → fibre elastiche denaturate

Nel carcinoma in situ gli strati epidermici non sono ben distinguibili, il rapporto nucleo-citoplasma protende verso il nucleo. I nuclei cellulari hanno varie forme diverse.

Nella zona ispessita dell'epidermide si evidenzia una situazione di caos → le cellule sono distribuite in maniera caotica(tanti puntini violetti) di conseguenza si tratta di una displasia. Seguendo la membrana basale si vede che in alcuni punti essa scompare e in questi punti che il carcinoma inizia a infiltrare il derma sottostante che si presenta alterato per la presenza di elastosi(aumento della basofilia).

Le ghiandole sebacee si vedono dal grumo di cellule, nucleo al centro e intorno reticolo.

I follicoli piliferi possono essere belli grandi.

9.h.1 Carcinoma squamoso invasivo

o spino-cellulare

Ricorda: tutti i tumori della pelle iniziano dallo strato basale.

Qui il carcinoma ha invaso il derma e può raggiungere livelli molto differenziati(il carcinoma baso cellulare è poco differenziato per cui si può pensare che sia il più aggressivo ma in realtà non è così)

La proliferazione carcinomatosa ha superato la membrana basale e invaso il derma, può dare di conseguenza metastasi se non asportato completamente e c'è la facile possibilità di recidiva.

In questo carcinoma si vede un appiattimento delle papille epidermiche e creste epidermiche. Sembra che l'epidermide sia presente anche negli strati profondi del derma, si notano infatti delle chiazze di cellule epidermiche che conferiscono al derma un aspetto a macchie di leopardo.

Normalmente nel derma dovrei trovare tante fibre elastiche, ghiandole e vasi ma qui no, si

vedono macchie di cellule di origine epidermica. Queste macchie derivano dalla infiltrazione di cellule tumorali dalla sede epidermica fino al derma durante la biopsia cutanea, sono cordoni del tumore che sul vetrino sono tagliati trasversalmente.

Del tumore si possono distinguere 3 gradi di differenziazione a seconda di quanto le cellule neoplastiche riescono a riprodurre l'aspetto dei cheratinociti normali: grande quantità di cheratina prodotta, presenza di spine ben formate è segno di un tumore ben differenziato.

Qui il tumore ha un elevato grado di differenziazione. Nelle "zolle" le cellule si dispongono in maniera concentrica e assomigliano alle cellule spinose dell'epidermide per questo è detto spinocellulare.

Le cellule del cordone tumorale vanno a differenziarsi concentricamente di conseguenza si vedono dall'esterno verso l'interno: cellule spinose, cellule granulose e accumuli di cheratina. Gli accumuli di cheratina prendono il nome di perle cornee e corrispondono alle cellule che si stanno differenziando in cheratinociti.

Si possono vedere anche cellule infiammatorie(linfociti, molto piccoli) segno di una risposta immunitaria.

Il tumore è maligno perchè c'è pleomorfismo.

9.i Lesione della mammella

In condizioni normali la mammella della femmina è ricca di collagene di tipo I con pochi fibroblasti e poche ghiandole. Le ghiandole variano a seconda di varie condizioni fisiologiche, per esempio aumentano durante il ciclo mestruale o durante l'allattamento, nella menopausa vi è una riduzione delle ghiandole con maggiore predominanza di tess. Connettivo e adiposo. Normalmente predomina il collagene che è il tessuto di sostegno connettivo e il tessuto adiposo.

Nel maschio invece la parte ghiandolare è ridotta e predomina il collagene.

La ghiandola mammaria si nota dall'epitelio bistratificato che poggia su uno strato muscolare: mioepitelio, l'epitelio è di tipo secernente.

9.i.1 Fibroadenoma

Il fibroadenoma è un tumore benigno misto(costituito da elementi epiteliali e connettivali), caratteristico è il colore più chiaro del collagene che è di tipo III(quello di colore più intenso è di tipo I ed è più maturo), inoltre si distinguono più cellule di quelle presenti normalmente. I fibroadenomi hanno una patogenesi non chiara e sono di origine policlonale.

Dentro la lesione si può notare un alto numero di nuclei, fibroblasti trasformati(sono le cellule con nucleo affusolato in mezzo alla matrice). Si possono notare alcuni cordoni di cellule viola e derivano dalla proliferazione delle cellule epiteliali corrispondenti ai dotti ostruiti a causa dell'espansione del collagene.

Il fibroadenoma dovrebbe essere circondato da una capsula che non si riesce a distinguere bene. Intorno alla lesione possono aumentare il numero delle ghiandole (invece di esserci i normali 2 strati di cellule che circonda il lume ghiandolare ce ne possono essere di più e i lumi possono apparire ostruiti) e dei fibroblasti. Questo aumento è dovuto al passaggio di fattori di crescita dalla zona tumorale a quella circostante.

Come detto è una neoplasia benigna e il grado di differenziazione è elevato(assomiglia quasi al tessuto di origine).

9.i.II Adenocarcinoma

È un tumore maligno e infiltrante.

Partendo dalla zona periferica il collagene e tessuto adiposo sembrano normali, con lo scorrimento del vetrino si nota che però non è così. Si vedono cellule che assomigliano a ghiandole e l'aspetto è alterato, la ghiandola mammaria è difficilmente distinguibile come anche il collagene(spazi bianchi tra le cellule) e i dotti che hanno un lume oblitterato(causa della crescita delle cellule, anaplasia dei dotti). C'è una mancanza di tessuto adiposo e connettivale(gli spazi vuoti) con zone di necrosi dovute alla rapida crescita del tumore e all'attacco del sistema immunitario. Si può notare anche la presenza di un superdotto con acini che hanno 4 file di cellule(2+2), se c'è del materiale al suo interno è del materiale proteinaceo, non latte.

Si può notare:

8.pleomorfismo: forme diverse delle cellule, nuclei diversi (o anisonucleosi) con aggregati più scuri(eterocromatina) e si vedono molte mitosi

9.anaplasia che è lo sdifferenziamento

10.anisocariosi: colorazione diversa del nucleo cellulare

si possono trovare dei linfociti(piccoli con nuclei ben visibili) e di conseguenza ci sarà della necrosi da attacco del sistema immunitario (ricorda la necrosi può avvenire anche per ischemia).

9.j Altri quadri istopatologici

9.j.I Infarto acuto del miocardio

Nel miocardio normale le fibrocellule sono accostate le une alle altre, i nuclei sono ben visibili e si riescono a distinguere anche le strie intercalari (linee zigzagate), il tessuto si presenta compatto. La colorazione è sempre con ematossilina-eosina.

Nell'infarto acuto il miocardio sembra frammentato, si presenta meno compatto, ci sono degli spazi bianchi tra i miocardiociti, il che è segno di edema di conseguenza nella zona infartuata si riconosce quindi la presenza di cellule infiammatorie(essudato infiammatorio). Un altro aspetto importante è che le stesse fibrocellule iniziano a essere frammentate, non sono più accostate le une alle altre e inoltre non si riescono a distinguere i dischi intercalari. Aspetto importante è che l'edema infiltrato tra le cellule le distanzia e gonfia il tessuto.

Si è in una prima fase essudativa in cui si instaura il danno di origine ischemica del tessuto; questa sarà seguita in un secondo momento dalla formazione del tessuto di granulazione(tentativo di riparazione) e infine dalla formazione della cicatrice(il tessuto di granulazione si vede anche nell'ulcera peptica).

Tra le fibrocellule ci sono un sacco di cellule infiammatorie della fase acuta → neutrofili, di cui si nota il nucleo plurilobato polimorfo, che raggiunge la sede infartuata richiamati dai fattori proinfiammatori rilasciati dal tessuto necrotico(sti fattori aumentano anche la permeabilità).

Si può osservare un notevole accumulo di materiale amorfo che corrisponde a un trombo(coagulo di fibrina) di colore uniforme (un omogeneo rosa scuro). In alcuni punti c'è un accenno di deposizione di fibrina.

Nei miocardiociti non si notano i nuclei(non ci sono proprio) perchè il tessuto è andato incontro a necrosi coagulativa, caratterizzata appunto dalla denaturazione di gran parte delle proteine citoplasmatiche, che assumono così in maniera diversa i coloranti apparendo viola o rossastre(intensamente eosinofile). Siccome le proteine (tra cui i vari enzimi litici) sono denaturate non si arriva subito alla distruzione completa della cellula (per questo si

conserva la struttura di base) rimanendo l'impronta della cellula viva (i contorni si distinguono).

Le fibrocellule danneggiate (infartuate) hanno un colore più intenso rispetto a quelle sane (rosa chiaro).

Tutto il vetrino è costituito da miocardiociti morti (si distingue una piccola porzione di tessuto vivo alla periferia). L'accentuata eosinofilia è data proprio dalla necrosi, mentre la basofilia dalle cellule vive.

Caratteristiche salienti della necrosi ischemica(fase acuta dell'infarto del miocardio):

5.presenza di edema

6.essudato infiammatorio acuto

7.necrosi coagulativa (si distingue la struttura, mancano i nuclei)

9.j.II Infarto del miocardio dopo 2-3 settimane

Si inizia a vedere l'inizio della riparazione con la formazione del tessuto di granulazione. Questo si individua una volta trovati i vasi neoformati (neoangiogenesi) che sono iperemici (congesti). Poi si incontrano i macrofagi (cell. Con nucleo piccolo e grande citoplasma) e i fibroblasti (nucleo allungato). In alcune zone è già iniziata la dissoluzione del tessuto necrotico.

All'inizio dell'infarto acuto ci sono solo cellule infiammatorie acute, mentre in questo vetrino si può osservare l'inizio del processo riparativo, essendo il miocardio privo di potenziale rigenerativo la necrosi è seguita dalla deposizione di tessuto connettivo(qui le fibre di collagene ancora non si vedono perchè la trama fibrosa è poco compatta). I neutrofili sono diminuiti(quasi inesistenti). È importante la comparsa di nuovi vasi iperemici in un tessuto che sta morendo; in alcune zone si notano ancora miocardiociti riconoscibili, mentre in altre zone si completa la dissoluzione. Ai margini del tessuto di granulazione si può osservare il tessuto connettivo (fibre di collagene verticali di colore rosa chiaro).

Prima c'è il disfacimento del tessuto necrotico e poi si ha l'impianto del tessuto di granulazione.

1. infiammazione, fase subacuta; 2. tessuto di granulazione; 3. dissoluzione del tessuto necrotico; 4. fibrosi (tutti e quattro i fenomeni possono coesistere).

9.j.III Infarto del miocardio dopo 6 mesi

Il miocardio dopo sei mesi dall'evento infartuale mostra la formazione della cicatrice, composta essenzialmente da tessuto connettivo compatto. Le zone occupate da miocardiociti sani appaiono più scure (rosa intenso), mentre la zona della cicatrice è più chiara (uniformemente pallido, rosa chiaro). Le fibre collagene (tipo IV) hanno un aspetto ondulato, si scorge ancora qualche fibrocita nella trama connettivale(normalmente vanno incontro ad apoptosi, ma alcuni rimangono quiescenti). Quando infatti la cicatrice si compatta e diviene resistente, tutte le cellule dell'infiammazione e del processo riparativo vanno incontro ad apoptosi e alla fine la cicatrice è composta unicamente da collagene compatto di tipo IV, che sostituisce l'intera zona infartuata.

Riassumendo le fasi dell'infarto miocardico:

4.fase acuta → necrosi ischemica (coagulativa) più infiammazione

5.dopo 2-3 settimane → processo di riparazione (tessuto di granulazione) più risoluzione infiammazione

6.dopo 6 mesi → processo di cicatrizzazione (fibrosi)

9.j.IV Polmonite cronica

Una possibile evoluzione dell'infiammazione acuta è la cronicizzazione (per la continua esposizione del polmone allo stimolo dannoso cioè mancata risoluzione) che si verifica con il cambiamento del tipo di essudato, che a seconda degli stimoli può essere costituito da monociti e macrofagi o da linfociti.

Anche l'infiammazione cronica non può essere scissa dal processo di riparazione e fibrosi (cicatizzazione).

Nella polmonite cronica si vedono sia cellule dell'infiammazione acuta che cronica, ma il tratto distintivo è rappresentato in questo caso dalla condizione dello spazio interstiziale (e setti interalveolari) ciò è indice di una lunga esposizione del polmone allo stimolo dannoso.

Gli alveoli si presentano fortemente ispessiti per la presenza dell'essudato infiammatorio ma anche per la fibrosi.

Aspetti salienti:

4.ispessimento delle pareti alveolari causato dalla presenza di cellule infiammatorie e dalla deposizione di tessuto connettivo(fibrosi)

5.infiltrato cellulare infiammatorio con neutrofili e monociti macrofagi

6.zone con pneumociti rigeneranti

9.j.V Silicosi polmonare

Granuloma non immunitario della silicosi.

Si tratta di una malattia professionale che colpisce gli individui esposti alle polveri di silicio (pneumoconiosi da inalazione di polvere di silicio, elemento chimico metalloide poverulento diffusissimo in natura; silice → biossido di silicio molto diffuso in natura).

Pneumoconiosi è una malattia polmonare da accumulo di polveri assorbite per inalazione.

Il granuloma che si forma in questo caso non è di tipo immunitario, mancano i linfociti. I macrofagi attivati (dopo aver ingerito le particelle di silicio) richiamano i fibroblasti che depongono il collagene. Il granuloma presenta una zona centrale di tessuto connettivo (fibre di collagene ad andamento ondulato) di colore rosa, circondata da numerosi macrofagi ben evidenti per la presenza di carbone al loro interno(inclusi di particelle di carbone), il che è indice di antracosi, condizione che si associa frequentemente alla silicosi. La silice invece non si vede (occorrono delle tecniche particolari per evidenziarla).

Quando il collagene si compatta (zona di cicatrizzazione allo stadio più avanzato) non si vedono molti elementi cellulari, mentre in altre zone, in stadio meno avanzato di fibrosi, si intravedono i fibroblasti della trama di collagene.

La polvere di silicio non è immunogenica e non scatena la risposta immunitaria, si ha solo diffusione della fibrosi ltre alla presenza di tantissimi macrofagi contenenti particelle di carbone.

Aspetti salienti:

2.granuloma silicotico: non immunitario

3.scarsa necrosi

4.marcata antracosi: segno di deposizione intramacrofagica di particelle di carbone; le particelle di silice non sono visibili

5.ampie zone contenenti tessuto fibroso e fibroblasti

9.j.VI Papilloma

È un tumore benigno.

Un tumore benigno in genere ha una crescita di tipo espansivo che segue l'andamento della crescita normale.

È evidente la papillomatosi, l'epidermide è particolarmente accentuata (più spessa) da una crescita abnorme di tipo espansivo, che però segue la normale tipologia di crescita del tessuto (non c'è infiltrazione della membrana basale).

Il papilloma è un tumore benigno dovuto al papillomavirus che induce un aumento della proliferazione dell'epidermide. Nel derma si vedono delle cellule infiammatorie linfocitarie richiamate dall'infezione virale (molto piccole, si vede bene il nucleo).

Ad alto ingrandimento: le cellule dell'epidermide hanno un aspetto simile a quello originario, non c'è displasia nè anaplasia. Si trovano tutti i reperti normalmente riscontrabili nel tessuto normale, solo particolarmente accentuati. Si distingue uno strato basale molto basofilo e un'acantosi (una lesione cutanea caratterizzata dall'ispessimento dello strato mucoso del Malpighi) notevole. L'epidermide presenta un'iperplasia ma i diversi strati si vedono ancora.