

CORSO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEL PROF. ROSSIELLO

Sezione I: Introduzione allo studio dei tumori e tecniche di laboratorio

Cap. 1: Generalità sull'anatomia patologica

Par I: Introduzione

Introduzione all'anatomia patologica

- Compiti dell'anatomia patologica
 - Prevenzione oncologica: PAP test, citologia urinaria o bronchiale
 - Diagnostica preoperatoria
 - Diagnostica intraoperatoria (od "in estemporanea") su pezzi criostatati
 - Diagnostica post-operatoria: rivalutazione/follow up (ad esempio, trapianti)
 - Analisi di concordanza: per valutare la qualità della prestazione sanitaria
- Campioni
 - Pezzo autoptico
 - Materiale bioptico (istologia): possono aversi:
 - Organi interi (da chirurgia)
 - Biopsia incisionale (parte della lesione)
 - Biopsia escissionale (tutta la lesione)
 - Agobiopsia
 - Citologia
 - Esfoliativa (con possibili brushing o washing): PAP-test, citologia urinaria, espettorato
 - FNA: citologia per agoaspirato
 - Materiale criostatato: da estemporanea
- Tecniche di prelievo principali
 - Biopsia escissionale: è da preferire, se possibile. È la rimozione di tutta la lesione sospetta, rispettando i margini. Si utilizza generalmente per lesioni cutanee (in altre sedi, infatti, richiede un intervento chirurgico più invasivo)
 - Biopsia incisionale: si usa solo in rari casi, in genere quando la biopsia escissionale sarebbe troppo invasiva, in vista di un intervento conservativo (ad esempio, per un melanoma subungueale)
 - Agobiopsia: utilizza un ago spesso e preleva un frustolo di tessuto, consente un'analisi istologica ma limitata (anche dalla frequente necessità di agobiopsie multiple). Possono anche aversi:
 - Core biopsy: si basa su un ago un po' più grande per l'aspirazione e si usa un sistema in stereotassi. È come la battaglia navale: si stabiliscono delle coordinate ed il tutto è guidato. Ad esempio, nel caso della mammella, si è guidati da una mammografia estemporanea, che consente di prelevare più frustoli di tessuto. L'apparecchio utilizzato in questi casi si chiama mammotomo. La sua sensibilità è molto più elevata dell'agoaspirato.
 - Citologia aspirativa (agoaspirato): invece di fare l'agobiopsia, sempre traumatica perché si usa un ago grande, si usano degli aghi sottili (22-23) per cui le cellule vengono fuori con un

minimo di aspirazione, vengono fuori quindi cellule e non tessuti. Si può usare anche una pistola (tuttavia molto costosa): sarebbero preferite, ad esempio, in caso di esame della tiroide (sempre sotto guida ecografica o TC): con la pistola, infatti, si ha l'altra mano libera. È sufficiente una minima aspirazione o nessuna, nel caso di organi molto vascolarizzati: a volte, si aspira così tanto che si dice che il campione sarebbe buono per un emocromo!. Inoltre, piuttosto che andare su una sola zona o fare più buchi, conviene spostare l'ago più volte nella lesione, retraendolo e cambiando inclinazione. In seguito l'ago è picchettato sul vetrino per far cadere il contenuto (alcuni tolgono anche l'ago, in quanto c'è sempre qualcosa di utile rimasto sull'ago):

- Vantaggi
 - Scarso dolore (l'ago è molto sottile)
 - Bassi costi
 - Rapidità
 - Screening: ad esempio, nel caso di nodulo tiroideo, è molto importante uno screening con agoaspirato (screening troppo invasivo quando la tecnica diagnostica era la chirurgia)
- Limiti
 - Non può essere utilizzata per lesioni dure o tessuti calcifici
 - Non dà informazioni istologiche, ma solo citologiche
 - La specificità (VN/ VN + FP) è maggiore della sensibilità (VP/ VP + FN): di conseguenza, la non ottimale sensibilità impone spesso la riesecuzione dell'esame (quando il campione è negativo). La tiroide, ad esempio, ha il problema che i FN sono molti proprio perché è un organo riccamente vascolarizzato: quindi ha una bassa sensibilità! In questi casi, ossia nei casi di organi caratterizzati da una bassa sensibilità, è opportuno valutare molto attentamente, ripetendo l'esame, i negativi. La specificità, invece, è solitamente elevata in quanto i FP sono più rari
- Complicanze
 - Basso rischio emorragico: è tipico, tuttavia, dell'agoaspirato epatico. Il fegato, infatti, va punto sul fianco, ossia sul suo perno di rotazione (come una porta che ruota attorno al suo perno) perché è il punto dove si crea il danno minore: in altre zone, il fegato subisce dei movimenti attraverso il diaframma (con le escursioni respiratorie) e si potrebbero creare delle lacerazioni con conseguenti emorragie anche gravi. Per il resto le emorragie sono rarissime
 - Flogosi ed infezioni
 - Pneumotorace (in caso di agoaspirato polmonare il paziente non deve inspirare!)
 - Rischio di disseminazione solo per carcinomi a cellule germinali (testicolo, ovaio) ed altri tumori di origine embrionale (il rischio è molto elevato e la stadiazione può saltare addirittura due stadi!)
- Caratteristiche diagnostiche
 - C1: inadeguato (le caratteristiche spesso dipendono dal tessuto piuttosto che dalle cellule)

- Bisogna trovare un minimo di 20-30 cellule su ogni vetrino: al di sotto di queste occorre segnare "Inadeguato"
- Sangue eccessivo
- Adeguato
 - C2: negativo o benigno
 - C3: dubbio
 - C4: sospetto (ad esempio, 3-4 caratteristiche di malignità su 7-8)
 - C5: maligno (carcinoma)
- Citologia esfoliativa: si effettua tramite:
 - Prelievo semplice
 - Prelievo dopo brushing (PAP-test, citologia polmonare)
 - Prelievo dopo washing (citologia polmonare)
- Diagnosi in anatomia patologica: è come un puzzle costituito da molti pezzi
 - Parametri clinici del paziente (con eventuali altri parametri strumentali o laboratoristici)
 - Parametri macroscopici
 - Parametri istologici: valutano l'architettura
 - Parametri citologici: valutano la morfologia cellulare
 - Parametri molecolari: IC, marcatori, FISH
- Autopsia e concordanza
 - In Italia
 - Autopsia: medico legale
 - Riscontro necroscopico: anatomopatologo
 - Ruolo dell'autopsia
 - Accertamento delle cause di morte
 - Valutazione della concordanza con la diagnosi clinica
 - Formazione medico-professionale
 - Ricerca scientifica

Parametri anatomopatologici

- Morfologici
 - Macroscopici
 - Dimensione del tumore: in alcuni casi, come nel tumore della mammella, ha un valore prognostico notevole
 - Pattern di crescita
 - Nodulare
 - Non nodulare
 - A cellule sparse: è a prognosi peggiore, perché la massa perde completamente adesività acquisendo elevate capacità invasive
 - Vegetante: ha buona prognosi, perché il tumore cresce lontano dai vasi
 - Ulcerante: è molto infiltrante
 - Sede
 - Staging: definisce l'invasività raggiunta dal tumore
 - Margini di escissione chirurgica: margini irregolari indicano forte invasività
 - Istologici

- Citologici: grading: esprime il grado di differenziazione del tumore, valutando il numero di figure mitotiche atipiche
- Non morfologici
 - Immunoinstochimici
 - Molecolari (markers, sonde di DNA)
 - FISH

Errori diagnostici

Possono esservi, nella valutazione di un tumore, limiti intrinseci, dovuti alla complessità ed all'eterogeneità della massa tumorale, ed estrinseci, dovuti alla valutazione dell'anatomopatologo.

In particolare, esiste una variabilità intra-observed ed una inter-observed, che determinano diagnosi differenti anche nello stesso operatore.

Comunque, errori diagnostici possono essere di classe:

- I: sono quelli che hanno portato a morte il paziente. Dunque, vi è una discordanza tra la valutazione anatomopatologica e la causa primaria effettiva di morte, con effetto sull'evoluzione della malattia. Un esempio è una diverticolite scambiata per un tumore inoperabile. Ovviamente, questi errori sono i più gravi e rappresentano il 4-10% degli errori
- II: sono quelli che determinano una discordanza nella diagnosi principale con effetto incerto sulla prognosi. Un esempio è una diagnosi incorretta di polmonite da CMV in paziente HIV⁺
- III: la discordanza non sta nella diagnosi principale, ma in una diagnosi secondaria, che comunque ha causato la morte del paziente. Un esempio è una diagnosi incorretta di polmonite ab ingestis in pazienti con carcinoma polmonare
- IV: la discordanza ha solo un interesse epidemiologico e scientifico. Si prenda ad esempio un carcinoma prostatico in un paziente deceduto per IMA
- V: vi è una concordanza assoluta

Gli errori, infine, sono sempre abbastanza frequenti per:

- Eccessiva fiducia nelle nuove tecnologie
- Mancanza di tempo che comporta un' inadeguata valutazione di anamnesi, esame obiettivo etc.
- Sovrastima di alcune patologie (IMA) e sottostima di altre (embolia polmonare)

Par II: Analisi di un campione chirurgico

Introduzione

Prelevato il campione biotico, occorre lavorare alla sua conservazione: pertanto, si ricorre ad una pronta fissazione, per evitare eventuali alterazioni cellulari. La velocità di fissazione, inoltre, è direttamente proporzionale, non solo alla dimensione del tessuto, ma anche alla compostezza del tessuto stesso: pertanto, un campione di connettivo lasso si fissa più lentamente rispetto ad un campione di un tessuto più compatto.

Riguardo il tessuto osseo, comunque, va precisato che esso è l'unico tessuto, che necessita una decalcificazione prima della fissazione.

Si riconoscono:

- Fissativi semplici: i termini "additivo" e "non additivo" indicano sostanza che alterano o meno le qualità morfologiche e chimiche di un tessuto

- Coagulanti
 - Non additivi: alcol etilico e metilico, acetone
 - Additivi: acido picrico
- Non coagulanti:
 - Non additivi: acido acetico
 - Additivi: formaldeidi (sostanza maggiormente utilizzata), gluteraldeide. La formalina crea, infatti, dei ponti metilici col tessuto: si è ovviato a questo problema tramite l'utilizzo di pentole a pressione o forno a microonde che, applicando un'energia cinetica al preparato, rompono i ponti metilici
- Miscele fissatrici: costituiscono un insieme delle suddette sostanze e sono particolarmente utilizzate in corso di citologia esfoliativa

Dopo la fissazione, il campione va processato per disidratarsi. Viene quindi immerso in una serie di alcool a concentrazione crescente, dopodichè va in paraffina.

La paraffina si trova a temperatura ambiente allo stato solido, ma a 55-60° si trova allo stato liquido: la paraffina, quindi, prima sostituisce l'acqua e poi, portata a temperatura ambiente, si solidifica, garantendo una certa rigidità al campione, che risulta così pronto per il taglio.

Questo procedimento, cioè il passaggio del tessuto in paraffina liquida a temperature elevate, spiega perché il grasso risulta poi, al microscopio, in spazi vuoti: difatti, acidi grassi e colesterolo si sciolgono a temperature così elevate.

Successivamente al taglio, il tessuto va colorato (vedi dopo).

In caso di estemporanea, invece, per il brevissimo lasso di tempo a disposizione, il tessuto non va in paraffina, ma viene semplicemente congelato e poi tagliato.

Colorazione

- Coloranti
 - Chimici
 - Fisici
 - Chimico-fisici
- Tipi di colorazione
 - Morfologiche: si basa sull'ematossilin-eosina, un insieme di due coloranti, ognuno dei quali colora un costituente specifico. L'ematossilina è un colorante naturale basico, che si lega quindi a sostanze acide, come il nucleo, e le colora in blue. L'eosina, invece, è un colorante acido, che si lega a sostanze basiche, come il citoplasma, e le colora in rosso
 - Istochimiche
 - Immunoistochimiche

Par III: Immunoistochimica

Generalità (da Wikipedia)

È una tecnica immunoenzimatica, basata sul legame tra antigene ricercato ed anticorpo e sul successivo legame di un enzima a questo complesso.

L'immunoistochimica è una tecnica che riveste un ruolo molto importante nella routine del laboratorio di anatomia patologica; è in grado infatti di individuare specifiche molecole o strutture del compartimento

intra ed extra cellulare. La tecnica immunostochimica si basa sul principio di coniugazione antigene-anticorpo in aggiunta poi con sistemi di rivelazione (enzimatici, fluorescenti) che ne rendono visibile l'avvenuta reazione al microscopio. Esistono metodiche dirette o indirette. Nelle metodiche dirette si utilizza un unico anticorpo diretto contro la molecola da ricercare e questo stesso anticorpo lega una sostanza colorata che ne permette la visualizzazione. Nelle metodiche indirette si utilizzano due anticorpi: il primo diretto contro la molecola da ricercare, il secondo, coniugato con la sostanza colorata, andrà a legarsi al primo anticorpo.

La molecola da ricercare nella sezione di tessuto in esame viene riconosciuta da un anticorpo prodotto da un animale immunizzato contro quella molecola. Nelle metodiche indirette è necessario che il secondo anticorpo provenga da specie differenti da quella da cui è stato prodotto il primario perché altrimenti non sarebbe riconosciuto come antigene. In queste metodiche l'anticorpo primario diventa l'antigene che deve essere riconosciuto dall'anticorpo secondario. Oggi, al posto di anticorpi secondari, si utilizzano dei polimeri (destrano) prodotti con tecniche di ingegneria che sono costituite da catene di zuccheri legati con anticorpi e coloranti contemporaneamente. Un'applicazione possibile potrebbe essere l'evidenziare la cheratina in un tumore a cellule fusate e fare diagnosi differenziale fra sarcomi e carcinomi le cui cellule siano andate incontro a transizione epitelio-mesenchimale.

Esistono poi numerose metodiche in grado di amplificare il segnale.

Marcatori immunostochimici

- **Marcatori oncofetali:** sono antigeni espressi durante il periodo fetale, che normalmente scompaiono nelle cellule, ma possono patologicamente ricomparire in corso di tumori. Infatti, la cellula tumorale, in una sorta di percorso a ritroso, ricomincia ad esprimere tali marcatori. Probabilmente, l'espressione di questi marcatori è legata ad un processo di semplificazione biochimica: in altre parole, l'accelerato ciclo replicativo non consente una corretta specializzazione cellulare, che rimane quindi in uno stato indifferenziato. Appartengono al gruppo di tali marcatori oncofetali, il CEA, l' α -fetoproteina, alcuni anticorpi monoclonali come B72-3 (tipizzato proprio dal prof. Rossiello).
- **Marcatori istotipo-specifici:** sono marcatori legati all'istogenesi del tessuto. Ad esempio, la citocheratina è espressa da cellule epiteliali: in realtà, esistono vari tipi di citocheratina, espressi da diversi tipi epiteliali (cilindrico, squamoso, etc.). La vimentina, invece, è un marcatore mesenchimale, come l'actina lo è per le cellule muscolari. In corso di carcinoma mammario, infatti, la normale struttura mammaria, caratterizzata da cellule epiteliali, e quindi citocheratina-positive, circondate da cellule mioepiteliali, e quindi actina-positive, è sconvolta. A livello cerebrale, per distinguere tra cellule neuronali e gliali, lo studio di marcatori citoscheletrici, come la GFAP (glial fibrillary acidic protein), tipicamente espressi da cellule gliali, consente una distinzione. Vi sono anche antigeni tipici del melanoma, come melanA e HMB45
- **Marcatori linfocitari:** sono numerosissimi e, pertanto, analizzati in dettaglio nello studio del sistema linfatico
- **Marcatori di funzione:** cellule normali, e talvolta quelle neoplastiche, possono esprimere marcatori specifici: ad esempio, ER (recettore per gli estrogeni) e PgR (recettore per il progesterone) sono importanti in alcuni organi, come nella mammella. T3, T4 e tireoglobulina, invece, sono marcatori tiroidei, particolarmente importanti nella ricerca di metastasi tiroidee in corso di cancro occulto: se, ad esempio, riscontriamo un tumore periferico

positivo a questi markers tiroidei, potrebbe ipotizzarsi che esso sia una metastasi tiroidea e procedere quindi alla ricerca del cancro tiroideo primitivo

- Marcatori trofoblastici: si ritrovano nelle patologie trofoblastiche, come nel coriocarcinoma. Tra essi i più importanti sono la HCG, la proteina SP1, nonché ormoni sintetizzati dal trofoblasto. Inoltre, è di notevole interesse il dato che anche tumori non trofoblastici, e soprattutto quelli molto indifferenziati, possono esprimere questi marcatori trofoblastici.

Quindi, il riscontro di antigeni trofoblastici è un fattore prognostico molto negativo, indicando uno scarso livello di differenziazione

- Antigeni virali: molti virus, come il papillomavirus, hanno un ruolo oncogeno
- Enzimi correlati all'invasività: alcuni di essi, come l'urochinasi, informano circa le proprietà dei tumori, indicando, con la loro presenza, un elevato potere invasivo o metastatizzante
- Marcatori cinetici: le fasi del ciclo cellulare hanno delle particolari proteine di innesco, che consentono di passare da una fase all'altra del ciclo, ed altre proteine specifiche.

Ad esempio, Ki67, marcatore di proliferazione, è presente in tutte le cellule, tranne che in quelle in fase G0. La PCNA (proliferating cellular nuclear antigen) è presente nelle cellule in fase S, le cicline nelle fasi G1 e G2 (diverse cicline a seconda della fase), la statina nella fase G0.

- Prodotti oncogeni: ad esempio, c-erb-B2 è riscontrabile in tumori mammari e gastro-intestinali, myc on tumori neuroectodermici
- Fattori di crescita e loro recettori (vedi avanti)
- Prodotti di oncosoppressori: quello che all'inizio sembrava un paradosso, ossia che tali prodotti (ad esempio, p105 e p53) sono aumentati in presenza di un tumore, è stato recentemente chiarito. Infatti, tali prodotti sono, in realtà, alterati e ciò consente una difettosa rimozione e, quindi, un loro accumulo.
- Indicatori di chemioresistenza: alcune pompe, come la p170, in grado di espellere sostanza dalle cellule (e scoperte, quindi, in virtù della loro capacità di rimuovere dalla cellule tossine fungine), rimuovono i chemioterapici dalla cellula tumorale, garantendo una protezione dall'attacco chimico alle cellule neoplastiche e determinando una chemioresistenza
- Fattori di trascrizione: ad esempio, TTF1 è riscontrabile in tumori della tiroide e del polmone

Cap. 2: Introduzione all'oncopatologia

Par. I: Caratteristiche generali dei tumori

Cenni epidemiologici

Il cancro è diventato ormai uno dei più rilevanti problemi medici: basti pensare alla sua elevata mortalità, in particolare dopo i 40 anni (dopo i 40 anni è, infatti, la prima causa di morte nei maschi; nelle femmine, lo è dopo i 60. In realtà, in Italia, sia nei maschi che nelle femmine, secondo fonti del Ministero della Salute, il cancro è al secondo posto come causa globale di mortalità, dietro le malattie cardiovascolari: tuttavia, sempre secondo il Ministero della Salute, il cancro è la prima causa di morte nei maschi tra i 45 e gli 84 anni, nelle femmine tra i 45 ed i 64 anni; ndr). Ovviamente alla Campania spetta lo scettro come regione italiana con il più alto tasso di mortalità per tumori (ndr).

Le proiezioni, inoltre, indicano che nel 2030 il numero delle persone con cancro sarà raddoppiato (probabilmente poiché la nostra generazione, sic!, ha conosciuto un netto aumento dell'esposizione ai fattori cancerogeni: fumo di sigaretta precoce, abitudini alimentari totalmente sballate, aumento dell'inquinamento, etc.; ndr)

In aggiunta a ciò, occorre considerare come, in alcuni casi, il cancro sia sottodiagnosticato, in particolare nell'anziano, da un lato per la scarsa sintomatologia neoplastica rapportata ad altre eventuali sintomatologie geriatriche, dall'altro per la crescita neoplastica, paragonata a quella in un individuo più giovane, più lenta: tipico è il caso della sottodiagnosi di carcinoma prostatico.

In moltissimi altri casi, ossia in senso globale, si è avuto, invece, un aumento della diagnosi di tumori per:

- Aumento dei soggetti coinvolti nei processi di screening
- Interessi commerciali e professionali
- Aumento dell'educazione sanitaria
- Aumento della medicina difensiva
- Aumento reale dell'incidenza
- Aumento della sopravvivenza e, quindi, aumento della prevalenza
- Nuovo metodo biomedico
 - Accento sulla produttività
 - Disumanizzazione
 - Parcellizzazione
 - Ipermedicalizzazione

Comunque, i tumori più frequenti sono, in ordine, quello alla mammella, al colon-retto ed al polmone nelle femmine, quello alla prostata, al polmone ed al colon-retto nel maschio.

- Tipi di tumori:
 - A crescita rapida
 - A crescita intermedia
 - A crescita lenta
 - A crescita molto lenta
 - Senza crescita
 - A regressione spontanea
- Principali categorie
 - Epiteliali
 - Mesenchimali

- Neuroectodermici
- Embrionali
- Linfatici
- Cause di morte per tumore
 - Infiltrazione di organi adiacenti
 - Metastasi in organi vitali come il cervello
 - Sindromi paraneoplastiche
 - Produzione di tossine tumorali
 - Cachessia da produzione di citochine

Introduzione alla citopatologia: iperplasia e metaplasia

Se prendiamo ad esempio l'epitelio pavimentoso stratificato, si osserva come esso sia caratterizzato dal fatto che le cellule basali sono piccole, con nucleo piccolo e citoplasma scarso, e tendono a disporsi a palizzata (ossia in maniera perpendicolare al connettivo sottostante). Inoltre, questo è il compartimento proliferativo, sede dell'attiva moltiplicazione cellulare: infatti, è questa la sede delle cellule staminali. Salendo verso la superficie dell'epitelio, le cellule si specializzano, ossia si differenziano, e non si moltiplicano più, fino a diventare strato corneo ed a perdere il nucleo.

Questo sistema di moltiplicazione e differenziamento deve essere, per assicurare una crescita idonea ad una funzionalità adeguata, in costante equilibrio: la perdita cellulare deve trovare compenso nella moltiplicazione cellulare, ma quest'ultima non deve eccedere detta perdita, pena alterazioni iperplastiche od anche neoplastiche.

L'iperplasia, infatti, è un aumento numerico, correlato all'unità di volume, delle cellule. Tuttavia, essa non va meramente intesa come un incremento numerico, ma si arricchisce e si caratterizza per talune proprietà. La principale di queste proprietà si riconosce nel fatto che, a differenza di un epitelio pavimentoso stratificato normale, in cui cellule mitotiche si ritrovano solo nello strato basale, nell'epitelio iperplastico le cellule mitotiche sono rintracciabili nell'intero spessore epiteliale: vi è, dunque, una netta espansione del compartimento proliferativo, con alterazione del rapporto proliferazione/ differenziamento a favore della prima.

La metaplasia è, invece, la sostituzione di un tipo cellulare con un altro, quindi di un tessuto con un altro. Essa è quasi sempre associata a un danno, equindi alla riparazione ed alla rigenerazione tissutale conseguente ad esso: solitamente, infatti, il nuovo tipo cellulare è più adatto all'avvenuto cambiamento. Esempio ne è la metaplasia ghiandolare esofagea, successiva ad un reflusso gastroesofageo ed alla conseguente acidità: in questo caso, la metaplasia ha un significato prognostico sfavorevole, potendo evolvere in una crescita neoplastica.

Altro esempio è la metaplasia endocervicale in risposta a stimoli parafisiologici, quali modeste infiammazioni od irritazioni, gravidanza o parto: in questi casi, infatti, lo spostamento di porzione dell'endocervice nell'esocervice ne determina l'esposizione a stimoli nuovi, quali batteri e pH più acido, che causa, infine, la trasformazione in epitelio pavimentoso stratificato esocervicale.

Displasia

La displasia è un'alterazione dell'architettura del tessuto e della componente cellulare (atipie citologiche): è, in altre parole, una "crescita disordinata" di un tessuto.

La displasia colpisce prevalentemente gli epitelii ed è caratterizzata da una serie di cambiamenti che comprendono, come detto, perdita di uniformità delle singole cellule e perdita dell'orientamento architettonico tessutale.

La displasia può, inoltre, suddividersi in 3 livelli:

- Displasia lieve o G1: il coinvolgimento epiteliale è limitato al terzo inferiore (si ricorda che tutto inizia dalle cellule in grado di replicarsi, poste appunto a livello basale). Inoltre, questa displasia lieve ha un basso potenziale di evoluzione in carcinoma invasivo ed è reversibile, a differenza di quelle moderate o gravi, che non sono reversibili ed evolvono più frequentemente e più rapidamente in carcinoma invasivo
- Displasia moderata o G2: il coinvolgimento arriva fino ai due terzi dell'epitelio
- Displasia grave o G3 o carcinoma in situ: il coinvolgimento è a tutto spessore. È molto importante considerare come, al contrario di quanto sostenuto da alcuni, la displasia grave è assolutamente assimilabile al carcinoma in situ: entrambe le condizioni risultano caratterizzate, infatti, da un mancato superamento della membrana basale

Tornando ora alle caratteristiche atipie citologiche, occorre considerare

- Alterazioni caratteristiche: esse sono essenzialmente riconducibili a:
 - Pleomorfismo: le cellule displastiche mostrano, infatti, un considerevole grado di pleomorfismo e spesso contengono grandi nuclei ipercromatici con un elevato rapporto nucleo/citoplasma.
 - Aumento delle figure mitotiche: è segno dell'aumentata attività proliferativa
 - Aumento del rapporto nucleo/citoplasma, con nuclei ipercromatici
 - Perdita del normale differenziamento cellulare
- Principali differenze tra epitelio pluristratificato normale e displastico
 - Citologia
 - Epitelio normale: le cellule non sono uguali, ma risultano simili nei vari strati.
 - Epitelio displastico: le cellule sono molto diverse tra loro e si ritrovano in un profondo caos architettonico. Inoltre, le cellule basali non si dispongono più a palizzata
 - Gradiente maturativo
 - Epitelio normale: è presente: salendo lungo lo spessore dell'epitelio, le cellule si ingrandiscono e si specializzano
 - Epitelio displastico: è assente, anzi, è presente un disordine totale

Lesioni e condizioni precancerose

La lesione precancerosa è un'alterazione morfologica tissutale, nella quale è più probabile l'evoluzione neoplastica rispetto al tessuto apparentemente sano: è, dunque, una lesione con potenziale intrinseco di evoluzione in carcinoma invasivo (la displasia, in questi termini, è una lesione precancerosa). In base alla diversa percentuale di trasformazione maligna sono state distinte in:

- Lesioni precancerose obbligate: hanno probabilità di cancerizzazione molto elevate, fino al 90% come per esempio la eritroplachia, l'unica lesione precancerosa delle vads. Il termine "obbligate" si riferisce al fatto che, in questi casi, il cancro non può insorgere, se non a seguito della lesione

precancerosa: ossia, in assenza di questa lesione precancerosa, quel particolare tipo di cancro non può manifestarsi

- Lesioni precancerose facoltative (o non obbligate): in questi casi, invece, l'insorgenza del cancro non è vincolata alla lesione precancerosa, la quale non fa altro che aumentare la probabilità di insorgenza di un certo tipo di cancro in quel punto, ma il cancro può esordire assolutamente d'emblee (ossia de novo, in assenza della lesione precancerosa):
 - Lesioni locali con elevata incidenza di cancerizzazione (5-10%): leucoplachia e lichen planus
 - Lesioni con scarsa tendenza allacancerizzazione (1%): fibrosi sottomucosa, papilomi singoli, le, glossiti, leucocheratosi

La condizione precancerosa è, invece, una condizione generalizzata, associata ad un significativo aumento del rischio di evoluzione neoplastica in più parti del corpo, ma che non ha potenziale intrinseco di evoluzione in carcinoma invasivo: è, insomma, una "spia", che ci avverte dell'aumentato rischio neoplastico, anche in altre zone di un determinato tessuto od in altre parti del corpo. Tale "spia" può essere debole, se il rischio è aumentato di 1-2 volte, o forte, se il rischio è aumentato di 10-20 volte.

Un esempio, oramai classico, è la metaplasia squamosa nell'epitelio bronchiale di un fumatore: l'irritazione da fumo determina, infatti, il passaggio da un epitelio cilindrico bronchiale ad un epitelio pavimentoso stratificato corneificato e ciò risulta un importante predittore di rischio per carcinoma squamoso polmonare.

Altro esempio è costituito da quei casi in cui è un'iperplasia a costituire una condizione precancerosa, come nel caso dell'iperplasia intestinale.

Alterazioni citopatologiche tipiche in un processo neoplastico

In corso di displasia, le cellule, così polimorfe e così atipiche, si trovano, a causa del loro aumento numerico per unità di volume, schiacciate contro la membrana basale: in queste condizioni, le cellule si trovano in crisi energetica, perché le risorse energetiche sono insufficienti per tutte le cellule, e di fronte ad una barriera notevolissima, ossia alla membrana basale.

Un metodo per superare questa barriera è la clonalità: difatti, a causa delle ristrettezze energetiche, alcune cellule muoiono e, come risposta a questo, ma soprattutto per l'aumentata e displastica replicazione, nuove cellule nascono.

L'elevato ciclo replicativo consente, per una sorta di selezione naturale dei cloni (selezione clonale), delle modificazioni adattative delle proprietà dei cloni: in particolare, sopravvivono cloni con ridotta necessità di ossigeno ed emergono, inoltre, cloni con capacità litiche. Si ritiene che le capacità litiche siano acquisite in maniera progressiva: ossia, i primi cloni sarebbero in grado di ledere i primi strati, quelli più superficiali, della membrana basale; le successive popolazioni clonali acquisirebbero, via via, la capacità di ledere i successivi strati della membrana basale, fino a perforarla.

Comunque, per poter invadere la membrana basale, le cellule devono acquisire anche proprietà di detachment, cioè di distacco tra loro.

Altra proprietà acquisita o potenziata dai cloni è l'angiogenesi: l'aumentata richiesta di ossigeno porterebbe, infatti, ad un aumento del numero di vasi: ciò ovviamente ha un risvolto negativo in quanto favorisce la diffusione in circolo di cellule alterate.

Una volta attraversata la membrana basale, le cellule si trovano nell'ambiente connettivale ostile e, pertanto, necessitano di altri enzimi litici in grado di rompere gli strati del collagene.

A questo punto, si offrono due possibilità. La prima, tipica dell'anziano, prevede che questo tessuto neoplastico (non è più displastico in quanto ha superato la membrana basale) permanga in una sorta di

equilibrio biologico instabile tra i poteri di difesa dell'organismo e l'aggressività del cancro: questa condizione è definita tumor dormancy (una sorta di "dormiveglia" del tumore).

La seconda possibilità, ben più sfavorevole, non è altro che la progressione tumorale, con l'invasività locale e la metastatizzazione a distanza.

Riguardo le metastasi, quelle più frequenti sono quelle che si diffondono per via ematica o linfatica, ma caratteristiche sono anche quelle per vicinanza. Un esempio classico è la metastasi ovarica "per caduta" in caso di carcinoma gastrico: questi infatti, anche se molto piccoli e clinicamente ed endoscopicamente non rilevabili, possono bucare la parete gastrica e cadere sull'ovaio, dando origine, solitamente in maniera bilaterale, al tumore ovarico di Krukenberg.

Le cellule giunte al connettivo possono andar incontro all'intravasation, ossia alla penetrazione nei vasi: questo fenomeno è tipico di quei cloni, emersi per selezione clonale, in grado di ledere e penetrare le pareti vasali, presentandosi quindi in circolo.

Una volta in circolo, si ha l'embolizzazione, ossia la presenza di cellule tumorali nei vasi: questo fenomeno è, in realtà, sfavorevole per le cellule, in quanto esse, per l'eccessiva tensione di ossigeno, non sopravvivono a questo nuovo ambiente.

Altre cause dell'elevata mortalità cellulare in circolo sono la plasticità del genoma, ossia una fragilità del genoma, che si risolve in un'incapace riparazione del DNA, e l'attacco immunitario, in particolare da parte di cellule NK.

Tuttavia, circa l'1% delle cellule, sempre per selezione clonale, resiste a queste condizioni, rimane in circolo e colonizza, infine, altri organi (extravasation), nei quali si svilupperanno, in caso di condizioni favorevoli alla crescita neoplastica, foci metastatici.

In definitiva, a fronte di un'elevatissima capacità embolizzante dei tumori maligni, la metastatizzazione si verifica in solo circa il 20-30% dei casi, in parte per la ridotta carica cellulare, in parte per le inadeguate condizioni degli organi di attecchimento.

Comunque, le cellule neoplastiche, quando trovano condizioni favorevoli alla metastatizzazione, si comportano come nell'organo primitivo, ripetendo a principio tutto il ciclo. In particolare, esse giungono solitamente ad un organo serbatoio, favorevole alla loro colonizzazione e crescita, dal quale esse possono diffondere in circolo, fino a sviluppare un vero e proprio processo miliario canceroso: organi chiave principali sono fegato, midollo osseo e polmone.

Par II: Caratteristiche dei tumori

Grado di differenziazione ed anaplasia

Il grado di differenziazione è il grado di somiglianza tra le cellule neoplastiche e le cellule normali: è elevato per i tumori benigni, scarso per le neoplasie maligne. È possibile, pertanto, stabilire un grading:

- G1: ben differenziato
- G2: moderatamente differenziato
- G3: indifferenziato od anaplastico. L'anaplasia si caratterizza per:
 - Pleomorfismo: variazione di forma e dimensione di cellule e nuclei tra di loro (ad esempio, cellule grandi e cellule piccole). Le cellule giganti anaplastiche si differenziano dalle cellule giganti di derivazione macrofagica per la presenza di nuclei disposti, piuttosto che ordinatamente come nelle seconde, in maniera disordinata
 - Morfologia nucleare anomala

- Ipercromasia
- Aumento del rapporto nucleo/citoplasma
- Forma irregolare con clumps di cromatina
- Aumento del numero dei nucleoli
- Alterazioni delle mitosi
 - Aumento del numero
 - Aumento del numero di mitosi atipiche o bizzarre
- Perdita di polarità

Velocità di crescita

- Percorso tipico
 - 30 cicli cellulari dopo la trasformazione
 - Rilevabilità clinica: pertanto, al momento del rilievo, una patologia neoplastica ha già attraversato gran parte della sua vita
 - Altri 10 cicli
 - Exitus: quando si raggiunge il massimo carico sopportabile
- Fattori che determinano la velocità di crescita
 - Tempo di raddoppiamento: è molto variabile
 - Frazione di crescita: in genere è minore del 20%, condiziona fortemente la capacità di risposta a chemio- e radioterapia
 - Grado di morte cellulare

Linee cellulari

L'origine delle neoplasie è probabilmente da cellule stem-like: staminali adulte o cellule già differenziate che si dedifferenziano (vedi dopo).

La popolazione tumorale risulta, pertanto, eterogenea, con una piccola frazione di cellule staminali, capaci di rinnovare tutta la massa tumorale, ed un'abbondante frazione di cellule a capacità proliferativa limitata.

Invasione locale

- Tumori benigni: crescono come massa ben circoscritta ed in espansione, ma sempre localizzata e frequentemente con una capsula fibrosa
- Tumori maligni: non hanno limiti anatomici, ma una scarsa demarcazione con i tessuti circostanti. Spesso hanno una pseudocapsula con margini infiltrati. Si caratterizzano per: infiltrazione, invasione, distruzione

Neoangiogenesi

Nello sviluppo della neoplasia, i vasi giocano un ruolo fondamentale, in quanto rappresentano il supporto nutritivo della massa in formazione.

La neoangiogenesi è indotta da citochine prodotte, non solo dal tumore, ma anche, e paradossalmente, da cellule non tumorali, come macrofagi e linfociti, in una sorta di "cooperazione al male".

I vasi neoformati, inoltre, non sono vasi normali, ma potenziati da particolari proprietà, come

- una maggiore permeabilità vascolare
- una maggiore capacità di perfusione
- un'aumentata capacità di dare supporto nutritivo.

Questi vasi, infine, possono essere un bersaglio terapeutico di farmaci con attività anti-angiogenetica.

Metastasi

- Fattori implicati nel processo di metastatizzazione: l'insieme di questi fattori definisce la predisposizione del soggetto a sviluppare metastasi ed è un'importante caratteristica, in quanto la capacità del cancro di sviluppare metastasi è strettamente legata alla mortalità del soggetto
 - Fattori stocastici: sono riconducibili ad una selezione clonale, attuata tramite mutazioni trasformanti, che determina l'emergere di popolazioni clonali con potere metastatico
 - Fattori ambientali: l'ambiente è inteso come lo stroma circostante le cellule tumorali e l'insieme di citochine infiammatorie stimolanti la crescita neoplastica
 - Back-ground tissutale: dipende dal tessuto di impianto delle cellule neoplastiche
 - Back-ground genetico: la metastatizzazione è favorita da un'eventuale predisposizione genetica del soggetto
 - Capacità di cooperatività con altre cellule
- Ipotesi della genesi delle metastasi
 - Ipotesi del seme e del terreno: prima ipotesi introdotta, cerca una relazione tra embolizzazione e metastasi, in base all'osservazione che non tutti gli emboli metastatizzano. Secondo quest'ipotesi, l'embolo neoplastico, ossia il "seme", metastatizza solo in presenza di un tessuto, di un "terreno", adatto
 - Ipotesi della cooperazione tra fattori predisponenti: opera una sintesi tra i vari fattori implicati nel processo e considerati sopra
 - Ipotesi della transdifferenziazione epiteliale-mesenchimale: ipotesi più recente, distingue:
 - Transizione in entrata: le cellule tumori si transdifferenziano in senso epitelio>mesenchimale, acquisendo proprietà di intravasazione e di embolizzazione
 - Transizione in uscita: le cellule neoplastiche escono dal vaso, raggiungono il sito di metastasi e si transdifferenziano in senso mesenchimo>epiteliale, originando la metastasi
- Tipi di metastasi
 - Per caduta: ad esempio, il tumore di Krukenberg
 - Attraverso cavità corporee: peritoneale, pleurico, pericardico, subaracnoideo
 - Linfatica: è la più comune per i carcinomi
 - Ematica

Par III: Oncogeni ed oncosoppressori

Introduzione

Il danno genetico non letale rappresenta il fulcro della cancerogenesi: un tumore è, infatti, il risultato dell'espansione clonale di un singolo precursore, che ha subito lesioni genetiche; quindi, i tumori sono monoclonali.

Ci sono quattro classi di geni regolatori, che intervengono nell'omeostasi cellulare (che se alterata provocherà la nascita del tumore):

- Proto-oncogeni: sono geni normali, che, se iperattivati, diventano oncogeni, cioè promotori di una replicazione abnorme e neoplastica della cellula. Gli oncogeni, per essere cancerogeni, devono essere alterati in maniera dominante

- Oncosoppressori: inibiscono la proliferazione cellulare: se inattivati, lasciano spazio alla proliferazione neoplastica. Devono essere alterati in maniera recessiva
- Geni che regolano l'apoptosi
- Geni che riparano il DNA

Infine, occorre considerare come la cancerogenesi sia un processo multifasico e progressivo, a livello sia fenotipico che genotipico, che deriva dall'accumulo di successive mutazioni: quindi, nonostante la maggior parte delle neoplasie sia in origine monoclonale, nel momento in cui il tumore diventa clinicamente evidente, le sue cellule presentano un'estrema eterogeneità.

In sintesi, dunque, i presupposti biologici dei tumori possono così riassumersi:

- Sbilanciamento tra differenziazione e proliferazione in favore della seconda
- Aumentato pleomorfismo tra le cellule neoplastiche
- Comparsa di mitosi atipiche: il materiale biologico risulta distribuito in maniera diversa
- Clonalità continua: si ha una selezione naturale di cloni vantaggiosi, favoriti su base adattiva dall'ambiente tumorale (plasticità: trasformazione ed adattamento)
- Aumento delle capacità invasive
- Aumento delle capacità metastatiche (spesso secondo criteri non spiegabili)

Altre caratteristiche generali della genetica dei tumori

L'instabilità geno- e fenotipica delle cellule tumorali rende queste cellule da un lato deboli, dall'altro forte: infatti, le cellule tumorali, prese singolarmente, sono deboli; nel complesso, invece, formano un tessuto plastico e resistente, con un forte vantaggio biologico.

Le mutazioni genetiche possono distinguersi in:

- Acquisizione di materiale genetico
 - Trisomia completa o parziale
 - Poliploidia
 - Acquisizione di frammenti intra- od extracromosomici
- Perdita di materiale genetico
 - Monosomia completa o parziale
 - delezioni

Oncogenesi

Tra i principali meccanismi di oncogenesi si ricordano:

- Amplificazione genica: una data sequenza genetica (proto-oncogenica in questo caso) viene ripetuta in maniera abnorme, risultando in un numero maggiore di proteine
- Riarrangiamento genico: i geni solitamente sono preceduti da sequenze promotrici od inibenti la loro espressione: se tali sequenze, od il gene stesso, sono spostate (solitamente traslocate), il gene evade questi meccanismi di controllo e si iperesprime (risultando cancerogeno se è un oncogene) o si iperinibisce (risultando cancerogeno se è un oncosoppressore). La struttura della proteina, in entrambi i casi, non è alterata
- Mutazione puntiforme: determina la formazione di una proteina biologicamente (cioè strutturalmente e funzionalmente, ndr) alterata (in toto od in parte)

Tra i più frequenti prodotti oncogenici, e quindi alterati in corso di cancerogenesi, si ricordano:

- Fattori di crescita: è opportuno considerare come le cellule neoplastiche, attraverso la selezione clonale, si producano da sé i fattori di crescita, in maniera autocrina o paracrina. Un esempio di questa autoproduzione è il Tumor Growth Factor (TGF): questo fattore è stato, infatti, scoperto in corso di cancro e si riteneva che solo le cellule tumorali lo producessero. In realtà, si è visto poi che anche le cellule stromali possono produrlo (“cooperazione al male”).

Altri fattori di crescita, implicati nello sviluppo tumorale, sono quelli legati al microambiente, cioè quelli che incidono su fibroblasti e sul tessuto connettivale: si ricordano l'IGF, il FGF, l'EGF ed altri fattori di crescita. Comunque, ne derivano delle modificazioni dello stroma connettivale tumorale, tali da favorire lo sviluppo del cancro stesso.

Ad esempio, il TGF gioca, sotto l'influenza degli stimoli dell'ambiente tumorale, un doppio ruolo: può, infatti, agire da oncosoppressore, ma anche da proto-oncogene, favorendo angiogenesi, sviluppo e proliferazione tumorale

- Recettori per i fattori di crescita
 - Classi principali
 - FGFR
 - HER (Human Epidermal growth factor Receptor): si conoscono i tipi 1, 2, 3 e 4: il 2 (c-erb-b2) è importantissimo nel cancro della mammella. In questi casi, infatti, a fronte di una maggior invasività, si ha una prognosi migliore per il possibile impiego di farmaci biologici. Il tipo 1 (c-erb-b1), invece, ha un ruolo nella cancerogenesi del colon-retto ed un significato prognostico notevole: infatti, la minoranza di casi di cancro del colon-retto, che esprime questo recettore, può avvalersi, abbastanza efficacemente, della terapia biologica. Inoltre, ha un ruolo nella cancerogenesi nervosa.
 - Diagnosi: si ha una prima finestra diagnostica, rappresentata da metodi immunoenzimatici, che si avvalgono di anticorpi anti-HER2 e risultano in immagini “ad occhio”, ed una seconda finestra diagnostica, utilizzata in casi dubbi e rappresentata da tecniche di biologia molecolare, come l'ibridazione in situ, con cui si ricerca direttamente il gene. L'ibridazione in situ, in particolare, si basa sull'utilizzo di sequenze di DNA complementari alla sequenza ricercata (infatti, “ibridazione” indica proprio il legame tra la sequenza originale e la sequenza sonda): si lega, poi, questa sonda genica ad un tracciante fluorescente. Occorre denaturare il DNA della cellula, con il calore o con degli acidi, in modo da ottenere i monoidi: una volta ottenuti i monoidi, la sequenza sonda ha una forte affinità per il suo omologo. Infine, grazie alla sostanza fluorescente, che funge da sistema rilevatore, si troverà il numero di sequenze. In corso di ibridazione in situ, un problema diagnostico, infatti, è rappresentato dalla presenza di cellule poliploidi, che hanno, quindi, un'augmentata espressione fisiologica del gene. Per avviare a questo problema, si ricorre all'utilizzo di due coloranti, uno per marcare sequenze mai alterate (solitamente l'isocianato di fluorescina, che colora in verde) ed uno per marcare le sequenze probabilmente alterate (solitamente la rodamina, che colora in rosso). In tal modo si vede la differenza netta tra il numero di geni alterati e quello di geni non alterati
 - Razionale:

- Porzione fondamentale: dominio tirosin-kinasico, costituito da:
 - Porzione extracellulare
 - Porzione intramembranosa
 - Porzione intracellulare, che ha l'attività tirosin-kinasica
 - Modalità d'attivazione: in presenza del ligando, il recettore dimerizza, con attivazione reciproca dei recettori, tramite fosforilazione reciproca
 - Terapia biologica
 - Anticorpi rivolti contro questi recettori
 - Inibitori delle tirosin-kinasi (vedi anche avanti)
- Trasduttori di segnale: rappresentano una vastissima famiglia di oncogeni, tra cui protein-kinasi e GTPasi monomeriche.
- Fattori di trascrizione: sono classi di proteine leganti il DNA, in grado di aumentare od inibire la trascrizione; possono essere o meno organo-specifici, come il TTF-1, tipicamente polmonare e tiroideo, o c-myc, meno specifico
- Rimodellatori della cromatina: rimodellare la cromatina vuol dire modulare la disposizione del filamento rispetto al nucleosoma, in altre parole favorire od impedire l'accesso alla sequenza genica
- Geni implicati nella morte cellulare programmata (apoptosi): la loro importanza deriva dal fatto che un cancro può crescere, non solo attraverso un aumento della proliferazione, ma anche attraverso l'inibizione dell'apoptosi, tramite cioè immortalizzazione. Ciò risulta importante in terapia: difatti, essendo radio- e chemio-terapia attive su cellule in attiva proliferazione, i tumori a bassa attività proliferante, in cui, dunque, prevale probabilmente l'inibizione dell'apoptosi, saranno poco responsivi e quindi refrattari alla terapia
 - Geni induttori: l'apoptosi può seguire due vie:
 - Via estrinseca: sono coinvolti i recettori di membrana
 - Via intrinseca: sono coinvolti i mitocondri
 - Geni effettori
 - Geni della fagocitosi: filippasi
 - Geni modulatori: importanti sono quelli appartenenti alle famiglie bax e bcl (come bcl2)

Oncosoppressione

In primis, occorre considerare come i geni oncosoppressori agiscano in maniera recessiva: di conseguenza necessita l'alterazione di entrambi gli alleli. Ciò implica l'importanza, in questi casi di cancerogenesi oncosoppressiva, e quindi recessiva, di condizioni ereditarie predisponenti: esempio tipico è il retinoblastoma [in questo caso il gene alterato è l'rb. In realtà, vi sono più geni rb e la ricerca su chi sia il predominante ("who is the boss?", condotta dal napoletano Giordano) non ha prodotto risultati significativi].

In sostanza, in questi casi predisponenti, vi è un'alterazione ereditaria di un allele, ma la cancerogenesi non inizia, se non quando fattori ambientali intervengono, modificando anche il secondo allele e risultando in una condizione omozigotica: è questa l'"ipotesi dei due colpi" di Knudson.

Possono esservi casi di delezione doppia, che determinano un'assenza di proteina (come spesso accade per rb1, rb2, p105), o di mutazione doppia, che determinano la produzione di proteine alterate e quindi difettose. Possono verificarsi anche casi, in cui un allele presenta una delezione e l'altro una mutazione

puntiforme, ed anche casi di doppio riarrangiamento (vedi dietro), in cui la produzione di proteina, per alterazione delle sequenze promotrici od inibitrici, è bloccata.

Caratteristiche importanti degli oncosoppressori sono:

- Funzioni principali:
 - Controllo del ciclo cellulare e dei meccanismi di apoptosi e di senescenza
 - Adesione cellulare ed inibizione della migrazione
 - Controllo trascrizionale
 - Stabilità del genoma
- Tipologie
 - Gate-keeper: bloccano il fenotipo neoplastico
 - Care-taker: proteggono da mutazioni

Tra gli oncosoppressori più importanti per il ciclo cellulare, e quindi per la cancerogenesi, vi è indubbiamente il p53 (una sorta di “prezzemolo” rintracciabile in quasi tutti i cancri). Questo gene è l'unico che deriva il proprio nome dalla proteina codificata: infatti, venne identificata prima la proteina e poi il gene.

Comunque, il compito della p53 è quello di rilevare eventuali danni al DNA ed arrestare la cellula in fase G1: in tal caso, la cellula può esser riparata, prima di replicarsi, od andar incontro ad apoptosi. In assenza od in caso di mutazione di p53, la cellula può alterarsi ed iniziare un percorso cancerogenetico.

La mutazione della p53, presente in molti tipi di tumore, assume un significato prognostico in alcuni di essi: tumori della sfera genitale maschile e femminile, della tiroide, della cute, del colon-retto. Spesso, tale mutazione è solo uno step lungo il percorso cancerogenetico, costellato da altre mutazioni, come evidenziabile nel carcinoma del colon-retto.

Un altro sistema, che funge da regolatore e controllore del ciclo cellulare, è quello dei micro-RNA: tale sistema può esplicitare, a seconda delle circostanze, attività oncogenetica ed oncosoppressiva.

Comunque, per la formazione di questi filamenti di micro-RNA sono fondamentali due sistemi enzimatici, DROSHA e DICER: un'attività elevata di questi sistemi è un indice prognostico molto sfavorevole.

Bisogna poi considerare quei geni coinvolti nella riparazione del DNA (MLH1, MLH2 etc.), la cui alterazione determina, come vedremo, una fisiologica senescenza od una patologica cancerogenesi cellulare.

Difatti, a seguito di alterazioni del DNA, come quelle da mismatch, cioè da errore di appaiamento delle basi, si attiva, a livello nucleare e mitocondriale, una serie di enzimi atti a tentare di riparare il DNA.

Tali alterazioni sono più frequenti nell'età avanzata e ciò risulta molto importante da un punto di vista anatomopatologico: difatti, in corso di pap-test in una donna anziana, possono riscontrarsi numerose atipie citologiche, interpretabili erroneamente come atipie neoplastiche, ma correttamente come atipie cellulari correlate all'invecchiamento (pertanto, il pap-test in una donna anziana è concettualmente non corretto).

In caso di incorretto funzionamento dei sistemi di riparazione, si formano dei microsatelliti (fenomeno dell'instabilità dei microsatelliti), indice, appunto, di cattiva regolazione.

Altro sistema coinvolto è quello AURORA, in particolare le proteine auroraA ed auroraB, coinvolte nell'assemblaggio e nell'orientamento del fuso mitotico, e quindi nella regolazione della simmetria della mitosi.

Esse rientrano nel sistema JACK, responsabile della formazione e della strutturazione del fuso cellulare: un'alterazione di tale sistema può condurre all'aneuploidia, ossia un contenuto di DNA anomalo, ed

all'instabilità dei cromosomi, risultando, in entrambi i casi, in mitosi asimmetriche, potenzialmente cancerogenetiche.

In definitiva, possono emergere alterazioni bilanciate dei cromosomi (senza alterazioni cromosomiche macroscopicamente evidenti) con formazione di geni di fusione chimerici e proteine conseguentemente anomale, alterazioni del numero di cromosomi, delezioni, amplificazioni intracromosomiche od extracromosomiche.

I sistemi di ancoraggio

I sistemi di ancoraggio legano le cellule tra loro e con la membrana basale. Le cellule epiteliali, infatti, risultano legate tra loro grazie alla E-caderina, alle quali, intracitoplasmaticamente, si legano le β -catenine, sistema di collegamento membrana plasmatica-citoscheletro (in particolare con l'actina): ne deriva un sistema triplice caderina-catenina-actina, regolatore e stabilizzatore dei legami inter- ed intra-cellulari. Sulla membrana basale, invece, giacciono le integrine, la cui forma classica è quella $\alpha 3$ - $\beta 1$, proteine alla base dell'ancoraggio cellula-membrana basale.

Per una serie di alterazioni geniche, come quelle che coinvolgono il gene *cph1*, che codifica per la E-caderina, od anche post-traduzionali, come in caso di fosforilazione atipica, si può bloccare od alterare la produzioni di questi elementi, parte dei sistemi di ancoraggio.

Ad esempio, la fosforilazione atipica della E-caderina determina, oltre alla perdita della sua funzione, il suo inglobamento nel citoplasma. Ancor più grave è l'alterazione delle catenine, le quali si spostano, sotto l'impulso di fattori di crescita come TNF e TGF β , non solo nel citoplasma, ma anche nel nucleo, dove esercitano un'azione pro-oncogenica, grazie all'aumento dell'attività proliferativa e di quella angiogenetica. Ancora, in caso di perdita di E-caderine, possono esprimersi le N-CAM, molecole di adesione tipicamente mesenchimali e nervose, e la vimentina, marcatore delle cellule mesenchimali, nonché integrine anomale. In definitiva, a seguito di alterazioni oncogenica, come quella delle E-caderine, può aversi una transdifferenziazione da un fenotipo epiteliale, che esprime citocheratina, E-caderina sulla membrana (con immagine "ad occhiello"), β catenina nel citoplasma ed integrine tipiche, ad un fenotipo mesenchimale, che esprime vimentina, N-CAM, E-caderina intracitoplasmatica, β catenina intranucleare ed integrine atipiche. Tale transdifferenziazione è, da un punto di vista prognostico, molto negativa, in quanto la cellula mesenchimale è, non solo metabolicamente meno esigente, ma anche più intraprendente nello stroma, grazie anche all'acquisizione di lamellopodidi ed invadopodi, che consentono movimenti ameboidi e quindi invasività stromale.

Telomeri

I telomeri sono una sorta di "cappuccio di protezione" dei cromosomi, nei quali si trovano all'estremità di entrambi i bracci. Hanno diverse funzioni, tutte molto importanti: impediscono la formazione di legami inter- od intra-cromosomici, consentono la replicazione completa e corretta del materiale nucleare e della cellula, contribuiscono alla stabilizzazione del materiale cromosomico.

Inoltre, è importante la loro funzione di "orologio biologico del corpo": infatti, ad ogni replicazione le cellule perdono parti terminali del telomero. Quando il telomero diventa troppo corto, a seguito di ripetute e numerose replicazioni, e quindi nell'anziano, la cellula risulta incapace di replicarsi.

In questo processo di replicazione dei telomeri un ruolo molto importante è giocato dalla telomerasi, una trascrittasi inversa deputata alla sintesi di pezzi di DNA mancanti del telomero. Le cellule della linea germinale (spermatozoi, ovociti), le cellule embrionali e quelle staminali sono ricchissime di telomerasi; le cellule somatiche adulte, invece, hanno un'espressione di telomerasi ridotta.

Tuttavia, anche le cellule neoplastiche hanno un'elevata capacità telomerica e, quindi, un'elevata capacità proliferativa.

Altri sistemi coinvolti nella cancerogenesi

Importante è anche il ruolo del microarray, insieme di microscopiche sonde, che fa una stima di tutti i geni attivi in quel momento, in modo da creare un'idea complessa e completa della situazione. In tal caso, viene a crearsi il cosiddetto "effetto Rashomon", che prende il nome dall'omonimo film giapponese, in cui ogni testimone dà una versione diversa dell'accaduto.

Tale discordanza, in realtà, è indice di verità ed è quindi meglio definibile come "concordia discordante", in cui è presente una parte di concordia ed una parte di discordanza in ogni racconto (una concordanza totale sarebbe, infatti, probabilmente, frutto di un racconto premeditato e mendace: come i racconti delle escort nel processo Berlusconi! ndr).

Di notevole rilevanza è poi il ruolo dell'epigenetica: la situazione di istoni e nucleosomi, regolata da processi di acetilazione e metilazione, e quindi da diversi enzimi quali metiltransferasi, acetiltransferasi, deacetilasi etc., influisce sull'espressione genica. In particolare, la massima espressività genica e la massima capacità trascrittiva si raggiungono in assenza di metilazione ed in presenza di acetilazione.

In corso di cancerogenesi può verificarsi, ad esempio, un eccesso di metilazione di geni oncosoppressori (silenzio epigenetico).

Infine, occorre considerare il ruolo dei recettori accoppiati a proteine G: essi sono molto sensibili a particolari tipi di peptidi, come le chemochine, capaci di esercitare un effetto chemotattico, nonché di regolare omeostasi ed embriogenesi.

Tra i recettori per le chemochine più importanti si ricordano il CXCR4, che si lega a CXCL12 ed ha un ruolo nell'organogenesi. Questo recettore, tuttavia, è iperespresso in molti tipi di tumore; egualmente, in alcuni tipi di tumore, vi è un aumento di CXCL12.

CCR7 ed il suo ligando CCL21 hanno, invece, un ruolo nei tumori con elevata capacità di metastatizzare ai linfonodi (come il carcinoma tiroideo follicolare).

Comunque, la stimolazione di questi recettori determina diversi effetti, tra cui la neoangiogenesi, la mobilità delle cellule attraverso i vasi e nello stroma.

Inoltre, CXCR4, tipicamente espresso nelle cellule mesenchimali, viene espresso anche nelle cellule epiteliali, risultando parte di quel processo di transdifferenziazione epiteliale-mesenchimale.

Il ruolo dell'immunità

Un ruolo considerevole gioca anche il sistema immunitario. Quello del sistema immunitario è in realtà un "doppio gioco": ad esempio, il macrofago M1 produce IL12 ed ha un'attività antitumorale ed antiangiogenetica; al contrario, il macrofago M2 produce VEGF, fattore angiogenetico, ed ha un ruolo oncogeno. Allo stesso modo, in maniera ambigua si comportano le cellule dendritiche ed i linfociti.

Occorre considerare:

- Indizi di un ruolo dell'immunità
 - Il rischio di carcinoma aumenta di più di 100 volte in pazienti immunodepressi
 - Carcinomi con infiltrato intratumorale di tipo BRISK hanno una prognosi migliore
- Ruolo dell'infiammazione: Il 15% dei tumori insorge su di un terreno infiammato cronicamente: gastrite cronica da HP, esofagite da reflusso, RCU, epatiti, bronchiti croniche, cerviciti da HPV, asbestosi
- Microambiente immunitario
 - Non progressivo:
 - DC mature: TGF α , IL1, GM-CSF
 - TH: IL2, TNF α , IFN α

- T-CD8⁺
 - Progressivo
 - DC immature: Il6, VEGF, IL8, TGFβ
 - Macrofagi (vedi sopra)
 - TH₂: IL4, IL10
 - Facilitazione angiogenetica
- Controllo immunitario e tumore escape
 - Eliminazione: soppressione tumorale estrinseca (NK, CD8⁺, M₁, NK, TH₁)
 - Equilibrio: tumor dominancy: l'evoluzione clonale del tumore, tuttavia, mette in moto meccanismi di editing
 - Tumor escape: il tumore riesce a sfuggire al sistema immunitario grazie a:
 - Inibizione delle cellule immunitarie antitumorali
 - Stimolazione delle cellule immunitarie a produrre fattori angiogenetici
 - Tumor immunoediting (vedi sotto)
- Meccanismi di rimodellamento immunologico (tumot immunoediting)
 - Creazione di un microambiente favorevole (progressivo)
 - Stimolazione di Treg adenosine-productor
 - Elaborazione di fattori immunosoppressivi: apoptosi delle cellule immunitarie
 - Perdita di antigeni e mutazioni di MHC
 - Espressione di TLR
 - Microvescicole ed erosioni: le cellule tumorali "perdono pezzi"
 - Tipi
 - Microvescicole: sono frammenti rilasciati da evaginazione di membrana in condizioni di stress o di apoptosi
 - Erosioni: vi è esocitosi di corpi endocitici
 - Contenuto: proteine di membrana (integrine), proteine del citoscheletro (actina), MHC, antigeni tumorali
 - Conseguenze
 - Modulazione del microambiente
 - Angiogenesi
 - Evasione immunitaria
 - Aumento dell'aggressività
 - Multidrug resistance
 - Tumori maggiormente coinvolti: mammella, CCR, melanoma, linfomi, ovaio, rene, prostata

Par. IV: Meccanismi molecolari degli hallmarks del cancro

Caratteristiche generali

Gli hallmarks del cancro sono:

- Proliferazione autonoma: oncogeni
- Insensibilità a stimoli antiproliferativi ed apoptotici: oncosoppressori
- Immortalità replicativa: telomerasi
- Invasività e metastatizzazione
- Angiogenesi

Capacità di locomozione di invasione

- **Homing cellulare:** le cellule neoplastiche riescono ad esprimere recettori tipici di macrofagi ed altre cellule, come il CD44, normalmente espresso in cellule capaci di migrare attraverso i tessuti. Comunque, il CD44 lega l'acido ialuronico, proteina della membrana connettivale, il collagene ed altre proteine, consentendo così, alla cellula neoplastica, di raggiungere e colonizzare altri tessuti
- **Nicchia di metastatizzazione:** oltre a quelle neoplastiche, molte cellule, come macrofagi e linfociti, cooperano allo sviluppo della metastasi. Esse, infatti, producono, insieme alle cellule neoplastiche, una serie di chemochine (soprattutto citochine e fattori angiogenetici), capaci di creare una nicchia favorevole allo sviluppo della metastasi in un territorio, ancor prima di averlo invaso.
- **Dedifferenziazione:** l'osservazione che alcuni tumori, come quelli squamosi, ma anche come melanomi, mielomi e plasmocitomi, riproducono cellule specializzate, ha posto degli interrogativi circa la provenienza cellulare del tumore: come farebbe, ad esempio, un tumore squamoso, a derivare da cellule squamose differenziate? A questo quesito una risposta è giunta dalle cellule staminali.

In particolare, vi sono cellule staminali locali, e quindi pluripotenti, in grado di dar origine al tumore. Ad esempio, a livello cervicale, sono proprio le cellule staminali, poste a livello della giunzione tra endo- ed eso-cervice, e finalizzate quindi alla riparazione di un eventuale danno epiteliale (sia endo- che eso-cervicale), a dar origine a delle modifiche cellulari, che possono poi esitare in displasia e neoplasia.

Infatti, se durante il parto parte dell'endocervice fuoriesce in vagina (ectropion), le cellule staminali, sotto stimoli ambientali chimici e biologici, può evolvere in un fenotipo squamoso, dando origine ad una metaplasia squamosa.

Considerando invece i melanomi, ed in particolare l'origine dei melanociti dalla cresta neurale, si deduce come essi siano, attraverso la cute, altamente metastatizzanti.

Un ruolo importante in questo percorso neoplastico ha, senz'altro, la nicchia: in caso, infatti, di infiammazioni od altri processi, che distruggono anche le cellule staminali di un dato tessuto, possono giungere cellule staminali multipotenti del midollo osseo. Tali cellule, giunte in un ambiente nuovo e sotto, quindi, stimoli per loro atipici, possono andar incontro ad alterazioni displastiche e neoplastiche. Esempio tipico di questo processo è quanto avviene a seguito di infiammazione ed atrofia gastrica causate da *Helicobacter Pylori*, con perdita di cellule staminali locali ed arrivo di cellule staminali dal midollo: tali cellule midollari evolvono in senso stromale, con elevato rischio di proseguire l'evoluzione in senso neoplastico.

Altre caratteristiche delle cellule staminali sono la capacità di mitosi asimmetriche, originando cioè un'altra cellula staminale ed una cellula più differenziata, e la resistenza ad chemioterapici, grazie alla ricchezza di telomerasi ed altri fattori di protezione (vedi sotto).

- **Caratteristiche delle cellule staminali tumorali**
 - Self-renewal
 - Duplicazione illimitata
 - Capacità di differenziarsi
 - Maggior efficacia nella riparazione del DNA
 - Aumento delle capacità MDR
 - Aumento dell'attività delle telomerasi
 - Inibizione dell'apoptosi
 - Ipoinmunogenicità
- **Markers di cellule staminali tumorali**

- CD13: SNC, prostata, colon, fegato, pancreas, polmone, melanoma
- CD44: ovaio, mammella, testa-collo
- CD34: linfomi, leucemie
- Cellule staminali e chemioterapia: anche se in minima percentuale (2-3%), tutti i tumori maligni hanno una componente staminale, solitamente riconoscibile tramite specifici marcatori. La presenza di tali cellule staminali è notevole da un punto di vista farmacologico: difatti, la chemioterapia agisce bene sulle cellule tumorali, a duplicazione rapida e limitata, ma male su quelle staminali, a duplicazione lenta ed illimitata. Di conseguenza, a seguito di una chemioterapia, la permanenza di cellule staminali determina il rischio di sviluppare recidive, a partire appunto da queste cellule
- Nuovi concetti dell'oncologia: "ordine e caos": tutta la progressione tumorale sarebbe stocastica:
 - Stimoli selettivi ed adattativi nelle successive generazioni
 - Utilizzo di vie metaboliche molecolari normali e di poco distorte (flogosi, cicatrizzazione)
 - Complesse alterazioni genetiche ed epigenetiche
 - Dinamiche complesse cooperative che causano vantaggi replicativi ad alcune cellule
- Differenziazione alternativa: secondo alcune nuove linee di ricerca, il cancro sarebbe una sorta di "differenziazione alternativa" già scritta nel DNA, ad esordio in età adulta. Tuttavia, vi sarebbero, comunque, differenze tra un cancro in una persona anziana, a più lenta proliferazione e quindi meno aggressivo, ed uno in una persona più giovane, a più rapida proliferazione e più aggressivo. In tal senso, sarebbe il cancro della persona anziana a seguire, più probabilmente, tale differenziazione alternativa
- Tailored therapy o "terapia sartoriale": la terapia di un cancro andrebbe scelta in maniera personale, "su misura" del singolo individuo, potendo spesso scegliersi, soprattutto in alcuni tumori come quello della mammella, tra varie possibilità
- Competizione tumore primitivo-metastasi: la rimozione del tumore primitivo rende più potente la metastasi

Sez. II: Anatomia patologica del sesso femminile

Cap. 1: Mammella

Par I: Istopatologia non neoplastica

Istologia della mammella

La mammella è composta da epitelio specializzato e stroma, da cui originano lesioni, sia benigne sia maligne, specifiche di quest'organo.

Da 6 a 10 sistemi duttali principali drenano al capezzolo: l'epitelio sovrastante prosegue nei dotti e si trasforma bruscamente in epitelio cubico bistratificato.

Le successive diramazioni dei grandi dotti (dotti extralobulari, dotti intralobulari) conducono, infine, all'unità terminale (che è l'unità funzionale della ghiandola mammaria) dutto-lobulare, costituita, quindi, dal ramo terminale, diramazione del dotto galattoforo che termina con gli acini.

Questi acini, normalmente piccoli e scarsamente funzionanti, si ingrandiscono, si moltiplicano e si attivano in corso di gravidanza, per assicurare un'adeguata secrezione di latte.

Comunque, il punto in cui il dotto trapassa nell'acino è un punto critico: l'unità terminale sarebbe, dunque, la zona dove insorge solitamente la neoplasia.

L'areola mammaria, soprattutto nell'area in cui si aprono i dotti, è pigmentata: tale pigmentazione è, infatti, attribuibile ai melanociti lì presenti.

Le cellule chiare di Tokier sono, invece, cellule epitelioidei dal citoplasma molto chiaro con sede esclusivamente in sede areolare.

Nella mammella normale, inoltre, dotti e lobuli sono rivestiti da due strati di cellule. Uno strato basso, appiattito e discontinuo, di cellule contrattili contenenti miofilamenti (cellule mioepiteliali) giace sulla membrana basale: queste cellule facilitano l'espulsione del latte durante l'allattamento ed hanno un importante ruolo nel mantenimento della normale struttura e funzione del lobulo e della membrana basale.

Un secondo strato di cellule epiteliali riveste i lumi: le cellule luminali del dotto terminale e del lobulo, ma non quelle che rivestono il sistema dei grandi dotti, producono il latte.

Una cellula staminale sarebbe in grado di differenziarsi in senso sia epiteliale che mioepiteliale.

Riguardo lo stroma, la maggior parte dello stroma della mammella consiste di tessuto connettivo fibroso denso misto a tessuto adiposo (stroma interlobulare). I lobuli, invece, sono racchiusi in uno stroma delicato, mixomatoso, responsivo agli ormoni e specifico della mammella, che contiene linfociti sparsi (stroma intralobulare).

Marcatori importanti sono actina e p63. L'actina, infatti, marca i filamenti delle cellule mioepiteliali e la p63 i nuclei di queste cellule. Di conseguenza, in condizioni normali, la struttura ghiandolare mammaria risulta circondata da un anello di cellule mioepiteliali, marcate quindi con actina e p63. In condizioni patologiche, in particolare in caso di invasività neoplastica, tale architettura è sconvolta e l'anello rotto.

Anche in caso di carcinoma in situ, l'anello, sebbene non interrotto per l'integrità della membrana basale, è, comunque, in alcuni punti irregolare.

Infine, la mammella subisce cambiamenti morfo-strutturali nel corso della vita: in un soggetto giovane la mammella è molto densa, determinando una maggior percentuale di errore alla mammografia. In una persona adulta la componente adiposa aumenta, fino a risultare prevalente nell'anziana: in tali casi, la

mammografia, proprio per la maggior presenza di tessuto adiposo e, quindi, per la maggior capacità di contrasto, ha una sensibilità maggiore.

Mastoplastica e patologie correlate

È uno degli interventi più praticati al mondo, in oltre i ¼ dei casi per motivi puramente estetici:

- Finalità
 - Additiva: iniezione di materiale da protesi
 - Ricostruttiva
 - Riduttiva
 - Mastopessi: lifting mammario
- Materiale
 - Autologo: tessuto adiposo (contiene ormoni e stem cells: può predisporre al cancro?), matrice dermica acellulare
 - Eterologo
 - Iniezioni: silicone, poliecrilammide
 - Protesi: doppia camera di silicone/poliretano contenente soluzione salina o gel di silicone
- Reazioni dell'organismo
 - Eventi
 - Trauma chirurgico ed iniezione di materiale esogeno
 - Infiammazione acuta e poi cronica
 - Fibrosi con capsula normale
 - Reazioni avverse
 - Sieroma od ematoma
 - Mastite
 - Migrazione della protesi o del materiale iniettato (con problemi estetici)
 - Contrattura capsulare
 - Fibromatosi (possibile evoluzione in sarcoma?)
 - Rottura della protesi con rilascio di silicone libero
 - Migrazione: linite
 - Reazione granulomatosa (siliconomi)
 - Problemi alla lattazione
 - Ostacolata diagnosticabilità dei tumori
 - Aumentato rischio di:
 - Malattie del collagene
 - Fibromatosi, sarcomi, linfomi, carcinomi (per questi ultimi 3 supposto)
 - Carcinoma vulvare e polmonare (supposto)
 - Embolie e lesioni cerebrovascolari (supposto)

Principali lesioni non neoplastiche

- Ectasia duttale: è tipica di donne di 50-60 anni multipare. In questi casi, si è verificata un'ostruzione delle ghiandole legata al secreto: le strutture a valle, di conseguenza, si dilatano e, talvolta, possono secernere siero viscoso; i dotti dilatati vengono riempiti da detriti granulari, che contengono principalmente macrofagi carichi di lipidi. Inoltre, in caso di ristagno del secreto, a monte può sovrapporsi un'infiammazione (infiammazione granulomatosa periduttale ed

interstiziale), evidenziabile tramite riscontro di macrofagi, detriti cellulari e qualche linfocito. La fibrosi riparativa, infine, può provocare retrazione cutanea e del capezzolo.

In alcuni di questi casi, può risultare difficile, per la presenza di una secrezione duttale simile, la diagnosi differenziale col papilloma dei dotti, che talvolta è un carcinoma maligno papillifero dei dotti: in tali casi, discriminante, tramite esame citologico della secrezione, è la presenza di cellule ematiche (quindi di sangue) nei papillomi e non nell'ectasia duttale

- **Mastite granulomatosa:** è costituita da granulomi con cellule giganti. Tra le mastiti granulomatose vi è quella da silicone (siliconoma): molto frequente in passato, ora lo è di meno grazie ai nuovi tipi di silicone e di protesi in commercio. Altre cause sono: la rottura di un dotto, per notevole pressione da parte del latte, durante gravidanza od allattamento; la presenza di piercing al capezzolo; la presenza cronica di batteri

In questi casi, la diagnosi differenziale macroscopica con un carcinoma non è semplice: infatti, la mastite granulomatosa deforma anche la struttura ghiandolare e determina fenomeni di retrazione della cute, che fanno pensare al cancro: tipico, ad esempio, è l'aspetto "a buccia d'arancia", cioè con cribrosità legate a minime trazioni. Inoltre, la mastite granulomatosa può esser presente anche nelle aree adiacenti al cancro, mascherando la sua presenza

Da un punto di vista istopatologico, caratterizzano questa mastite le cellule giganti plurinucleate, frammiste a linfociti e, nei "buchi" della buccia d'arancia, ad altre sostanze oleose..

Tipici di queste cellule plurinucleate sono i corpi asteroidi, costituiti da un nucleo centrale con attorno dei filamenti.

- **Steatonecrosi:** è la necrosi del grasso mammario, spesso legata a fattori traumatici, chirurgici o compressivi. La necrosi può esser accompagnata da calcificazioni o assumere un aspetto membranoso, poiché resta solo la membrana della cellula (non si vede più il nucleo perché la cellula è andata in necrosi-
- **Lobulite linfocitaria sclerosante:** patologia autoimmune della mammella (può esser talvolta associata ad altre patologie autoimmuni, quali DMI e tiroidite di Hashimoto), è caratterizzata da cuffie di linfociti, che circondano dotti e lobuli. Vi sono infiltrati di linfociti e plasmacellule: in caso di forte sollecitazione immunitaria possono addirittura riscontrarsi follicoli linfocitari secondari.

Par II: Lesioni neoplastiche benigne

Malattia fibrocistica

Questo gruppo comprende una miscelanea di alterazioni della mammella, definite anche "non proliferative", per distinguerle da quelle "proliferative", cioè che evolvono in carcinoma. Tuttavia, pur in assenza di un'evoluzione neoplastica diretta delle lesioni fibrocistiche, si osservano spesso, in associazione a queste lesioni fibrocistiche, lesioni iperplastiche o neoplastiche.

La malattia fibrocistica, nel suo insieme, presenta la massima incidenza tra i 25 ed i 45 anni (colpendo il 30-40% delle donne in questa fascia d'età): la paziente stessa avverte cisti molli e nodularità dure, dovute alla fibrosi. Sono, inoltre, presenti cambiamenti secondo le fasi del ciclo: ad esempio, la tensione mammaria aumenta durante la fase mestruale, conducendo a dolori più intensi; le cisti, invece, possono modificare le dimensioni in rapporto al ciclo.

Infatti, alla base di questa patologia vi è, solitamente, un iperestrogenismo di fondo: infatti, durante la menopausa queste alterazioni tendono a regredire

Importante è sottolineare come le cisti sono bilaterali (e multiple): infatti, è proprio la bilateralità che suggerisce una malattia fibrocistica.

Si riscontrano, in questa patologia, diverse alterazioni istopatologiche, che possono esser presenti in diverso grado ed in diversa associazione tra loro in ogni lesione:

- Cisti: si premette che, in tutti questi casi, le cellule mioepiteliali, marcate da actina e p63, sono normalmente disposte ad anello attorno alle strutture ghiandolari
 - Semplici: sono delimitate da un epitelio sieroso piatto. Piccole cisti si formano dalla dilatazione e dalla distensione dei lobuli: quando i lobuli cistici confluiscono, si formano cisti più grandi. Le cisti non ancora aperte sono di colore da marrone a blu (cisti blu) a causa del contenuto fluido semitrasparente torbido
 - Apocrine: queste cisti sono delimitate da cellule apocrine (normalmente non vi è secrezione apocrina nella mammella). Tali cellule, simili a quelle apocrine delle ghiandole sudoripare, hanno abbondante citoplasma granuloso ed eosinofilo, con nucleo rotondo; hanno, inoltre, una protuberanza apicale, indice appunto di secrezione apocrina
- Adenosi: è un'iperplasia dei lobuli e delle strutture duttali. È definita come un aumento del numero di acini per lobulo. In questi casi, a differenza dei casi di adenosi sclerosante, gli acini non sono distorti
- Fibrosi: le cisti frequentemente si rompono, causando liberazione di materiale secretorio nello stroma adiacente e reazione fibrotica conseguente, che contribuisce all'aumento della consistenza alla palpazione
- Infiammazione
- Calcificazione: "latte calcifico" è un termine utilizzato dai radiologi per descrivere calcificazioni formatesi nelle grandi cisti

Lesioni varie

- Lesioni a cellule colonnari: è una metaplasia: al posto delle cellule acinari sono riscontrabili cellule colonnari ciliate, che ricordano l'epitelio tubarico. Tali lesioni sono frequenti nelle circostanze di un cancro
- Adenosi sclerosante: ad un'adenosi, si aggiunge una fibrosi, così intensa da provocare notevoli fenomeni di distorsione. Quindi, mentre nell'adenosi le strutture tubulari, pur iperplastiche, preservano la loro architettura, nell'adenosi sclerosante la fibrosi comprime queste strutture tubulari, che assumono, di conseguenza, un aspetto trabecolare, che maschera l'adenosi stessa (è quindi una "trappola diagnostica": le immagini mammografiche risultano, infatti, di difficile interpretazione). Inoltre, per la compressione delle ghiandole, può riscontrarsi un aspetto pseudostratificato. Questi fattori, nel loro insieme, sono simili a quelli di un carcinoma, rendendo al diagnosi differenziale, in questi casi, non agevole.
Possono anche associarsi microcalcificazioni. Infine, anche in questo caso, la presenza di un anello di cellule mioepiteliali attorno alle strutture ghiandolari, evidenziabile con actina e p63, testimonia l'assenza di invasività
- Radial scar (cicatrice radiale): è una situazione, mammograficamente ed anatomopatologicamente ben evidenziabile, imputabile ad una cicatrice, caratterizzata, oltre che da processi fibrotici, da tipici processi diselastotici, con accumulo abnorme di fibre elastiche. Quindi, vi è al centro un'area di fibrosi, all'interno della quale spesso è riscontrabile una cisti, ed all'esterno, con disposizione radiale, un'area di fibroelastosi. Il termine "cicatrice" si riferisce all'aspetto morfologico, dato che queste lesioni non sono associate a precedenti traumi od interventi chirurgici.
Risulta problematico distinguere forme benigne e forme carcinoidi

- Iperplasie epiteliali: possono insorgere in maniera isolata o nell'ambito di una mastopatia fibrocistica. Sono definibili come un aumento del numero degli strati cellulari duttali (quindi più di due):
 - Duttale: è rappresentata da un aumento numerico dei dotti, che tendono a fare degli aggregati, fin quasi ad aspetti papillari. Spesso, infatti, la ghiandola ha uno scheletro fibroso intorno, che impedisce una dilatazione eccessiva: di conseguenza, per far spazio alle nuove cellule, l'epitelio duttale si solleva in papille, al fine di aumentare la superficie utile per la proliferazione cellulare.
 - Lobulare: le strutture acinari lobulari risultano in piena proliferazione
 - A cellule chiare: è caratterizzata dalla presenza di cellule alte, apocrine ed addossate

Tumori benigni della mammella

- Fibroadenoma: tumore frequentissimo, soprattutto in età giovanile (20-30 anni), deriva dalla proliferazione dell'epitelio ghiandolare e dello stroma fibroso (con un ruolo eziopatogenetico degli estrogeni). È generalmente rappresentato da un nodulo, originato dallo stroma connettivale, ben delimitato da una capsula avvolgente, quindi anche chirurgicamente ben asportabile, nel parenchima mammario.
 - Forme: può essere (clinicamente le due forme sono uguali):
 - Intracanalicolare: è un tumore capsulato, con perdita dell'architettura lobulare. Il connettivo penetra nella ghiandola, la comprime e la arcua, finché questa diventa bistratificata ed il lume si oblitera. L'epitelio presenta atipie all'agoaspirato, che sono però, non di tipo neoplastico, ma di tipo reattivo
 - Pericanalicolare: l'accrescimento connettivale circonda la ghiandola, ma non la comprime
 - MA: tessuto bianco-grigiastro fibroso con possibili fissurazioni
 - MI: stroma fibrotico con strutture ghiandolari con spazi cistici, talvolta compresse
- Fibroadenoma giovanile: insorge a 10-20 anni, cresce molto rapidamente e raggiunge dimensioni molto voluminose. Presenta, inoltre, un'iperplasia marcata dell'epitelio e dello stroma: l'epitelio, infatti, si solleva ancor più caratteristicamente in papille.
- Papilloma intraduttale: i papillomi sono composti da assi fibrovascolari con ramificazioni multiple, ognuna avente un asse di tessuto connettivo rivestito da cellule luminali e mioepiteliali. La crescita si verifica all'interno di dotti dilatati: quindi, la parete del dotto appare macroscopicamente dilatata. L'iperplasia epiteliale e la differenziazione apocrina sono frequenti: essi, infatti, sono correlati ad un disordine cinetico. Si evidenziano solitamente tramite una secrezione del capezzolo, spesso ematica e con alterazioni citologiche.

I papillomi dei grandi dotti sono abitualmente solitari e situati nei seni galattofori del capezzolo, quelli dei piccoli dotti multipli (papillomatosi multipla) e situati in profondità nel sistema duttale. Inoltre, questi ultimi, a differenza dei primi, per i quali il rischio è incerto, sono risultati una componente della malattia proliferativa mammaria, data la loro evolutività in carcinoma.

Riguardo la diagnosi differenziale con il carcinoma papillifero, essa non è agevole e non può basarsi solo sulle atipie citologiche: bisogna, dunque, ricercare l'invasività, tramite un attento studio dei margini, e la presenza degli emboli, tipiche del carcinoma papillifero ed assenti nel papilloma.

- Tumore filloide: è un tumore, a massima incidenza tra i 20 ed i 40 anni (può riguardare però anche soggetti più giovani), con un tipico aspetto "a foglia" (da qui il nome). Infatti, c'è una tale iperplasia della componente sia epiteliale che connettivale, che si determinano, all'interno delle strutture

duttali, che si dilatano enormemente, come delle foglie, ossia delle strutture cistiche penetrate da connettivo.

Questo tumore, solitamente benigni, può anche essere maligno: per essere maligno, deve essere osservabile almeno una figura mitotica in 10 campi.

- Adenoma del capezzolo: si presenta clinicamente come retrazione del capezzolo e mammograficamente come nodulo retroareolare. Ad insorgenza spesso in corso di allattamento, è una lesione delimitata, che può erodere anche l'areola mammaria, assumendo un aspetto simile al cancro
- Caratteristiche di benignità di Rosai
 - Nuclei ovali, regolari, normocromatinici, assenza di mitosi
 - Citoplasma acidofilo ed aspetto quasi sinciziale
 - Proiezioni intraluminari con formazioni periferiche e formazioni "a ponte" ed "a canale"
 - Assenza di necrosi e presenza di cellule mioepiteliali e di macrofagi periferici
 - Calcificazioni intraluminari, ma non corpi psammomatosi

Lesioni precancerose

Sono lesioni displastiche o carcinomi in situ, spesso riscontrabili nelle adiacenze del carcinoma: quest'ultimo, infatti, spesso non insorge come malattia localizzata, ma come malattia che riguarda tutto l'organo. In altre parole, in alcuni punti vi è il cancro, in altri iperplasie o displasie.

Si riconoscono:

- Iperplasia atipica:
 - Duttale: presenta un aspetto "back to back", atipie citologiche, tendenza alla pseudostratificazione ed un certo disordine strutturale, ma non c'è invasione. L'iperplasia può assumere anche aspetti cribriformi, ma mantiene sempre lo strato di cellule mioepiteliali intorno.
 - Lobulare
- Iperplasia a cellule colonnari od atipia epiteliale piatta: spesso è associata a carcinoma duttale o lobulare in situ o ad iperplasia atipica duttale o lobulare. È un'atipia, che può essere anche di tipo apocrino, definita "piatta" in quanto non determina atipie papillariiformi
- Carcinoma in situ: è un carcinoma che non invade la membrana basale ed esprime ancora actina e p63 secondo un pattern tipico o con lievi discontinuità
 - Duttale (DCIS): Tale quadro è spesso sovrapponibile a quello di un'iperplasia atipica: tuttavia, in caso di carcinoma in situ, le atipie sono nettamente maggiori. Tali atipie possono, in maniera simile a quanto avviene per il carcinoma intraduttale, classificarsi come D1, D2 e D3 (da DIN: displasia intraduttale). Inoltre, in caso di lesioni intraduttali, c'è una forte tendenza alla multicentricità ed alla bilateralità. Può presentare diverse morfologie
 - Comedocarcinoma: è la forma radiologica più classica: al centro c'è un'area di necrosi, molto spesso calcifica, ed intorno delle atipie evidenti, comunque in assenza di invasione. Il dotto presenta una crescita solida di cellule grandi e pleomorfe, con scarso od assente tessuto connettivo di supporto. È, inoltre, presente un'abbondante necrosi, sia come grossa massa centrale che come necrosi di singole cellule, spesso calcifica. Lo stroma attorno ai dotti coinvolti presenta, infine, fibrosi concentrica e, spesso, reazione infiammatoria.

- Forma solida: il dotto si presenta pieno di una proliferazione cellulare, senza necrosi, con cellule più piccole ed uniformi rispetto al comedocarcinoma.
 - Forma cribriforme: il dotto presenta dei "ponti" cellulari, che delimitano degli spazi interni al dotto, abbastanza regolari in forma e dimensioni. Insidiosa risulta la diagnosi differenziale con il carcinoma adenoideo-cistico
 - Micropapillare: è costituito da proiezioni epiteliali all'interno del lume del dotto. Non c'è, a differenza dell'iperplasia papillare, un asse centrale connettivo-vascolare. Infine, tende ad espandersi in maniera bulbare verso il centro.
 - Cistico ipersecretorio: è caratterizzato da formazioni cistiche dilatate dall'abbondante materiale secretorio
 - Forma aderente o clinging: sono presenti formazioni ghiandolari dilatate, rivestite da 1-2 strati di cellule con un lume grosso e vuoto. Le cellule possono essere sia grosse (simili quindi a quelle del comedocarcinoma) sia più piccole. La diagnosi differenziale con forme benigne, specie nei casi con cellule più piccole, è difficile
 - Lobular cancerization: ha l'aspetto istoarchitettonico del DCIS, ma si localizza nei lobuli
 - Forma "a cintura": non ha un'area di necrosi centrale, ma c'è una specie di cintura necrotica attorno alle cellule atipiche
 - Altre varietà: varietà apocrina, a cellule squamose, a differenziazione neuroendocrina
- Lobulare (LCIS): si caratterizza per una proliferazione cellulare a livello dei lobuli. La proliferazione li occupa totalmente e ne riempie i lumi
 - Morfologia
 - Tipo A: è caratterizzata da cellule piccole (più piccole di quelle del DCIS), uniformi, con nuclei tondi e normocromatici. Sono assenti o lievi atipie, pleomorfismo, mitosi e necrosi
 - Tipo B: le cellule sono medie o grandi, con pleomorfismo moderato o marcato
 - Grading
 - LCIS 1
 - LCIS 2
 - LCIS 3
 - Carcinoma microinvasivo: è anatomopatologicamente un carcinoma invasivo, ma presenta una sola area di invasività minore di 2mm o 2-3 aree di invasività minori di 1mm. Tale caratteristica è accompagnata da una lenta evoluzione clinica, dovuta alla scarsa invasività ed alla scarsa capacità di metastatizzazione

Par III: Il carcinoma della mammella

Generalità

Il carcinoma mammario è il primo carcinoma per frequenza nel sesso femminile (26-28%) ed anche il primo per mortalità prima dei 50 anni (superato da quello del polmone dopo i 50 anni).

La mortalità, comunque, dagli anni '90 è in calo, probabilmente per un affinamento diagnostico e terapeutico.

L'incidenza, che è di circa 1 donna su 9, presenta due picchi: uno in età giovanile, cioè tra i 25-35 anni, ed un altro in età più avanzata, cioè tra i 50 ed i 70 anni.

Vi sono fattori protettivi, come l'allattamento al seno, i contraccettivi orali e la gravidanza precoce, e fattori di rischio.

In particolare, l'estrogenismo riveste un ruolo primario, come testimoniato dal fatto che menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, terapia sostitutiva in post-menopausa ed obesità, rappresentano tutti fattori di rischio.

Altri fattori predisponenti sono la familiarità (vedi dopo), l'esposizione a radiazioni e le abitudini di vita. Nel 10% dei casi vi è una predisposizione genetica ereditaria e, in caso di trasmissione familiare, vi è una maggior precocità. In sostanza, i fattori ormonali e quelli genetici sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma.

Tra i fattori genetici implicati si ricordano: BRCA1 e 2 (oncosoppressori coinvolti nella riparazione del DNA e nel blocco del ciclo cellulare prima della mitosi), erb-b2, FGF, FGFR, EGFR, ras, p53, rb. Inoltre, si assiste ad una diminuzione di E- e P- caderine e ad un aumento della catepsina D.

I casi genetici dovuti a mutazioni di BRCA1 o 2 sono piuttosto frequenti (5-10% dei casi) e caratterizzati da insorgenza precoce (10-40 anni), talora bilaterale, e rischio di tumori anche in altre sedi (ovaio, utero-cervice, stomaco, colon, pancreas, melanoma)

Si ricorda, infine, l'importanza delle cellule staminali, CD44⁺, presenti sul fondo delle unità terminali dutto-lobulari.

In definitiva, fattori di rischio sono:

- Geografici: il rischio è aumentato nei Paesi industrializzati
- Gravidanza e fattori mestruali
 - Esposizione ad estrogeni
 - Menarca precoce e/o menopausa tardiva
 - Prima gravidanza tardiva o nulliparità
- Alimentazione: soprattutto carni rosse e grasse
- Alcool
- Obesità e sedentarietà
- Utilizzo di contraccettivi orali: il rischio non è stato ancora dimostrato e sarebbero, in realtà, fattori protettivi
- Predisposizione genetica

Evoluzione delle lesioni precancerose in carcinoma (K)

	Aumento del rischio di K	% di evoluzione in K	Intervallo di tempo
Iperplasia	2	7%	14,3 anni
Iperplasia atipica	4-6	13-36%	8-9 anni
Carcinoma in situ	10-12	30-82% (dipende dal G)	4-6 anni

Classificazione

- Carcinoma duttale (70%)
- Carcinoma lobulare (12%)
- Carcinoma tubulare (3%)
- Carcinoma mucoide
- Carcinoma cribroso
- Carcinoma papillare

- Carcinoma metaplastico
- Carcinoma midollare
- NOS: not otherwise specified
- Carcinomi con particolari manifestazioni
 - Malattia del Paget del capezzolo
 - Carcinoma infiammatorio

Istopatologia dei tumori

- Carcinoma duttale:
 - Aspetto macroscopico: è una neoformazione solida, dura, giallo-grigiastra, a margini sfrangiati o stellati, che si infiltrano nel parenchima circostante
 - Aspetto microscopico: ha un'architettura istologica variabile, poiché il tumore può crescere in cordoni cellulari, in gruppi, in file od a cellule singole. L'elemento importante è la produzione di strutture duttali, che possono essere bene, poco o per nulla rappresentate: tale parametro giustifica la gradazione del carcinoma in bene, moderatamente o scarsamente differenziato.
Le cellule tendono ad essere più grosse e pleomorfe rispetto al carcinoma lobulare, con nuclei e nucleoli prominenti e numerose mitosi.
Può presentare necrosi (60% dei casi), calcificazioni (60%), emorragie, infiltrati infiammatori o invasione (linfatica, ematica, ma anche perineurale)
 - Quadro mammografico: può aversi un'area di opacità molto netta o delle aree di calcificazione irregolari. Può esser presente un quadro di malattia fibrocistica che oscura il quadro di carcinoma
 - Quadro immunoistochimico: il tumore è positivo ad LMWK, E-caderina, EMA.
 - Diagnosi e stadiazione (vedi dopo)
 - Terapia: grazie al riscontro di un'elevata percentuale di casi erb-b2 positivi (25%) e alla conseguente introduzione di una terapia biologica in questi casi (anticorpi monoclonali, inibitori delle tirosin-kinasi), la prognosi del carcinoma mammario è migliorata.
L'individuazione di tali casi di positività (NB: cioè positivi per amplificazione genica), per erb-b2 che si ricorda essere un recettore di membrana della famiglia EGFR, si avvale di metodi immunoistochimici e biomolecolari.
In particolare, si utilizza il metodo FISH (fluorescent in situ ibridation): a seguito dello svolgimento della doppia elica di DNA, si introduce una sonda, associata ad un marcatore fluorescente, che si lega alle sequenze geniche di erb-b2. L'analisi della fluorescenza darà indicazioni circa il numero di geni erb-b2 presenti (per maggiori informazioni vedi il capitolo sulle tecniche di ibridazione)
- Carcinoma lobulare:
 - Aspetto macroscopico: mentre nel carcinoma duttale è riscontrabile una massa ben definita, in questi casi l'aspetto macroscopico è più sfilacciato e sfumato, fatto da tante piccole aree con una conformazione molto irregolare
 - Aspetto microscopico: premesso che questo carcinoma è l'analogo invasivo del LCIS-B, occorre subito considerare come la caratteristica principale di questo carcinoma è il pattern di distribuzione delle cellule "a fila indiana" (anche se possono crescere pure singolarmente). Tipico è l'"aspetto target": le cellule crescono in fasci concentrici attorno ad un dotto

Inoltre, le cellule sono più piccole ed uniformi del carcinoma duttale ed hanno un alone chiaro perinucleare. Lo stroma è abbondante, fibroso, con elastosi periduttale e perivascolare.

- Quadro immunoistochimico: si caratterizza per la negatività alla E-caderina
- Carcinoma tubulare: è caratteristico il dato che, nel complesso, ha una scarsa incidenza (1% di tutti i carcinomi mammari), ma, considerando solo i tumori di piccole dimensioni (1-2 mm: minimal breast cancer), la sua incidenza sale al 30%. Infatti, secondo alcune ipotesi, il cancro mammario partirebbe come carcinoma tubulare, per differenziarsi poi in un determinato senso. Istopatologicamente, è caratterizzato da formazioni duttali in stroma molto fibrotico. Le formazioni ghiandolari sono fatte da cellule con scarsi pleomorfismo e mitosi, quindi ben differenziate. Può comunque avere una forma meno differenziata con formazione di "angoli" e cellularizzazione dello stroma (radial scar carcinoma)
- Carcinoma cribriforme: come quello in situ, ma con invasione stromale
- Carcinoma mucinoso (o mucoide): è una massa gelatinosa ben circoscritta. Le cellule, ben differenziate (il tumore ha infatti una buona prognosi), hanno un caratteristico aspetto ad anello con castone, a causa della perdita della capacità di secernere il proprio prodotto: la permanenza del muco all'interno della cellula comprime il nucleo alla periferia, determinando questo caratteristico aspetto. Tali cellule appaiono disposte in gruppetti ed immerse in un mare di muco
- Carcinoma midollare: si premette che "midollare" vuol significare gelatinoso, molle, ossia povero di stroma. Questo è un fibroadenoma caratterizzato da disordine architettonico dello stroma in assenza di differenziazione ghiandolare. Le cellule sono grosse e pleomorfe, con nuclei prominenti e numerose mitosi, spesso atipiche. Vi è, infine, una grossa infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare alla periferia
- Carcinoma papillare
- Carcinoma metaplastico: assume forme molto varie: forme simil-sarcomatose con cellule fusate (ma sono presenti i marcatori per cellule epiteliali), forme con cellule giganti, forme osteoblast-like (che simulano un tumore osseo)
- Carcinoma infiammatoria: è caratterizzato dal coinvolgimento dell'intera mammella, che si presenta ingrandita e turgida, con retrazione del capezzolo. È ricco di cellule infiammatorie e di emboli neoplastici nei vasi linfatici: il quadro risulta quindi caratterizzato da cellule atipiche immerse in un considerevole infiltrato infiammatorio. La prognosi è molto grave, in quanto esso è sempre almeno uno stadio 4 (vedi dopo)
- Malattia del Paget della mammella: coinvolge il capezzolo ed, in genere, tutta l'areola mammaria. Il quadro è simile ad una dermatite eczematosa. Il quadro anatomopatologico è caratterizzato da epitelio pavimentoso stratificato dell'areola mammaria infiltrato da cellule chiare. Tale quadro risulta simile ad quello di un melanoma: la distinzione è fatta grazie al riscontro di cellule positive alla citocheratina7, marcatore di cellule ghiandolari. Tali cellule, altrimenti dette cellule del Paget, probabilmente derivate da cellule staminali duttali, hanno acquisito la capacità di migrare grazie alla transdifferenziazione epitelio-mesenchimale. Inoltre, la presenza di queste cellule nell'areola indica nel 95% dei casi un carcinoma, invasivo od in situ.

Diagnosi

- Classificazione molecolare
 - Luminal A (forme più frequenti): sono ER e PgR positive, erb-b2 negative, con Ki67 diminuito. Probabilmente costituiscono forme sporadiche estrogeno-dipendenti

- Luminal B: sono ER e PgR positive, erb-b2 positive o negative (se anche erb-b2 è positivo, si chiamano forme "triplo positivo"), con Ki67 aumentato
- HER2 neu: sono ER e PgR negative ed erb-b2 positive: sono quelle che si avvalgono della terapia biologica
- Basal-like (triplo negativo): è positivo solo a CK 5/6 e/o a EGFR. il profilo di espressione genica mima quello delle cellule basali epiteliali e mioepiteliali del tessuto mammario sano, con assenza di espressione di recettori ormonali e di HER2. La prognosi, in questi casi, è grave per l'assenza di terapie
- Stadiazione
 - T
 - Tis
 - T1: <2cm
 - Microinvasivo: <1mm
 - A: 1-5 mm
 - B: 0,5-1 cm
 - C: 1-2 cm
 - T2: 2-5 cm
 - T3: >5cm
 - T4: qualsiasi dimensione ma
 - A: infiltrazione della parete toracica
 - B: edema od ulcerazione della cute
 - C: a+ b
 - D: carcinoma infiammatorio
 - N:
 - 1: 1-3 linfonodi ascellari omolaterali o mammari interni
 - Mi: microinvasione
 - A: 1-3 ascellari (si ricorda che ci sono 3 livelli di linfonodi ascellari)
 - B: microinvasione dei mammari interni
 - C: a + b
 - 2:
 - A: 4-9 ascellari
 - B: macronvasione dei mammari interni
 - 3:
 - A: più di 10 ascellari omolaterali o coinvolgimento sottoclaveari
 - B: qualsiasi ascellari + macronvasione mammari interni o almeno 3 ascellari + microinvasione mammari interni
 - C: coinvolgimento sovraclaveari
 - M
 - 0: no
 - 1: sì: soprattutto fegato, polmone, cervello, ossa
- Classificazione di Bloom-Richardson per il carcinoma duttale: valuta 3 parametri. Il punteggio ottenuto definisce il grado del tumore: 3-5 è G1, 6-7 G2 ed 8-9 G3
 - Capacità di formazione di tubuli
 - 1: formazione di tubuli in più del 75% del tumore
 - 2: formazione di tubuli nel 10-75% del tumore

- 3: formazione di tubuli in meno del 10% del tumore
 - Atipie nucleari
 - 1: scarse
 - 2: moderate
 - 3: marcate
 - Figure mitotiche
 - 1: scarse
 - 2: moderate
 - 3: marcate
- Indice di Nottingham: valuta:
 - Dimensioni in cm
 - Stadio linfonodale
 - Grading
- Tecnica del linfonodo sentinella: è fondamentale per la stadiazione microscopica. Studia il primo linfonodo ad esser raggiunto da eventuali metastasi a partire da tumori maligni. Il concetto chiave è che la diffusione metastatica linfatica, a differenza di quella ematica, procede, nella maggior parte dei casi, in maniera sequenziale: ossia, viene invaso il primo linfonodo che le metastasi incontrano. Quindi, il prelievo del linfonodo sentinella può considerarsi il prelievo del primo linfonodo drenante
 - Razionale: il prelievo si effettua in estemporanea ed è alla base del TNM e, di conseguenza, della prognosi e della terapia. La negatività del linfonodo sentinella consente, infatti, di risparmiare una chirurgia radicale ed una linfadenectomia (in questi casi, dunque, inutile ed invasiva). Infatti, i linfonodi risultano coinvolti nel 30% dei casi: nel restante 70% dei casi è così possibile evitare interventi superflui.

Peraltro, dato che la capacità diagnostica del carcinoma mammario è notevolmente aumentata e, quindi, si riconoscono tumori in fase più precoce (quindi più piccoli), considerato che la capacità di metastasi linfatica è direttamente proporzionale alla grandezza del tumore, ne consegue che vi sarà un elevato numero di carcinomi mammari non ancora metastatici e per i quali, di conseguenza, la linfadenectomia ed interventi chirurgici mammari più radicali non sono giustificati
 - Tecnica:
 - Colorazione
 - Un tempo: colorazione vitale in prossimità del tumore ed arrivo ai linfonodi: scarsa sensibilità
 - Poi: inoculo di colloidi radioattivi (albumina Tc⁹⁹ ad emivita diminuita) con possibile aggiunta di coloranti vitali nelle vicinanze del tumore: svantaggi sono l'elevato costo e la necessità di medici o tecnici di Medicina Nucleare
 - Ora: utilizzo di nuovi traccianti biologici non radioattivi: indocianin green
 - Identificazione del primo o dei primi 2-3 linfonodi drenanti
 - Asportazione ed esame microscopico intraoperatorio
 - Valutazione del coinvolgimento
 - Presupposti biologici
 - Necessaria identificabilità del primo linfonodo
 - Sequenzialità dell'interessamento linfonodale (non sempre è vera, vedi anche sopra)
 - Assenza di skip metastasi

- Primi utilizzi: pene e testicolo, poi melanoma e poi mammella
- Tipi di metastasi linfonodali:
 - Micrometastasi: < 2 mm
 - Macrometastasi: > 2 mm
- Controindicazioni
 - Precedente biopsia o precedenti interventi chirurgici all'ascella: causano distorsioni della rete linfatica
 - Linfonodi palpabili o clinicamente sospetti
 - Tumore maggiore di 2-3 cm
 - Carcinoma in situ o tumore multicentrico
 - Allergie al tracciante
 - Chemioterapia neoadiuvante
- Il ruolo dell'anatomopatologo nel carcinoma mammario
 - Preoperatorio-monitoraggio
 - FNAB
 - Microbiopsia
 - Citologia (da secrezione mammaria o da eventuale versamento pleurico)
 - Intraoperatorio
 - Diagnosi e valutazione dei margini
 - Linfonodo sentinella
 - Postoperatorio
 - Diagnosi istologica
 - Stadiazione
 - Valutazione di vari parametri: ER, PgR, HER2, Ki67, CK5, E-caderina

Cap. 2: La cervice uterina

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

È quella struttura che in parte sporge nella porzione superiore della vagina, a formare il cosiddetto “muso di tinca”, che costituisce l'esocervice. All'interno, cioè verso l'alto, si ha il canale cervicale, ossia l'endocervice, che collega utero e vagina.

L'esocervice è rivestita da un epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato, come quello della vagina e della vulva: essa, infatti, è esposta ad una cavità aperta e ad un ambiente acido, dovuto alla presenza di lattobacilli. L'endocervice, invece, è rivestita da un epitelio cilindrico monostratificato, che forma, invaginandosi, i tubuli delle ghiandole cervicali.

Tra es- ed endocervice vi è una zona di giunzione tra i due epiteli, la giunzione squamocolumnare: proprio in questa sede sono situate le cellule staminali, le quali, a seconda della sede dove migrano, possono formare entrambi gli epiteli. Questa, peraltro, è la sede maggiormente interessata dalle lesioni precancerose e neoplastiche: infatti, proprio in questa zona andrebbero prelevate, in corso di Pap-test, le cellule.

Dunque, si riconoscono:

- Esocervice: epitelio pavimentoso composto non cheratinizzato
 - Strato basale: sono presenti piccole cellule con scarso citoplasma e nucleo ovale (cellule di riserva), con scarse mitosi (Ki67⁺) e frequenti apoptosi (bcl2⁺)
 - Strato parabasale: è composto da uno-due strati di cellule con aumento del citoplasma e delle mitosi (Ki67⁺)
 - Strato intermedio: si ha una maturazione, con progressione ed aumento di volume del citoplasma e del glicogeno
 - Strato superficiale: sono presenti cellule grandi ed appiattite, con citoplasma aumentato ed eosinofilo e nucleo piccolo
- Endocervice: epitelio cilindrico semplice: vi sono
 - Cellule colonnari alte con nucleo basofilo, citoplasma granuloso con mucine acide/neutre (secrezione apo/merocrina)
 - Cellule colonnari ciliate
 - Cellule neuroendocrine
 - Cellule cubiche di riserva

La colposcopia, infine, è un esame visivo macroscopico con lenti d'ingrandimento della cervice, che ci consente di osservare una zona rosa con una porzione centrale più rossa, che corrisponde alla giunzione squamo-colonnare.

Modificazioni della cervice durante lo sviluppo

Nell'età riproduttiva, soprattutto durante il ciclo mestruale o la gravidanza, può verificarsi un'eversione (ossia una rotazione verso l'esterno: si parla di ectropion quando è massiva) dell'epitelio cilindrico a livello della giunzione: questo può determinare, col tempo ed a causa soprattutto dell'acidità dell'ambiente, una metaplasia squamosa dell'endocervice (quindi, la sostituzione dell'epitelio cilindrico con quello squamoso pluristratificato). A questo punto la giunzione sembra risalire, in quanto la zona discesa è andata incontro a metaplasia: ma, appunto, non è una risalita, bensì una metaplasia.

Va considerata una modificazione normale della donna in età riproduttiva, anche se questa zona di trasformazione può essere più suscettibile ad evoluzione displastica o neoplastica.

Per capire che si è in presenza di una metaplasia squamosa piuttosto che di un epitelio pavimentoso, la presenza di ghiandole mucoidi indica che si è nel canale endocervicale.

In menopausa, invece, la giunzione tende a risalire (inversione) all'interno del canale e non risulta più evidenziabile alla colposcopia.

Nella donna anziana, infine, l'epitelio esocervicale può andare incontro a cheratinizzazione

Alcune patologie dell'endocervice

- Metaplasia squamosa
 - Cause
 - Acidità vaginale modificata
 - Traumi od infezioni
 - Alterazioni ormonali
 - Processi
 - Epitelizzazione squamosa: lingue di epitelio si estendono tra l'epitelio colonnare e la membrana basale (solitamente alla periferia dell'endocervice)
 - Metaplasia squamosa vera e propria: si ha un'iperplasia delle cellule basali, che gradualmente si stratificano e maturano in cellule squamoso
 - Fasi: iniziano solitamente all'apice dei villi (in quanto il processo giunge dall'esterno). L'epitelio colonnare è sostituito dal basso e, pertanto, inizialmente l'epitelio squamoso è sormontato dal colonnare
 - I stadio:
 - Diminuzione della lucentezza dell'apice dei villi
 - Trasformazione delle cellule cilindriche in cubiche
 - Iperplasia delle cellule basali
 - II stadio
 - Fusione dei villi, ma residui di alcune porzioni apicali
 - Obliterazione dello spazio tra i villi per la formazione di un epitelio squamoso non cheratinizzato
 - III: scomparsa dei villi e comparsa dell'epitelio pluristratifica
- Cerviciti: sono modificazioni della normale flora batterica, costituita soprattutto da lattobacilli, che producono acido lattico e mantengono il pH endovaginale acido (4,5). Questi batteri, in aggiunta, producono H₂O₂ con effetto battericida, impedendo la crescita e l'invasione di microrganismi patogeni. Un aumento del pH, per sanguinamento, rapporti sessuali, uso di antibiotici o lavaggi eccessivi, determina una diminuzione dei lattobacilli e dei loro effetti di difesa: ne consegue un favoreggiamento dell'infezione (Chlamydia, Micoplasma, Gonococco, HSV, etc.) con cervicite e vaginite:
 - Modificazioni
 - Esocervice: ha una buona resistenza agli insulti
 - Giunzione: risponde con metaplasia para-fisiologica
 - Endocervice: aumenta la produzione di muco e metaplasizza
 - Cause
 - Non infettive
 - Microtraumatismi, traumatismi
 - Tamponi
 - Sostanze chimiche e farmaci

- Infettive: soprattutto da agenti ascendenti (spesso si determina, quindi, una cervicovaginite)
 - Batteriche: gonococco, M. tuberculosis, T. pallidum, G. vaginalis
 - Fungine: Candida
 - Altri: C. trachomatis, T. vaginalis
- Endocervicite micropapillare: è un'endocervicite cronica, in cui la mucosa endocervicale rimane cilindrica e si formano delle micropapille (che sono quindi protrusioni villose di endocervice). Vi è, inoltre, un infiltrato infiammatorio subepiteliale (costituito da macrofagi, linfociti e plasmacellule). È dovuta a cause infiammatorie o reattive, soprattutto in donne adulte-anziane
- Cervicite cronica follicolare: si ha un aumento degli infiltrati follicolari
- Polipi: spesso le infiammazioni croniche determinano una spinta verso l'alto dell'epitelio endocervicale, con formazione di protrusioni, determinate da ghiandole endocervicali dilatate, prive di significato oncologico. Quindi, il polipo è un'estroflexione infiammatoria della mucosa, costituita da un asse vascolare e rivestita da epitelio variabile. Si presenta come escrescenza pedunculata, rosea, di consistenza moderata. Il principale disturbo dovuto alla presenza di un polipo cervicale è il sanguinamento (o spotting) irregolare. La maggior parte di essi è endocervicale e si presenta come formazioni piccole, che tuttavia possono raggiungere dimensioni cospicue (>5 cm) e sporgere attraverso l'esocervice. Si trattano con raschiamento e resezione chirurgica. Si distinguono:
 - Polipo glandulo-cistico: si forma per l'iperplasia delle cripte, che si dilatano in cisti rivestite da epitelio cilindrico mucosecerno e metaplastico
 - Polipo fibroso: è costituita da stroma fibrovascolare denso/mixoide con aumento della vascolarizzazione
 - Glandulo-iperplastico: è una forma vegetante dell'iperplasia ghiandolare
- Uova di Naboth: le ghiandole endocervicali, soprattutto con l'età, tendono a divenire, cistiche. Col passare dell'età, infatti, qualche dotto escretore si blocca e la ghiandola forma questa struttura cistica. Si chiamano "uova" perché Naboth pensava che fossero uova: sono, invece, come detto, cisti
- Altri tipi di cisti
 - Residuali (mulleriane, wolffiane)
 - Da inclusioni epiteliali
- Iperplasia microghiandolare: le ghiandole sono così piccole che a stento si vedono. Queste iperplasie microghiandolari sono legate all'assunzione di estrogeni e progesterone, quindi all'uso di anticoncezionali. Si ha una proliferazione dell'epitelio criptico con ghiandole serrate e stipate (poco visibili), talora distese con aspetto cistico
- Infezione da HPV: possono anche presentarsi senza alcun segno, né clinico né colposcopico.
 - MA: da un punto di vista macroscopico, invece, si distinguono in:
 - Condiloma acuminato: in sede cervicale è molto raro, mentre è più frequente a livello perineale. È detto acuminato in quanto assume una forma "a cavolfiore", ossia molto esuberante
 - Condiloma piatto: è piatto, molto spesso biancastro in quanto l'epitelio reagisce formando uno strato corneo, come per reagire all'infezione virale
 - Papilloma: è una lesione formata da uno o più assi connettivo-vascolari delimitati da epitelio pavimentoso stratificato

- Papilloma invertito: in questo caso, il papilloma, piuttosto che crescere verso l'esterno, cresce verso l'interno, in profondità del canale endocervicale, creando quindi problemi diagnostici. È più raro
- MI: si caratterizzano tutte per la coilocitosi, dovuta all'effetto citopatico del virus (attribuibile ad E4, responsabile della distruzione del citoscheletro) e caratterizzata da:
 - Vacuolizzazione del citoplasma
 - Marginalizzazione del citoplasma (con ispessimento della parete): crea una chiara evidenza di questa zona vacuolizzata
 - Nucleo "ad uva passa": il nucleo, con un alone perinucleare ben evidente (dovuto alla vacuolizzazione citoplasmatica), sembra immerso nel vuoto, mentre la membrana citoplasmatica è ispessita. Pertanto, i margini della zona chiara sono netti, geometrici, creando quasi una nicchia ben definita che accoglie il nucleo. Inoltre, il nucleo appare raggrinzito, grinzoso, con pieghe: è questo l'aspetto "ad uva passa"
 - Paracheratosi: il disordine cinetico, creatosi per rispondere all'insulto virale, determina un aumento della produzione di lamelle cornee, ma talmente accelerato che i nuclei non vengono persi
- Ceppi cancerogeni: 16 e 18. La vaccinazione è diretta contro questi ceppi (ed anche contro 31 e 33: vaccino tetravalente): tuttavia, oltre il 20% dei carcinomi è dovuto ad altri ceppi; inoltre, l'adenocarcinoma non è prevenuto. Comunque, questi ceppi sono i più cancerogeni per l'elevata produzione di E6 ed E7:
 - E6:
 - Blocco telomerasi
 - Alterazioni dei centrosomi: instabilità in fase di mitosi e mutazioni
 - Interferenza nelle vie di p53, Rb e ciclina D
 - E7: Interferenza nelle vie di p53, Rb e ciclina D
- Trasmissione: è sessuale ed il virus infetta inizialmente le cellule staminali della giunzione squamocolumnare. Predilige zone di metaplasia squamosa: è proprio qui, infatti, che insorgono displasia e cancro
- Tipi di infezione
 - Produttiva: genoma espresso e spesso integrato: sviluppo di papillomi e condilomi esofitici: la replicazione virale risulta indipendente da quella cellulare ed avviene soprattutto negli strati intermedi e superficiali, con formazione di coilociti. Si determinano, quindi, lesioni piatte od esofitiche autolimitanti (CIN-1 o L-SIL)
 - Non produttiva (infezione latente): papillomi e condilomi piatti od invertiti: il genoma non si integra, rimane episomiale nel nucleo delle cellule basali e non si esprime. Non si ha produzione del virus né effetti citopatici (coilocitosi): si hanno alterazioni della proliferazione e della differenziazione con atipie evidenti (CIN 2-3 o H-SIL)
- Diagnosi
 - Ibridazione in situ: ricerca del genoma virale
 - IHC verso proteine L
 - Ki67: dovrebbe essere positivo solo nelle cellule basali, è positivo anche in altri strati in corso di displasia

Displasia

La displasia squamosa prende origine dalle cellule basali immature, tra cui vi sono cellule staminali. Viene classificata in due modi:

- Sistema CIN (neoplasia intraepiteliale squamosa): è il più antico
 - CIN 1: lieve. Interessa il terzo inferiore dell'epitelio
 - CIN 2: moderata. Interessa i 2/3 dell'epitelio
 - CIN 3: severa. Interessa l'epitelio a tutto spessore e può interessare anche le ghiandole sottostanti. È associata a paracheratosi. Inoltre, in questi casi, si iniziano a riscontrare processi di microinvasività
- Sistema di Bethesda: SIL (lesione intraepiteliale squamosa): è più recente e nato dal fatto che, da un punto di vista terapeutico, i casi moderati presentavano delle incertezze. Infatti, i CIN 3 erano conizzati, ma i CIN 2 erano trattati in maniera incerta: con questa nuova classificazione si assimilano ai CIN 3 e quindi sono anch'essi conizzati. Nel sistema CIN, inoltre, c'era una maggior considerazione dell'adeguatezza del campione: questo, infatti, poteva essere adeguato, inadeguato o valutabile ma con limitazioni (ad esempio, scarsità cellulare). Nel nuovo sistema, invece, un campione può essere solo adeguato od inadeguato
 - L-SIL: basso grado (CIN 1). È caratterizzata da coilocitosi, atipie nucleari, diminuzione della polarità, aumento delle cellule basali e delle mitosi e coinvolgimento del terzo basale. Può presentare evoluzione variabile:
 - Regressione (62%): pertanto, la conizzazione non è indicata, a meno che la displasia non sia molto diffusa
 - Resistenza (22%)
 - Progressione (16%): in questi due casi, l'atteggiamento più razionale è l'attesa
 - H-SIL: alto grado (CIN 2 e 3). È un carcinoma in situ che tuttavia può essere invasivo (il 22% a 5 anni) e, pertanto, la conizzazione è giustificata. Si caratterizza per presenza di cellule basaloidei immature oltre il terzo basale, pleomorfismo nucleare, diminuzione della polarità ed aumento delle mitosi in tutti gli strati (la coilocitosi può essere presente o meno)

Altre considerazioni riguardano:

- Displasia ghiandolare (EGD: endocervical glandular displasia): può progredire in adenocarcinoma
 - L-EGD: basso grado: è caratterizzata da
 - Profilo ghiandolare normale o convoluto irregolare a tratti
 - Iperplasia dell'epitelio con diminuzione della muciparità e possibile pseudostratificazione
 - H-EGD: alto grado: è caratterizzata da:
 - Lumi ristretti con ghiandole addossate o ramificate/cribrose
 - Iperplasia dell'epitelio superficiale
 - Pseudostratificazione ed atipie nucleari con mitosi
 - Ca. in situ: AIS (adenocarcinoma in situ)
- Correlazione molecolare tra displasia, cancro ed infezione da HPV: all'inizio, la correlazione tra virus e displasia/neoplasia non era accertata. Infatti, potevano non trovarsi cellule coilocitiche (la coilocitosi, si ricorda, è l'effetto citopatico diretto del virus): il virus, nelle fasi iniziali, può integrarsi nel genoma anche in maniera episomiale, producendo antigeni dell'envelope e della capsula (vedi sotto). Nelle fasi finali, invece, l'assenza di una replicazione matura non consente l'espressione di

queste proteine (e questo lasciò molti pensare che non ci fosse correlazione tra virus e displasia); tuttavia, gli effetti della coilocitosi sono più evidenti.

- CIN 1: il virus si trova al di fuori del DNA e produce proteine E (early) ed induce le cellule a replicarsi ed a produrre proteine capsidiche (proteine late: immunostochimica[†])
- CIN 2 e 3: il virus entra nel genoma e produce proteine E. La cellula ospite non produce proteine capsidiche (immunostochimica[†]). Le proteine E6 ed E7 svolgono un ruolo importante nella cancerogenesi, andando ad inibire 2 oncosoppressori (p53 ed Rb), favorendo, di conseguenza, la progressione del ciclo cellulare, ed inibendo l'apoptosi (immortalizzazione cellulare). Il carcinoma si sviluppa, poi, in 10-15 anni, testimoniando quanto sia importante il tempo in cui tutti questi processi accadono.
- Immunostochimica: per evidenziare l'HPV e la sua correlazione con displasia e cancro si utilizzano:
 - Ibridazione in situ: mette in evidenza il DNA virale, ossia le proteine capsidiche, soprattutto a livello superficiale per la coilocitosi
 - Ki67: indica la proliferazione, normalmente positivo solo a livello basale. In corso di displasia è positivo anche negli altri strati
 - P16: è una proteina inibitrice delle chinasi ciclina-dipendenti, che inibiscono il ciclo cellulare, bloccando la fosforilazione inattivante di Rb. Le cellule infette da HPV overesprimono p16, iper-inibendo l'inibizione del ciclo cellulare, con effetto netto di aumento della proliferazione. Rb, inoltre, viene inattivata da E6 ed E7

Par. II: Neoplasie maligne della cervice

Classificazione

- Carcinoma squamoso (80%): origina dall'epitelio squamoso pluristratificato e, soprattutto, da aree di metaplasia
- Adenocarcinoma (15%): origina dalle ghiandole endocervicali
- Altri (5%)
 - Carcinoma adenosquamoso
 - NET
 - Adenoideo-cistica
 - Tumori mulleriani misti
 - Tumori muscolari lisci
 - Rbdomiosarcoma botrioide

Carcinoma squamoso

È un carcinoma della cervice a differenziazione squamosa: quindi, le cellule hanno abbondante citoplasma acidofilo. Tuttavia, il parametro più importante è l'estensione del carcinoma: infatti, si distinguono:

- Carcinoma microinvasivo (stadio I-A)
 - Definizione
 - Profondità longitudinale <5 mm
 - Estensione trasversale (laterale) <7 mm
 - MI: è una displasia grave con gettoni neoplastici che si distaccano, superano la membrana basale ed invadono in profondità lo stroma. Un infiltrato linfocitario massivo a bande, anche all'interno dei gettoni, è presente (infiltrato Brisk)

- Carcinoma invasivo: oggi è meno frequente grazie allo screening con il PAP-test. Può essere
 - A grandi cellule
 - Cheratinizzante: è caratterizzato da perle cornee, cioè da strutture lamellari concentriche formate da cellule cornee, che mantengono il nucleo (paracheratosi)
 - Non cheratinizzante
 - A piccole cellule: in generale è ben differenziato

Altre caratteristiche sono:

- Grading
 - G1: ben differenziato
 - G2: moderatamente differenziato
 - G3: scarsamente differenziato
- Altre varianti
 - Verrucoso: spesso legato ad infezione da HPV (presenta spesso, infatti, coilocitosi), è detto "verrucoso" per la presenza di un'escrescenza simile ad una verruca. Altra caratteristica è che è così ben differenziato, cioè forma così tanta cheratina, e presenta così scarsa invasività (è il tipo più differenziato), che risulta difficile distinguerlo da una lesione benigna da HPV
 - A cellule fusate (sarcomatoide): assume, per transdifferenziazione, un fenotipo quasi mesenchimale. Si fa diagnosi di carcinoma, piuttosto che di sarcoma, per la presenza, oltre che di vimentina, di citocheratina
 - A cellule basalioidi: queste cellule hanno scarso citoplasma (e sono disposte in maniera sinciziale, ossia una sull'altra) e quindi somigliano alle cellule basali. Tuttavia, non si comporta come un basalioma, derivato dalle cellule basali: infatti, il carcinoma a cellule basalioidi è molto più aggressivo
 - A cellule transizionali
 - Linfoepitelioma-like
- Modalità di invasione: quando il carcinoma si estende molto, coinvolge anche l'utero. Anche la vescica risulta alterata: infatti, per la presenza di fenomeni ostruttivi a livello del trigono, la vescica si ipertrofizza e presenta fasci muscolari disposti in maniera simili a quelli dei ventricoli cardiaci (vescica a colonne). In altri casi, invece, può esserci un'estensione diretta alla vescica, ma anche alla vagina od alla parete del retto (che in alcuni casi si ulcera)

Adenocarcinoma

Incide, per fortuna, molto meno rispetto al carcinoma squamoso: per fortuna perché è molto più aggressivo. Nasce dall'endocervice (carcinoma endocervicale) e tende precocemente a metastatizzare. Inoltre, poiché le cellule si trovano più in profondità, è più difficile da diagnosticare al Pap-test (questa zona, infatti, è difficile da raggiungere con la spatolina).

- Tipi
 - Microinvasivo: molto difficilmente diagnosticabile
 - Invasivo
- Varianti
 - Endocervicale: è un carcinoma mucoide, caratterizzato da cellule con citoplasma chiaro che non si colora con ematossil-eosina

- Endometrioide: è un carcinoma sieroso e somiglia a quello dell'endometrio. Le cellule sono caratterizzate da citoplasma eosinofilo. Inoltre, per la tendenza a formare papille all'interno delle cisti ghiandolare, risulta caratteristicamente papillare
- Intestinale: a goblet cells
- Villoghiandolare: è costituito da un polipo villosa
- A glassy cells (cellule vitree): le cellule sono caratterizzate da una membrana nucleare molto spessa, con zona chiara centrale
- Adenosquamoso: in una stessa neoplasia possono riscontrarsi una componente di tipo squamoso ed una di tipo ghiandolare (è come se in una ghiandola neoplastica ci fosse stata una metaplasia squamosa). Un ruolo molto importante avrebbero le cellule staminali, che, in questo caso, si sviluppano in entrambe le linee
- Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule: è confermato grazie al riscontro immunohistochimico di cromogranina
- Adenoideo-cistico: è tipico della mammella e delle ghiandole salivari, ma può presentarsi anche nella cervice uterina. È caratterizzato da un pattern "a canne d'organo": è come se ci fossero delle canne d'organo tagliate trasversalmente, formando così delle cavità geometriche. Questa architettura geometrica è alquanto caratteristica: infatti, di solito, i carcinomi, per definizione, non rispettano geometria ed architettura tissutale. In realtà, questo carcinoma non è costituito da cellule epiteliali, ma da cellule mioepiteliali: tali cellule si dispongono alla periferia di queste strutture ghiandolari ed hanno un fenotipo misto, epiteliale e muscolare. La capacità di fare queste cellule mioepiteliali in un tessuto ghiandolare risiede anche nelle cellule staminali. Inoltre, questo è un falso adenocarcinoma, in quanto quelle formate non sono strutture ghiandolari, ma cavità: infatti, le cellule mioepiteliali secernono muco, che allontana le cellule tra loro e, per compressione, crea delle cavità geometriche. Ancora, questo carcinoma non è molto maligno, ma è caratterizzato, in maniera molto peculiare, dal fatto che, anziché invadere per via ematica o linfatica, invade seguendo le guaine nervose. Queste cellule, infatti, si insinuano nei nervi tra le cellule di Schwann

Altri tumori della cervice

- Rhabdomyosarcoma botrioide: è un tumore dell'infanzia, che coinvolge la cervice, ma anche tutti gli organi genitali (anche la vagina). Il termine "botrioide" indica la disposizione delle cellule a grappolo d'uva
- Tumori mulleriani misti: l'epitelio mulleriano è l'epitelio primitivo da cui derivano tutti gli organi genitali. Hanno aspetti morfologici variabili: risultano, infatti caratterizzati, da una componente epiteliale maligna e da una mesenchimale maligna
- Tumori muscolari lisci: sarcoma, rhabdomyosarcoma

PAP-test

È un test elaborato dal medico greco Papanicolau, attualmente il più importante test di screening del carcinoma della cervice uterina: si tratta di un esame citologico effettuato sulle cellule di desquamazione della cervice uterina.

La metodica si basa sullo studio microscopico delle cellule di sfaldamento raccolte dall'esocervice e dall'endocervice, strisciate separatamente in strato sottile, fissate su di un vetrino porta-oggetti ed, infine, colorate seconda la colorazione di Papanicolau. Questa consente, grazie all'utilizzo di coloranti acidi (che

colorano in rosa le basi) e basici (che colorano in verde gli acidi), una policromia, molto utile per l'esame citologico

Negli ultimi anni, si è sviluppata una nuova tecnica di allestimento del preparato, la citologia in fase liquida Thin Prep, nella quale una macchina provvede ad allestire un preparato a strato sottile, poi colorato secondo il metodo di Papanicolau ed esaminato al microscopio. Tal tecnica presenta alcuni vantaggi:

- Le cellule appena raccolte sono immerse in un liquido e successivamente separate meccanicamente dalle altre componenti (sangue e muco), così da migliorare l'adeguatezza del prelievo
- Le cellule cervicali non si presentano sovrapposte
- Il materiale raccolto è conservato per almeno un mese nelle boccette ed è quindi decisivo per ulteriori indagini, senza che la donna debba ripetere il prelievo

Per quanto il Pap-test si sia dimostrato estremamente efficaci nel ridurre l'incidenza del carcinoma della cervice uterina, presenta una scarsa sensibilità (70%), in quanto è correlato alla correttezza dell'esecuzione ed all'affidabilità dell'interpretazione.

L'epoca ottimale per il prelievo è tra l'ottavo ed il dodicesimo giorno del ciclo, poiché in questo periodo non si trovano PMN ed il campo microscopico appare più pulito. Per lo stesso motivo, non va eseguito in presenza di leucorrea o di perdite ematiche.

Caratteristiche generali del PAP-test sono:

- **Prelievo:**
 - Utilizzo di un supporto adatto
 - Spatolina di Savers
 - Estremità ad uncino: prelievo endocervicale
 - Estremità a paletta: prelievo esocervicale
 - In alternativa: spatolina (citologia in fase liquida, vedi sopra)
 - Centrifugazione (citospin): la centrifuga redistribuisce le cellule in aree discrete del vetrino
 - Ricompattazione del prelievo citologico
 - Trattamento come in istologia
 - Adeguatezza del prelievo
 - In pre-menopausa: sono necessari cellule endocervicali
 - In post-menopausa: non sono più necessarie
- **Reperti morfologici**
 - Normali
 - Cellule grandi con nuclei piccoli e scuri (preapoptotici), con citoplasma acidofilo (rosa-arancio): sono le cellule superficiali
 - Cellule con citoplasma blu: sono cellule intermedie-superficiali
 - Cellule corneificate: si ritrovano solo in post-menopausa
 - Cellule in ammassi: si ritrovano nel periodo periovulatorio
 - Cellule endocervicali: sono cilindriche e mucoidi, aggregate "a nido d'ape"
 - Altri reperti non legati a displasia
 - Cellule navicolari: hanno i bordi ripiegati, con lattobavilli
 - Cocchi: hanno aspetto pulverulato
 - Trichomonas: ha un aspetto foliaceo, con nucleo piccolo e granulare
 - Cellule parabasali: hanno citoplasma basofilo e nucleo grosso. Aumentano in corso di flogosi o di atrofia

- Cellule cheratinizzate: sono cellule a citoplasma eosinofilo (colorato in arancio), fisiologiche dopo i 40 anni
 - Cellule in proliferazione: hanno un grosso nucleo con nucleolo evidente. Aumentano in corso di processi riparativi
 - Quadro di atrofia con flogosi
 - Cellule basali e parabasali
 - Granulociti in disfacimento
 - Cellule aranciofiliche
 - Quadro displatico
 - CIN-1
 - Cellule atipiche
 - Coilocitosi
 - Nuclei più addensati, non rotondi, più o meno ipercromici
 - Cheratosi
 - CIN-2
 - Citoplasma chiaro
 - Nuclei marcatamente dimorfici, ipercromatici, eccentrici, talora multipli
 - CIN-3
 - Cellule stipate fittamente, con discromia
 - Cellule abnormi con diminuzione del citoplasma
 - Transdifferenziazione
 - Nuclei irregolari
- Modello di richiesta
 - Generalità
 - Ginecologo, dati sul paziente
 - Data prelievo e data ultime mestruazioni
 - Notizie cliniche
 - Adeguatezza
 - Adeguato
 - Inadeguato
 - Valutabile ma limitato
 - Sfondo ematico od infiammato
 - Scarsa cellularità
 - Assenza di cellule
 - Difetti tecnici
 - Reperto citologico
 - Normale
 - Compatibile con l'età e con le notizie cliniche
 - Non compatibile
 - Alterazioni benigne
 - Infezioni
 - Alterazioni reattive-riparative
 - Anomalie delle cellule epiteliali
 - L-SIL
 - H-SIL

- Cellule squamose atipiche di significato indeterminato: carcinoma squamoso od altri carcinomi
- Classi di Papanicolau
 - 1: normale
 - 2: infiammazione
 - 3: L-SIL
 - 4: H-SIL
 - 5: carcinoma

Stadiazione FIGO

- Stadio 0 (TO) Carcinoma in situ, carcinoma intraepiteliale.
- Stadio I (T1) Il carcinoma è strettamente limitato alla cervice.
 - IA Carcinoma preclinico, diagnosticabile solo al microscopio.
 - IA 1(microinvasivo) Invasione stromale < 3 mm, estensione orizzontale < 7 mm.
 - IA 2 (T1c) Invasione stromale > 3 mm e < 5 mm, misurati dalla membrana basale dell'epitelio sia di superficie che pseudoghiandolare. Estensione orizzontale < 7 mm. Il coinvolgimento degli spazi linfoematici non modifica lo stadio ma deve essere segnalato.
 - IB (T1b) (invasivo) Lesione che eccede i limiti dello stadio precedente, che può o meno essere clinicamente apprezzabile. Il coinvolgimento degli spazi linfoematici non modifica lo stadio ma deve essere segnalato.
 - IB 1 Dimensione della cervice < 4 cm.
 - IB 2 Dimensione della cervice > 4 cm.
- Stadio II (T2) Il carcinoma si estende oltre la cervice senza raggiungere la parete pelvica. Coinvolge la vagina ma non raggiunge il terzo inferiore.
 - IIA Assenza di evidente coinvolgimento parametrico.
 - IIB Evidente coinvolgimento parametrico.
- Stadio III (T3) Il carcinoma è esteso fino alla parete pelvica. Non si apprezza spazio libero da tumore tra neoplasia e la parete pelvica alla esplorazione rettale.
 - IIIA Assenza di estensione alla parete pelvica, ma coinvolgimento del terzo inferiore della vagina.
 - IIIB Estensione alla parete pelvica, o idronefrosi, o rene escluso.
- Stadio IV (T4) Il carcinoma ha clinicamente coinvolto la mucosa della vescica o del retto o è esteso oltre la pelvi vera.
 - IVA Estensione agli organi adiacenti.
 - IVB Diffusione agli organi distanti (addome, polmoni, scheletro, ecc.)

Terapia

- I-A1: conizzazione semplice (donna giovane) o isterectomia semplice (donna anziana)
- I-A2, IB: isterectomia radicale con linfadenectomia
- II ed oltre: chemio- e radioterapia

La conizzazione consiste nella escissione di una porzione (solitamente conica, da qui il nome) del collo uterino (cervice) al fine di asportare una lesione potenzialmente maligna o maligna ma ancora molto

limitata nella sua estensione. E' quindi da considerarsi un intervento conservativo perchè non altera in modo sostanziale l'architettura e la fisiologia dell'utero ma nello stesso tempo terapeutico e diagnostico. I prelievi, poiché se ne necessitano almeno 12, vanno fatti secondo uno schema a quadranti, ponendo un punti di reperi ad ore 12 ed un altro, eventualmente ad ore 6.

Cap. 3: Utero

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

L'utero è un organo a forma di pera, lungo circa 7 cm nello stato non gravido, che accoglie il prodotto del concepimento. È costituito da un rivestimento mucoso, l'endometrio, che fornisce l'ambiente per lo sviluppo embrionale e fetale, e da una spessa parete muscolare, il miometrio, costituito da tre strati di muscolatura liscia, uno longitudinale, uno plessiforme ed uno circolare.

L'endometrio è costituito da epitelio cilindrico ciliato pseudostratificato, che si approfonda nello stroma endometriale per formare le ghiandole endometriali (tubulari semplici). Lo stroma tra le ghiandole non è il tipico tessuto fibroso, ma è costituito da cellule simil-linfocitarie (cellule mesenchimali secernenti): questo tessuto è, pertanto, detto stroma citogeno, che, inoltre, è ormono-responsivo.

Nell'endometrio si distinguono 3 strati, istologicamente e funzionalmente distinti:

- Strato basale: a contatto con il miometrio, non va incontro a degenerazione e distacco durante la fase mestruale. Contiene le cellule staminali con funzione rigenerativa
- Strato intermedio: ha un aspetto spugnoso (strato spongioso)
- Strato superficiale: ha un aspetto denso (strato compatto). Questo, insieme allo strato spongioso, va incontro a forti cambiamenti durante il ciclo e viene espulso durante la mestruazione: pertanto, questi due strati sono definiti anche strati funzionali

Riguardo la citologia, si riconoscono:

- Cellule superficiali
 - Non ciliate: sono le più numerose e secretive
 - Ciliate: sono rare
 - Intercalari: sono cellule secretive esaurite
 - Basali: sono cellule chiare
- Cellule ghiandolari
 - Nucleo: ingrossato con vacuoli durante il ciclo
 - Citoplasma: vi sono accumuli di glicogeno, secreti poi in maniera apocrina
- Cellule stromali: sono cellule attive, che aumentano le loro dimensioni, proliferano e rientrano in un quadro di edema interstiziale (stroma citogeno)
- Cellule infiammatorie: PMN e linfociti sono frequenti nello stroma anche in condizioni fisiologiche

I campioni per le indagini istologiche possono esser prelevati tramite:

- Raschiamento:
 - Dopo dilatazione del canale cervicale
 - Frazionato: quando non si conosca la sede della lesione
- Biopsia
- Microbiopsia

Il ciclo endometriale

- Fase mestruale: il mancato impianto dell'uovo, con le conseguenti degenerazioni del corpo luteo, determina una marcata diminuzione del livello di estrogeni e progesterone, con costrizione delle arteriole spirali, che favoriscono l'ischemia dell'endometrio funzionale. Quest'ultimo, infatti,

diviene necrotico, con perdita di sangue nello stroma. Inoltre, l'endometrio funzionale, entro il terzo/quarto giorno risulta, per la maggior parte, rilasciato come mestruo (sangue, epitelio necrotico e stroma): a questo punto, inizia la proliferazione dello strato basale

- Fase proliferativa: all'inizio di questa fase, le ghiandole tubulari sono diritte e sparse nello stroma. Progressivamente vi è proliferazione delle ghiandole, dello stroma e dei vasi: l'endometrio, di conseguenza, diviene man mano più spesso e, tra il quinto ed il sesto giorno, l'endometrio funzionale risulta completamente rigenerato. In questa fase, inoltre, le ghiandole sono rivestite da cellule colonnari con nuclei basali e vi sono numerose figure mitotiche osservabili, sia nell'epitelio che nello stroma. I nuclei delle cellule si dispongono ad altezze diverse, simulando un epitelio pluristratificato (pseudostratificazione)

In una fase successiva, le ghiandole tubulari incominciano ad assumere decorso a spirale e risultano più ravvicinate ed impacchettate.

Durante tutta la fase proliferativa, i numerosi cambiamenti morfologici dell'endometrio rendono difficile un'esatta datazione del ciclo.

- Fase secretiva: l'inizio è segnato dall'ovulazione. L'aspetto delle ghiandole è più pronunciato e l'endometrio raggiunge il suo massimo spessore. Sotto l'influenza del progesterone, l'epitelio produce glicogeno, che si accumula in vacuoli situati nella porzione basale al di sotto del nucleo: questo evento si verifica, in genere, al 16° giorno (dopo l'ovulazione).

In una fase successiva, le ghiandole tendono ad assumere un aspetto "a denti di sega" ed i vacuoli risultano spostati verso il polo luminale, con il nucleo che si ritrova a livello basale.

I vacuoli, inoltre, sono ricchi di glicogeno e glicoproteine (importanti per il nutrimento dell'uovo fecondato) e vengono secreti nel lume ghiandolare con secrezione apocrina. Sono assenti le figure mitotiche e lo stroma appare riccamente vascolarizzato ed edematoso per accumulo di liquido interstiziale.

Queste modificazioni della fase secretiva sono precise e consentono una precisa datazione del ciclo.

Alterazioni non neoplastiche

- Fenomeno di Arias-Stella: è dovuto ad iperfunzione su base endocrina (estro-progestinica), e quindi per uso di contraccettivi orali o di gravidanze, soprattutto extrauterine. È caratterizzato dalla presenza nell'endometrio di atipie, specie nucleari, che fanno pensare ad un carcinoma:
 - Cellule con aspetto "a chiodo"
 - Adenoacantosi: metaplasia dell'endometrio con scomparsa del lume ghiandolare
- Atrofia endometriale: è fisiologica nel post-menopausa, ma può essere anche indotta da contraccettivi o da uno squilibrio ormonale
- Endometriti:
 - Acute: possono essere legate ad aborto, post-partum, interventi chirurgici. Un tempo abbastanza frequenti, oggi, grazie a migliori tecniche di asepsi, sono più rare:
 - Cause. *S. pyogenes*, *S. aureus*, gonococco, clostridi (solitamente ascendenti da cervicovaginiti)
 - Quadro istopatologico:
 - Infiltrazione PMN diffusa
 - Erosioni e necrosi (talora emorragie)
 - Croniche:
 - Cause: dispositivi intrauterini anticoncezionali, post-partum, post-aborto, infettive
 - Istopatologia

- Presenza di plasmacellule nell'infiltrato: i granulociti, invece, sono sempre presenti nell'endometrio, soprattutto durante la fase mestruale, e ciò induce spesso ad errori di diagnosi
- Possibile pattern granulomatoso con presenza di un nodulo costituito da cellule giganti e macrofagi molto grandi detti epitelioidi, con foci di necrosi centrale
- Complicanze
 - Piometra: l'infezione è così forte da ostruire l'utero (accumulo empiematoso), causando una serie di problemi, come l'impedimento del flusso mestruale
 - Ematometra: è un'ostruzione più bassa dell'utero (a livello cervicale), con raccolta di sangue che non riesce ad uscire
- Metaplasie endometriali
 - Squamosa: si presenta con morule squamose ben differenziate. Si parla di "morule" in quanto si tratta di aggregati di cellule squamose che ricordano le morule dell'embrione (ma sono cellule normali, non atipiche). Sono tipicamente post-menopausali, per somministrazione di estrogeni o per ovaio policistico
 - Tubarica: a cellule ciliate
 - Ossifila: acidofila
 - Mesonefrica: è dovuta a problemi di tipo embriologico (gli abbozzi dei reni e dei genitali, infatti, si trovano vicini durante l'embriogenesi) e si manifesta con cellule colonnari chiare con nucleo apicale
 - Intestinale (molto rara): con globet cells
- Adenomiosi: in caso di fenomeno reattivo riparativo, le cellule endometriali vengono spinte in profondità, entrando quindi nello spessore della muscolatura liscia, dove vanno a formare delle ghiandole prive di lume, che si trasformano in raccolte ematiche (in quanto anch'esse vanno incontro al normale ciclo) e causano dolore pelvico. Quando diventano di grandi dimensioni, provocano metrorragie. Si tratta, quindi, di un'eterotopia e può essere causa di mestruazioni molto dolorose.
- Endometriosi: è la presenza di ghiandole endometriali in molte sedi e che subiscono i normali flussi mestruali. Possono riscontrarsi a livello di tuba, ovaio (in questo caso, spesso si associano ad infertilità), cute, rene, vescica ed anche a livello delle cicatrici chirurgiche (ad esempio, lungo la cicatrice di un parto cesareo). Una di queste strutture può poi diventare cistica, rompersi e causare emoperitoneo. Inoltre, l'emorragia recidivante può causare la formazione di cisti fibrotiche. Le cellule endometriali, poi, possono anche scomparire, lasciando solo lo stroma e rendendo molto difficile la diagnosi: in questi casi, si ricorre alla ricerca immunoistochimica di recettori ormonali, presenti, a differenza di quelli normali, in questo stroma. Infine, possono riscontrarsi macrofagi con infiltrati emosiderinici.

Ipotesi eziopatogenetiche sono:

 - Flusso retrogrado: andrebbe verso le tube, finanche all'intestino, in sedi dove le cellule possono impiantarsi
 - Induzione di cellule staminali di altri organi alla differenziazione in senso endometriale
- Perdite di sangue dall'utero (AUB: abnormal uterine bleeding)
 - Tipi
 - Menorragia: perdita di sangue eccessiva durante il normale flusso mestruale
 - Metrorragia: perdita di sangue al di fuori del ciclo

- Polimenorrea
- Spotting: piccole perdite
- Cause:
 - Organiche: adenomiosi, leiomiomi (possono impedire il normale svolgimento del ciclo e mantenere aperte le arteriole), polipi, carcinomi, atrofie
 - Funzionali: cicli anovulatori, insufficienza della fase luteinica (accorciamento del ciclo) od iperfunzione di questa (allungamento del ciclo), insufficienza ovarica, asincronismo maturativo (alcune ghiandole entrano in ciclo prima, altre dopo, per la diversa sensibilità recettoriale: questo può causare emorragie al di fuori del ciclo), coagulopatie
 - Aumento degli estrogeni: morfologicamente, si evidenzia un endometrio molto proliferante in un fase in cui non dovrebbe esserlo
 - Riduzione del progesterone: si osserva un endometrio insufficientemente luteinizzante, che non va verso la fase secretiva per l'assenza di un apporto progestinico sufficiente
 - Iatrogeno
- Morfologia: l'endometrio rimane in stato proliferativo o secretivo fuori fase (con asincronismo maturativo) e mostra insufficienza delle fasi

Par. II: Iperplasie e polipi

Iperplasie

Costituiscono un insieme di condizione, da benigne a precancerogene, conseguenti ad iperestrogenismo assoluto o relativo. Hanno un certo interesse clinico per: possibile evoluzione maligna, infertilità, sanguinamento uterino anormale. Si distinguono:

- Semplice: non c'è ramificazione ghiandolare. Spesso, la ghiandola, per la dilatazione, diventa cistica. Può essere tipica ed atipica a seconda dell'aspetto citologico: quella atipica, tuttavia, è rara nell'iperplasia semplice (17%). Atipie cellulari (polimorfismo, pseudostratificazione, etc.) sono molto più frequenti nelle forme complesse, le quali hanno una maggior probabilità di evoluzione neoplastica. Cause delle iperplasie sono: iperestrogenismo (cisti ovariche, terapia anticoncezionale), obesità, ipercortisolismo, cicli anovulatori
 - Complessa: le ghiandole endometriali divengono ramificate, lo stroma si riduce e le ghiandole si addossano l'un l'altra (back to back: non c'è distinzione tra la fine di una e l'inizio dell'altra). Anche queste possono essere tipiche (62%) od atipiche (38%). Nel 30% dei casi possono associarsi a cancro in altra sede. Le forme atipiche possono evolvere in carcinoma: quindi, riguardo l'evoluzione neoplastica, ad incidere, piuttosto che la distinzione semplici/complesse, è quella tipiche/atipiche. L'iperplasia atipica è, dunque, una precancerosi.
- In sostanza, l'iperestrogenismo determinerebbe un aumento della proliferazione, che indurrebbe l'emergenza di cloni atipici grazie a mutazioni di:
- PTEN: gene molto importante per le neoplasie dell'endometrio
 - K-ras
 - P53
 - Microsatelliti (instabilità dei microsatelliti)

- EIN (endometrial intraepithelial neoplasia): è una precancerosi con forte rischio di progredire in carcinoma. Vi sono 4 parametri per vedere se un'iperplasia rientra nell'EIN. Sulla base di questi parametri si fa un calcolo, che, se inferiore a 0, indica un'EIN; se tra 0 ed 1 è dubbio; se maggiore di 1, non è EIN. Lo scopo di questa classificazione è valutare la correlazione tra l'iperplasia e la possibilità di progressione in carcinoma, che praticamente è dello 0% per lesioni non-EIN e del 40% per lesioni EIN: quindi l'approccio terapeutico sarà molto diverso. Infatti, per lesioni non-EIN la terapia è ormonale, mentre per lesioni EIN la terapia è l'isterectomia (bisogna comunque stare attenti ad eventuali carcinomi sincroni in altre sedi)

I parametri sono:

- Volume percentuale dello stroma (in mm^3): si correla in maniera indiretta al potenziale maligno. Infatti, in caso di crescita ghiandolare imponente (come in caso di tumori maligni), lo stroma si riduce
- Perimetro della membrana basale: più grande è questo perimetro, più la ghiandola non solo si è ramificata, ma ha anche assunto dei contorni irregolari (con perdita dei normali contorni sferici delle ghiandole endometriali normali)
- Pleomorfismo nucleare: si calcola l'asse nel senso trasversale (nucleo "grasso" e nucleo "secco")
- PTEN: le ghiandole prive di questo gene sono quelle con l'atipia citologica. Si ricorda che il PTEN è un oncosoppressore che codifica per una fosfatasi che defosforila il PIP_3 , bloccando la via di trasduzione della PI_3K

Polipi endometriali

Si tratta di formazioni esofitiche, che sporgono nella cavità endometriale. Raramente evolvono in carcinoma e si distinguono:

- Pseudopolipo: si manifesta in caso di iperplasia endometriale circoscritta e non diffusa a tutta la mucosa (iperplasia focale), con dilatazione cistica delle ghiandole all'interno dello stroma, che rimane citogeno. È più frequente del polipo vero
- Polipo vero: ha un asse connettivo-vascolare, con uno stroma fibroso (e non più citogeno) con vasi e ghiandole endometriali dilatati
- Polipo adenomiomatoso: indica la presenza di ghiandole endometriali all'interno del miometrio. È costituito, quindi, da una doppia componente: adenomatosa (ghiandolare) e miomatosa (fibre muscolari lisce, ossia cellule fusate)
- Polipo fibro-angiectasico: si determina per aumento dei vasi e delle fibre
- Polipo fibrogliandolare-cistico
- Polipo da tamoxifene (antagonista recettoriale degli estrogeni): il polipo presenta una metaplasia mucinosa con cellule che producono mucina (simili alle cellule endocervicali), che non si colorano con l'ematossilin-eosina (cellule chiare)

Par. III: Carcinoma dell'endometrio

Caratteristiche generali

Nei Paesi occidentali, dove il Pap-test ha ridotto l'incidenza del carcinoma della cervice, è la neoplasia maligna più frequente della sfera genitale femminile. Esiste, inoltre, una differenza epidemiologica tra questi due carcinomi: mentre quello della cervice riguarda donne relativamente giovani (40-50 anni), quello dell'endometrio riguarda, nell'80% dei casi donne in post-menopausa.

Peraltro, il carcinoma dell'endocervice è molto più aggressivo di quello dell'endometrio: pertanto, in casi in cui il carcinoma dell'endocervice sale verso l'utero o viceversa, la diagnosi differenziale (circa il carcinoma di origine) risulta, pur se difficile, importante (vedi sotto).

Mutazioni più frequenti sono a carico di: p53, PTEN, k-ras, Rb, β -catenina ed aumento COX-2.

È molto importante distinguere 2 forme di carcinoma dell'endometrio:

- Tipo 1: è età-dipendente ed insorge su iperplasia, soprattutto atipica (EIN).
 - Età media d'insorgenza: 50 anni
 - Fattori di rischio: è estrogeno-dipendente. Pertanto, condizioni con aumento del rilascio di estrogeno sono condizioni di rischio: menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, obesità, terapia sostitutiva post-menopausa, tamoxifene, ovaio policistico, tumori ovarici (anche benigni, ma che comunque secernono ormoni)
 - Alterazioni genetiche
 - Perdita di PTEN
 - Alterazioni β -catenine
 - Mutazioni k-ras
 - Instabilità dei microsatelliti
- Tipo 2: insorge ex novo o su atrofia
 - Età media d'insorgenza: 60-70 anni
 - Fattori di rischio: familiarità
 - Alterazioni genetiche
 - Mutazioni di p53
 - Inattivazione p16
 - Iperespressione HER2
 - Diminuzione E-caderine

Caratteristiche istopatologiche

La cellula endometriale neoplastica esprime un doppio fenotipo: ossia, è positiva sia per la CK che per la vimentina, a differenza del carcinoma dell'endocervice, positivo solo per la CK.

Inoltre, può presentare, come il carcinoma mammario, un'amplificazione di her-2: tuttavia, mentre in questo secondo caso (carcinoma mammario), tale iperespressione ha un netto ed accertato effetto terapeutico (terapia biologica), nel primo caso (carcinoma endometriale) un effetto della terapia biologica non è ancora accertato.

Inoltre, il carcinoma dell'endometrio, sempre come quello della mammella, overesprime recettori per estrogeni e progesterone: tuttavia, anche in questo caso, un ruolo della terapia ormonale per il carcinoma dell'endometrio non è accertato.

Aspetti istopatologici importanti sono:

- MA
 - Esofitico

- Polipoide o pluripolipoide: la diagnosi differenziale con polipi dell'endometrio si fa grazie alla ricerca di aree di necrosi, di emorragie e di infiltrazione in caso di carcinoma
 - Vegetante
 - Infiltrante od ulcerato
 - Fortemente emorragico
- MI:
 - Adenocarcinoma: è la variante di gran lunga più frequente (80%) e si presenta come iperplasia ghiandolare complessa, ma con ghiandole che invadono stroma e miometro
 - G1: ben differenziato, con ghiandole facilmente riconoscibili a crescita solida
 - G2: moderatamente differenziato, con ghiandole ben formate frammentate ad aree a crescita solida
 - G3: scarsamente differenziato, con ghiandole appena riconoscibili e prevalente crescita solida
 - Adenoacantoma: è un cancro in fase iniziale, cioè con metaplasia squamosa, ma non così atipica come nell'adenosquamoso
 - Adenosquamoso: presenta componenti squamose e ghiandolari molto atipiche.
 - Con glassy cells
 - Con cellule ciliate (di tipo tubarico)
 - Mucoide
 - Sieroso papillifero (tipico dell'ovaio)
 - Neuroendocrino
 - Squamoso: sarebbe dovuto ad una metaplasia squamosa
- Fattori prognostici
 - Istotipo: quelli sieroso-papillifero e l'adenosquamoso sono i più aggressivi, quelli endometrioidi e l'adenoacantoma meno aggressivi
 - Stadiazione
 - Grading (aploidia, attività mitotiche)
 - Estrogeno-dipendenza: le forme più differenziate preservano dei recettori per gli estrogeni
 - Mutazioni di p53, Rb e PTEN
 - Indici di invasività: emboli ematici, infiltrazione

Stadiazione FIGO

- Stadio I: Il carcinoma è confinato al corpo dell'utero
 - Ia Il tumore è limitato all'endometrio
 - Ib Il tumore ha invaso in qualche zona il miometrio, ma meno della sua metà di spessore
 - Ic Il tumore ha invaso in qualche zona la metà ed oltre dello spessore del miometrio
- Stadio II: Il carcinoma ha coinvolto il corpo dell'utero e la cervice ma non è esteso al di fuori dell'utero
 - IIa Vi è solo il coinvolgimento delle ghiandole superficiali della cervice
 - IIb Vi è invasione della cervice più in profondità (nello stroma)
- Stadio III: Il carcinoma è esteso al di fuori dell'utero ma non fuori della pelvi
 - IIIa Il tumore invade il peritoneo dell'utero ed il liquido peritoneale è positivo per cellule tumorali
 - IIIb Presenza di metastasi alla vagina

- IIIc Presenza di metastasi alla pelvi e/o ai suoi linfonodi
- Stadio IV: Il carcinoma è esteso fuori dalla pelvi od ha coinvolto la vescica e/o il retto
 - IVa Diffusione della neoplasia ad organi adiacenti: vescica, retto, colon sinistro, intestino tenue
 - IV b Diffusione ad organi distanti o metastasi diffuse a tutto l'addome e/o ai linfonodi inguinali

Par. IV: Altri tumori

Tumori stromali

Lo stroma dell'endometrio è citogeno, ossia costituito da cellule specializzate; partecipa, inoltre, a tutte le fasi del ciclo mestruale. Caratteristica di questi tumori è la positività per CD10. Si distinguono:

- Nodulo stromale benigno:
 - Markers: CD10, vimentina, actina
 - MA: stroma citogeno molle e giallognolo
 - MI: è caratterizzato da un pattern uniforme costituito da:
 - Piccole cellule ovali simili a quelle dello stroma endometriale normale: sono cellule simili ai linfociti con scarso citoplasma
 - Fibre reticolari che circondano le cellule
 - Vasi simili alle arterie spiraliformi
- Sarcoma stromale: ha un pattern infiltrante, dando, per l'infiltrazione del tessuto muscolare, un'immagine "a clessidra". Presenta, rispetto al nodulo stromale benigno, atipie citologiche e figure mitotiche maggiori. Inoltre, è più grande di quello benigno. Si distingue in:
 - Basso grado: meno di una mitosi per campo in 10 campi
 - Alto grado: più di una mitosi per campo in 10 campi
- Sarcoma indifferenziato (mesenchimoma): è talmente indifferenziato che può perdere, in alcune aree, il CD10

Tumori mulleriani

Sono, per definizione, tumori misti, che si manifestano in età avanzata e tendono ad avere un grosso pattern infiltrante ed aggressivo. Si chiamano mulleriani perché derivano da quest'epitelio mulleriano, da cui originano tutti gli organi genitali femminili e che possiede la capacità di differenziare in senso sia mesenchimale che epiteliale. La componente stromale può essere così differenziata da dare cartilagine, tessuto osseo o muscolare. Si distinguono:

- Carcinosarcoma:
 - MA: aree emorragiche o necrotiche, legate all'invasività di questo tumore. Le masse sono polipoidi e coinvolgono precocemente sia l'endometrio che il miometrio.
 - MI: ha una struttura "bifasica", in quanto sia la componente epiteliale che quella epiteliale sono maligne
 - Markers: CD10, CK, vimentina
- Adenosarcoma: la componente ghiandolare è quasi benigna
- Adenofibroma: è un tumore misto, ma benigno

Leiomiomi

Sono i tumori più frequenti: colpiscono, infatti circa il 50% delle donne oltre il 50 anni (in realtà all'esame autoptico risultano praticamente costanti nelle donne adulte-anziane). Sono tumori benigni, a localizzazione varia e sintomatologia conseguente. Molto raramente evolvono in senso maligno: quindi, il trattamento chirurgico è indicato solo per problemi sintomatologici o di gravidanza. Infatti, il leiomioma può addirittura ostacolare lo sviluppo della gravidanza, impedendo l'allungamento e l'allargamento della cavità dell'utero. Inoltre, questi tumori risentono del quadro ormonale e tendono a crescere proprio in gravidanza.

Si riconoscono:

- Forme topografiche:
 - Leiomioma sottosieroso: sta all'esterno, dato il rivestimento esterno dell'utero da parte di una membrana sierosa. Dà scarsa sintomatologia anche se molto grande (addirittura come un feto). Questi tumori così grandi possono, piuttosto, provocare alterazioni intestinali, per pressione sulle anse intestinali, soprattutto di tipo stiptico
 - Leiomioma intramurale: sta nello spessore del miometrio e può determinare, per coinvolgimento delle arterie spirali, metrorragie
 - Leiomioma sottomucosale: si trova subito sotto l'endometrio, nella sottomucosa e può, anch'esso, causare metrorragie. Può essere ulcerato od erniante in cavità
 - Mioma nascens: è una forma particolare, che sembra nascere dalla cervice, ma in realtà origina più in alto. Assomiglia ad un polipo endocervicale
- Varianti istologiche
 - Leiomioma mitoticamente attivo: è ricco di cellule mitotiche, prive però di atipie. Sono cellule muscolari, caratterizzate da una vacuolizzazione perinucleare
 - Leiomioma cellulato: ha una densità cellulare enorme
 - Leiomioma fissato pleomorfo: presenta delle atipie così mostruose da far pensare ad un sarcoma. Tuttavia, come regola generale, atipie così mostruose indicano, piuttosto che una neoplasia maligna, una benigna. Queste cellule si formano, generalmente, in corso di problemi di vascolarizzazione: infatti, le cellule, in ambiente ischemico, tendono ad assumere delle forme bizzarre, che non sono atipie, ma solo aspetti bizzarri (infatti, mancano figure mitotiche)
 - Leiomioma parassita: è solitamente sottosieroso. Infatti, cresce così tanto verso l'esterno da cominciare a nutrirsi con i vasi ovarici e tubarici, quindi a spese di questi organi
 - Angioleiomioma: è un tumore muscolare che nasce dalla parete muscolare liscia dei vasi. Quindi, può coinvolgere qualsiasi organo, ed anche l'utero. Si caratterizza per la disposizione "a bulbo di cipolla" attorno ad i vasi, per la possibile multicentricità ed il possibile coinvolgimento di più sedi dell'organismo (angioleiomatosi)
 - Leiomioma intravenoso: nasce dalle vene dell'utero e può arrivare al sistema cavale, determinando trombosi, flebotrombosi e tromboflebiti
 - Leiomiosarcoma: è la forma maligna, che non tende ad essere ben delimitato, ma ad infiltrare. Presenta cellule con figure mitotiche mostruose "a croce". Si caratterizza per:
 - Presenza di aree necrotico-emorragiche (necrosi coagulativa)
 - Invasività
 - Mitosi maggiori di una per campo in 10 campi
 - Leiomiosarcoma osteoclast-like: è formato da cellule simili agli osteoclasti, che indicano un'elevata malignità

- Profilo istochimico: è lo stesso per tutte le sedi, esprimendo i markers delle cellule muscolari (vimentina, actina, etc.)
- Terapia
 - Miomectomia: in caso di miomi facilmente aggredibili in donne giovani
 - Isterectomia: in caso di leiomiomatosi multipla
 - Terapia ormonale
 - Embolizzazione arteriosa: embolizzando i vasi, si determina necrosi e scomparsa del tumore

Altri tumori

- Angiosarcoma
- Rbdomiosarcoma
- Istiocitoma fibroso maligno
- Condrosarcoma
- PNET (primitive neuro-ectodermal tumor): è costituito da cellule nervose molto primordiali, che si manifestano al di fuori del SN per un errore di migrazione
- Tumore adenomatoide: è un tumore mesoteliale benigno. È come se il mesotelio si invaginasse, formando delle rozze strutture ghiandolari, che mimano un tumore stromale
- Metastasi: mammella, apparato gastro-intestinale, rene, melanoma, appendice

Cap. 4: L'ovaio

Par. I: Istopatologia generale

Embriologia

L'ovaio è formato da una corticale e da una midollare; c'è poi l'ilo, la parte dove ci sono i vasi (rete ovarii). Dal sacco vitellino, in particolare dalla faccia ventrale, incominciano a migrare delle cellule, le cellule germinali primordiali, che andranno a formare gli ovociti: questi compiono una migrazione enorme, andandosi a posizionare sulle creste genitali (si formano due creste più una che andrà a formare l'intestino). Da queste creste partono i dotti paramesonefrici.

Le cellule provenienti dal sacco vitellino si vengono a posizionare dietro la cresta genitale: il connettivo inizia a proliferare e si forma lo stroma ovarico, che accoglierà le cellule germinali primordiali.

A partire dalle creste si formano poi delle invaginazioni, che formano l'epitelio mulleriano: da questo epitelio derivano gli organi genitali femminili. Dal dotto mesonefrico o wolffiano derivano gli abbozzi renali (ed i genitali maschili): questi residui wolffiani, talvolta, possono permanere nell'ovaio.

Queste strutture sono rivestite da epitelio celomatico, di cui una parte andrà a rivestire l'ovaio, il resto formerà il mesotelio: quest'epitelio celomatico può, nell'adulto, mostrare una serie di metaplasia (sierosa, ciliare, endometroide, mucoide ed una tipica delle vie urinarie), probabilmente sempre per contatto embriologico con organi circostanti.

Cenni istologici

- Rivestimento
 - Epitelio celomatico (epitelio germinativo): è un epitelio cubico semplice, che può dar luogo a metaplasie (vedi dopo) a causa della vicinanza con il dotto mulleriano. L'epitelio celomatico è costituito, dunque, da uno strato di cellule appiattite mesoteliformi: queste cellule diventano grandi cellule ricche di citoplasma eosinofilo, in quanto producono ormoni.
 - Ispessimento fibroso subepiteliale (tunica albuginea)
- Corticale
 - Follicoli
 - Corpo luteo
 - Corpi albicanti
- Midollare (ilo ovarico)
 - Cellule stromali fibroblastiche
 - Cellule stromali ormonoproduttrici (cellule ilari)
 - Residui surrenalici corticali

Dinamica clinica del follicolo

Vi sono le cellule germinali primordiali: solo una ridotta parte di questa arriverà poi all'adolescenza e solo circa 500 andranno a formare i follicoli.

Dal follicolo primordiale, poi, si forma il follicolo primario: le cellule stromali si trasformano in cellule tecali e cellule della granulosa, che circondano l'ovocita ed hanno una funzione di sostegno.

Il follicolo primario cresce e si trasforma in follicolo secondario: in questo, la cellula uovo rimane ancora al centro, ma tutt'intorno vi è una proliferazione delle cellule della granulosa; più all'esterno vi sono le cellule della teca (interna ed esterna).

Le cellule fibrose presenti nello stroma ovarico subiscono numerose modificazioni: alcune rimangono cellule fusate, che producono ormoni.

A questo punto, comunque, si forma il follicolo di Graaf: in genere, più follicoli subiscono questa maturazione, ma solo uno prevarrà. Già in precedenza, poi, si erano formati degli spazi tra le cellule della granulosa, i "cool extenser": questi cooperano alla formazione di uno ampio spazio, il cumulo ooforo.

A questo punto, l'ovocita è pronto per l'espulsione attraverso la corticale ovarica.

Ora, ciò che resta del follicolo si trasforma in corpo luteo, chiamato così perché le cellule della granulosa e quelle tecali si riempiono di grasso. Queste cellule, inoltre, sono deputate al rilascio di alcuni ormoni, tra cui il progesterone (che prepara l'utero ad un eventuale annidamento).

Trascorsi 14 giorni, se non è avvenuta la fecondazione, il corpo luteo va in atrofia: i corpi albicanti rappresentano, quindi, l'involuzione del corpo luteo (quindi, osservando un ovaio, dal numero di corpi albicanti, si può risalire all'età della persona). I corpi albicanti appaiono di un tessuto chiaro e questo dà il nome a questi corpi.

È questo il processo di luteizzazione, in cui la cellula diventa quasi epiteliomorfa, ossia una cellula con citoplasma abbondante. Qui, entrano in gioco le gonadotropine prodotte dall'ipofisi (che quindi ha un ruolo molto importante): sotto lo stimolo dell'LH, infatti, le cellule della granulosa e della teca si trasformano in cellule in grado di produrre progesterone.

In gravidanza, invece, il corpo luteo diviene enorme e le cellule ancor più grandi: in questo caso, inoltre, non si forma il corpo albicante, in quanto il corpo luteo deve produrre ormoni, soprattutto progesterone.

In conclusione, le principali cellule che producono ormoni nell'ovaio sono:

- Cellule stromali
- Cellule luteinizzate: sono cellule stromali che hanno subito un processo di ingrandimento ed assunto la forma epitelioidea
- Cellule ilari
- Cellule sierose della tunica albuginea (epitelio celomatico)

Cisti ovariche

- Cisti da inclusione: come avvenuto nel periodo embrionario, anche nell'adulto, può avvenire un'invaginazione dell'epitelio celomatico, probabilmente dove è scoppiato il follicolo. Col tempo, poi, in questa sede, può esserci, grazie all'azione del tessuto fibroso, il distacco di questa struttura dalla superficie e la formazione di una cisti da inclusione, di solito scarsamente sintomatica. Un segno favorevole è osservare dimensioni diverse delle cisti
- Cisti follicoliniche o follicolari: possono rappresentare follicoli che non hanno avuto la prevalenza e possono dare un certo fastidio, specie se in numero elevato. Infatti, queste producono estrogeni: ad esempio, frequente è l'associazione con iperplasia dell'endometrio. Inoltre, possono rappresentare follicoli non scoppiati: in questo caso, l'ovocita permane. Le cisti follicolari, in ogni caso, possono raggiungere dimensioni voluminose (se le dimensioni sono minori di 2 cm, si parla di follicolo cistico)
- Cisti del corpo luteo: si hanno quando il corpo luteo persiste e sono maggiori di 3 cm (quando sono minori, si parla di corpo luteo cistico). Sono quelle con maggiori problemi sintomatologici: infatti, il corpo luteo produce una gran quantità di progesterone, che va ad interferire con la regolarità del ciclo mestruale
- Cisti endometrioidiche: ovaia, tube e tessuti paraovarici sono sedi preferenziali dell'endometriosi. Se colpisce le ovaie bilateralmente, causando sterilità, risulta molto problematica. Se si aprono, per il

loro aspetto, sono anche denominate “cisti cioccolato” o “cisti sanguinaccio”. Il problema di queste cisti è che, se si rompono all'esterno, possono determinare un emoperitoneo. Sono, inoltre, spesso causa di dolore pelvico: infatti, si determinano infiammazioni ed adesioni, in quanto, a seguito dei numerosi episodi emorragici, la parete dell'ovaio si assottiglia, si infiamma, si formano aderenze con tube ed altri organi vicini. Talvolta, si formano come delle sacche, che poi vanno incontro a fibrosi, simulando un tumore maligno

- Cisti pseudoemorragiche: non hanno una parete epiteliale, ma solo connettivo. Possono rappresentare un'evoluzione dell'endometriosi: isole endometriosiche si distaccano, vanno incontro a tutte le modificazioni del ciclo, l'epitelio scompare e rimangono solo macrofagi e sangue. Se non si riesce a ritrovare più traccia del tessuto endometriosico si fa diagnosi di pseudocisti emorragica compatibile con cisti endometriosica
- Cisti mulleriane o del Morgagni: i residui mulleriani non vanno in atrofia, ma permangono e formano delle cisti. Queste cisti sono caratterizzate da contenuto limpido, epitelio con ciglia (simil tubarico), tessuto muscolare che le delimita (altra caratteristica importante rispetto alle altre cisti: infatti, dall'epitelio mulleriano si forma anche il miometrio, quindi esso ha anche potenzialità muscolari). Inoltre, sempre in maniera simile all'epitelio tubarico, sono caratterizzate dal fatto che le cellule ciliate sono frammiste a cellule chiare.
- Cisti di Walthard: derivano dai residui embrionali del Walthard, residui di origine wolffiana presenti a livello ovarico. Sono delimitate da un epitelio transizionale (urotelio: metaplasia a cellule transizionali). Si trovano soprattutto nei tessuti ovarici, tubarici, paraovarici e paratubarici
- Ooforite autoimmune: responsabile di menopausa precoce (intorno ai 40 anni), è legata alla presenza di autoanticorpi diretto contro le cellule che producono steroidi

Endometriosi

È una localizzazione eterotopica di tessuto embrionale, presente nel 10-15% delle donne: nel 30-40% dei casi, soprattutto in quelli a localizzazione ovarica, causa sterilità:

- Localizzazione
 - Frequente
 - Ovaio, legamenti uterini, tube
 - Setto retto-vaginale, peritoneo
 - Sigma-retto, vescica, uretere
 - Meno frequente
 - Intestino, cervice, vagina
 - Cute (su cicatrice), inguine
 - LN pelvici, omento
 - Rara
 - Polmone, pleura, ossa, mammella
 - Stomaco, pancreas, uretra, SNC
- Clinica
 - Sintomi: dismenorrea, dolore pelvico, infiammazione, metrorragie
 - Complicanze
 - Rottura ovaio: emoperitoneo, ascite
 - Errata diagnosi di carcinoma ovarico
 - Potenziale di malignità del 4-10%: carcinoma endometrioide, sarcomi uterini, tumori germinali

- Cause
 - Teoria metastatica: vi sarebbe una mestruazione retrograda con impianto di cellule staminali
 - Teoria mulleriana (metaplasica): l'endometriosi deriverebbe dalla potenzialità mulleriana del mesotelio
 - Altro: genetica, ormoni, sistema immunitario
- Morfologia: variabile
 - Cisti endometrioidiche emorragiche
 - Evoluzione fibrotica con formazione di pseudocisti emorragiche
 - Aspetto polipoide con metaplasia muscolare dello stroma

Sindrome dell'ovaio policistico o di Stein-Leventhal

Caratteristiche di queste cisti sono: la loro numerosa presenza nella corticale, la bilateralità, la geometricità del reperto (cioè cisti simili tra loro), le dimensioni piccole (< 1 cm), alterazione dei test ormonali, corticale ispessita (ispessimento della tunica albuginea).

- Manifestazioni cliniche:
 - Overproduzione di estrogeni: infatti, si tratta di cisti follicolari: l'iperestrogenismo è anche una condizione di rischio per il carcinoma dell'endometrio. Altri segni sono ipertensione ed aumento del grasso corporeo.
 - Overproduzione di androgeni: acne, irsutismo, aggressività
 - Anovulazione od oligovulazione
- Patogenesi
 - Obesità > iperinsulinemia > stimolazione delle cellule tecali > iperandrogenismo
 - Anovulazione > aumento rilascio GnRH ipotalamico > aumento rilascio LH ed FSH ipofisari
- Aspetto istopatologico
 - Ispessimento dell'albuginea
 - Follicoli primordiali in numero normale
 - Aumento dei follicoli atresici: il numero dei follicoli primordiali è normale, ma vi è un aumento dei follicoli atresici, in quanto il follicolo non riesce a scoppiare
 - Luteinizzazione della teca: lateca cerca di reagire a questa situazione, attraverso il feedback ipofisario, aumentando la luteinizzazione dello stroma, in un tentativo di favorire lo scoppio del follicolo
 - Cisti follicoliniche multiple
- Terapia
 - Medica
 - Estroprogestinici: ripristino dell'equilibrio ormonale
 - Metformina: per diminuire l'iperinsulinismo
 - Chirurgica
 - Resezione cuneiforme: non più praticata
 - Drilling: perforazioni multiple dell'albuginea, con aumento della facilitazione all'ovulazione: in sostanza, si fanno tanti fori nella tunica albuginea, cercando di far uscire le cisti.

Altre patologie non neoplastiche

- **Iperreactio luteinalis:** è una lesione a patogenesi trofoblastica correlata alla gravidanza. Il trofoblasto è costituito da sinciziotrofoblasto e citotrofoblasto e rappresenta l'intermezzo tra placenta e tessuti embrionali. I villi coriali sono rivestiti da queste cellule trofoblastiche, che producono ormoni, tra cui hCG (ormone su cui si basa il test di gravidanza).
Una donna soggetta a patologia trofoblastica (che può essere più o meno grave, consentendo o meno la gravidanza) avrà un'iperstimolazione da parte di questi ormoni e si possono, in tal caso, formare cisti luteiniche che regrediscono dopo il parto.
L'iperstimolazione da parte di questi ormoni può, inoltre, causare:
 - Virilizzazione (per la produzione di androgeni)
 - Dolore pelvico
 - Enorme ingrandimento dell'ovaio: per fenomeni di torsione, possono verificarsi fenomeni di necrosi ischemica
- **Luteoma gravidico:** regredisce dopo la gravidanza ed è rappresentato da uno sviluppo anormale del corpo luteo gravidico, che può arrivare a tutto l'ovaio. Produce testosterone, causando virilizzazione della madre e del neonato
- **Iperplasia stromale:** è un fenomeno molto diffuso, che non riguarda la gravidanza. È determinato da un'iperplasia dello stroma ovarico ed è correlato, piuttosto che ad iperandrogenismo come i precedenti, ad iperestrogenismo (quindi con possibile iperplasia dell'endometrio)
- **Ipertricosi:** è un'iperplasia stromale, in cui le cellule fibrose si trasformano in cellule teicali, assumendo un aspetto epitelioido e producendo testosterone (segni di virilizzazione, obesità, ipertensione). Questa situazione, inoltre, è associata a carcinoma endometriale
- **Torsione dell'ovaio:** è un evento acuto che determina addome acuto, con necrosi ed emorragia
- **Edema massivo dell'ovaio:** forse dovuto a cause vascolari (con torsione e stasi venosa), interessa in prevalenza giovani donne, con dolore pelvico ed irregolarità mestruali. È costituito da un aumento del fluido interstiziale con presenza di foci di fibrosi

Par. II: Tumori ovarici: generalità e tumori dell'epitelio superficiale

Caratteristiche generali

I tumori ovarici sono sempre insidiosi poiché:

- Riguardano un'età giovanile-adulta: l'età media è 45 anni, ma possono aversi anche casi a 15-16 anni
- Non danno segni di sé precoci e quindi si identificano in uno stato avanzato di sviluppo: il 75% dei casi, infatti, viene identificato negli stadi III e IV
- Hanno un'elevata mortalità: sono i tumori dell'apparato genitale femminile con la più elevata mortalità. Inoltre, la mortalità non ha conosciuto una significativa riduzione, al contrario dei tumore della mammella e degli altri genitali femminili

L'incidenza dei tumori ovarici non è molto elevata: i tumori benigni prevalgono prima dei 40 anni, i maligni dopo i 40. Nel complesso, comunque, i tumori benigni rappresentano l'80% dei tumori ovarici.

Altre caratteristiche sono:

- **Sintomatologia:** è tardiva ed aspecifica
 - Dissezione e dolore addominale: indicano un tumore già molto grande

- Irregolarità mestruale
- Turbe urinarie e gastroenteriche
- Fattori di rischio
 - Obesità: il tessuto adiposo, infatti, produce ormoni che possono avere un ruolo nella cancerogenesi od indicare un'overproduzione ormonale da parte di un tumore peraltro latente
 - Contraccettivi orali: secondo alcuni fattori protettivi, secondo altri sono fattori di rischio
 - Terapia ormonale sostitutiva in menopausa
 - Familiarità
 - Fattori genetici: BCRA 1 e 2
- Markers: CA125, 153 e 724 nei tumori epiteliali

I tumori ovarici vengono classificati in:

- Tumori dell'epitelio di superficie (55% di tutti i tumori ovarici ed il 95% di tutti quelli maligni): il testicolo, che ha peraltro tumori simili a quelli dell'ovaio, per la mancanza di questo rivestimento superficiale, non ha questi tumori. Quindi, la maggior incidenza dei tumori nell'ovaio rispetto al testicolo è legata proprio a questi tumori
- Tumori della linea germinale (30%): nascono dagli ovociti e nel 95% dei casi sono benigni
- Tumori dello stroma, della teca e dei cordoni sessuali (8%): la maggior parte è benigna. Sono i tumori dello stroma specializzato
- Altri (7%): NET, metastasi

Tumori dell'epitelio superficiale

Dopo i teratomi sono i più frequenti dell'ovaio, tendono a colpire l'età adulta ed avanzata: solo il 10-20% dei tumori della bambina, infatti, appartiene a questo gruppo; nell'età pediatrica, inoltre, sono quasi sempre benigni.

Si classificano per:

- Prognosi
 - Benigni
 - Borderline
 - Maligni
- Istologia
 - Sierosi (60%)
 - Mucoidi
 - Endometrioidi (2-4%)
 - Tumore di Brenner (2%): ha due componenti, una epiteliale ed una connettivale
 - A cellule chiare: rappresenta la degenerazione maligna endometriale. L'epitelio mulleriano può assumere una conformazione endometriale: quindi, questa metaplasia ghiandolare può poi evolvere in carcinoma

Si analizzano ora le più importanti caratteristiche di ciascun istotipo:

- Sieroso: sono la categoria più frequente di tumori ovarici
 - Prognosi
 - Benigno (60%)
 - Borderline (10%): nel 90% dei casi risultano benigni, nel 10% maligni

- Maligno (30%)
 - MA: si presenta come cisti ripiena di liquido chiaro-sieroso. Talvolta, emerge dalla superficie dell'ovaio e può essere bilaterale, ma raramente raggiunge grosse dimensioni
 - Uniloculare (benigno) o multiloculare (maligno)
 - A parete interna liscia (benigno) o rivestita da papille/vegetazioni (maligno, ma possibile anche nel benigno)
 - Possibili segni di necrosi ed emorragie (maligno)
 - Presenza di calcificazioni: sono evidenti anche alla Rx. Sono caratterizzate da una stratificazione a bulbo di cipolla e, pertanto, definite corpi psammomatosi. La stratificazione è dovuta ad un'apposizione calcifica a strati
 - MI
 - Cistoadenoma sieroso semplice: a parete liscia. La parete, infatti, per l'accumulo di liquido, risulta schiacciata, assumendo un aspetto a cellule appiattite.
 - Cistoadenoma sieroso papillifero: a parete con papille/vegetazioni costituite da un asse connettivo-vascolare delimitato da un epitelio sieroso, può essere benigno o maligno (cistoadenocarcinoma). Nei tumori benigni le papille sono rivestite da un unico strato e non mostrano architettura complessa né segni di invasività; in quelli maligni, invece, le papille mostrano pluristratificazione, architettura complessa e segni d'invasività. Le forme borderline, infine, mostrano irregolarità citoarchitettonica, ma non invasività. Infatti, possono trovarsi tumori con grosse atipie citoarchitettoniche, ma senza invasività: questi sono borderline. Invece, tumori con minori anomalie citoarchitettoniche, ma con invasività, sono maligni
 - Evoluzione
 - Estensione alla pelvi (16%)
 - Estensione addominale (11%)
 - Metastasi linfonodali (55%)
 - Metastasi ematiche (più raramente)
- Mucoide:
 - Prognosi
 - Benigno (75%)
 - Borderline (10%): presenta atipie marcate e tendenza alla pseudostratificazione, ma non invasività
 - Maligno (15%): presenta invasività, atipie citologiche ed architettura complessa
 - MA: tende a formare cisti biancastre ripiene di muco. Più raramente superficiale e bilaterale, risulta però più grosso del sieroso. Può essere anch'esso uni- o multiloculato. Può dare, per impianto e non per metastasi, pseudomxoma peritonei
 - MI
 - Di tipo intestinale (85%): proviene da una metaplasia delle cellule intestinali qui rimaste. Si presenta con goblet cells, cellule del Paneth, cellule endocrina e mucine di tipo intestinale
 - Di tipo endocervicale (15%): ha architettura papillare ed epitelio endocervicale, con cellule alte, con nucleo basale e ripiene di mucina
- Endometrioide: pur essendo nella maggior parte dei casi maligni, ha la tendenza a raggiungere grosse dimensioni, risultando diagnosticabile in una fase più precoce di sviluppo
 - Prognosi

- Benigno (10%)
 - Borderline (5%)
 - Maligno (85%)
- MA: cisti emorragica
- MI: simile all'adenocarcinoma dell'endometrio
- A cellule chiare (o mesonefroide): ha una notevole aggressività e può presentarsi con sindromi paraneoplastiche, ipercalcemia e manifestazioni trombotiche od emboliche (legate spesso a questa ipercalcemia con ipercalcificazioni)
 - Prognosi
 - Benigno o borderline (10%)
 - Maligno (90%)
 - MA: massa cistica con variabile componente solida
 - MI
 - Architettura variabile: solida, papillare, tubulo-cistica
 - Cellule grosse dal citoplasma chiaro per l'abbondanza di glicogeno e lipidi
- A cellule transizionali (o tumore di Brenner): molto raro, è costituito da un tessuto fibroso, nel cui contesto si riscontrano isole di tessuto transizionale (quindi, è frutto di una metaplasia transizionale)
 - Prognosi
 - Benigno (92%)
 - Borderline o maligno (8%)
 - MA: massa solida giallo-grigiastra, simile, ad un fibroma, ma con aree cistiche
 - MI: tessuto connettivale con isole di epitelio transizionale che formano strutture simil-ghiandolari. Quindi, ha una doppia componente, connettivale e ghiandolare
- Carcinomi indifferenziati

Impianti e metastasi peritoneali

Un'ispezione attenta del peritoneo è necessaria, per vedere se ci sono localizzazioni peritoneali della neoplasia e per analizzare il liquido citologico.

Le localizzazioni peritoneali possono essere di vario tipo: in primis, tumori che nascono dalla superficie ovarica, come il cistoadenoma sieroso papillifero o il mucoide, possono coinvolgere il peritoneo per sgocciolamento (impianti non invasivi).

Inoltre, le cellule peritoneali, che derivano dall'epitelio celomatico, possono ingrossarsi: in questo caso, non si parla di metastasi, ma di impianto. È importante differenziare metastasi (impianti invasivi) da impianti non invasivi: questo secondo caso, infatti, non è invasivo né metastatizzante.

In corso di tumore ovarico, poi, il peritoneo può subire metaplasie in senso tubarico, con aree di endosalpingiosi: in questi casi, l'epitelio, normalmente piatto, si solleva a dare queste aree di epitelio cilindrico ciliato tubarico.

Possono anche aversi iperplasie reattive del mesotelio: in questi casi, il mesotelio reagisce allo stimolo irritativo causato dal tumore con iperplasia.

Caratteristico è il pseudomixoma peritonei, in cui il peritoneo risulta tappezzato da lesioni biancastre: questa lesione, normalmente dovuta a carcinomi dell'appendice, si verifica anche in corso di tumori dell'ovaio. Quindi, per pseudomixoma peritonei, si intende una situazione in cui tutto il peritoneo risulta

costellato da tutte queste lesioni biancastre, legate ad una disseminazione di un carcinoma dell'appendice o di un carcinoma mucoide dell'ovaio.

Infine, può aversi un impianto desmoplastico, in cui anche il connettivo reagisce, dando l'impressione di una falsa invasività.

Stadiazione FIGO

- I: Tumore limitato alle ovaie
 - IA: Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite; capsula integra, assenza di tumore sulla superficie
 - IB: Tumore limitato alle due ovaie, assenza di ascite, capsula integra, assenza di tumore sulla superficie
 - IC: Tumore allo stadio IA o IB, ma con tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con citologia del liquido ascitico positiva o con washig peritoneale positivo
- II: Tumore che interessa una o entrambe le ovaie con estensione pelvica
 - IIA: Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
 - IIB: Estensione ad altri tessuti pelvici
 - IIC: tumore allo stadio IIA o IIB, ma con tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con citologia del liquido ascitico positiva o con washig peritoneale positivo
- III: Tumore interessante una o entrambe le ovaie con metastasi peritoneali extrapelviche e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi, metastasi sulla superficie epatica, tumore limitato alla pelvi ma con dimostrazione istologica di metastasi all'omento e/o al piccolo intestino
 - IIIA: Tumore limitato alla piccola pelvi, linfonodi negativi, diffusione microscopica istologicamente confermata alla superficie peritoneale addominale
 - IIIB: Tumore allo stadio IIIA con disseminazione alla superficie peritoneale addominale non eccedente i 2 cm
 - IIIC: Metastasi addominali di diametro > 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi
- IV: Metastasi a distanza. Versamento pleurico con citologia positiva. Metastasi epatiche parenchimali

Prognosi e terapia

- Sopravvivenza a 5 anni
 - I: 71-87%
 - II: 55-67%
 - III: 23-41%
 - IV: 5-10%
- Terapia
 - I: salpingo-ooforectomia (solitamente bilaterale, monolaterale se la donna è giovane)
 - II: isterectomia con salpingo-ooforectomia bilaterale + chemioterapia
 - III: come sopra ma con chemioterapia più aggressiva
 - IV: chemioterapia aggressiva

Par. III: Tumori cellule germinali e dei cordoni sessuali

Tumori a cellule germinali

Nascono dall'ovocita: queste cellule uovo, che normalmente si riproducono attraverso una riproduzione sessuale (cioè sono fecondate dallo spermatozoo), in questi casi si riprodurrebbero in maniera autonoma per un processo di partenogenesi (forma di riproduzione che riguarda altri animali e vegetali e non prevede una fecondazione eterologia). In realtà, oggi, quest'ipotesi partenogenetica è stata soppiantata dall'ipotesi delle cellule staminali.

In ogni caso, queste cellule possono seguire 3 strade:

- Sono costituite da vere e proprie cellule germinali, cioè rimangono come ovociti: disgerminoma (nel testicolo prende il nome di seminoma)
- Le cellule si differenziano in senso extraembrionario,
 - Tumore del sacco vitellino
 - Coriocarcinoma: è un tumore molto maligno che nasce dalle cellule trofoblastiche, quindi durante la gravidanza (le cellule trofoblastiche fanno parte dei villi coriali)
- Le cellule si differenziano in senso intraembrionario (come se volessero fare un feto):
 - Teratoma: sono i più frequenti
 - Carcinoma embrionario
- Tumori misti

Si analizzano ora i tumori singolarmente:

- Disgerminoma: è un tumore giovanile (20-30 anni), più raro del corrispettivo testicolare, bilaterale nel 15% dei casi e con prognosi buona. Il 95% dei casi diagnosticati in fase intraovarica, infatti, sopravvive a 5 anni. In ogni caso, può coinvolgere linfonodi e cavità peritoneale
 - MA: può raggiungere grosse dimensioni (addirittura fino ad 1 kg) ed ha aspetto carnoso rosato (a carne di salmone)
 - MI: le cellule tumorali sono grosse, con abbondante citoplasma chiaro e nucleo grosso solitamente plurinucleolato. Ha un aspetto alveolare, con cellule fuori e dentro lo stroma. Nello stroma, inoltre, ci sono numerosi linfociti reattivi: le cellule gonadiche maligne, infatti, richiamano la presenza di linfociti
 - Forme
 - Disgerminoma puro: è costituito solo da cellule germinali e marcato da CD117 e PLAP (markers di cellule germinali)
 - Disgerminoma con aree trofoblastiche: vi sono cellule sinciziali che producono hCG
 - Disgerminoma con aree di tumore del sacco vitellino
 - Terapia: asportazione dell'ovaio
- Tumore del sacco vitellino: è tipico dell'età giovanile e può essere associato a teratoma. Ha una prognosi peggiore rispetto al disgerminoma, per la frequente e precoce metastatizzazione: la sopravvivenza a 3 anni, infatti, è bassissima
 - MA: tende a raggiungere grosse dimensioni (diametro medio di 15 cm). La superficie di taglio è solida con aree cistiche e numerose aree necrotico-emorragiche
 - MI
 - Pattern reticolare o microcistico, talvolta pseudogliandolare od epatoide (quest'ultimo è un aspetto più solido: si capisce che è un tumore del sacco vitellino e non una metastasi grazie ai markers)

- Depositi ialini (PAS⁺) intra ed extracellulari: possono presentare al centro vasi o materiale amorfo
 - Corpi di Schiller-Duval: hanno un centro costituito da materiale eosinofilo o da vasi e tutt'intorno le cellule germinali
 - Markers
 - CK: a differenza del disgerminoma, in quanto il tumore del sacco vitellino è un tumore epiteliale
 - α -fetoproteina
- Carcinoma embrionario: ha prognosi abbastanza severa ed una differenziazione molto primordiale. Infatti, non tende ad una buona differenziazione, ma risulta molto indifferenziato con atipie molto evidenti.
 - MA: ha grosse dimensioni e la superficie di taglio appare solida con necrosi ed emorragie
 - MI:
 - Pattern solido o resting, talvolta con strutture papillari o pseudoghiandolari
 - Cellule grosse con macronucleoli
 - Aree di parziale differenziazione trofoblastica
 - Markers: CD30 (è il marker principale), α -fetoproteina focalmente
- Coriocarcinoma: è un tumore molto maligno, ma per fortuna molto raro. Le forme da metastasi uterina sono più frequenti
 - Forme
 - Gestazionali: ricorrono nel periodo della gravidanza o nel post-partum
 - Extragestazionali: ricorrono al di fuori della gravidanza e, seppur raramente, possono presentarsi anche nel maschio. La sede più frequente è rappresentata dal mediastino
 - MA: molto emorragico
 - MI: è costituito da cellule sincizio- e trofoblastiche in un contesto di necrosi ed emorragia. Queste cellule, infatti, mantengono la caratteristica ed elevata capacità di portarsi in contatto con i vasi: pertanto, questo tumore risulta molto vascolarizzato e tende, di conseguenza, ad una precoce metastatizzazione
 - Marker: hCG
 - Terapia
 - Forme gestazionali: rispondono meglio alla polichemioterapia
 - Forme extragestazionali: rispondono peggio alla polichemioterapia
- Teratoma: costituisce il tumore ovarico più frequente e colpisce soprattutto bambini e giovani. Per teratoma si intende una neoplasia che forma delle strutture istologiche che mimano l'evoluzione embrionale di 1, 2 o 3 foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma, endoderma: la componente più maligna è quella ectodermica):
 - Riproduzione di foglietti embrionali:
 - 1: monofillico
 - 2: difillico
 - 3: trifillico
 - Forme
 - Cistiche: è costituito da cisti, che possono essere ripiene di tessuti più o meno maturi
 - Epidermoidi monostratificate

- Dermoidi: si ritrovano anche gli annessi (strutture pilo-sebacee e peli). Quindi, sono costituiti da un epitelio pluristratificato, al di sotto del quale si trovano gli annessi. Se il teratoma deriva da più foglietti, possono ritrovarsi anche altre componenti, quali ossa, cartilagine, denti, tessuto tiroideo, etc.
- Solide: in realtà, anche le forme solide possono, il più delle volte, essere microcistiche. Sono a maggior rischio di malignità
- Specializzate
 - Struma ovarii: è un teratoma maturo maligno con tessuto tiroideo, da cui può derivare un quadro di ipertiroidismo.
 - Carcinoide: può essere funzionante e produrre serotonina con sintomi correlati
- Grado di maturità
 - Maturi: si presentano con strutture ben differenziate ed, in genere, sono benigni
 - Immaturi: sono in genere maligni. L'immaturità può essere suddivisa in gradi in base alla presenza di foci neuroepiteliali:
 - Grado 1: foci rari
 - Grado 2: da 1 a 4 campi con foci/vetrino
 - Grado 3: foci in più di 4 campi

Tumori stromali e dei cordoni sessuali

- Tumori a cellule della granulosa: come il tecoma, è un tumore a cellule altamente specializzate, che si dispongono intorno all'ovocita. Insieme al tecoma, è quindi un tumore dei cordoni sessuali
 - Tipo adulto (spesso associata a trisomia 12)
 - MA
 - Capsulato a limiti netti e lobulato
 - Superficie di taglio solida o cistica
 - Colore grigio
 - MI:
 - Architettura variabile: micro- o macrofollicolare, trabecolare, insulare, sarcomatoide
 - Nuclei a chicco di caffè
 - Corpi di Call-Exner
 - Tipo giovanile
 - MA: come il tipo adulto, ma più giallo per l'intensa luteinizzazione
 - MI
 - Pattern diffuso o microfollicolare
 - Cellule più grosse, con estensiva luteinizzazione
 - Scarse immagini di nuclei a chicco di caffè
 - Molte atipie e mitosi
- Tecoma: è un tumore dell'età avanzata, spesso associato, per l'iperestrogenismo di fondo, ad iperplasia od a carcinoma dell'endometrio
 - MA: uguale ad un fibroma, ma con colore giallo piuttosto che bianco
 - MI
 - Cellule fuse con citoplasma chiaro, spesso con presenza di lipidi, ed abbondante per l'elevata capacità ormonogonica

- Stroma formato da fibre collagene
 - Possibili aree di luteinizzazione
 - Ipertricosi dello stroma ovarico associata
- Marker: α -inibina (lo distingue dal fibroma)
- Fibroma: è costituito da tessuto fibroso, con scarse capacità ormonogeniche. Ha la capacità, pur essendo benigno, di crescere molto rapidamente: pertanto, determina pressione sulla cavità addominale e fuoriuscita di liquido dalla cavità addominale nel mediastino e nelle pleure (sindrome di Meig)
- Tumore a cellule del Sertoli-Leydig: questi tumori sono rari e si associano a virilizzazione (ipertrofia del clitoride, irsutismo, etc.). Derivano dalle cellule del Sertoli, mentre le cellule di Leydig sono reattive. Sembra dovuto a perdita di SRY.
 - MA: solido cistico
 - MI: si distingue per tipi di Meyer
 - I: sono formati da tubuli con cellule del Sertoli ben separate dalle cellule del Leydig e sempre benigni
 - II: sono formati da trabecole ed aggregati di cellule del Sertoli e del Leydig, separato da tessuto fibroso con cellule fusate. Sono maligni nell'11% dei casi
 - III: ha aspetto sarcomatoide ed è maligno nel 60% dei casi
 - Tumore a cellule del Sertoli: mancano le cellule del Leydig ed è solitamente ben differenziato
- Tumore a cellule lipidiche: è solo a cellule del Leydig, che quindi producono androgeni (sindrome virilizzante), e maligno in un quarto dei casi
 - MA: noduli giallo-marroni separati da setti fibrosi
 - MI:
 - Cellule dal citoplasma abbondante eosinofilo o chiaro per la presenza di lipidi
 - Cristalloidi di Reinke: materiale cristallino, patognomoniche delle cellule di Leydig
- Ginandroblastoma: è un tumore comprendente cellule stromali (positive alla vimentina) e dei cordoni sessuali (positive all' α -inibina). È generalmente benigno.
- Tumori misti: hanno più componenti. Il più caratteristico è il tumore con tubuli anulari, formato da insule rotonde. Queste sono formate da tubuli centrali che corrispondono a cellule dei cordoni sessuali ed intorno cellule del Sertoli
- Tumore wolffiano: è un tumore benigno, formato da tubuli, cordoni e stroma fibroso, poco rappresentato e che non produce ormoni
- Tumore mulleriano maligno: deriva dall'epitelio mulleriano, capace di differenziare in senso sia mesenchimale che epiteliale. È caratterizzato da raddomioblasti tipo raddomiosarcoma

Metastasi

Il 7% dei carcinomi ovarici considerati primitivi sono in realtà metastasi.

- Siti d'origine: apparato gastrointestinale, mammella, utero, polmone, cute (melanoma)
- Markers
 - di origine ovarica: CK7
 - di origine dal colon-retto: CK20

Cap. 5: Placenta

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

Nella placenta si distinguono due superfici: una fetale (piatto coriale), dove si innesta il cordone ombelicale, ed una materna, che guarda nella cavità uterina (piatto basale). Nella placenta avviene, inoltre, lo scambio tra sangue materno e fetale: responsabili di questo scambio sono i villi coriali.

Sul versante materno, in particolare nel miometrio, si forma la decidua per iperplasia ed ipertrofia dello stroma dell'endometrio funzionale: nella decidua sono presenti i vasi materni, che portano il sangue negli spazi intervillosi, dove si trovano i vasi ombelicali per lo scambio.

Nello spazio intervilloso, dove si trovano le cellule trofoblastiche, avvengono questi scambi. I villi si dipartono dai cotiledoni e si distinguono in villi di prim'ordine (quelli che si staccano subito), villi di second'ordine e villi terminali (i villi si ramificano in maniera dicotomica, a partire dai villi primari per arrivare ai villi terminali).

Vi sono 3 importanti cellule trofoblastiche: il citotrofoblasto, il sinciziotrofoblasto e, tra questi, il trofoblasto intermedio. Il sinciziotrofoblasto è il maggior responsabile della produzione di hCG (human chorionic gonadotropin), mentre il trofoblasto intermedio ne produce molto di meno.

Aborto spontaneo

In alcuni casi può essere determinato da anomalie genetiche del feto, in altri da cause esogene od idipatiche. Un aborto nelle primissime fasi di gravidanza decorre inavvertito e si presenta solo come metrorraggia

- Tipi di aborto secondo le diverse fasi della gravidanza:
 - aborto ovulare: prima di un mese (quando l'abbozzo embrionale è nelle prime fasi)
 - aborto embrionale: tra 4 e 12 settimana
 - aborto fetale: dopo la 12 settimana
- Tipi di aborto secondo la frequenza
 - Occasionali
 - Abituali
 - Ripetuti
- Aborto ritenuto: è un particolare tipo di aborto dovuto ad una non fisiologica mancata espulsione
- Aspetti istopatologici
 - Infiltrazioni delle membrane
 - Emorragie: mola emorragica
 - Ematomi organizzati: mola carnosa
 - Deposizione di Sali di calcio: mola calcarea
 - Alterazioni fetali
 - Macerazione: interviene quando la morte intrauterina avviene in presenza di liquido. Pertanto, nella decomposizione degli organi entra questo liquido (soprattutto liquido amniotico) e si formano come delle bolle
 - Mummificazione: avviene in ambienti con carenza di liquido. Lo strato cutaneo assume una durezza simile ad un tessuto di cuoio
 - Feto papiraceo: è una variante della mummificazione, una forma estrema di disidratazione, in cui del feto resta solo la forma esterna, come se fosse fatto di carta da papiro
 - Calcificazione: può aversi una calcificazione eterotopica su feto mummificato

- Principali cause
 - Cause legate al prodotto del concepimento
 - Genetiche (45-50%)
 - Cromosomiche: trisomie, tri- o tetraploidie
 - Alterazioni genetiche minori: traslocazioni, mutazioni puntiformi, delezioni
 - Non genetiche
 - Infettive: rosolia, listeria, herpes virus, toxoplasmosi, etc.
 - Anomalie e malattie del funicolo (vedi dopo)
 - Funicolo troppo breve, e quindi sottoposto a lacerazione
 - Funicolo troppo lungo ("a bandiera"): può andare incontro a torsioni, spiralizzazioni etc.
 - Alterazioni placentari: infarti, calcificazioni
 - Malattie materne:
 - Incompatibilità dei gruppi sanguigni od altre malattie autoimmuni
 - Alterazioni placentari ed altri disturbi della circolazione materno-fetale
 - Fattori tossici
 - Malattie endocrine: DM gravidico, insufficienza ovarica
 - Alterazioni uterine: leiomiomi, malformazioni
- Diagnosi
 - Gravidanza intrauterina
 - Feto ed annessi fetali: analisi genotipica, esame annessi, definizione età
 - Placenta e villi coriali: analisi genotipica, analisi di placenta e villi
 - Gravidanza extrauterina
 - Tessuti deciduali: ricerca delle aree a stella (pur in assenza dei villi: fenomeno di Arias-stella)
- Complicanze post-abortive
 - Residui dei tessuti ovarici: endometrite post-abortiva sinciziale (con aumento delle emorragie)
 - Aborto settico: endometrite post-abortiva settica
 - Gram⁻: clamidie, ureoplasmii, gonococchi, anaerobi
 - Gram⁺: streptococchi, stafilococchi, enterococchi
 - Perforazione utero
 - Lesioni cervicali
 - Villite acuta (granulociti nell'area connettivale dei villi)
 - Villite cronica (linfociti con un solo strato di citotrofoblasto)

Altre malattie della placenta

- Iperplasia gestazionale: è caratterizzata da overproduzione di ormoni, legati soprattutto ad un corpo luteo gravidico enorme, in cui è caratteristica la presenza di un tessuto deciduale tipico della gravidanza sovrapposto ad un tessuto endometriale secretivo
 - Causa: corpo luteo gravidico enorme
 - Morfologia
 - Tessuto deciduale gravidico: ghiandole tortuose, iperplasia delle cellule connettivali epiteliomorfe
 - Presenza simultanea di endometrio secretivo

- Stati infiammatori di placenta, corion, funicolo o amnios
- Anomalie di impianto della placenta
 - Placenta accreta (75-78%): si poggia direttamente sul miometrio, quindi senza uno strato deciduale intermedio
 - Placenta increta (17%): invade il miometrio
 - Placenta percreta (5%): attraverso tutto lo spessore dell'utero
- Anomalie della sede di impianto: placenta previa: si trova in una posizione che crea molti problemi, ovvero al di sopra dell'istmo e della cervice. Quando completa, ostruisce l'orifizio uterino interno ed endocervicale, impedendo il parto fisiologico: pertanto, risulta necessario un parto cesareo per evitare un'emorragia materna fatale.
- Anomalie di forma del disco coriale: sono conseguenza di siti d'impianto non omogenei (cicatrici, leiomiomi, deficit di irrorazione):
 - Placenta diffusa: si presenta enormemente distesa, più del normale.
 - Placenta bilobata o duplicata: è divisa in due o più parti con dimensioni più o meno simili, impiantate spesso sulle facce opposte della cavità uterina; il cordone ombelicale si inserisce su entrambi i lobi.
 - Placenta bipartita: come la placenta bilobata, è caratterizzata da due lobi ma il cordone ombelicale si inserisce solo su un lobo.
 - Placenta multilobata: caratterizzata dalla presenza di tre o più lobi di dimensioni variabili, collegati attraverso vasi sanguigni al lobo principale su cui si inserisce il cordone ombelicale.
 - Placenta succenturiata: è la più frequente ed è costituita dal lobo principale e uno o più cotiledoni aberranti.
- Anomalie di inserzione delle membrane
 - Placenta circumvallata (1%): le membrane espongono questa faccia della placenta con il rischio di ulteriori lacerazioni ed emorragie. L'aspetto istopatologico è, quindi, quello di un'area centrale ricoperta da membrana corio-amniotica
 - Placenta marginata: si ha un ispessimento del corion, che non ricopre la placenta e comprime le strutture adiacenti
- Anomalie di inserzione del funicolo
 - Inserzione velamentosa: il funicolo non presenta un'inserzione netta, ma è come se si dividesse in un fascio velamentoso di vasi. Anche in questo caso, si determina, di conseguenza, una situazione ipossica, con rischio di morte fetale, soprattutto durante il travaglio
 - Inserzione marginale (o eccentrica): è paucisintomatica
- Problemi del funicolo:
 - Di lunghezza
 - Funicolo troppo lungo ("a bandiera"): presenta nodi e pseudonodi, con torsioni o spiralizzazioni
 - Funicolo troppo corto
 - Di vascolarizzazione: nel funicolo bisogna trovare 2 arterie ombelicali, ma non sempre è così. In caso di incorretta vascolarizzazione, infatti, si determina un'ipossiemia fetale
- Anomalie dell'amnios

- Amnio nodosum: nasce in caso di oligoidramnios, quando, per la carenza di liquido amniotico, si creano aderenze e nodularità con presenza di fimbrie. Tutto questo crea difficoltà di sviluppo dell'embrione e del feto (ad esempio, un encefalomeningocele)
- Briglia amniotica: è un tessuto di riparazione, causa di traumi, infezioni ed aumento del rischio di malformazioni

Malformazioni dei villi

- Lesioni flogistiche
 - Villite acuta: si caratterizza per la presenza di cellule infiammatorie e microrganismi (soprattutto batteri) tra i villi
 - Villite cronica: si caratterizza per la presenza di macrofagi e linfociti. Insorge soprattutto dopo la 18° settimana, a causa di toxoplasmosi e malaria
 - Corion-amniosite: è una flogosi tra cito- e sinciziotrofoblasto, che può raggiungere la membrana amniotica
- Alterazioni di maturazione
 - Predominanza di villi intermedi immaturi: si ha un rivestimento trofoblastico bilaminato
 - Alterazioni vasali: corioangiomi (presenza di vasi displastici)
 - Lesioni cromosomiche
 - Immaturità, idrope, degenerazione stromale
 - Deposizione di Sali di calcio
 - Cellule trofoblastiche isolate nell'asse
- Alterazioni dell'accrescimento e regressive
 - Ipossia cronica: determina un'iperramificazione ed un'ipercapillarizzazione, ossia una reazione dei villi in un tentativo di compenso della carenza di O₂. Possono anche trovarsi depositi di fibrina: infatti, al diminuire della quantità di sangue, per mantenere costante la portata, deve aumentare la velocità del flusso; l'aumento della velocità determina ingorghi a livello degli scambi (quindi della superficie villosa), con depositi di fibrina, che non fanno altro che ostacolare ulteriormente gli scambi di O₂ tra sangue materno e fetale
 - Carenza di villi terminali: impianto inadeguato con diminuzione degli scambi possibili
 - Depositi di fibrina
 - Subcoriali: epifenomeno di aumento dell'accelerazione del flusso
 - Intervillari: aggregazione di gruppi di villi microscopica
 - Idrope fetale: è l'edema del feto, che determina un ingrossamento dei villi, legata appunto all'imbibizione edematosa dei villi
 - Microcalcificazioni: possono essere legate a condizioni di ipercalcemia od iperparatiroidismo

Anomalie del cordone ombelicale

- Acordia: è incompatibile con la vita
- Dimensioni eccessive
 - < 20 cm: aumento del rischio di lacerazione
 - > 70 cm: a banda libera
- Torsioni, iperspiralizzazioni e rotture
- Anomalie di numero
 - Vasi sovrannumerari

- Arteria ombelicale unica
- Residui vestigiali e cistici
- Nodi
 - Veri: sono annodamenti con blocco del flusso
 - Falsi: sono decorsi anomali dei vasi, senza compromissione. Appaiono come rigonfiamenti o diverticoli (c'è comunque un rischio di trombosi)

Disturbi della circolazione placentare

- Emorragie placentari
 - Intervillosa: è causata dalla rottura dei vasi villari. In genere, ha scarso significato patologico per il feto, ma può indurre isoimmunizzazione materna
 - Subamniotica: si verifica tra amnios e corion basale. Si manifesta una raccolta ematica, più frequente in corso di travaglio, con scarso significato clinico
 - Subcoriale: si ha la rottura di vasi cotiledonici con ematoma anche molto esteso e rischio di morte
 - Marginale: si verifica lungo i margini, per la rottura di vasi uterini tra decidua compatta e spugnosa. È responsabile di aborti ed emorragie vaginali
- Emorragia retroplacentare (ematoma deciduale basale): è molto rischiosa, in quanto crea degli scollamenti placentari e dei focolai di infarto ischemico al disco coriale
 - Trimestre
 - Primo: espulsione della placenta e feto normale
 - Terzo: distacco massivo con abrupcio placentare e mortalità fetale nel 30-60% dei casi
 - Aumento di rischio in gestosi e DMG
 - Complicanze materne: apoplezia utero-placentare, CID
- Ematoma (od abrupcio placenta): può avere, come visto, varie localizzazioni, al di sotto del corion, al di sotto dell'amnios, marginale, retroplacentare etc. Questi ematomi, poi, per compressione arteriosa, possono provocare infarto della placenta. Normalmente, infatti, una placenta a termine presenta delle piccole aree infartuali, con microcalcificazioni: questo, tuttavia, non costituisce un problema. Problema, invece, presente quando le aree infartuali sono tali da provocare un'ipossia significativa od una necrosi maggiore del 20% (e quindi la morte fetale).
Il quadro istopatologico è caratterizzato dal tentativo di compenso, da parte dei villi, che si ipervascolarizzano.
Gli infarti di vecchia data, invece, vanno incontro a fibrosi e calcificazioni
- Infarti placentari
 - Estensione
 - 10-30%: sofferenza ipossica fetale
 - > 30%: morte fetale
 - Morfologia: aree irregolari tondeggianti, a contatto con la decidua, rosso scuro ed iperemiche
 - Fasi
 - 1: collasso villare
 - 2: degenerazione trofoblastica con nodi iniziali: necrosi fibrinoide
 - 3: necrosi villare segmentale

- 4: infiltrati, calcificazioni, sclerosi (visibile negli esiti di infarti che non hanno causato aborto)
 - Cause
 - Vasculiti e malattie degenerative dei vasi placentari
 - Distacco prematuro
 - Aumento della pressione endouterina
 - Ematoma placentare
- Preeclampsia/eclampsia (gestosi): è un quadro clinico di gravità variabile, che colpisce il 5% delle gravidanze nel terzo trimestre
 - Fattori di rischio
 - Età > 35 anni
 - Primiparità
 - Obesità
 - Predisposizione genetica
 - Ipercoagulabilità
 - Clinica
 - Tipica
 - Proteinuria
 - Edemi
 - Ipertensione arteriosa
 - Complicanze
 - Edema cerebrale con convulsioni
 - Edema polmonare
 - CID
 - Necrosi tubulare renale
 - Distacco di retina
 - Emorragie epatiche
 - Lesioni placentari
 - Patogenesi: normalmente parte del citotrofoblasto penetra nelle arterie spirali della decidua (fino ai limiti) sostituendosi all'endotelio e ne consegue un aumento della portata vascolare.
 - Modifiche fenotipiche dei citotrofoblasti:
 - Diminuzione di E-caderine ed aumento delle VE-caderine
 - Espressione di recettori endoteliali
 - Se ciò non avviene correttamente: rischio di eclampsia: vi è uno sbilanciamento tra fattori angio- ed antiangiogenetici a causa del rilascio di varie sostanze da parte della placenta ischemica
 - Aumento di endoglina e tk
 - Diminuzione di PG
 - Conseguenze
 - Immaturità fetale (15-70%)
 - Morte fetale (15-50%)
 - Morte materna (0,3%)

Tumori placentari: il chorangioma

È un angioma vascolare, a metà strada tra una malformazione vascolare, un amartoma ed un tumore benigno.

- Tipi
 - Angioma capillare:
 - Diminuzione dello stroma
 - Aumento dei capillari
 - Cellulare: si caratterizza per
 - Aumento dello stroma mesenchimale immunitario
 - Diminuzione dei vasi malformati
 - Degenerato
 - Mesenchima mixoide necrocalcifico
 - Diminuzione dei vasi
- Clinica
 - 1-2 cm: asintomatico
 - > 3 cm: rischio emorragico, di malformazioni e di idroamnios

Definizione della data di morte

Ad esempio, se il feto muore a livello intrauterino in acuto, uno dei primi fenomeni è l'emissione del meconio (cioè di feci del feto). Normalmente avviene solo nelle fasi acute: invece, se si trovano delle iperplasie membranose, legate appunto all'irritazione da meconio, si può stabilire la data della morte. L'aspetto istopatologico di queste iperplasie è caratterizzato dalla presenza di linfociti e macrofagi, con possibili granulomi.

In sostanza, reperti utili sono:

- Meconio sulla superficie dei villi: evento ipossico acuto
- Meconio parzialmente fagocitato da macrofagi e linfociti: evento da alcune ore
- Iperplasia membranosa reattiva (vedi sopra): evento oltre 24 ore prima

Par. II: Malattia trofoblastica**Caratteristiche generali**

Rappresenta un gruppo di patologie della placenta, che hanno in comune la proliferazione del trofoblasto:

- Mole idatiforme (o vescicolare)
 - Completa
 - Parziale
 - Invasiva
- Coriocarcinoma
- Tumore trofoblastico del sito d'impianto
- Reazione esagerata del sito d'impianto

Mola idatiforme completa

È incompatibile con il termine della gravidanza ed incompatibile anche con la formazione dell'embrione e del feto. Tuttavia, nonostante la mancata formazione del feto, la gravidanza procede e si presenta con un elevatissimo livello di hCG, dovuto all'overproduzione da parte dei sinciziotrofoblasti.

Si presenta in genere tra l'11 e la 25 settimana. Si associa in genere ad iperreatio luteinalis: infatti, l'overproduzione di hCG determina un'iperstimolazione del corpo luteo

- Fattori di rischio
 - Età maggiore di 30 anni
 - Scarso apporto di vitamina A (potrebbe spiegare la maggior incidenza nelle aree meno sviluppate)
 - Storia di mole pregressa
- MA: la placenta si presenta come un grappolo d'uva. Quasi tutti i villi, infatti, si presentano in degenerazione idropica ed ogni villo ha un diametro compreso tra 1 mm e 3 cm. L'embrione è sempre assente
- MI: si determina ipertrofia ed iperplasia del sinciziotrofoblasto. All'interno del villo c'è del tessuto stromale, che ricorda il tessuto mixoide, aumentato per idrope, con tendenza alla cavitazione centrale e conseguente formazione di cisterne.
Le poche cellule nell'abbondante matrice hanno forma a stella. Le cellule trofoblastiche, invece, sono molto atipiche.
I vasi sono assenti o molto scarsi
- Markers: Ki67: è aumentato a livello del sinciziotrofoblasto per l'attiva proliferazione; hCG
- Clinica
 - Utero sproporzionatamente grasso per l'età di gestazione
 - hCG continua a salire anche dopo la 14 settimana
 - preeclampsia precoce
 - sanguinamento vaginale
 - iperreatio luteinalis (vedi sopra)
- Eziopatogenesi: corredo diploide di origine paterna (ossia fecondazione di una cellula uovo vuota): pertanto, il corredo può essere 46xx o 46yy (questi ultimi casi non sono compatibili con la vita e quindi non si ritrovano mai)
- Terapia: espulsione della mola vescicolare

Mola idatiforme parziale

Sono presenti villi molto grandi, caratteristici della mola totale, associati a villi normali. In questo caso, è possibile che la gravidanza vada avanti, ma c'è poi un aborto nel secondo trimestre, a causa di varie malformazioni del feto incompatibili con la vita.

- MA: la placenta è di dimensioni normali. Tuttavia, si presentano aree di degenerazione idropica (a grappolo d'uva) a fianco ad aree normali. Di solito sono presenti feto ed annessi, ma con varie malformazioni
- MI
 - Degenerazione idropica e cisterne solo in alcune aree
 - Vasi con eritrociti nucleati (fetali)
 - Fibrosi dello stroma dei villi
 - Vacuolizzazione citoplasmatica dei sinciziotrofoblasti
 - Atipie modeste

- Clinica
 - Guarigione con interruzione di gravidanza
 - Raramente mola invasiva
- Marker fondamentale per la diagnosi differenziale con la mola completa: p57. È una proteina nucleare espressa solo a partire da geni di origine materna, presente nella mole parziale, ma non in quella completa
- eziopatogenesi: triploidia: la cellula uovo è fecondata da uno spermatozoo diploide oppure una cellula uovo diploide è fecondata da uno spermatozoo monoploide

Mola invasiva

Può derivare sia dalla mola completa che da quella parziale: tuttavia, nella maggioranza dei casi, deriva da quella completa.

Le caratteristiche (tipiche dei processi maligni) di questa mola sono:

- Invasione di miometrio e vasi miometrali
- Embolizzazione nel circolo ematico
- Possibile attecchimento in organi a distanza: soprattutto polmoni, vagina e vulva

In questi casi, nonostante queste caratteristiche di malignità, non c'è trasformazione neoplastica, ma solo esagerazione delle caratteristiche tipiche del trofoblasto. Inoltre, la diagnosi biptica è difficile perché richiede biopsie molto profonde.

Altre caratteristiche sono:

- MI
 - Miometrio dissociato dal tessuto trofoblastico, con aree di emorragie e necrosi
 - Immagini di mola completa o parziale
 - Reazione linfocitaria materna
- Clinica: quadro di mola persistente
- eziopatogenesi: due cromosomi paterni che fecondano una cellula uovo vuota
- Terapia
 - Chemioterapia
 - Isterectomia in una minoranza di casi

Coriocarcinoma

Può manifestarsi in seguito a mola idatiforme, soprattutto completa (50%), a gravidanza normale (22,5%), aborto (25%) o gravidanza ectopica (2,5%). Esistono anche forme rare non associate a gravidanza.

Di solito si verifica entro un anno dalla gravidanza (quasi mai durante la gravidanza), ma può insorgere anche dopo 15 anni.

- Fattori di rischio
 - Età maggiore di 30 anni
 - Gruppo sanguigno A
- MA: masse nodulari soffici, rosso-scuro, molto emorragiche
- MI
 - Pattern disomorfico plessiforme con gruppi di cellule trofoblastiche e di sinciziotrofoblasti
 - Notevoli atipie
 - Villi sempre assenti (a differenza della mole)
 - Grande capacità di mettersi a contatto con i vasi: embolizzazione, metastasi

- Abbondanti necrosi ed emorragie
- I: CK, hCG, hPL, CEA
- Comportamento: l'aumento dell'hCG determina un'iperplasia di endocervice e mammella, nonché formazione di metastasi endometrio deciduo-simili a polmone, SNC, fegato, milza, reni, intestino. Se non trattato la prognosi è pessima
- Terapia:
 - Chirurgia: sopravvivenza del 30-40%
 - Chemioterapia MAC (metotrexato-actinomicina,clorambucile: uno dei più grandi successi della chirurgia)
 - Sopravvivenza nel 100% delle forme legate all'utero
 - Sopravvivenza di circa l'80% nelle forme metastatiche

Tumore trofoblastico del sito d'impianto placentare

È un tumore del trofoblasto intermedio. Generalmente (75%) insorge dopo gravidanza normale:

- MA: nodulo miometriale che infiltra profondamente la parete (è simile ad un leiomioma che penetra nella parete)
- MI: cellula trofoblastica con citoplasma abbondante ed eosinofilo e pleomorfismo nucleare, che invade miometrio ed i suoi vasi
- I: è un trofoblasto intermedio e quindi esprime: hCG focalmente (la secrezione di hCG è scarsa), hPL, CK, p53, Ki67 (in maniera intermedia tra reazione esagerata al sito d'impianto e coriocarcinoma)
- Comportamento: se non trattato, ha una mortalità del 10-20%: infatti, determina la mancata formazione del globo di sicurezza, che può esitare in un'emorragia, anche fetale, dopo il parto. Può, inoltre, causare metastasi
- Terapia: il raschiamento va evitato perché favorisce l'infiltrazione. Spesso è chemioresistente e quindi va fatta l'isterectomia

Reazione esagerata del sito d'impianto (o endometrite sinciziale)

È sempre trofoblasto intermedio che si approfondisce nel miometrio. È simile al precedente, tranne che per:

- Dimensioni più piccole
- Minori e scarse attività mitotiche
- Presenza di materiale ialino tra le cellule trofoblastiche
- Presenza di decidua e villi

Placche e noduli della sede d'impianto

Sono presenti noduli circoscritti e ialinizzati di cellule di trofoblasto intermedio. Sono lesioni sicuramente benigne, ma di incerta definizione, che possono presentarsi in utero, cervice, tube od altre sedi.

Cap. 6: Altri organi genitali femminili

Par. I: Vagina

Caratteristiche generali

- Origine
 - 2/3 superiori: dotti di Muller
 - 1/3 inferiore: seno urogenitale
- Parete
 - Mucosa: epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato
 - Sottomucosa
 - Muscolare (circolare interna e longitudinale esterna)
 - Spessa avventizia

Patologie non neoplastiche

- Alterazioni dell'età avanzata:
 - Vaginite atrofica/distrofica: è uno stato distrofico od atrofico con infiltrati flogistici nella lamina propria, legato all'ipotrofia ed alla diminuzione del glicogeno con insediamento di altri batteri (stafilococchi, streptococchi, E. coli). Si presenta con prurito, secrezioni vaginali e malessere generale
 - Prolasso vaginale: si manifesta nel 15-30% delle donne in età maggiore di 50 anni e si determina per indebolimento dei muscoli e della fascia pelvica, dovuti a:
 - Lassità connettivale che aumenta con l'età
 - Traumi ostetrici
 - Stipsi, sforzi, obesità ed altri fattori che aumentano la pressione addominale
- Adenosi (a cellule cilindriche): è una patologia rara, ma prima più frequente poichè causata dalla presenza di diethylstilbestrol in utero. È caratterizzata dalla presenza di aggregati di ghiandole cilindriche (epitelio cilindrico alto) e dall'assunzione di una configurazione tubarica con secrezione mucosa: l'aspetto macroscopico è poco accentuato o a masserelle e noduli silenti. Tardivamente si determina una metaplasia squamosa
- Infiammazione
 - Infettive
 - Da streptococchi β -emolitici: nel neonato
 - Shock tossico: è causato da stafilococchi o streptococchi in seguito ad alterazioni dell'ambiente vaginale per interventi chirurgici o utilizzo di tamponi vaginali
 - Candida: queste vaginiti si caratterizzano per:
 - Erosioni superficiali
 - Pseudomembrane fibrinopurulente
 - Pseudoife PAS⁺
 - Gardrenella
 - Malacoplachia: è una lesione che può comparire in tutto l'apparato uro-genitale, molto frequentemente a livello della vescica. Il termine "malacoplachia" è un termine antico che sta ad indicare delle connessioni mal definite dell'apparato uro-genitale con l'apparato gastrointestinale. Nella vescica, infatti, è frequentissimo il passaggio di E. Coli, tramite dei flussi ematici e linfatici, soprattutto linfatici: in ogni caso, se si fa un tampone e si trova E.coli, bisogna vedere se si tratta di un' E. Coli

di passaggio (in assenza di infiammazione) od un E. coli patogeni. Nella vagina, invece, anche per ragioni anatomiche la presenza di E. Coli è sempre un segno di infiammazione. Se questo E. Coli dà inizio ad una serie di eventi di colonizzazione, il sistema immunitario locale cerca di reagire a questo batterio, fino a che non si esaurisce e non solo l'epitelio va in erosione, ma si forma un accumulo di macrofagi (ipertrofici) che sono ripieni del batterio in questione e che riescono anche ad erodere la muscosa. Tutto questo prende il nome di "malacoplachia", che alla fine può definirsi un'infiammazione cronica di difficile risoluzione.

- Non infettive
 - Vaginite desquamativa: si determina, solitamente in donne con meno di 50 anni e con alterazioni del pH, per eziologie non chiare (forse emorragiche) e causa ulcere mucose con pseudomembrana ed aumento della secrezione (anche purulenta con PMN)
 - Vaginite enfisematosa: è legata a manovre ginecologiche improprie
 - Vaginite lignea: tipicamente giovanile, colpisce vagina, vulva e nasofaringe, si manifesta come neoformazione con materiale fibrillare, tessuto di granulazione ed infiltrati linfocitari
- Cisti:
 - Mulleriane: hanno aspetto variabile:
 - Cilindrico mucoide (cervice)
 - Cubico (ghiandole endometriali)
 - Ciliato (tube)
 - Squamose: da inclusione post-lesione: sono cavità a contenuto corneo
 - Mesonefriche: hanno un epitelio cubico e derivano dai residui del Gartner
 - Endometriosiche:
 - Tipi
 - Superficiali: sono erosioni della mucosa, in seguito ricoperte
 - Profonde
 - Possibile variante polipoide
 - Complicanze
 - Emorragie
 - Fibrosi

VAIL

Il termine indica "lesioni vaginali intraepiteliali", ossia displasie di basso (L-VAIL o LG-VaIN o VaIN1) od altro grado (H-VAIL o HG-VaIN o VaIN2). Sono rare ed insorgono circa 10 anni più tardi rispetto SIL della cervice uterina. Hanno una forte correlazione con HPV: i tipi 6, 11 e 18 sarebbero in grado di determinare solo VaIN1, mentre il 16 anche VaIN2.

La presenza di VAIL indica un aumento del rischio di sviluppo di un carcinoma, non solo alla vagina, ma anche alla cervice ed alla vulva (cancerogenesi di campo). Tuttavia, solo il 5% di queste lesioni evolve in carcinoma invasivo.

Riguardo la morfologia, si presentano come lesioni in piccole chiazze biancastro-rosee, dunque come rilievi atipici al PAP-test: per la successiva diagnosi occorre procedere alla colposcopia e poi alla biopsia.

Carcinomi

- Caratteristiche generali
 - Età media d'insorgenza: 50-60 anni
 - HPV (soprattutto in casi prima dei 50 anni)
 - Associazione, in circa il 20% dei casi, a displasia o carcinoma cervicale
- Istotipi
 - Squamoso (85%): può essere fungoide/polipoide, nodulare, ulcerato. Se minore di 5 mm, ha una scarsa tendenza al coinvolgimento linfonodale
 - Verrucoso: ha una scarsa radiosensibilità
 - Sarcomatoide (od a cellule fusate): è tipico all'imene
 - Mulleriano misto
 - Adenocarcinoma (endometrioide, a cellule chiare, cloacogeno): è costituito da strutture tubulocistiche rivestite da cellule "a chiodo". Si correla con esposizione al DES e prevale prima dei 40 anni
 - Sarcoma botrioide (tipico della bambina, "a grappolo d'uva", maligno)
- Stadiazione
 - S0: carcinoma in situ (VAIL)
 - S1: confinato alla vagina
 - S2: supera la vagina, ma non arriva alla pelvi
 - S3: arriva alla parete pelvica
 - S4:
 - A: coinvolge pelvi, vescica o retto
 - B: coinvolge organi a distanza

Par. II: Tube di Falloppio

Caratteristiche generali

Sono organi pari e simmetrici, di derivazione mulleriana e lunghe circa 10 cm:

- Porzioni:
 - Infundibolo: presenta 25 espansioni (fimbrie) verso l'ovaio
 - Ampolla: è qui che avviene la fecondazione
 - Istmo: presenta una muscolare più sviluppata ed un ostio stretto
 - Intramurale: è il tratto più breve ed è il punto in cui la tuba si introduce nel miometrio per raggiungere la cavità uterina
- Istologia
 - Mucosa tubarica: si caratterizza per la presenza di 3 tipi cellulari:
 - Ciliate (20-30%): consentono all'ovocita di giungere all'utero
 - Secretorie (55-65%)
 - Intermedie (5-25%): possono differenziarsi in entrambe le precedenti linee cellulari
 - Lamina propria: è possibile sede di gravidanza ectopica
 - Muscolare propria: si compone di una circolare interna e di una longitudinale esterna, a cui si aggiunge una longitudinale interna nel tratto intramurale
 - Sierosa e sottosierosa

Patologie non neoplastiche

- Metaplasia della mucosa
 - Squamosa
 - Mucinoso
 - Transizionale
 - Oncocitaria (eosinofila)
- Cisti paratubariche
 - Residui mesonefrici: vi sono tubuli di epitelio cubico nel mesovario, di provenienza dal dotto di Wolff
 - Residui di Whartard: sono piccole formazioni nodulari con caratteri di urotelio o, raramente, di epitelio squamoso. Si dispongono sulla superficie sierosa della tuba
 - Cisti
 - Tipi: mesonefriche, paramesonefriche, mesoteliali
 - Complicanze: rottura, torsione, compressione di altri organi
- Endometriosi tubarica: è una frequente causa di infertilità e può essere dovuta a:
 - Impianto retrogrado di endometrio mestruale
 - Metaplasia endometriale di epitelio salpingeo
 - Via metastatica
- Endosalpingiosi sul peritoneo: indica la presenza ectopica di epitelio tubarico, e talvolta di cisti, sulla superficie peritoneale, dovuta a:
 - Metaplasia tubarica
 - Impianto iatrogeno (chirurgia)
- Salpingiti: sono infezioni batteriche e la patologia tubarica più frequente:
 - Acute: sono purulente
 - Cause: gonorrea, malattia da Chlamydia e tubercolosi rientrano nelle PID (malattia infiammatoria pelvica). Altre cause sono endometriti e cause iatrogene
 - Patogenesi:
 - Flogosi parietale > distensione della tuba (con essudato) > peritonite fibrinosa
 - Flogosi parietale > necrosi epitelio (causata soprattutto dal gonococco) > penetrazione nella parete con essudazione > processi aderenziali all'intestino > salpingo-ooforite (aderenze fimbrie-ovaio) > ascesso tubo-ovarico
 - Complicanze:
 - Salpingite follicolare
 - Aderenze e sclerosi: stenosi tubarica
 - Piosalpinge: ascesso nel lume tubarico
 - Idrosalpinge: distensione post-infettiva con presenza di liquido chiaro
 - Altro: batteriemie, focolai a distanza (meningiti, endocarditi)
 - Clinica e conseguenze: dolore pelvico, stipsi, infertilità, aumento del rischio di gravidanza ectopica, aderenze
 - Croniche: sono granulomatose. Cause sono:

- TBC: determina calcificazioni, fibrosi e flogosi granulomatosi
- Funghi, M. leprae, actinomiceti
- Sarcoidosi e morbo di Chron
- Da corpo estraneo (iatrogena)
- Iperplasia epiteliale tubarica: è una conseguenza delle salpingiti croniche, da differenziare attentamente con un tumore e caratterizzata da:
 - Permeazione ghiandolare della parete
 - Iperplasia florida del mesotelio
- Salpingite istmica nodosa: è un'adenomiosi tubarica ad eziologia sconosciuta. Si presenta come un'estensione diverticolare della mucosa tubarica nella muscolare, con ipertrofia focale della muscolatura. Si presenta solo dopo la pubertà e può causare infertilità
- Gravidanza tubarica: è la causa più frequente di gravidanza ectopica, ossia dell'annidamento dell'uovo fecondato fuori dalla cavità uterina, soprattutto in donne nella terza decade di vita
 - Patogenesi
 - Anormalità morfologiche della tuba
 - Insufficienza delle ciglia tubariche
 - Insufficiente motilità della tuba
 - Cause:
 - Flogosi tubarica (55-65%)
 - Esiti cicatriziali di chirurgia tubarica
 - Terapia con progestinici od altri squilibri ormonali
 - Genetiche
 - Tumori
 - Endometriosi
 - Complicanze:
 - Rottura con emorragia, emoperitoneo, shock ipovolemico e morte
 - Diagnosi tardiva con successiva chirurgia demolitiva e diminuzione della funzione riproduttiva

Tumori

I tumori primari delle tube (quelli secondari, provenienti da ovaio od endometrio sono più frequenti) sono rari e correlati a post-menopausa, salpingiti e BCRA1 e 2. Per esser considerati primari devono svilupparsi nella tube ed avere endometrio od ovaio libero o il baricentro nella tuba. Si distinguono:

- Lesioni precancerose
 - Iperplasia tubarica atipica
 - Carcinoma in situ (rarissimo)
- Carcinomi: rappresentano solo l'1% dei tumori dei genitali femminili
 - MA: si ha un aumento di volume, con estensione ad utero ed ovaia e possibile disseminazione al peritoneo.
 - MI: è solitamente sieroso papillifero, ma può essere anche di altri istotipi tipici dell'ovaio od dell'utero. Quindi, i più frequenti sono:
 - Adenocarcinoma sieroso papillifero
 - Endometrioide
 - A cellule transizionali od indifferenziato
 - A cellule chiare

Par. III: Vulva

Caratteristiche generali

- Componenti: monte pubico, grandi e piccole labbra, imene, vestibolo, clitoride, ghiandole del Bartolini
- MI: epitelio squamoso stratificato non corneificato, con ghiandole sebacee apocrine o mucosecarnenti (ma epidermide nelle grandi labbra)

Lesioni non neoplastiche

- Dermatiti eczematose
- Psoriasi
- Disordini acantolitici:
 - Pemfigo volgare e pemfigoide bolloso
 - Malattia di Hailey-Hailey (o pemfigo cronico familiare benigno)
 - Istopatologia: vescicole e bolle a collo, ascelle, inguine e peritoneo
 - Causa: alterazione di ATP2C1 > alterazione di canali del Ca^{2+} > difetto di coesione delle cellule sovrabasali dell'epidermide
 - Malattia di Darier (o discheratosi follicolare di Darier): le prime manifestazioni compaiono in età giovanile e si manifestano come paule grigiastre di pochi millimetri. Queste, poi, evolvono in placche a superficie secca e rugosa ("pelle sporca")
 - Sedi: collo, torace, dorso, cuoio capelluto, unghie, zone genitali
 - Complicanze battriche
 - Andamento cronico recidivante
- Lichen:
 - Lichen simplex chronicus (cheratosi): è una dermatite cronica caratterizzata dall'ipercheratosi. La vulva solitamente non ha cheratosi (è più una mucosa). La desquamazione associata all'infiammazione, accompagnata da infiltrato dermico papillare alto, è tipica di questa patologia
 - Lichen planus: è caratterizzato da diminuzione delle creste, con acantosi, ipercheratosi, infiltrato a banda e degenerazione liquefatta dello strato basale
 - Lichen sclerosus: il connettivo diventa duro-ialino, anche la giunzione epitelio-connettivale ne risente e si possono creare dei distacchi; c'è anche qualche infiltrato infiammatorio. Viene considerata nella vulva come una forma di pre-cancerosi.
- Cisti
 - Di Bartolino: sono dovute ad ostruzione del dotto per infiammazione e rivestite da metaplasia squamosa
 - Epidermoidi da inclusione
 - Mesonefriche
 - Mulleriane: coinvolgono soprattutto le piccole labbra

Lesioni neoplastiche

- Benigne
 - Idroadenoma papillifero: è composto da tessuto simile a quello mammario e costituito da un nodulo ben delimitato. È fatto di papille rivestite da cellule cubiche/cilindriche apocrine,

- con sottostanti cellule mioepiteliali. Coinvolge per l'80% dei casi le grandi labbra e per il 20% il perineo
- Adenoma del Bartolino
 - Fibroadenoma (a tipo mammario)
 - Condiloma e patologia da HPV: sono dovute soprattutto ai tipi 6 e, meno frequentemente, 11. Tendono alla coalescenza e sono multicentriche. Si distinguono:
 - Tipo classico: condiloma acuminato
 - Aspetto papillare con aumento delle arborizzazioni esofitiche
 - Rivestimento iper-paracheratosico, acantoso od acantolitico
 - Coilocitosi
 - Tipo fibroepiteliale
 - Tipo piatto: è una L-SIL
 - Tipo infantile (dovuto a trasmissione materna o ad abusi sessuali)
 - VIN e cancerogenesi
 - Condizione HPV⁻: più frequente in età avanzata e meno aggressiva, procede da lesioni quali lichen simplex e lichen sclerosus a H-VIN ed, infine, a carcinoma squamoso G1 e carcinoma verrucoso. Mutazioni genetiche sono l'aumento di p16, la diminuzione di pRb, l'amplificazione di 3q e varie delezioni
 - Condizione HPV⁺: l'HPV-16 causerebbe VIN e poi carcinomi squamosi G2-3. Si caratterizza per l'insorgenza in età più giovanile e per l'associazione al fumo. È talora multicentrico ed associato a mutazioni di PTEN, p53, pRb e delezioni varie
 - Maligne
 - Carcinoma squamoso
 - Forme
 - Tipica dell'età giovanile ed associata ad HPV 16 e 18. È più aggressiva (G2-3)
 - Tipica dell'età adulta ed associata ad altre lesioni (lichen planus, lichen simplex), meno aggressiva (G1) e negativa per HPV
 - Istotipi
 - Verrucoso (HPV⁻)
 - Basalioidi (HPV⁺)
 - Altri
 - Adenocarcinoma del Bartolino
 - Sarcomatoide (a cellule fusate)
 - Melanomi invasivi: la vulva è sede di lesioni pigmentate, di solito sottovalutate. Questo è sbagliato perché il melanoma quando si forma nella vulva ha una maggiore aggressività rispetto a quello cutaneo
 - Clitoride (30%)
 - Grandi labbra (27%)
 - Piccole labbra (20%)

Sez. III: Il sistema endocrino

Cap. 1: Tiroide

Par I: Caratteristiche generali

Introduzione

La patologia della tiroide è molto diffusa: la presenza di un nodulo tiroideo, riscontrabile clinicamente od ecograficamente, ne è la manifestazione più frequente (il nodulo tiroideo colpisce il 4-10% della popolazione generale).

Nell'85% dei casi il nodulo tiroideo è legato ad una patologia non neoplastica, come in caso di gozzo od iperplasia nodulare. In particolare, in caso di gozzo, sebbene questo sia solitamente multinodulare, nelle fasi iniziali vi è un nodulo, che prende il sopravvento sugli altri e risulta visibile obiettivamente: alla successiva ecografia si evidenzia poi la presenza di più noduli.

Nel 10% dei casi il nodulo tiroideo è legato alla presenza di un adenoma e nel 5% alla presenza di un carcinoma.

Istologia della tiroide

La tiroide è una ghiandola endocrina costituita da due lobi laterali globosi (che le conferiscono un aspetto a farfalla), connessi da un istmo centrale sottile, e localizzata al di sotto della cartilagine cricoide della laringe ed al davanti della trachea.

È rivestita, inoltre, da una capsula fibrosa, che manda all'interno setti connettivali, i quali dividono la ghiandola in lobuli e con i quali penetrano, all'interno dello stroma tiroideo, anche i vasi, sanguigni e linfatici, ed un fitto plesso nervoso.

Le unità funzionali della tiroide sono i follicoli tiroidei, cavità rotondeggianti rivestite da un singolo strato di cellule epiteliali (o tireociti) e ripiene di un materiale omogeneo, che si colora in rosa, detto "colloide": tale colloide è costituita soprattutto da tireoglobulina, glicoproteina iodata precursore di T3 e T4.

I follicoli tiroidei, a seconda delle esigenze, possono trovarsi in uno stato di inattività o di attività: nello stato inattivo i follicoli sono più dilatati, in quanto la colloide è sede di deposito di tireoglobulina, e rivestiti da un singolo strato di tireociti, piatti o cubici.

Nella fase attiva, invece, i tireociti divengono cellule alte-colonnari con più citoplasma e nuclei ingranditi: tali cellule, infatti, captano la tireoglobulina per micropinocitosi, la processano per proteolisi nei lisosomi e liberano T3 e T4, che diffondono poi nei capillari attraverso il polo basale delle cellule.

Ancora, i follicoli in fase attiva sono ridotti di volume e presentano un caratteristico aspetto "a pettine", con vacuoli a livello del bordo follicolare (ossia del versante apicale dei tireociti) a causa del riassorbimento della colloide.

Nella tiroide, inoltre, sono riscontrabili anche cellule neuroendocrine, le cellule parafollicolari o C, che producono l'ormone calcitonina. Tali cellule, che derivano dalla cresta neurale (dalla quale partono per conquistare la tiroide) sono riscontrabili nel connettivo lasso interfollicolare.

Infine, occorre ricordare come la tiroide, come il polmone, esprime il fattore di trascrizione TTF1.

Produzione ormonale

La tiroide è l'unica ghiandola endocrina, che accumula, nei suoi follicoli, riserve di ormoni inattivi (sotto forma di tireoglobulina): le altre ghiandole endocrine, infatti, accumulano piccole quantità di ormoni attivi a livello intracellulare.

Gli ormoni tiroidei sono T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina): T4 è prodotto in misura maggiore, ma perifericamente agisce prevalentemente a seguito di sua conversione in T3, che è quindi la forma più attiva. La secrezione ormonale è sotto il controllo di TSH ipofisario e TRH ipotalamico.

La calcitonina, prodotta dalle cellule C, regola, insieme al PTH prodotto dalle paratiroidi, la calcemia: la calcitonina riduce, infatti, la calcemia, stimolando la deposizione di Ca^{2+} a livello osseo da parte degli osteoblasti, riducendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e riducendo anche il riassorbimento renale di Ca^{2+} (aumentando quindi la calciuria).

Embriologia

L'abbozzo della tiroide deriva dalle tasche bronchiali a livello del pavimento della bocca: da qui, poi, si invagina verso il basso, raggiungendo la posizione definitiva.

Durante questa migrazione si forma un canale, che segue la tiroide: il dotto tireoglosso, il quale collega, infatti, la ghiandola alla radice della lingua. Normalmente esso va incontro ad atrofia e scompare: la persistenza del dotto, invece, può portare alla formazione di cisti, che possono infiammarsi e fistolizzare con fuoriuscita di materiale necrotico ed infiammatorio nei tessuti adiacenti.

In un 20-30% degli adulti è possibile osservare un lobo piramidale, che dall'istmo va verso l'alto: esso rappresenta una specializzazione del dotto tireoglosso ed, in caso di patologia da iperfunzionamento, può ingrandirsi, insieme al resto della ghiandola, e, per la sua posizione, provocare disfonia e raucedine, per compressione del nervo laringeo ricorrente, ed altri sintomi da compressione.

Par II: Alterazioni non neoplastiche della tiroide

Localizzazioni anomale della tiroide

Anche dette eterotopie, tali alterazioni rivestono un certo significato clinico, in quanto spesso confuse con metastasi tiroidee. Un altro problema clinico è che esse, ma anche un lobo piramidale voluminoso, in seguito a tiroidectomia, possono svilupparsi molto, creando problemi clinici e diagnostici.

Comunque, si ricordano:

- Eterotopie della tiroide su base embriologica, legate ad un problema di migrazione: la tiroide non migra correttamente e può rimanere in sede:
 - Sottolinguale (è la più frequente)
 - Linguale
 - Prelaringea
 - Substernale
- Eterotopie da sequestro: un gozzo molto grosso, una tiroidite od altri processi come il morbo di Basedow, provocano fenomeni di fibrosi e di necrosi, causando il distacco della massa principale di tiroide, che poi, col tempo, si allontana sempre di più.
- Eterotopie secondarie ad intervento chirurgico: in tal caso, infatti, può distaccarsi una parte di tiroide, che si impianta poi in altra sede
- Eterotopie in linfonodi laterocervicali: in presenza quindi di una massa linfonodale, può pensarsi ad una metastasi, ma in realtà si tratta di eterotopia
- Noduli iperplastici extratiroidei in corso di morbo di Basedow

Gozzo

Il gozzo è un aumento di volume della tiroide, dovuto, solitamente, ad un deficit della sintesi di ormoni: ciò comporta un aumento dei livelli di TSH, in un tentativo ipofisario di compenso. Il TSH stimola i tireociti con iperplasia ed ipertrofia della tiroide o di parte di essa.

Clinicamente il gozzo può causare problemi per effetto massa, come disfonia, disfagia, compressione dei vasi del collo e del torace (sindrome della vena cava superiore).

Possano aversi:

- Classificazione eziopatogenetica
 - Gozzo endemico: è presente quando più del 10% della popolazione di una determinata regione ne è affetto. È dovuto ad una carenza di iodio e, pertanto, è oggi poco frequente nel mondo sviluppato, più frequente in Paesi in via di sviluppo
 - Gozzo sporadico: non si conosce la causa
 - Gozzo disormonogenico: è dovuto ad alterazione di uno o più degli enzimi implicati nella produzione di tireoglobulina o degli ormoni tiroidei. Anche in questo caso, vi è un tentativo di compenso tramite iperstimolazione da parte di TSH, che, come detto, conduce all'iperplasia ed all'ipertrofia della ghiandola, ossia al gozzo
- Classificazione morfologica
 - Gozzo parenchimoso-diffuso: inizialmente, i follicoli sono rivestiti da tireociti colonnari e disposti fittamente con margini festonati ("a pettine"). In seguito, può verificarsi un'involuzione dell'epitelio tiroideo (per esempio, con l'introduzione di iodio con la dieta): le cellule divengono cubiche o piatte ed i follicoli si ingrandiscono per l'accumulo di colloide.
Il gozzo ha un aspetto carnoso diffuso, con espansione quasi simmetrica di tutto l'organo, senza aspetti cistici o nodulari
 - Gozzo colloideo-cistico: si manifesta più spesso durante la pubertà o durante la gravidanza (per rilascio di ormoni TSH-simili). Ha un aspetto prevalentemente cistico: si formano cisti, che appaiono traslucide, contengono colloide e sono molto voluminose, simulando talvolta un nodulo tiroideo. Istologicamente si vedono delle cisti, provocate spesso da un aumento del TSH, e delle gemme, causate dalla formazione di microfollicoli (che poi diventano macrofollicoli): tali microfollicoli sono anche detti cuscinetti o noduli di Sanderson
 - Gozzo multinodulare: è molto frequente, con maggior prevalenza nel sesso femminile
 - Aspetto macroscopico: la ghiandola è fortemente ingrossata, con questo aspetto polilobulato per lo sviluppo di numerosi noduli, che possono avere un aspetto variabile (cistici o solidi, ipo- od iper-funzionanti, ipo- od iper-captanti). In alcuni casi, il gozzo può accrescersi a tal punto da dislocarsi verso il basso e provocare segni da compressione delle strutture mediastiniche (gozzo intratoracico od immerso)
 - Aspetto microscopico: i follicoli hanno scarsa colloide per la vacuolizzazione da iperfunzione dei tireociti. Nelle lesioni di vecchia data, possono osservarsi fenomeni di fibrosi o di calcificazione. Possono riscontrarsi anche impronte cristalliformi, che derivano da granulomi colesterinici, i quali, dopo il trattamento dei campioni con xilitolo od altri solventi, scompaiono, lasciando così quest'impronta

- Clinica: nella maggior parte dei casi, vi è una condizione di eutiroidismo. In una minoranza di casi, tuttavia, può svilupparsi, nell'ambito del gozzo, un nodulo autonomo iperfunzionante con un conseguente quadro di tossicosi: si parla quindi di gozzo multinodulare tossico o sindrome di Plummer (vedi dopo).

Malattia di Basedow o di Flajani-Basedow

È una malattia che colpisce prevalentemente giovani donne e che si esprime con la triade: ipertiroidismo, oftalmopatia infiltrativa con conseguente esoftalmo, dermopatia infiltrativa localizzata (mixedema pretibiale). Altre manifestazioni cliniche possono essere diplopia ed acropatia (dita ippocratiche od a bacchetta di tamburo).

Questa è una malattia autoimmune, nella quali gli autoanticorpi anti-TSHR giocano un ruolo principale: difatti, la scarsa occupazione di questo recettore determina un aumento del rilascio di TSH nel tentativo di compenso, col conseguente gozzo diffuso.

Oltre alla presenza di anticorpi, un altro problema è la ricca vascolarizzazione del gozzo.

Inoltre, il gozzo presenta poi delle atipie strutturali: in qualche punto, infatti, i follicoli tendono a formare delle papille. Infatti, la proliferazione è così esuberante, che, all'interno dei follicoli, si formano delle papille, costituite da cellule tiroidee, aggettanti nel lume.

In aggiunta, si riconoscono atipie citologiche, focali e non diffuse, che determinano un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma papillifero (tale patologia evolve, infatti, nel 2-15% dei casi in questo tipo di carcinoma). Si osserva, quindi, un polimorfismo, dovuto alla presenza di cellule pleomorfe con irregolare distribuzione della cromatina.

Morbo di Plummer

È un gozzo tossico multinodulare, la cui caratteristica, rispetto al morbo di Basedow, è la presenza di più noduli: alcuni di essi sono simili a quelli del Basedow, risultando, infatti, caratterizzati, da ricca vascolarizzazione e presenza di papille; altri, tuttavia, sono di altra natura, come quelli colloideo-cistici. In sostanza, caratteristica di questa patologia è l'alternarsi di noduli simili a quelli del Basedow con noduli di altra natura.

Infine, anche in questo caso, si osserva il fenomeno della retrazione della colloide a contatto con i tireociti, caratteristico delle tiroiditi iperfunzionanti.

Par III: Altre alterazioni non neoplastiche della tiroide: le tiroiditi

Generalità

Le tiroiditi sono dei processi infiammatori della ghiandola tiroidea: possono essere acute, soprattutto infettive o secondarie a lesioni ascessuali adiacenti, che possono coinvolgere secondariamente la tiroide.

Le forme subacute e quelle croniche sono di maggior interesse e saranno analizzate in dettaglio.

Comunque, in generale, una tiroidite si presenta con dolore locale, febbre, brividi e funzionalità tiroidee variabile (vedi dopo). Possono essere autoimmunitarie e non autoimmunitarie.

In generale, tra le tiroiditi non autoimmunitarie, si distinguono:

- Tiroiditi acute
 - Non suppurative: si manifestano come flogosi interstiziale con fenomeni regressivi
 - In corso di difterite, tifo, influenza, parotite
 - Propagazione da focolai contigui

- Forma attinica
 - Suppurative: sono lesioni gravi, con complicanze anche mortali (mediastiniti, broncopolmoniti) e fibrosi tiroidea. Complicanze sono la propagazione di ascessi nel collo e lesioni delle paratiroidi
- Tiroiditi croniche specifiche:
 - TBC
 - Sarcoidosi
 - Sifilide
 - Actinomicosi

Tiroidite di Hashimoto

È la causa più comune di ipotiroidismo nelle aree geografiche con adeguato apporto dietetico di iodio; interessa prevalentemente soggetti di 40-60 anni e di sesso femminile.

Riconosce una patogenesi autoimmunitaria, con perdita dell'autotolleranza nei confronti degli antigeni self tiroidei (tireoglobulina e tireoperossidasi), con il riscontro di autoanticorpi circolanti, molto importanti per la diagnosi (soprattutto per il fatto che il quadro ecografico è spesso poco chiaro).

Inoltre, clinicamente, la patologia può esser caratterizzata inizialmente da un'iperfunzione (hashitossicosi), dovuta alla distruzione infiammatoria dei tireociti con rilascio massivo degli ormoni già prodotti e qui conservati, e poi da un'insufficienza funzionale con ipotiroidismo, dovuta alla diminuzione della produzione ormonale per la distruzione dei tireociti.

Questa è una patologia a rischio evolutivo, soprattutto verso linfomi NH a cellule B (specie maltomi: la tiroide, infatti, costituisce la sede più frequente di linfoma extralinfonodale), ma anche verso tumori epiteliali (soprattutto carcinoma papillare, varietà follicolare).

Inoltre, la presenza di questa patologia aumenta il rischio di insorgenza di altre patologie autoimmuni, di tipo sia endocrino (DMI, adenolite autoimmune, etc.) sia non endocrino (LES, sindrome di Sjorgen, miastenia gravis, etc.).

Presenta:

- Aspetto macroscopico: la ghiandola è diffusamente aumentata di volume, con consistenza dura e nodulare e capsula integra
- Aspetti microscopici: presenta due caratteristiche fondamentali. La prima riguarda la presenza di infiltrati infiammatori linfocitari e plasmacellulare, che si organizzano in follicoli linfatici secondari con centri germinativi. I follicoli tiroidei, inoltre, risultano atrofici e distrutti dall'infiammazione. Quelli residui presentano la seconda caratteristica principale, che consiste nel loro rivestimento da parte di cellule epiteliali con abbondante citoplasma acidofilo e granulare (per la presenza di molti mitocondri sferici) e nucleolo di color rosso ciliegia (cherry red): tali cellule, dette anche cellule di Hurtle od ossifile, rappresentano tireociti esauriti da un punto di vista energetico. Queste caratteristiche sono rilevabili tramite citologia aspirativa (FNAB)
- Aspetti immunoistochimici: si evidenziano gli autoanticorpi

Tiroidite subacuta di De Quervain o granulomatosa

Ha un'incidenza nettamente inferiore di quella di Hashimoto. Dal punto di vista eziopatogenetico si ipotizza un'origine virale: la maggior parte dei casi, infatti, presenta una pregressa infezione delle vie aeree superiori, che precede di poco la comparsa della tiroidite.

Probabilmente, vi sarebbero antigeni virali che cross-reagiscono con antigeni tiroidei, determinando l'attivazione dei linfociti T ed il danno tiroideo.

Presenta:

- Aspetti macroscopici: la ghiandola è aumentata di volume, con consistenza dura e capsula integra
- Aspetti microscopici: vi è un notevole infiltrato infiammatorio, che determina distruzione delle strutture follicolari, che vengono sostituite da granulomi con la tipica struttura con cellule epitelioidei e cellule giganti plurinucleate al centro ed un alone di linfociti e plasmacellule tutt'intorno. Le cellule giganti plurinucleate, si ricorda, possono essere di due tipi: il tipo da corpi estranei, in cui i nuclei si ammassano al centro e che è presente in questa patologia, ed il tipo Langhans, in cui i nuclei si ammassano in periferia, a forma di cavallo, e che è tipica della tubercolosi
- Aspetti clinici: questa è la causa più comune di dolore tiroideo ed è caratterizzata da una fase iniziale transitoria di ipertiroidismo, causata dalla distruzione infiammatoria dei follicoli (con diminuzione di TSH ed aumento di T3 e T4). A seguito della guarigione, la funzionalità rientra nella norma: in questa condizione, la captazione è ridotta, a differenza del Basedow e come in tutte le tiroiditi

Tiroidite linfocitaria cronica

È una tiroidite, detta anche indolore, autoimmune, caratterizzata dalla presenza di infiltrati linfocitari diffusi, che però non tendono a svilupparsi in follicoli secondari né a formare centri germinativi; inoltre, a differenza della tiroidite di Hashimoto, non sono presenti cellule ossifile.

Può presentarsi con gozzo e con segni di lieve ipertiroidismo.

Un quadro simile può presentarsi nel post-parto (tiroidite post-partum o silente): tale tiroidite interessa il 5% delle donne dopo il parto. Entrambe le forme, quella linfocitaria cronica e quella post-partum, riconoscono una patogenesi autoimmune con autoanticorpi antiperossidasi e possono esitare in ipotiroidismo conclamato.

Tiroidite lignea di Riedel

È una tiroidite infiammatoria ad evoluzione fibrosa, che può determinare aderenze, anche molto tenaci, con i tessuti circostanti, causando segni clinici (dispnea, disfagia, paralisi del ricorrente con disфонia e raucedine) e difficoltà chirurgiche.

È una fibrosi molto progressiva che conduce, con segni progressivi di ipotiroidismo, alla distruzione della ghiandola, sostituita da tessuto infiammatorio e fibrotico.

Tiroidite silente o post-partum

È un ipertiroidismo transitorio post-partum (entro 3 mesi dal parto), che può evolvere in ipotiroidismo transitorio, ma anche in ipotiroidismo cronico.

Par IV: Patologia neoplastica benigna della tiroide

Adenoma

L'adenoma è una tumefazione singola (nodulo) della tiroide, che deriva dalle cellule epiteliali (ed è quindi detto anche adenoma follicolare) ed è solitamente ben delimitato da una capsula (quindi, ha margini netti, a differenza dei tumori maligni).

In genere, sono non funzionanti, sebbene in alcuni casi possano esserlo, iperproducendo ormoni tiroidei fino ad un quadro di tireotossicosi (adenoma tossico o funzionante).

Presenta:

- Aspetti clinici: di solito non dolente, se grande, può dare segni da compressione delle strutture adiacenti. Comunque, la diagnosi definitiva, può essere solo istologica dopo asportazione chirurgica
- Aspetti macroscopici: è una tumefazione sferica, ben capsulata e circoscritta rispetto al normale parenchima tiroideo. Inoltre, la vascolarizzazione, valutabile tramite ecocolordoppler, è solo esterna e non anche interna: l'assenza, quindi, di angioinvasività è un buon segno prognostico. L'aspetto è variabile, da carnoso a fibroso a cistico (con aree ricche di colloide)
- Aspetti microscopici: l'adenoma può essere di diversi tipi:
 - Follicolare: i follicoli possono essere piccoli o grandi ed, in questo caso, l'adenoma è generalmente ipocaptante (freddo). Una lesione follicolare, in genere (quindi, anche maligna) si caratterizza per:
 - Scarsa presenza di colloide
 - Aspetto plurifocale dei nuclei
 - Aspetto sinciziale: i nuclei sono uno addosso all'altro
 - Trabecolare: le cellule, piuttosto che formare follicoli, si dispongono a formare delle trabecole: questa struttura ricorda molto la struttura embrionale della tiroide
 - Ossifilo: contiene cellule ossifile (vedi dietro).
 - Tossico: è quello caratterizzato da iperfunzione tiroidea, con conseguente riduzione della colloide: si osservano, quindi microfollicoli poveri di colloide

Par V: Patologia neoplastica maligna della tiroide

Introduzione

Solo il 2% dei tumori maligni è rappresentato da tumori tiroidei: pertanto, hanno una scarsa incidenza, peraltro maggiore nel sesso femminile.

Una classificazione distingue:

- Carcinoma papillifero (75%): può manifestarsi anche in età pediatrica
- Carcinoma follicolare (10%)
- Carcinoma midollare (5%): è il carcinoma delle cellule C
- Carcinoma anaplastico (5%)
- Carcinoma insulare o poco differenziato
- Linfomi (4%)
- Sarcomi (rari)
- Carcinoma squamoso (raro)
- Carcinoma mucoepidermoide (raro)
- Altri NET
- Carcinoma a cellule chiare
- Metastasi: soprattutto da polmone, mammella e rene

Carcinoma papillifero

Ha aspetti macroscopici ed ecografici molto variabili, ma caratteristiche citologiche comuni:

- Caratteristiche generali: questo carcinoma tende ad essere multifocale ed è il carcinoma che più risente dei problemi ambientali (come a seguito della distruzione delle città di Hiroshima e Nagasaki). Inoltre, ha un'elevata capacità metastatizzante, soprattutto ai linfonodi (40% dei casi),

anche se il tumore è piccolo (metastasi da cancro occulto: i primi segni clinici possono derivare dalla metastasi; in tal caso, sono importanti i markers, vedi dopo); le metastasi ematiche (ai polmoni sono le più frequenti) sono, invece, più rare (10% dei casi). Inoltre, può presentare recidive, anche a distanza di anni: tali recidive hanno, tuttavia, una bassa percentuale di mortalità

- Alterazioni molecolari più comuni
 - BRAF
 - RET: tipico del carcinoma papillare
 - RAS: tipico del carcinoma follicolare, può essere alterato nel carcinoma papillare variante follicolare
- Caratteristiche citologiche comuni
 - Presenza di pseudoinclusi citoplasmatici intranucleari acidofili (normalmente il nucleo è basofilo): tale sostanza acidofila è, in realtà, costituita da un'invaginazione del citoplasma nel nucleo. In tal caso, le cellule del carcinoma papillifero possono presentarsi con un nucleo con un vuoto al centro (come la caramella Polo)
 - Distribuzione atipica della cromatina nucleare: essa, infatti, forma una serie di scanalature, disposte lungo l'asse maggiore del nucleo.
 - Presenza di un nucleo otticamente vuoto (nucleo vitreo: "occhi dell'orfanelle Annie") con membrana ispessita (come "disegnata con inchiostro di china"): il nucleo è chiaro-madreperlaceo, con nucleolo non evidente e membrana nucleare ispessita. Questa caratteristica, ben evidente nei preparati in paraffina con qualsiasi fissante, ma meno evidente nelle sezioni congelate o nei citologici, è probabilmente un artefatto
 - Presenza di corpi psammomatosi (calcificazioni concentriche)
 - Mitosi "da scoppio": in sostituzione di un fuso mitotico normale, vi è un fuso sferico, come in procinto di esplodere
- Positività all'immunoistochimica: galectina3, CK19, CK7, CD44, TTF1, Tg. Questi markers, poco utili per la diagnosi differenziale con altre patologie tiroidee, sono invece utili nella valutazione delle metastasi linfonodali a distanza. Comunque, la galectina3 corrisponde ad una selectina, ossia ad una molecole di adesione funzionale all'interazione stroma-epitelio
- Aspetto macroscopico: si presenta come massa infiltrante solida, dura, biancastra, chiaramente invasiva. In un quarto dei casi vi è un infiltrato linfocitario stromale; in un quinto dei casi il tumore è multicentrico. Spesso, infine, è molto piccolo (quasi tutti i microcarcinomi incidentali della tiroide sono di tipo papillare)
- Forme
 - Classica (papillifera): si osservano, all'interno dei follicoli delle papille, che hanno un asse connettivale delimitato da cellule epiteliali e sono circondate da cellule neoplastiche
 - Cistica: assume macroscopicamente degli aspetti cistici. Tale aspetto è una "trappola diagnostica", in quanto può simulare una banale cisti, ma in realtà è un carcinoma. Solitamente è ben capsulato, con scarsi segni d'invasione: risulta quindi una forma borderline
 - Follicolare: ha un'architettura prevalentemente follicolare, ma conserva le tipiche alterazioni citologiche del papilloma
 - Oncocitaria: presenta le cellule ossifile
 - A cellule alte: presenta cellule colonnari con citoplasma acidofilo, che rivestono la struttura papillare

- Sclerosante diffusa: vi è una crescita papillare con aree di metaplasia squamosa, che accompagna una fibrosi talmente diffusa che rende negativo l'agoaspirato
- Terapia: si procede alla lobectomia (per evitare di sottoporre il soggetto ad una terapia sostitutiva life-long) in caso di soggetti a basso rischio, di età inferiore a 45 anni e senza metastasi; si procede, invece, alla tiroidectomia, in caso di soggetti ad elevato rischio, di età maggiore ai 45 anni e con metastasi.

Carcinoma follicolare

Bisogna subito sottolineare la difficoltà di una diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma follicolare: infatti, in questo caso, le atipie citologiche ed architettoniche sono scarsamente risolutive.

Occorre, invece, utilizzare due parametri, che in questo caso assumono valore assoluto:

- Invasione della capsula: se la capsula fibrosa non è invasa, si è di fronte ad un adenoma; se è invasa, si è in presenza di un carcinoma. L'invasione capsulare può essere:
 - Microinvasiva (sottotipo a bassa invasività): non supera i 5 mm
 - Macroinvasiva (sottotipo estesamente invasivo): supera i 5 mm. In questo caso, ovviamente, la prognosi è ben peggiore. Infine, bisogna prestare attenzione alla pseudoinvasione capsulare, tipica dell'adenoma: in questo caso, infatti, la compressione determina, alla periferia dell'adenoma, fenomeni di necrosi e di fibrosi, con formazione di una pseudocapsula; pertanto, alcuni gettoni di tessuto adenomatoso rimangono intrappolati in questo stroma fibroso pseudocapsulare, simulando un'infiltrazione
- Presenza di emboli neoplastici in circolo (od angioinvasività)

Si considerano poi diversi aspetti del carcinoma follicolare:

- Genetici: le mutazioni più frequenti sono
 - Mutazioni di Ras
 - Riarrangiamenti di PAX8/ PPAR γ
 - Mutazioni inattivanti di PTEN (sindrome di Cowden)
- Generali: l'età media d'insorgenza è 50 anni, con prevalenza nel sesso femminile. È meno frequente del carcinoma papillifero
- Macroscopici: è una massa ben definita, spesso capsulata e poco invasiva. Raramente, infatti, dà metastasi linfonodali; più frequentemente dà metastasi ematiche, specie ad ossa e polmone. Recidive sono frequenti nelle forme ad alta invasività
- Microscopici: si differenzia dalla variante follicolare del carcinoma papillifero per l'assenza delle caratteristiche citologiche tipiche di quest'ultimo. L'architettura follicolare varia da follicoli ben formati ad aree cribriformi a forme solido-trabecolari. Mitosi ed atipie, pur presenti, sono solitamente scarse. Esiste, infine, anche un carcinoma follicolare ossifilo
- Immunoistochimici e terapeutici: simili al carcinoma papillifero

Carcinoma midollare

È un tumore neuroendocrino: deriva, infatti, dalle cellule C, che producono calcitonina (che costituisce, in questi casi, un importante marcatore). Ha un'aggressività maggiore rispetto agli altri carcinomi tiroidei e solitamente risulta costituito da noduli grigio-giallastri, localizzati solitamente nella parte superiore dei lobuli tiroidei, dove le cellule C si trovano in numero maggiore.

Si riconoscono:

- **Forme**
 - Sporadica (80%): l'età media è di 45 anni. Si tratta solitamente di un nodulo solitario
 - Ereditaria (20%): l'età media è di 35 anni. Si tratta spesso di tumori multipli e bilaterali, che spesso risultano parte di sindromi MEN2a e 2b (in questi casi può essere indicata una tiroidectomia profilattica) e sono preceduti da un'iperplasia delle cellule C
- **Aspetti genetici:** soprattutto nelle forme ereditarie, è coinvolto il gene RET
- **Aspetti macroscopici:** la massa è grigio-giallastra, solida, infiltrante, non capsulata, ma relativamente ben circoscritta
- **Aspetti microscopici:** sono notevolmente pleomorfi
 - Architettura: insulare, fascicolata, trabecolata, papillare, pseudoghiandolare, pseudofollicolare
 - Citologia: le cellule sono solitamente tonde o poligonali, con nucleo di medio calibro e citoplasma chiaro anfofilico. Possono esser presenti cellule plasmacitoidi, fusate, squamose od oncocitoidi
 - Presenza di materiale amiloideo nello stroma
 - Possibili calcificazioni
- **Aspetti istochimici**
 - Markers NET
 - Specifici: calcitonina
 - Generali: sinaptofisine, cromogranine
 - Markers tiroidei: TTF1 (ma assenza di Tg)
- **Aspetti clinici:** spesso vi è un rapido accrescimento, con sintomi da effetto massa. Inoltre, possono esser presenti sintomi neuroendocrini, come la diarrea. La diffusione è sia linfatica che ematica

Carcinoma anaplastico

È il cancro più maligno della tiroide, raggiungendo i più bassi livelli di sopravvivenza a 5 anni (3-10%). La maggior parte di essi deriva da una dedifferenziazione, in cui un ruolo importante giocano mutazioni di p53, di altri tumori meglio differenziati, soprattutto del carcinoma papillare.

Clinicamente evidente abbastanza presto, in virtù della rapida proliferazione, si manifesta con segni da compressione. Molto frequenti e precoci sono le metastasi, sia linfonodali che ematiche.

Macroscopicamente evidente come massa con necrosi emorragica, si caratterizza, a livello microscopico, per le notevoli anomalie cito-architettoniche. Inoltre, possono riconoscersi 3 forme:

- Squamoide: le cellule, in un contesto architettonico solido, privo di papille e follicoli, mantengono un aspetto epiteliale
- Sarcomatoide a cellule giganti: queste cellule giganti somigliano agli osteoclasti, fatto che giustifica la denominazione "osteoclastic-like malign tumor"
- Sarcomatoide a cellule fusate: questi due tipi di sarcoma si caratterizzano per un pattern di crescita fascicolare, una ricca vascolarizzazione ed un pattern di crescita mesenchimale, che può evolvere verso una differenziazione ossea, cartilaginea o miostriale

Carcinoma insulare o scarsamente differenziato

È costituito da insule ed ha architettura solida. Inoltre, tende ad estendersi oltre i confini tiroidei, a dare metastasi linfoghiandolari ed ematiche; in sostanza, ha una notevole aggressività.

Si cura con tiroidectomia e con radioterapia per campi.

Altri tumori

- Tumori di collisione: hanno una doppia componente, ad esempio papillare-midollare o follicolare-midollare. In questi casi un ruolo importante giocano le cellule staminali, che si differenziano in vario modo
- Linfomi
- Tumori mesenchimali: fibromi, teratomi, sarcomi
- Tumori delle ghiandole salivari: possono derivare da un'eterotopia o da un disordine embrionale, con residui di queste ghiandole nella tiroide

Par VI: Altre considerazioni sui tumori maligni

Stadiazione

Fattore fondamentale è l'età, con cut-off a 45 anni:

- Carcinomi in soggetti di età minore di 45 anni: possono essere solo stadio I o II e sono a prognosi relativamente favorevole
 - I: è rappresentato da tumori di qualsiasi dimensione e/o con metastasi linfonodali, ma non ematiche a distanza
 - II: è rappresentato da tumori con metastasi ematiche a distanza, soprattutto ad ossa e polmoni. In questo caso, nonostante le metastasi a distanza, la sopravvivenza è buona
- Carcinomi in soggetti di età maggiore di 45 anni: si divide in stadi:
 - I: <2cm
 - II: 2-4 cm che non va oltre la tiroide
 - III: microinvasivo: >4 cm e/o esteso ad altri organi o linfonodi adiacenti
 - IV: macroinvasivo
 - A: invasione di tessuti adiacenti del collo (specie muscoli e nervi) e/ di linfonodi di collo e torace superiore
 - B: invasione dei tessuti del collo adiacenti a colonna vertebrale e torace superiore o invasione linfonodale
 - C: invasione a distanza di altri organi, ad esempio il polmone
- Carcinoma anaplastico: qualunque sia la presentazione clinica, è sempre di stadio IV:
 - A: se confinato alla tiroide
 - B: se extratiroideo

Quadro scintigrafico dei noduli

L'approccio scintigrafico prevalente è quello di considerare benigno un nodulo freddo: in realtà tale atteggiamento è erraneo.

Difatti, considerando che il nodulo è freddo nell'85% dei casi e caldo nel 5%, ma che la percentuale di tumori maligni in entrambi i casi è uguale (15%), il maggior numero di casi di tumore benigno nei noduli freddi è semplicemente ascrivibile ad una sua maggior prevalenza.

Il restante 10% dei casi è rappresentato da noduli tiepidi, ossia borderline, nei quali però l'incidenza di tumori maligni è più bassa.

Cenni sulla citologia aspirativa

- Tecniche utilizzate: ora sono tutte ecoguidate
 - Tecnica di striscio su vetrino: si aspira, con una siringa, dal nodulo, si striscia sul vetrino, si fissa il vetrino, si colora e si va poi a vedere
 - Citologia per strato sottile (thin prep): ha il vantaggio, rispetto alla precedente, di evitare di vedere molto sangue (si ricorda, inoltre, che la tiroide andrebbe aspirata poco perché è molto vascolarizzata)
 - Tecnica di citoinclusione: deriva dalla citologia per strato sottile
- Tecniche di prelievo (si ricorda che c'è il rischio di disseminazione per le tecniche con aghi larghi, ma non con quelle con aghi sottili)
 - FNA (fine needle aspiration): utilizza aghi sottili, con calibro inferiore a 0,5mm
 - FNC (fine needle capillary biopsy): utilizzando la capillarità, si prelevano poche cellule per volta senza aspirare
 - Tecnica mista capillarità + aspirazione
 - LNA (large needle aspiration): usa aghi con calibro maggiore ed è consigliata quando gli agoaspirati sono poco cellulati
 - CNB (core needle biopsy): prevede l'uso di aghi grandi per eseguire la biopsia
- Risultati
 - Il campione è inadeguato, insufficiente o contenente solo materiale ematico (17%). Secondo l'OMS, può considerarsi adeguato un vetrino citologico contenente almeno 6 gruppi di cellule, con almeno 10 tireociti (quindi 60 cellule in totale)
 - Si riscontra una "zona grigia"
 - Atipie sospette ma non conclusive (4-10%)
 - Lesioni indeterminate (8-33%)
 - Si riscontra una patologia benigna (60%)
 - Si riscontra una patologia maligna (4-14%)
- Categorie diagnostiche: THY
 - 1: non diagnostico
 - 2: lesione non neoplastica
 - 3: lesione follicolare
 - 4: sospetto di malignità
 - 5: certezza di malignità
- Parametri
 - Sensibilità per la tiroide: 80-90%
 - Specificità: 99%: di conseguenza, in caso di risultato positivo, il rischio di errore è basso. In caso di risultato negativo, il rischio di errore è più elevato e potrebbe richiedersi una ripetizione dell'esame

Cap. 2: Tumori del sistema neuroendocrino diffuso (NET)

Par. I: Caratteristiche generali

Introduzione

Il sistema neuroendocrino diffuso (prima anche chiamato APUD: questa definizione, tuttavia, è risultata sbagliata, in quanto non tutte le cellule possiedono questa capacità) è un sistema di cellule, accomunate da caratteristiche comuni e diffuse in tutto l'organismo.

Tali cellule neuroendocrine originano, insieme ai melanociti (che colonizzano la cute, ma che talvolta possono mancare una completa migrazione, permanendo nelle parti profonde e sviluppando melanomi di queste parti profonde) ed alle cellule dei sistemi simpatico e parasimpatico.

Dunque, queste cellule neuroendocrine nascono da questa porzione medio-bassa della cresta neurale e da lì partono per colonizzare quasi tutti gli organi.

Importante, come sempre, il ruolo delle cellule staminali, che possono differenziarsi in senso sia epiteliale che neuroendocrino. Inoltre, vi sono alcuni tumori, come quello prostatico, che possono transdifferenziare da un fenotipo epiteliale ad uno neuroendocrino.

Riguardo la funzione di queste cellule, è probabile che esse fungano, principalmente da pacemaker, regolando, tramite il rilascio di idonei mediatori chimici, la secrezione ghiandolare, come avviene ad esempio a livello mammario e gastrico. Hanno anche altre funzioni, come le cellule C tiroidee.

Aspetti epidemiologici e classificazione

Questi tumori non hanno un'incidenza notevole, ma lo studio autoptico indica che, in realtà, essi sono almeno 4 volte più frequenti: quindi, nella maggior parte dei casi non sono funzionanti.

Possono aversi:

- Tumori neuroendocrini puri: sono composti solo da cellule neuroendocrine
- Tumori amficrini: la stessa cellula possiede caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali: è quindi un ibrido
- Tumori misti o composti: sono composti da cellule sia neuroendocrine che epiteliali, mischiate tra loro o disposte in aree distinte di tumori neuroendocrini e di tumori epiteliali. Tali tumori composti prevalgono, ad esempio, nel colon retto (inoltre, il 15-30% dei tumori del colon-retto ha un'importante componente neuroendocrina)

Markers

- Marcatori generali
 - Cromogranine: sono proteine, dosabili anche nel plasma, dell'envelope, che avvolge il granulo neuroendocrino: quindi, la presenza di quest'antigene indica la contemporanea presenza della sostanza neuroendocrina
 - Enolase neuronale specifica (ENS): è un enzima caratteristico di queste cellule
 - Sinaptofisina: è un enzima riscontrabile solo in queste cellule
- Marcatori specifici
 - Delle cellule: calcitonina, gastrina, motilina, catecolamine, encefalina
 - Della linea differenziativa
 - Citocheratina: fenotipo neuroepiteliale
 - Neurofilamenti: fenotipo neuroectodermico

Par. II: NET

Benigni

- A differenziazione neuroepiteliale
 - Iperplasia
 - Adenoma
- A differenziazione neuroectodermica
 - Paraganglioma
 - Gangliocitoma

Maligni

- A differenziazione neuroepiteliale
 - Basso grado: carcinoidi
 - Medio grado: carcinoidi atipici
 - Alto grado: carcinomi poco differenziati, carcinomi a piccole cellule (microcitomi polmonari, ad esempio)
- A differenziazione neuroectodermica
 - Basso/medio grado: ganglioneuroblastoma (tumore che ha una componente neuroblastica insieme a quella neuroectodermica)
 - Alto grado
 - Neuroblastoma: è un tumore tipicamente infantile
 - Sarcoma di Ewing: tumore osseo, ma anche extraosseo

Parametri per il grading

- Dimensioni
 - Basso grado: <2 cm
 - Medio/alto grado: >2cm
- Atipie citologiche
 - B: scarse
 - M: discrete
 - A: notevoli
- Figure mitotiche: come per le atipie
- Ki67: marca tutte le cellule in attività proliferativa
 - B: <2%
 - M/A: >2%
- Necrosi, invasività locale, angioinvasività
 - B: molto scarse
 - M/A: presenti
- Altri fattori prognostici
 - Sede: ad esempio, la prognosi è negativa per la tiroide, migliore per l'intestino
 - Ormone prodotto
 - Parametri molecolari

Cap. 3: Le ghiandole paratiroidi

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

Le ghiandole paratiroidi sono derivate dallo sviluppo delle tasche faringee, che danno origine anche al timo. Le 4 ghiandole giacciono normalmente nelle immediate vicinanze dei poli superiore ed inferiore di ciascun lobo tiroideo, ma possono essere reperite ovunque lungo il percorso di discesa delle tasche faringee, inclusi le guaine carotidiche, il timo ed altre sedi del mediastino anteriore.

Nell'adulto una ghiandola paratiroide è un nodulo giallo-scuro, ovoidale, incapsulato, del peso di 35-40 mg. Alla colorazione con ematossil-eosina, le cellule principali sono rosa chiaro o rosa scuro, a seconda del loro contenuto in glicogeno, hanno forma poligonale e nuclei uniformi centrali e rotondi.

Le cellule ossifile e quelle ossifile transizionali, invece, sono osservate in tutte le paratiroidi normali, sia solitarie che in piccoli aggregati: sono leggermente più grandi delle cellule principali, ripiene di mitocondri e dotate di un citoplasma eosinofilo. Hanno granuli di glicogeno, ma non granuli secretivi.

Nella prima e seconda infanzia le ghiandole paratiroidi sono costituite quasi interamente da lamine solide di cellule principali: la quantità di tessuto adiposo aumenta fino ai 25, raggiungendo un livello, poi stabile, del 30%.

Fisiologia

L'attività delle ghiandole paratiroidi è modulata dal livello di calcio libero (ionizzato) nella corrente sanguigna, piuttosto che da ormoni ipofisari e talamici (come per le altre ghiandole endocrine). Normalmente, la riduzione dei livelli di calcio stimola la sintesi e la secrezione di PTH (che è un polipeptide). Il recettore del PTH è un recettore accoppiato ad una proteina G: il legame dell'ormone induce l'attivazione della cascata dell'AMPC. Questa via assume significato clinico quando alterazioni della proteina G provocano iper- od ipoattività delle paratiroidi (vedi dopo).

Le funzioni del PTH sono:

- Attivazione degli osteoclasti, con conseguente mobilitazione di calcio dall'osso
- Aumento del riassorbimento renale di calcio, risparmiando quindi il calcio libero
- Aumento dell'assorbimento intestinale di calcio
- Aumento della conversione della vitamina D nella sua forma attiva diidrossidata nei reni
- Aumento dell'escrezione urinaria di fosfato, abbassando quindi il livello sierico di fosfati

Ne consegue un aumento del calcio libero che, a sua volta, con meccanismi di feedback, inibisce l'ulteriore secrezione di PTH.

L'ipercalcemia, dunque, è una delle numerose modificazioni indotte da elevati livelli di PTH: essa è una complicanza frequente di numerose neoplasie, sia solide (polmone, mammella, cervice uterine, rene), sia ematologiche (mieloma multiplo).

Infatti, una neoplasia maligna è la prima causa di ipercalcemia clinicamente evidente, mentre l'iperparatiroidismo primitivo è la causa più frequente di ipercalcemia asintomatica.

I meccanismi con cui può verificarsi l'ipercalcemia in corso di neoplasia maligna sono:

- Metastasi osteolitiche: le cellule tumorali metastatiche liberano mediatori solubili che inducono osteolisi, come RANKL (ligando dell'attivatore recettoriale del fattore nucleare κ B)
- Rilascio di proteine PTH-correlate (PTHrP): sono la causa più frequente in tumori non metastatici. Queste proteine, sebbene immunologicamente distinte, attivano gli stessi recettori del PTH

Par. II: Iperparatiroidismo

Iperparatiroidismo primario

È una delle endocrinopatie più diffuse e rappresenta una causa importante di ipercalcemia, sebbene spesso subclinica. È più frequente negli adulti e nelle donne.

Si distinguono:

- Adenoma (75-80%)
- Iperplasia primitiva (diffusa o nodulare: 10-15%)
- Carcinoma paratiroideo (< 5%)

In più del 95% dei casi è sporadico, le forme genetiche sono associate :

- MEN-1 (neoplasie endocrine multiple)
- MEN-2
- Ipercalcemia ipocalciuria familiare: è una malattia AD caratterizzata da aumentata funzione paratiroidea per diminuita sensibilità al calcio extracellulare (mancanza di feedback), dovuta a mutazioni del gene del recettore paratiroideo di sensibilità al calcio

Un'importante mutazione associata alle forme sporadiche è, invece, quella della ciclina D1, un regolatore essenziale del ciclo cellulare. Mutazioni del gene MEN-1 si riscontrano anche in forme sporadiche.

Le modificazioni istopatologiche dell'iperparatiroidismo primario interessano sia le ghiandole paratiroidi, che gli organi colpiti da ipercalcemia:

- Adenomi paratiroidi: sono quasi sempre solitari e, come la ghiandola normale, possono essere situati vicino alla ghiandola tiroidea od in sede ectopica (ad esempio, nel mediastino). Il tipico adenoma è un nodulo ben circoscritto, molle, di colore rosso scuro, rivestito da una delicata capsula, di peso compreso tra 0,5 e 5 g.

Contrariamente all'iperplasia primitiva, le ghiandole al di fuori dell'adenoma sono abitualmente normali per dimensioni od un po' rimpicciolite per il feedback inibitorio determinato dall'elevato livello di calcio.

Istologicamente, questi adenomi sono spesso composti, in prevalenza, da cellule principali, poligonali, abbastanza uniformi, con nuclei piccoli e centrali. Nella maggior parte dei casi, sono presenti anche nidi di cellule più grandi ossifile; solo raramente, invece, sono le cellule ossifile a predominare (tipo ossifilo).

Ai margini dell'adenoma è spesso visibile un orlo di tessuto paratiroideo non neoplastico, compresso, in genere separato da una capsula fibrosa.

Infine, a differenza del normale parenchima paratiroideo, il tessuto adiposo è scarso.

- Iperplasia primitiva: può comparire in maniera sporadica o come componente di una sindrome MEN. Sebbene classicamente siano interessate tutte e 4 le ghiandole, vi è frequentemente un'asimmetria, con evidente risparmio di una o due ghiandole.

La somma dei pesi delle ghiandole raramente supera il grammo.

Microscopicamente, l'aspetto più tipico è l'iperplasia delle cellule principali, che può interessare la ghiandola in maniera diffusa o multinodulare. Più raramente la componente cellulare predominante è quella a cellule chiare (iperplasia a cellule chiare).

In molti casi si osservano isolotti di cellule ossifile e sottili tralci fibrosi possono avvolgere i noduli. Come negli adenomi, infine, il tessuto adiposo è poco rappresentato.

- Carcinoma paratiroideo: possono presentarsi come lesioni abbastanza ben circoscritte, difficilmente distinguibili dagli adenomi, o come carcinomi chiaramente invasivi. Questi tumori provocano l'ingrandimento di una sola ghiandola paratiroidea ed hanno l'aspetto di massa grigiasta, irregolare, talvolta di peso superiore ai 10 g. Le cellule sono uniformi e somigliano a quelle normali: sono, inoltre, disposte in noduli o trabecole, con una capsula fibrosa densa che avvolge la neoplasia. Una diagnosi di carcinoma basata su dettagli citologici è inaffidabile: gli unici criteri di malignità affidabili sono l'invasione dei tessuti circostanti e la presenza di metastasi. Recidive locali si manifestano in un terzo dei casi e così le metastasi a distanza
- Modificazioni in altri organi determinate dall'ipercalcemia
 - Alterazioni scheletriche:
 - erosione della matrice ossea per mobilitazione eccessiva dei Sali di calcio, soprattutto nelle metafisi delle ossa lunghe
 - osteite fibrosa cistica nei casi più gravi: la corticale è assottigliata ed il midollo contiene grandi quantità di tessuto fibroso insieme a focolai di emorragie e formazioni cistiche
 - tumori bruni: sono masse, scambiate per neoplasie, costituite da osteoclasti, cellule giganti reattive e detriti emorragici
 - Calcificazioni nel tratto urinario (nefrolitiasi) o nell'interstizio e nei tubuli renali (nefrocalcinosi)
 - Calcificazioni nei vasi sanguigni ed in altri organi (stomaco, polmoni, miocardio)

Il quadro sintomatico tipico dell'iperparatiroidismo con ipercalcemia risulta caratterizzato da:

- Malattia ossea: dolore osseo secondario a fratture delle ossa, indebolite dall'osteoporosi o dall'osteite fibrosa cistica
- Nefrolitiasi: possono associarsi IRC ed altre alterazioni come poliuria e polidipsia secondaria
- Disturbi gastrointestinali: costipazione, nausea, ulcera peptica, pancreatite, calcolosi biliare
- Alterazioni del SNC: depressione, letargia, convulsione
- Alterazioni del sistema neuromuscolare: affaticamento e debolezza
- Disturbi cardiaci: calcificazioni delle valvole mitralica ed aortica

Iperparatiroidismo secondario

È causato da qualsiasi condizione che determini una riduzione cronica dei livelli di calcio nel siero, con iperattività compensatoria delle ghiandole paratiroidi.

L'insufficienza renale è, di gran lunga, la causa più frequente di iperparatiroidismo secondario. Altre cause meno frequenti sono l'inadeguato apporto alimentare di calcio, la scialorrea ed un deficit di vitamina D. L'IRC si associa ad una diminuita escrezione di fosfato con conseguente iperfosfatemia: di conseguenza, il livello sierico elevato di fosfato determina un'ipocalcemia con conseguente iperparatiroidismo compensatorio. Inoltre, una diminuzione della funzionalità dell' α -idrossilasi renale determina una diminuzione della vitamina D funzionale, con riduzione dell'assorbimento di calcio. Inoltre, una brusca correzione dell'ipocalcemia può provocare la formazione di Sali di calcio e di fosfato.

Le ghiandole paratiroidi nell'iperparatiroidismo secondario sono iperplastiche (non necessariamente in maniera simmetrica). Microscopicamente, le ghiandole iperplastiche contengono un numero maggiore di

cellule principali o di cellule con citoplasma chiaro (cellule chiare) con distribuzione multinodulare o diffusa. Le cellule adipose sono di numero ridotto.

Possono essere presenti alterazioni ossee simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario e calcificazioni metastatiche in molti tessuti. Il quadro clinico, comunque, in caso di IRC, risulta dominato da quest'ultima e le manifestazioni iperparatiroidiche sono meno evidenti.

Par. III: Ipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo

Ipoparatiroidismo

Meno comune dell'iperparatiroidismo si caratterizza per:

- Cause
 - Chirurgiche: si verifica
 - per rimozione accidentale di tutte le ghiandole paratiroidi in corso di tiroidectomia
 - per rimozione di una quota eccessiva di tessuto paratiroideo in corso di iperplasia primitiva
 - Assenza congenita di tutte le ghiandole (spesso associata ad aplasia timica e malformazioni cardiache)
 - Ipoparatiroidismo familiare: è spesso parte della sindrome autoimmune poliendocrina di tipo 1, in cui si associano candidosi mucocutanea cronica (indice di deficit immunitario) ed insufficienza surrenale primitiva. Insorge già nell'infanzia
 - Ipoparatiroidismo idiopatico: è spesso parte di una patologia autoimmune, che si manifesta con atrofia delle paratiroidi e presenza di autoanticorpi diretti contro i recettori sensibili al calcio
- Manifestazioni cliniche: sono correlata all'ipocalcemia:
 - Tetania: è caratterizzata da irritabilità neuromuscolare indotta dalla riduzione del calcio plasmatico
 - Alterazioni dello stato mentale: instabilità emotiva, ansia, depressione, stati confusionali, allucinazioni, psicosi franca
 - Manifestazioni endocraniche: calcificazioni dei gangli della base con disturbi parkinsoniani, aumento della pressione endocranica con papilledema
 - Manifestazioni oculare: calcificazioni del cristallino con formazione di cataratta
 - Manifestazioni cardiovascolari: difetti di conduzione
 - Anomalie dentarie (per ipocalcemia durante il primo sviluppo)

Pseudoipoparatiroidismo

È dovuto alla resistenza dell'organo bersaglio al PTH (ossa e reni): infatti, i livelli di PTH sono normali o elevati. Si riconoscono:

- Tipo 1: è associata a resistenza multiormonale (a PTH, TSH, LH ed FSH) ed osteodistrofia ereditaria di Albright (alterazioni dello sviluppo muscolare e scheletrico)
- Tipo 2 (o pseudopseudoipoparatiroidismo): la sindrome è caratterizzata solo da osteodistrofia ereditaria di Albright

Cap. 4: Surrene

Par. I: Istopatologia della corticale

Istologia

Le ghiandole surrenali sono organi pari, composti da una parte corticale e da una midollare, che differiscono per sviluppo, struttura e funzione.

Nell'adulto un surrene normale pesa circa 4g: situazioni di stress acuto, per la deplezione di lipidi, possono ridurre il peso; situazioni di stress cronico, al contrario, possono provocare ipertrofia ed iperplasia della ghiandola, aumentandone il peso.

La corticale è formata da una zona glomerulare, una fascicolata ed una reticolare, che sintetizzano glucocorticoidi (cortisolo), mineralcorticoidi (aldosterone) e steroidi sessuali (androgeni, estrogeni).

Dunque, si hanno:

- **Zona glomerulare:** localizzata sotto la capsula, è costituita da cellule organizzate in aggregati ovoidali irregolari, separati da tralci di tessuto connettivo in continuità con la capsula. Le cellule presentano un nucleo rotondo con scarso citoplasma con scarse gocce lipidiche: queste cellule sintetizzano e secernono mineralcorticoidi, in maniera dipendente dal sistema renina-angiotensina ed indipendente dall'ACTH
- **Zona fascicolata:** è la porzione centrale della corticale, composta da cellule che vanno a formare sottili cordoni/lamine separate da fibre collagene. Tali cellule presentano un abbondante citoplasma chiaro ricco di gocce lipidiche e sintetizzano glucocorticoidi sotto il controllo dell'ACTH
- **Zona reticolare:** è lo strato più interno contatto con la midollare, costituito da cellule che formano un reticolo irregolare di cordoni cellulari separati da numerosi capillari sanguigni. Tali cellule sono piccole e con scarso citoplasma: si colorano intensamente per la scarsità di gocce lipidiche e si caratterizzano per la presenza di lipofusina. Producono ormoni sessuali

Ipercortisolismo o sindrome di Cushing

- **Eziologia**
 - **Esogena:** somministrazione di glucocorticoidi esogeni (sindrome di Cushing iatrogena)
 - **Endogena:**
 - **ACTH-dipendenti:**
 - **Adenomi ipofisari (malattia di Cushing propriamente detta):** in questo caso, i surreni presentano un'iperplasia nodulare corticale di vario grado, causata dagli elevati livelli di ACTH. L'iperplasia corticale, a sua volta, è responsabile dell'ipercortisolismo
 - **Secrezione ectopica di ACTH:** soprattutto carcinoma polmonare a piccole cellule, ma anche carcinoidi, carcinoma midollare della tiroide e tumori delle cellule insulari
 - **ACTH-indipendenti:**
 - **Iperplasia corticale primitiva**
 - **Neoplasie surrenaliche primitive (adenomi, carcinomi)**
- **Aspetti istopatologici**
 - **Ipofisi:** l'alterazione più comune, che risulta dagli elevati livelli di glucocorticoidi endogeni od esogeni, è definita degenerazione ialina di Crook. In questa situazione, il normale citoplasma granuloso e basofilo delle cellule ACTH-secernenti dell'adenoipofisi è sostituito

da un materiale omogeneo e più pallido: quest'alterazione è il risultato dell'accumulo nel citoplasma di filamenti intermedi di cheratina

- Surrene: presenta quadri diversi a seconda della patologia:
 - Atrofia corticale: si verifica nei casi di ipercortisolismo esogeno, come in caso di somministrazione eccessiva di glucocorticoidi. In questi casi, la secrezione di ACTH e la conseguente stimolazione della corticale surrenalica sono sensibilmente diminuite, con conseguente atrofia corticale, soprattutto nelle zone fascicolata e corticale
 - Iperplasia diffusa: è riscontrabile negli individui con sindrome di Cushing ACTH-dipendente (malattia di Cushing propriamente detta o secrezione ectopica di ACTH). Entrambe le ghiandole sono ingrandite, la corteccia è diffusamente ispessita e più o meno estesamente nodulare.
Al microscopio, la corteccia iperplastica mostra una zona reticolare espansa con scarsità di lipidi, comprendente cellule eosinofile compatte, circondata da una zona esterne di cellule vacuolate ricche di lipidi e simili a quelle della zona fascicolata. Tutti i noduli, quindi, risultano costituiti da cellule ricche di lipidi, fatto che spiega il colore giallo delle ghiandole diffusamente iperplastiche
 - Iperplasia micro- o macronodulare: in questi casi, i noduli sono costituiti da noduli misti, di cellule ricche di lipidi e di cellule con lipid scarsi. Quella micronodulare è costituita da micronoduli di pigmentazione scura per la presenza di lipofuscina
 - Neoplasie primitive cortico surrenaliche: adenoma o carcinoma (vedi dopo)

Neoplasie surrenaliche

- Adenoma: la maggior parte degli adenomi corticosurrenalici è clinicamente silente ed è di solito riscontrata come reperto occasionale durante un'autopsia o nel corso di indagini strumentali svolte per altre cause.
 - MA: si presenta come una lesione nodulare, ben circoscritta, che può misurare fino a 2,5 cm di diametro. Contrariamente agli adenomi funzionanti, che si associano ad atrofia della corticale adiacente, quella degli adenomi non funzionanti presenta uno spessore normale. Al taglio, si presenta giallo per la presenza di lipidi
 - MI: gli adenomi sono composti da cellule simili a quelle di una normale corteccia surrenalica. I nuclei tendono ad essere piccoli, sebbene sia riscontrabile un certo grado di polimorfismo. Il citoplasma delle cellule neoplastiche può essere da eosinofilo a vacuolato, a seconda del contenuto lipidico
- Carcinoma: è più spesso funzionante e solitamente associato a virilizzazione od altre manifestazioni di ipercortisolismo.
 - MA: solitamente sono di grosse dimensioni, invasivi, e lasciano scomparire il surrene normale. Al taglio, sono solitamente variegati e con aree mal definite che contengono zone necrotiche, emorragiche e cistiche. Presentano, inoltre, una forte tendenza ad invadere la vena surrenalica, la vena cava ed i vasi linfatici: pertanto, sono comuni tanto le metastasi per via linfatica ad i linfonodi regionali, quanto quelle per via ematica a polmoni ed altri visceri
 - MI: possono esser composti da cellule ben differenziate, simili a quelle osservate negli adenomi, o da cellule bizzarre e mostruosamente giganti. È importante, infine, sottolineare come i carcinomi metastatici siano più frequenti di quelli primitivi

Iperaldosteronismo

- Classificazione
 - Iperaldosteronismo primitivo: consiste in una iperproduzione autonoma di aldosterone, con conseguente soppressione del sistema renina-angiotensina (SRA) e ridotta attività reninica plasmatica. L'aumento della pressione sanguigna è la manifestazione più comune dell'iperaldosteronismo primitivo
 - Iperaldosteronismo idiopatico bilaterale: è la causa più comune, caratterizzata da iperplasia nodulare bilaterale dei surreni
 - Neoplasia corticosurrenalica aldosterone-secrenente
 - Iperaldosteronismo glucocorticoido-sensibile
 - Iperaldosteronismo secondario: la liberazione di aldosterone si verifica in risposta all'attivazione del SRA. La patologia è causata da elevati livelli plasmatici di renina ed è riscontrata nelle seguenti condizioni:
 - Riduzione della perfusione renale: nefrosclerosi arteriolare, stenosi dell'arteria renale
 - Ipovolemia arteriosa ed edemi: insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi, sindrome nefrosica
 - Gravidanza: a causa dell'aumento dei substrati plasmatici della renina stimolato dagli estrogeni
 - Reninoma-emangiopericitoma
- Aspetti istopatologici
 - Adenomi aldosterone secernenti: sono quasi sempre lesioni solitarie, piccole, ben circoscritte. Tendono ad insorgere tra i 30 ed i 50 anni e sono più frequenti nelle donne
 - Quadro radiologico: queste lesioni sono spesso nascoste all'interno della ghiandola e, pertanto, non visibili alla TC od alla RM
 - MA: si presentano di colore giallo acceso e sono composte da cellule corticali ricche in lipidi, che assomigliano più alle cellule della zona fascicolata che non a quelle della zona glomerulata. Poiché non sopprimono la secrezione di ACTH, l'adiacente zona corteccia e la ghiandola controlaterali non sono atrofiche
 - MI: le cellule tendono ad essere uniformi ed assomigliano alle cellule corticali mature. Un aspetto caratteristico è la presenza delle inclusioni citoplasmatiche eosinofile e laminate, i corpi spironolattinici, presenti dopo trattamento con spironolattone.
 - Iperplasia bilaterale idiopatica: è caratterizzata da iperplasia focale e diffusa delle cellule simili a quelle della zona glomerulare

Sindromi androgenitali

I disturbi della differenziazione sessuale, come la virilizzazione o la femminilizzazione, possono essere causati da patologie primitive gonadiche, ma anche da alcune patologie surrenaliche.

La sintesi degli androgeni viene regolata dall'ACTH: quindi, la loro eccessiva secrezione può avvenire sia nella forma pura sia come componente della malattia di Cushing.

Le cause surrenaliche dell'eccesso di androgeni comprendono neoplasie corticosurrenaliche ed un gruppo di patologie denominato iperplasia surrenalica congenita e dovuto a difetti enzimatici congeniti (ad esempio, del 21-idrossilasi).

In tutti i casi di iperplasia surrenalica congenita, i surreni sono bilateralmente iperplastici, a causa dell'aumento della secrezione di ACTH.

La corteccia surrenalica è ispessita e nodulare ed, in sezione, appare marrone a causa della deplezione totale di tutti i lipidi. È presente anche un'iperplasia delle cellule ACTH-secerenti ipofisarie

Insufficienza surrenalica

- Primitiva cronica (o morbo di Addison): è una rara patologia causata dalla progressiva distruzione della corteccia surrenalica
 - Principali eziologie
 - Adrenalite autoimmune (solitamente nel contesto di sindromi poliendocrine)
 - Tubercolosi ed infezioni micotiche
 - AIDS
 - Neoplasie metastatiche
 - Quadro istopatologico
 - Adrenalite autoimmune: è caratterizzata da ghiandole raggrinzite in modo irregolare. La corteccia contiene solo cellule corticali residue sparse in una trama collassata di tessuto connettivo. Una infiltrazione linfoide variabile è presente nella corteccia e può estendersi fino alla sottostante midollare, sebbene quest'ultima rimanga intatta
 - Infezioni tubercolari e micotiche: l'architettura della ghiandola surrenale è sconvolta da una reazione granulomatosa identica a quella presente in altre sedi d'infezione
 - Carcinoma metastatico: i surreni sono ingranditi e la loro normale struttura risulta nascosta dalla neoplasia infiltrante
- Secondaria: qualsiasi patologia ipotalamica od ipofisaria (metastasi, infarti, infezioni, irradiazione) che riduca la secrezione di ACTH può causare un'ipofunzione surrenalica. In questi casi, i surreni risultano di dimensione moderatamente o marcatamente ridotte. Le piccole ghiandole appiattite mantengono di solito il loro colore giallo a causa di una minima quantità residua di lipidi. La corteccia può essere ridotta ad una striscia sottile costituita, in gran parte, dalla zona glomerulare

Par. II: Istopatologia della midollare

Istologia

La midollare del surrene è diversa dalla corticale dal punto di vista sia embriologico, sia funzionale, sia strutturale. È composta da cellule specializzate della cresta neurale (neuroendocrine), chiamate cellule cromaffini, e da cellule di sostegno (sustentacolari).

Le cellule cromaffini sono rotonde od ovalari, presentano numerosi granuli citoplasmatici di deposito delle catecolamine, provvisti di membrana, e sono circondate da uno scarso stroma riccamente vascolarizzato composto di cellule fusate e sustentacolari.

Le cellule cromaffini, così chiamate per la colorazione bruno-nerastra assunta dopo esposizione al bicromato di potassio, sintetizzano e secernono catecolamine (CA) in risposta a segnali trasmessi da fibre pregangliari del SN simpatico.

La midollare del surrene, infatti, è la maggior fonte di CA dell'organismo. Inoltre, poiché queste cellule sono parte del sistema neuroendocrino, secernono anche altre amine e peptidi bioattivi, come istamina, serotonina, renina, cromogranina A ed ormoni neuropeptidici.

Il sistema paragangliare

Cellule neuroendocrine simili alle cellule cromaffine sono ampiamente distribuite in un sistema extrasurrenalico composto di gruppi cellulari e noduli che, insieme con la midollare del surrene, fanno parte del sistema paragangliare.

Questi paragangli extrasurrenalici, strettamente connessi con il SNA, si distinguono, in base alla distribuzione anatomica, in:

- Branchiometrico
- Aortosimpatico: comprende gli organi dello Zuckerkandl. Questo, come il precedente, è localizzato vicino alle arterie maggiori ed ai nervi cranici di testa e collo. Entrambi comprendono i gliomi carotidei
- Intravagale

Feocromocitoma

È un tumore raro, costituito da cellule cromaffini, che sintetizzano e rilasciano CA ed, in alcuni casi, ormoni peptidici. Questi tumori sono spesso causa di forme di ipertensione arteriosa trattabili chirurgicamente.

- Forme
 - Sporadica
 - Età media: 45 anni
 - Senza associazione familiare né con sindromi complesse
 - Ereditaria
 - Età media precoce
 - Associazione con
 - Neurofibromatosi-1
 - Malattia di von Recklinghausen
 - Malattia di von Hippel-Lindau
 - MEN-2a e 2b
 - Displasia muscolare dell'arteria renale
- La "regola del 10":
 - Il 10% risulta associato ad una sindrome familiare (vedi sopra)
 - Il 10% è extrasurrenalico, comparando nei paragangli extrasurrenalici (paragangliomi)
 - Il 10% dei feocromocitomi non familiari è bilaterale (nei casi familiari, il 70% è bilaterale)
 - Il 10% è maligno (bisogna, tuttavia, stare attenti perché l'ipertensione arteriosa può anch'essa essere una condizione maligna)
 - Il 10% insorge durante l'infanzia (solitamente sono forme familiari)
- Eziopatogenesi: coinvolgimento di RET, VHL, NF1
- MA
 - Dimensioni estremamente variabili: vanno da un piccolo tumore circoscritto al surrene a grandi masse emorragiche anche di qualche kg. Le lesioni più grandi, inoltre, tendono ad essere emorragiche, necrotiche o cistiche e, tipicamente, fanno scomparire il parenchima della ghiandola.

- Incapsulato e senza segni di infiltrazione: all'interno del tumore è presente una rete trabecolare fibrosa riccamente vascolarizzata, che produce, in molti tumori, una struttura lobulare
- Superficie di taglio giallo-bruna: l'incubazione con tessuto fresco con una soluzione di bicromato di potassio causa un viraggi del colore verso un marrone scura, dovuto all'ossidazione delle CA conservate all'interno delle cellule (da qui il termine "cromaffini")
- MI: ha un'architettura tipicamente resting (Zellballen) con gruppi di cellule racchiuse in un delicato stroma fibrovascolare. Le cellule cromaffini sono molto variabili di forma e dimensioni, ma tendono ad avere un citoplasma finemente granulare e nucleo con pseudoinvasazioni citoplasmatiche e cromatina "a sale e pepe". Possono esserci atipie nucleari, ma non hanno significato di invasività. Si rinvengono amiloide nello stroma
- I: cromogranina, sinaptofisina, NSE, CA
- Comportamento: è maligno nel 10% dei casi e dà metastasi soprattutto allo scheletro (la comparsa di metastasi è l'unico parametro che consente di distinguere casi benigni da casi maligni)

Cap. 5: Ipofisi

Par. I: Istologia generale

Anatomia funzionale

L'ipofisi è un organo della forma grossolanamente di un fagiolo, con un diametro maggiore di circa 1 cm e del peso di 0,5 g, che aumenta di dimensioni durante la gravidanza.

L'ipofisi è situata alla base del cranio, annidata all'interno della sella turcica, nelle immediate vicinanze del chiasma ottico e dei seni cavernosi; è altresì legata all'ipotalamo attraverso il peduncolo ipofisario, che fuoriesce dalla sella turcica attraverso un foro della dura madre che avvolge l'encefalo

Nonostante le piccole dimensioni, essa svolge un ruolo fondamentale: insieme all'ipotalamo, infatti, svolge un compito importante nella regolazione della maggior parte delle altre ghiandole endocrine.

L'ipofisi è composta da due parti morfologicamente e funzionalmente distinte: un lobo anteriore (adenoipofisi) ed un lobo posteriore (neuroipofisi).

Ipofisi anteriore

L'ipofisi anteriore costituisce circa l'80% della ghiandola: deriva embriologicamente dalla tasca di Rathke, un'estroflessione della cavità orale, dalla quale viene separata dalla progressiva crescita dell'osso sfenoidale, che crea una depressione a sella (sella turcica).

L'ipofisi anteriore è dotata di un sistema vascolare di tipo portale, che costituisce il mezzo di trasporto degli ormoni ipotalamici all'ipofisi: i neuroni ipotalamici, infatti, possiedono terminazioni nell'eminenza mediana, dove gli ormoni vengono rilasciati nel sistema portale ipofisario. Da qui, attraversando il peduncolo ipofisario, raggiungono l'ipofisi anteriore.

La produzione della maggior parte degli ormoni ipofisari è soggetta ad un controllo positivo da parte dei fattori di rilascio ipotalamici. La principale eccezione è rappresentata dalla prolattina, il cui controllo ipotalamico è inibitorio tramite l'azione della dopamina.

Il GH, invece, riceve segnali sia stimolatori che inibitori.

L'esame istologico dell'adenoipofisi normale evidenzia numerosi aggregati di cellule a citoplasma eosinofilo (acidofilo), basofilo o scarsamente colorato (cromofobo: queste cellule sarebbero cellule indifferenziate).

L'utilizzo di anticorpi specifici diretti contro gli ormoni ipofisari ha permesso di identificare cinque tipi cellulari:

- Somatotropi: secernono GH. Sono cellule acidofili, che costituiscono la metà di tutte le cellule secernenti dell'adenoipofisi
- Lattotropi (o mammotropi): secernono PL e sono acidofile
- Corticotropi: sono cellule basofile che producono ACTH e POMC, da cui provengono MSH ed endorfine
- Tireotropi: sono cellule debolmente basofile che producono TSH
- Gonadotropi: sono cellule basofile che producono FSH e LH

Ipofisi posteriore (o neuroipofisi)

È costituita da cellule gliali modificate (pituiciti) e da processi assionali che si estendono dai corpi delle cellule nervose, presenti nei nuclei sovraottico e paraventricolare dell'ipotalamo, fino al lobo posteriore attraverso il peduncolo ipofisario. Questi neuroni producono due ormoni peptidici, l'ADH (vasopressina) e l'ossitocina: questi ormoni vengono immagazzinati nelle terminazioni assionali presenti nell'ipofisi posteriore, per poi essere rilasciati in circolo in risposta a stimoli specifici.

L'ossitocina stimola la contrazione delle cellule muscolari lisce dell'utero durante la gravidanza e delle cellule mioepiteliali della ghiandola mammaria.

L'ADH, invece, è un ormone peptidico sintetizzato in risposta a stimoli diversi, quali l'aumento dell'osmolarità plasmatica, la distensione dell'atrio sinistro, lo sforzo fisico ed alcuni stati emozionali.

L'ipofisi posteriore deriva embriologicamente da un'estroflexione del pavimento del terzo ventricolo, che si accresce verso il basso lungo il lobo anteriore.

Inoltre, a differenza dell'adenipofisi, è rifornita da un'arteria e drena in una vena, in cui vengono riversati i due ormoni. Pertanto, l'ipofisi risulta provvista di una doppia circolazione, composta da arterie e vene e da un sistema portale, che collega l'ipotalamo al lobo anteriore.

Par. II: Istopatologia dell'ipofisi

Manifestazioni cliniche

- Iperpituitarismo: deriva da un'eccessiva secrezione ormonale, causata da:
 - Adenomi, iperplasie e carcinomi dell'adenipofisi
 - Secrezione di ormoni da parte di neoplasie non ipofisarie
 - Alcuni disordini ipotalamici
- Ipopituitarismo: è dovuto ad una diminuita secrezione ipofisaria, causata da:
 - Processi distruttivi: danni ischemici, interventi chirurgici, terapia radiante
 - Processi infiammatori
 - Distruzione di parenchima funzionante da parte di adenomi non funzionanti
- Effetto massa localizzato
 - Alterazioni radiografiche della sella turcica: espansione sellare, erosione ossea, distruzione del diaframma sellare
 - Interessamento delle fibre del chiasma ottico: alterazioni del campo visivo (emianopsia bitemporale)
 - Iperensione endocranica: cefalea, vomito, nausea
- Apoplessia ipofisaria: indica un'emorragia in un'arteria dell'adenoma ipofisario
- Malattie dell'ipofisi posteriore: alterazione dei livelli di ADH

Adenomi ipofisari ed iperpituitarismo

La causa più frequente di iperpituitarismo è rappresentata da un adenoma ipofisario nel lobo anteriore. Altre cause meno frequenti comprendono iperplasia e carcinomi dell'ipofisi anteriore, la secrezione di ormoni da parte di neoplasie extraipofisarie ed alcune malattie dell'ipotalamo.

Gli adenomi ipofisari possono essere funzionanti, ossia associati ad aumentati livelli ormonali e conseguenti manifestazioni cliniche, o silenti, in cui non vi sono segni clinici riferibili ad iperproduzione ormonale.

Comunque, gli adenomi, sia funzionanti che silenti, sono generalmente costituiti da un singolo tipo cellulare e producono un singolo ormone predominante.

Gli adenomi ipofisari vengono classificati sulla base dell'ormone prodotto dalle cellule neoplastiche, evidenziabile attraverso colorazioni immunoistochimiche eseguite su sezione di tessuto.

Alcuni adenomi ipofisari possono secernere due ormoni (GH e PL sono l'associazione più frequente), raramente sono a secrezione multipla. Infine, possono essere non secernenti.

Tuttavia, sia adenomi silenti che quelli non secernenti, possono causare ipopituitarismo in seguito ad invasione e distruzione del parenchima normale dell'ipofisi anteriore.

Ancora, gli adenomi ipofisari vengono denominati microadenomi in caso di diametro <1 cm, macroadenomi in caso di diametro >1 cm.

Inoltre, gli adenomi ipofisari possono presentarsi in corso di sindromi endocrine multiple (MEN1).

Istopatologia degli adenomi ipofisari

Il comune adenoma ipofisario è costituito da una tumefazione molle, ben circoscritta, che può essere confinata nei limiti della sella turcica.

Le lesioni di maggiori dimensioni si estendono attraverso il diaframma nella regione sovrasellare, dove possono comprimere il chiasma ottico e le strutture adiacenti.

La loro ulteriore espansione può erodere la sella turcica ed i processi clinoidi anteriori.

Inoltre, essi possono estendersi localmente nei seni cavernosi e sfenoidali.

In circa un terzo dei casi, gli adenomi non possiedono una capsula apprezzabile ed infiltrano l'osso adiacente, la dura madre e (raramente) l'encefalo, senza tuttavia mostrare una tendenza a dare metastasi a distanza (adenomi invasivi).

Focolai emorragici e necrotici sono di frequente riscontro negli adenomi di maggiori dimensioni.

Microscopicamente, gli adenomi ipofisari sono composti da una popolazione relativamente uniforme di cellule poligonali raggruppate in nidi o cordoni. Il tessuto connettivo di sostegno (reticolina) appare lasso, rendendo ragione della consistenza molle o gelatinosa di molte di queste lesioni.

I nuclei delle cellule neoplastiche possono essere uni- o poliformi; l'attività mitotica è generalmente modesta. Il citoplasma può essere acidofilo, basofilo o cromofobo a seconda delle cellule di provenienza.

Il monomorfismo cellulare e l'assenza di una significativa trama reticolinica distinguono gli adenomi ipofisari dal restante parenchima non-neoplastico dell'ipofisi anteriore.

Non è tuttavia possibile, in assoluto, determinare la capacità ormonesintetica di un adenoma in base alle sue caratteristiche istologiche.

Principali istotipi

- Prolattinomi (adenomi lattotropi): sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario iperfunzionante.
 - MA: variano da piccoli microadenomi a grandi tumori espansivi, con significativo effetto massa
 - MI
 - Prolattinomi a granuli sparsi: sono composti da cellule debolmente acidofile o cromofobe
 - Prolattinomi a granuli densi: sono fortemente acidofili e più rari
 - Altre caratteristiche
 - Formazione di calcificazioni di tipo distrofico (da piccoli corpi psammomatosi a calcoli ipofisari)
 - Secrezione di PL "efficiente" (anche piccoli adenomi possono secernere quantità clinicamente significative di PL) e "proporzionali" (concentrazioni di PL sierica proporzionale alla massa dell'adenoma)
 - Clinica da aumento di PL
 - Donne: galattorrea, perdita della libido, infertilità, amenorrea
 - Uomini e donne in età post-menopausale: alterazioni più modeste consentono al tumore di raggiungere dimensioni considerevoli
 - Diagnosi differenziale

- Iperplasia delle cellule lattotrope: si verifica, ad esempio, per interruzione della normale inibizione DA, tramite il peduncolo ipofisario, della secrezione di PL (danno ipotalamico, danno al peduncolo, farmaci che bloccano il sistema DA, come gli antipsicotici). Questo può avvenire, per effetto massa, anche in caso di adenomi ipofisari non PL-secernenti: dunque, un lieve aumento della PL sierica in un paziente con un adenoma ipofisario non è necessariamente indice di un tumore PL-secernente.
 - Altre cause di iperprolattinemia: estrogeni, insufficienza renale, ipotiroidismo
 - Terapia
 - Bromocriptina
 - Chirurgia
 - Adenomi GH-secernenti (a cellule somatotrope): sono il secondo tipo più comune di adenoma funzionante dell'ipofisi.
 - MA: possono raggiungere notevoli dimensioni, in quanto, in età adulta, le manifestazioni cliniche legate all'eccesso di GH sono molto tardive.
 - MI
 - A granuli densi: sono costituiti da cellule uniformi ed acidofile, con distribuzione perinucleare della CK e forte reattività immunoistochimica al GH
 - A granuli sparsi: sono costituiti da cellule cromofobe, con polimorfismo nucleare e reattività al GH debole e focale
 - Biormonali: mammosomatotropi
 - Clinica: la persistente ipersecrezione di GH stimola la produzione, da parte del fegato, di IGF-I, responsabile di molte delle manifestazioni cliniche:
 - Nel bambino: gigantismo: aumento generalizzato delle dimensioni corporee, con arti di lunghezza sproporzionata
 - Dopo la chiusura delle epifisi: acromegalia: eccessiva crescita a carico di cute, tessuti molli, visceri (tiroide, cuore, fegato e surrenali), delle ossa di faccia (prognatismo: protrusione della mandibola; dita grandi "a salsiccia", mani e piedi)
 - Altro: disfunzione gonadica, diabete mellito, astenia generalizzata, ipertensione, artrite, insufficienza cardiaca congestizia, aumento del rischio di neoplasie del tratto gastrointestinale
 - Diagnosi
 - Livelli sierici di GH ed IGF-I elevati
 - Mancata inibizione della produzione di GH in risposta a carico orale di glucosio
 - Terapia
 - Chirurgia
 - Radioterapia
 - Adenomi a cellule corticotrope:
 - MA: si presentano di piccole dimensioni
 - MI: entrambe le varianti sono PAS⁺ per la presenza di carboidrati nella POMC
 - A granuli densi (basofili)
 - A granuli sparsi (cromofobi, meno frequenti)
 - Clinica:
 - Sindrome di Cushing

- Sindrome di Nelson: è dovuta alla formazione di grossi adenomi destruenti a seguito della rimozione chirurgica dei surreini
- Adenomi a cellule gonadotrope: sono di difficile identificazione, date le scarse manifestazioni cliniche
- Adenomi a cellule tiroidee

Par. III: Neoplasie ipotalamiche sovrassellari

Caratteristiche generali

Le neoplasie insorgenti in questa sede possono indurre ipo- od iperfunzione dell'ipofisi anteriore, diabete insipido od una combinazione di queste manifestazioni.

Le neoplasie di più frequente riscontro sono i gliomi (talvolta insorgenti nel chiasma) ed i craniofaringiomi (che deriverebbero da residui della tasca di Rathke).

Sono a crescita lenta e solitamente sovrassellari, con possibile estensione extrasellare.

È possibile osservare una distribuzione bimodale di questi tumori, con un primo picco durante l'infanzia (5-15 anni) ed un secondo picco dalla sesta decade in poi.

Nei bambini la malattia giunge di solito all'osservazione clinica a causa di deficit endocrini, come un ritardo della crescita, mentre negli adulti sono più frequenti i disturbi visivi. Sono, infine, di comune riscontro deficit neuroipofisari, quali il diabete insipido.

Istopatologia

I craniofaringiomi misurano mediamente 3-4 cm di diametro, possono essere capsulati e solidi, anche se più comunemente si presentano cistici ed a volte multiloculati.

A causa della loro localizzazione, spesso comprimono il chiasma ottico od i nervi cranici e, non di rado, protrudono nel pavimento del terzo ventricolo ed alla base dell'encefalo. Infatti, pur se solitamente biologicamente benigno, risulta prognosticamente maligno per la sede a difficile accesso.

Si distinguono:

- Craniofaringioma adamantinomatoso: il termine deriva dal fatto che è simile ai tumori ossei (adamantinoma) e dentaria (ameloblastoma), derivati da cellule che producono calcio: a differenza della successiva, infatti, questa forma contiene spesso calcificazioni. È composto, inoltre, da nidi e cordoni di epitelio stratificato squamoso, immersi in un reticolo di aspetto spugnoso. Perifericamente, i nidi di cellule squamose sfumano gradualmente in uno strato di cellule colonnari, formando una sorta di palizzata appoggiata alla membrana basale. Una caratteristica di questa forma è la presenza di cheratina lamellare (cheratina umida). Ancora, altre caratteristiche comprendono la presenza di cisti (che contengono un liquido ricco di colesterolo, simile all'olio di macchina), focolai fibrotici e reazione infiammatoria cronica. Questi tumori, infine, producono digitazioni epiteliali che si fanno strada nel circostante parenchima encefalico, dove evocano una vivace reazione gliale
- Craniofaringioma papillare: è costituito sia da lamine solide che da papille rivestite da un epitelio squamoso ben differenziato.

Sez. IV: Cute

Cap. 1: Introduzione allo studio della cute

Par I: Istologia della cute

Introduzione e strati della cute

La cute è un organo diffuso, che presenta la maggior estensione ed il maggior peso tra tutti. Può essere alquanto variabile per spessore, cheratinizzazione e presenza di annessi cutanei. È costituita da 3 strati:

- **Epidermide:** è costituita da epitelio pavimentoso pluristratificato corneificato, dotato di proprietà autorigeneranti e che produce una proteina, la cheratina, posta a diretto contatto con l'ambiente esterno. Le cellule che la compongono, ossia i cheratinociti, si dispongono in più strati:
 - **Strato basale:** è a diretto contatto con la membrana basale ed è costituito da cellule cubiche o colonnari in attiva proliferazione (mitosi), che rigenerano, dunque, gli altri strati
 - **Strato spinoso:** è composto da alcuni strati di cheratinociti di forma poliedrica, con grandi nuclei chiari e nucleoli ben evidenti, che indicano un'intensa attività di sintesi proteica. Infatti, queste cellule sintetizzano le citocheratine, che si aggregano a formare le tonofibrille
 - **Strato granuloso:** è costituito da alcuni strati di cheratinociti, i quali, salendo verso la superficie, si appiattiscono. Questi cheratinociti, comunque, contengono nel citoplasma dei granuli basofili contenenti cheratoialina: la cheratoialina, aggregandosi con le tonofibrille, forma la cheratina, che costituisce poi il rivestimento esterno
 - **Strato corneo:** le cellule perdono il nucleo e parte del citoplasma
- **Derma:** è composto da un tessuto connettivo denso, ricco di fibre collagene ed elastiche, con fibroblasti inattive, vasi e nervi. Si distinguono:
 - **Derma papillare o superficiale:** è un derma lasso, con fibre collagene ed elastiche molto sottili ed intrecciate tra loro
 - **Derma reticolare o profondo:** è costituito da fibre di maggior spessore

Annessi cutanei

- **Follicoli piliferi:** formano peli e capelli. Sono costituiti da due porzioni: una libera, che forma il fusto, ed una fissa nella cute, che forma la radice, su cui si inserisce il muscolo erettore del pelo
- **Ghiandole sebacee:** la maggior parte di esse è associata ai follicoli piliferi, dove, insieme con il muscolo erettore del pelo, forma l'unità pilosebacea. In alcune sede (areola mammaria, vulva), queste ghiandole sono indipendenti dai follicoli piliferi e si aprono direttamente all'esterno. Comunque, sono ghiandole acinose, semplici o ramificate, che producono e secernono il sebo, una miscela di lipidi con funzione lubrificante per il pelo ed impermeabilizzante per la cute. Presentano, inoltre, una secrezione olocrina, che coinvolge tutta la cellula
- **Ghiandole sudoripare:**
 - **Eccrine:** molto diffuse, sono ghiandole tubulari semplici, presenti nel derma, che sintetizzano e secernono un liquido fluido, il sudore, che scorre lungo i dotti per essere rilasciato sulla superficie cutanea
 - **Apocrine:** si trovano solo in alcune aree, soprattutto nelle zone ascellari, inguinali e perianali. Sono dette apocrine perché, durante la secrezione, sembra verificarsi la perdita della porzione apicale della cellula: in realtà, sono dei grossi granuli, precedentemente formati, ad essere rilasciati per esocitosi

Cellule della cute

- Cheratinociti
Melanociti: producono la melanina, responsabile della colorazione di cute e peli; svolge, inoltre, l'importante funzione di protezione della cute dai RUV.
La melanina viene sintetizzata a partire dall'aminoacido tirosina ed è immagazzinata nei melanosomi, trasferiti poi ai cheratinociti.
I melanociti si trovano come cellule sparse nello strato basale dell'epidermide ed hanno un citoplasma chiaro
- Cellule dendritiche di Langherans: sono APC (antigen presentin cells) cutanee
- Cellule di Meckel: sono cellule neuroendocrine cutanee, che si trovano nello strato basale

Par. II: Tatuaggi, piercing ed altre procedure estetiche

Tatuaggi

I tatuaggi possono dare complicanze anche gravi, in virtù soprattutto del fatto che i colori utilizzati sono metalli (nero: carbone, ossido di ferro; blu: alluminato di cobalto; marrone: ossido ferrico).

Fattori di rischio sono:

- Personale non qualificato
- Strumenti non sterili e non idonei
- Assenza di consenso informato

Possono aversi:

- Reazioni allergiche (impurità da colori): dermatite eczematosa, reazioni da ipersensibilità ritardata, dermatite allergica da contatto
- Flogosi acute e croniche: pseudolinfomi, sarcoidosi
- Flogosi granulomatose
- Papillomi virali (pruriginosi e molto fastidiosi)
- Dermatiti lichenoidi: sono caratterizzate da un infiltrato a banda tra epidermide e derma papillare
- Cheloidi: specie a seguito di rimozione, con emergere della cicatrice
- Malattie infettive: soprattutto epatiti, ascessi da pseudomonas, infezioni da micobatteri atipici (frequenti per la scarsa igiene dei tatuatori)
- Linfadeniti dermatopatiche
- Psoriasi o LES
- Melanoma od acantoma
- Interferenza e reazioni (con comparsa di lesioni) durante RM

Piercing

Oggi molto frequenti tra i giovani, si localizzano soprattutto a livello di orecchie, ombelico, naso, lingua, capezzolo, sopracciglio e possono avere:

- Complicanze locali:
 - Dermatite da contatto: dipende dal materiale con cui è fatto il piercing. Il solfato di nichel, ad esempio, è il più allergenico; anche oro, argento e cobalto sono abbastanza allergenici, mentre l'ossido di titanio è poco allergenico

- Infiammazioni: ad esempio, pericondriti per estensione del processo infiammatorio alla cartilagine auricolare; ascessi
- Ematomi, emorragie e necrosi
- Traumatismi e lacerazioni: soprattutto a livello dei genitali (i genitali sono la sede, si ricorda, che più facilmente va incontro a complicanze)
- Cheloidi
- Infezioni: mollusco contagioso, verruca volgare
- Complicanze sistemiche
 - Infettive
 - Da streptococchi: soprattutto endocarditi. Il piercing, infatti, rappresenta un'ottima via d'ingresso per i batteri
 - Da pneumococchi
 - Epatiti, AIDS, micosi
 - Neurologiche e neuromuscolari
- Complicanze per sede
 - Complicanze del cavo orale
 - Fratture dei denti, scialorrea, alitosi
 - Problemi nel parlare e nel masticare
 - Problemi nella deglutizione e nella respirazione
 - Emorragie e recessi gengivali
 - Complicanze dell'orecchio
 - Condrite/pericondrite
 - Cicatrice ipertrofica o cheloide
 - Incrostazione
 - Complicanze del capezzolo
 - Mastiti (con lento recupero)
 - Difficoltà di allattamento
 - Complicanze dell'ombelico
 - Infezioni locali a lenta guarigione
 - Granuloma piogenico
 - Complicanze genitali
 - STD ed altre infezioni (fino a PID)
 - Infertilità
 - Rottura condom

Altre procedure estetiche

- Botox: utilizzo di tossina botulinica
 - Condizioni di rischio
 - "fai da te" o comunque l'impiego di personale non qualificato
 - Viaggi per servizi low cost, ma maggior rischio
 - Assenza di consenso informato
 - Utilizzo
 - Tossine: si utilizzano le diverse tossine in unità non comparabili
 - Effetto
 - Inizio: 24-72 ore

- Apice: 10 giorni
 - Scomparsa: 2-3 mesi
 - Usi medici: distonie, paralisi spastica, tic, tremori, acalasia, disfunzioni vescicali
- Complicanze
 - Complicanze locali:
 - Eritema, edema, ecchimosi, dermatiti
 - Reazioni allergiche
 - Atrofia muscolare da denervazione
 - Migrazione della tossina: ptosi da ipertono palpebrale, diplopia da alterazione dei muscoli oculari
 - Complicanze sistemiche:
 - Emicrania, iperidrosi, nausea
 - Problemi respiratori e del linguaggio
 - Formazione di anticorpi neutralizzanti
- Laser:
 - Punti critici
 - Diversi tipi di laser (per energia usata e profondità)
 - Protocolli diversi a seconda della durata dei cicli e del tempo di esposizione (a loro volta dipendenti dalla patologia)
 - Risultati variabili e spesso imprevedibili
 - Funzionamento
 - Vaporizzazione di aree dermo-epidermiche con danno termico
 - Stimolazione della guarigione > collagenosintesi > ringiovanimento cutaneo
 - Effetti avversi e complicanze
 - Miliun (formazione di cisti con cheratina), edema, eritema
 - Esacerbazione acne, fotodermatite da contatto
 - Infezioni locali o sistemiche, discromie
 - Formazione di cheloidi, fibrosi
- Filler
 - Caratteristiche ideali dei filler
 - Massima efficacia e massima biocompatibilità
 - Stabilità (no migrazioni)
 - Sicurezza (scarso rischio di complicanze precoci e tardive)
 - Durata ottimale
 - Fillers più utilizzati
 - A riassorbimento entro mesi:
 - Collagene bovino (eterologo) od umano (autologo)
 - HA (acido ialuronico: il più utilizzato)
 - Cellule staminali
 - A riassorbimento entro anni: HA coniugato con:
 - Destranomeri
 - Idrossiapatite
 - Carbossimetil-cellulare
 - Permanenti
 - Paraffina (non più utilizzata)

- Silicone gel
- Microsfere di polimeri (poliacrilamide)
- Problematiche
 - Personale non ben qualificato
 - Materiali utilizzati
 - Sede e profondità dell'iniezione
- Complicanze
 - Locali:
 - Eritema, edema, emorragia
 - Ascesso sterile ed altre infezioni
 - Granuloma, noduli fibrotici, iperpigmentazione
 - Migrazione con formazione di trombi aterovenosi
 - Sistemiche:
 - Riattivazioni virus
 - Infezioni con linfadeniti (osteomieliti, endocarditi)
 - Fibromatosi, sarcoidosi
 - Sclerodermie ed altre collagenopatie con aumento del rischio di tumori mesenchimali
- Grading delle reazioni avverse
 - G1: rare cellule infiammatorie
 - G2: cellule infiammatorie con note di fibrosi (occorre stabilizzare il filler)
 - G3: fibrosclerosi a cellule giganti
 - G4: reazione granulomatosa da corpi estranei con fibrosclerosi (G3 e G4 sono francamente patologiche)

Cap. 2: Tumori della cute

Par. I: Tumori benigni

Cheratosi seborroica

È una patologia diffusissima, soprattutto nell'età avanzata. Sedi più frequenti sono volto, torace e dorso. Oggi considerato un tumore benigno, è comunque una lesione preneoplastica, presentando un rischio di evoluzione verso il carcinoma squamoso (che può presentarsi anche come neoplasia metacrona).

Se manifesta in maniera multipla, rientra in una sindrome paraneoplastica, la sindrome di Leser-Trelat: è una sindrome molto subdola, che si manifesta come una dermatosi fatta da numerosi tumori benigni, che richiamo l'attenzione su di loro, ma che nasconde un cancro profondo.

Presenta:

- Aspetti macroscopici: si manifesta come chiazza giallo-bruna, a limiti netti, untuosa al tatto e con superficie vellutata. Col tempo si allarga e si rileva, risultando in un'aspetto "a cavolfiore" (varietà ipertrofica o verrucosa: simula un carcinoma verrucoso). Può essere pigmentata (varietà pigmentata). Il tumore può essere, inoltre, accompagnato da fenomeni di impetigizzazione: la persona, infatti, si gratta, favorendo così l'infezione da cocchi
- Aspetti microscopici:
 - Ispessimento dell'epidermide per proliferazione delle cellule intermedie: queste sono cellule a differenziazione intermedia tra cellule squamose e cellule basali
 - Ipercheratosi con pseudocisti cornee: in realtà, infatti, non sono cisti, ma invaginazioni cornee (da non confondere con le perle cornee del carcinoma squamoso)
 - Acanthosi con aumento dello spessore epidermico
 - Papillomatosi

Cheratosi attinica

Anch'essa molto frequente, è tipica dell'età avanzata e di persone che si espongono al sole: la sede più tipica, infatti, è il volto. Inoltre, può esser dovuta ad altri tipi di radiazioni o ad altre sostanze tossiche. L'eziopatogenesi è, almeno in parte, riconducibile ad una mancata riparazione del danno da raggi UV (con formazione di addotti molecolari), con un ruolo anche di p53.

È una precancerosi, potendo evolvere in carcinoma squamoso: bisogna prestare particolare attenzione alla base della lesione, perché è lì che inizia la trasformazione maligna. Inoltre, bisogna prestare particolare attenzione, per il fatto che, in circa la metà dei casi, può esser presente, in altra sede adiacente, un epitelioma basocellulare (in una minoranza di casi, in altra sede, può esser presente un carcinoma squamoso). È caratterizzata da:

- Aspetti macroscopici: è una lesione maculo-papulare eritematosa o bruna. In alcuni casi, può produrre così tanta cheratina da formare una lesione molto prominente, detta "corno cutaneo"
- Aspetti microscopici
 - Alterazioni epidermiche
 - Ipercheratosi paracheratosica o discheratosica
 - Atrofia dello strato granuloso
 - Atipie displastiche, specie nello strato spinoso
 - Proliferazione dei melanociti
 - Corno cutaneo: è una lesione cutanea esofitica, composta da citocheratina, più frequentemente da cheratosi attinica, ma possibilmente anche da carcinoma squamoso

- Alterazioni dermiche
 - Degenerazione basofila del collagene e delle fibre elastiche (elastosi solare): il collagene, normalmente acidofilo, diventa basofilo ed assume un aspetto, piuttosto che fusato-ondulante, ammassato e compatto
 - Infiltrazione infiammatoria linfocitaria del derma papillare

Altre lesioni benigne

- Cheratoacantoma: anch'esso molto diffuso, ha un aspetto crateriforme: presenta, infatti, un aspetto cupoliforme, dovuto ad una proliferazione papillariforme, con un'ulcerazione centrale ("un cratere") in cui può raccogliersi materiale corneo (quindi, è una lesione rilevata con cratere centrale ripiena di cheratina). Inoltre, tipici sono i margini del cratere, "a becco di clarino". È considerato una forma a basso grado di carcinoma squamoso, ossia un carcinoma a basse invasività e capacità metastatiche e molto ben differenziato
 - Evoluzione: generalmente, si accresce per 4-6 settimane, per poi regredire lasciando una cicatrice lievemente depressa
 - Sede: naso ed alte zone foto esposte
 - Aspetti istopatologici
 - Immagini laterali (cioè i "bordi del cratere") nette (a becco di clarino)
 - Aumentata tendenza alla cheratinizzazione, anche alla base del cratere
 - Frequenti atipie
 - Rara, ma possibile, infiltrazione sottostante di vasi e nervi
- Morbo di Bowen: è una lesione preneoplastica (carcinoma in situ), alla genesi della quale possono contribuire alterazioni di p53 e fenomeni aneuploidici e che evolve, nel 3-8% dei casi, in carcinoma invasivo. Si presenta come lesione singola o multipla in zone non esposte al sole (se presente in zone esposte al sole, si parla di una particolare forma, la cheratosi attinica bowenoide). Nel 22% dei casi recidiva all'asportazione ed alla terapia locale
 - Aspetti macroscopici: è una macchia tondeggianti, rosa, a limiti netti, appena rilevata e ricoperta da piccole squamo-croste
 - Aspetti microscopici: è un carcinoma squamoso in situ, che coinvolge tutto lo spessore dell'epidermide (ma non supera mai la membrana basale) e presenta:
 - Atipie architetturali, come stratificazione cellulare irregolare per alterazione della maturazione (ma strato basale ben conservato)
 - Atipie citologiche: vacuolizzazione del citoplasma, pleomorfismo nucleare e nucleolare, aumento delle mitosi
 - Frequente reazione linfocitaria dermica
 - Edema ed angiogenesi subepiteliale
- Verruca volgare: è una lesione nodulare esofitica (più raramente piana od endofitica), dovuta ad HPV. Caratteristiche istopatologiche sono: ipercheratosi paracheratosica, acantosi, papillomatosi e coilocitosi (vacuolizzazione citoplasmatica)
- Iperplasia pseudoepiteliomatosa: è la presenza di lingue di epidermide iperplastiche, sottili ed associate tra loro, nel sottostante derma:
 - Sedi: di trauma, di ulcere o di irritazioni croniche
 - Quadro istopatologico dermico
 - Proliferazione stromale cellulare e vascolare
 - Infiltrato acuto/subacuto (PMN/macrofagi)

Par. II: Tumori maligni

Carcinoma-epitelioma basocellulare

È il tumore della cute più diffuso, ma anche il più comune cancro dell'uomo: ha, infatti, un'incidenza elevatissima, soprattutto dopo i 60 anni.

Risente molto dell'esposizione ai raggi UV (difatti, in alcuni paesi tropicali l'età d'insorgenza è più bassa) e di alcune attività lavorative, come la lavorazione delle strade (al sole soprattutto) con la pece. Altri fattori di rischio sono: esposizione ai raggi X, arsenico e lesioni cutanee preesistenti.

Le sedi più frequenti, che sono quelle più esposte al sole, sono: volto, mani (non solo la faccia dorsale), collo, tronco, genitali esterni, palpebre e dotto lacrimale (raramente).

Viene detto anche epitelioma, piuttosto che carcinoma, baso-cellulare, in quanto ha un tasso di metastatizzazione pari praticamente allo 0%: infatti, è l'unico tumore per cui, se i bordi sono regolari, non si dovrebbe procedere all'escissione. Tuttavia, vi sono alcune forme aggressive, che tendono a recidivare, e forme destruenti, soprattutto a livello del volto, con elevata invasività locale.

Caratteristiche istopatologiche generali sono:

- Macroscopiche:
 - Forma nodulare-ulcerata (o classica, 45-60%): il tumore appare spesso come una papula, più o meno scavata, con teleangectasie, costituite da capillari dermici. Può penetrare fino all'osso (ulcus rodens)
 - Forma superficiale (15-30%): è frequentemente multifocale e ad estensione laterale. Tende ad estendersi in superficie, ma non in profondità, interessando solo l'epitelio. Si osserva, inoltre, una sorta di retrazione dell'epitelio, che si distacca dal connettivo, per l'eccessiva pressione da eccessiva proliferazione, formando una bolla
 - Forma infiltrativa-sclerosante (morfeiforme: 4-15%): è una lesione poco rilevata con gettoni che si approfondiscono (con aumento della reazione connettivale); tende ad infiltrare, anche molto in profondità, il connettivo sottostante attraverso trabecole, cioè attraverso piccoli gettoni, piuttosto che attraverso grandi travate
 - Forma pigmentata (1-7%): simula un melanoma. In questo tumore, comunque, il pigmento non viene prodotto dalle cellule basali, incapaci di produrlo, ma dai melanociti, che reagiscono agli stimoli anomali, formando più pigmento: tale pigmento è poi raccolto da cellule macrofagiche, chiamate melanofagi.
 - Forma multicentrica: vi sono numerosi epiteliomi basocellulari, uno a fianco all'altro od anche a distanza
 - Forme rare
 - Forma eritematosa
 - Forma cheloidea
 - Forma cheratosica
- Microscopiche: è costituito da cellule che somigliano alle cellule basali. Hanno, infatti, scarso citoplasma (le cellule si accavallano tra loro) e tendenza delle cellule in periferia a disporsi a palizzata (cioè perpendicolarmente alla membrana basale). Tuttavia, derivano da strutture pilosebacee con differenziazione abortiva: sono, infatti, positive per CK-BPM, CEA e CD10, e negative per EMA ed involucrina. Inoltre, la continuità con l'epitelio di partenza è pressoché costante. Altre caratteristiche sono l'intensa reazione desmoplastica ed i fenomeni elastolitici

Carcinoma metatipico o baso-squamoso

È caratterizzato dalla coesistenza di cellule atipiche basocellulari, che tendono a disporsi a palizzata in periferia, e di cellule atipiche di tipo squamoso (al centro), che hanno un citoplasma maggiore, dei nucleoli grandi e la tendenza a cheratinizzare.

Da un punto di vista prognostico, si comporta in maniera intermedia tra i due cancri.

Carcinoma squamoso

- Aspetti generali: ha una notevole incidenza, maggiore nei maschi ed in età avanzata, ma un tasso di mortalità basso
 - Eziopatogenesi: le radiazioni solari, tramite formazione di addotti molecolari (dimeri di pirimidine: TT) giocano un ruolo principale, ma anche radioterapia e microtraumi possono avere un ruolo. Mutazioni molecolari coinvolgono p53, che muta molto precocemente, già a livello della precancerosi, ed altre molecole, quali, k-ras, NFkB, p16 ed E-caderina
 - Fattori di rischio
 - Carnagione chiara
 - Esposizione alla luce solare od a sostanze chimiche
 - Lesioni precancerose: xeroderma pigmentoso, morbo di Bowen, cheratosi attinica (la più frequente), dermatosi seborroica, cheratoacantoma
 - Sedi: sono quelle fotoesposte, quindi volto, torace e dorso, ma anche braccia e mani (raramente al piede). Sedi meno frequenti sono quelle genitali ed anali. Tende, inoltre, a recidivare e metastatizzare, in particolare in alcune regioni quali orecchio e labbro. L'orecchio, infatti, è una sede fotoesposta, ma alla quale si presta poca attenzione, cioè non viene protetta, ad esempio con creme solari, dalle radiazioni. Riguardo la recidiva, va detto che non è legata ad un'incompleta asportazione, ma è una recidiva biologica: infatti, in quell'area, è presente un'instabilità genetica, che può determinare insorgenza di displasie e neoplasie
 - Fattori prognostici
 - Sede: orecchio e labbra sono sedi sfavorevoli
 - Livello di invasione e grading
 - Dimensione: è direttamente correlata al potenziale di malignità
 - Tendenza a cheratinizzazione (fattore positivo) ed ulcerazione (fattore negativo)
- Aspetti istopatologici
 - Carcinoma in situ: è una precancerosi, che non supera quindi la membrana basale, con evoluzione in carcinoma invasivo, nell'8-10% dei casi
 - Aspetto macroscopico
 - Varietà eritematosa
 - Varietà con croste e cheratinizzazione
 - Aspetto microscopico:
 - Atipie citologiche: nuclei ipercromici, assenza di differenza tra cellule basali e cellule più superficiali, paracheratosi (cioè presenza di nuclei nelle cellule cornee)
 - Atipie strutturali: reazione linfocitaria
 - Carcinoma invasivo
 - Aspetto macroscopico:
 - Esofitico: nodulare, polipoide, verrucoso

- Endofitico: infiltrante, ulcerante
- Aspetto microscopico
 - Perle cornee: sono strutture concentriche di cellule cornee con nuclei atipici (quindi paracheratosiche), riscontrabili nei carcinomi ben differenziati
 - Laghi irregolari di materiale cheratino-simile: sono tipici di tumori meno differenziati
 - Citoplasma acidofilo dovuto alla tendenza a metastatizzare
 - Figure mitotiche asimmetriche ed atipiche
 - Possibili aspetti a cellule fusate, cioè simil-mesenchimale: si fa la diagnosi differenziale, in questi casi, con l'immunoistochimica: tali tumori sono, infatti, positivi ai marcatori epiteliali

Malattia di Paget extramammaria

È la presenza, all'interno dell'epidermide, di cellule con segni di differenziazione in senso ghiandolare, con possibile invasione delle ghiandole sudoripare e dei follicoli:

- Sedi: più frequenti quelle anogenitali: grandi labbra, scroto, perineo
- MA: chiazze anulari/circinate eritematose od eczematoidi
- MI
 - Piccole cellule vacuolate, concentrate a livello sovrabasale
 - Cellule disposte singolarmente, in nidi od in file: si crea, in questi ultimi due casi, un piccolo solco tra questi ed i cheratinociti
 - In sede vulvare: differenziazione verso ghiandole apocrine
 - In sede perianale: differenziazione verso ghiandole rettali
- I: CK19⁺: questo è un marker di cellule follicolari

Carcinoma neuroendocrino o tumore di Meckel

Ha un'incidenza molto bassa, ma anche, solitamente, una storia di diagnosi errata alle spalle (tipicamente di linfoma). Sedi d'insorgenza più frequenti sono le regioni della testa, del collo e delle estremità (palma delle mani).

Ha, inoltre, un'elevata tendenza a recidivare ed a dare metastasi a distanza, in particolare a fegato, ossa e polmoni. In aggiunta, ha anche una tendenza a dare noduli satelliti: pertanto, alla rimozione di un nodulo, se ne riforma un altro a breve distanza.

Le forme a prognosi peggiore sono i microcitomi e quelli a grandi cellule atipiche.

- MA: lesione nodulare, possibilmente ulcerata, con alone violaceo
- MI: può simulare un linfoma, ma caratteristiche distintive, per la diagnosi, sono:
 - Nuclei ad aspetto "sale e pepe": il nucleo è un mix di zone chiare e zone scure, dovuto ad una particolare disposizione della cromatina
 - Scarso citoplasma con bordo acidofilo e granuloso
 - Positività a marcatori della serie neuroendocrina, quali cromogranina, sinaptofisina ed enolasi
 - Pattern architetonico:
 - Linfocito simile
 - Canalicolo-trabecolare
 - Microghiandolare

Cap. 3: Lesioni melanocitarie

Par I: Lesioni benigne

Lesioni tipiche

- **Lentiggini (od efelidi):** sono lesioni pigmentate, più comuni nell'infanzia. Si tratta di macule rosso-marroni, che compaiono dopo l'esposizione al sole (tendono, in questi casi, a scomparire e ricomparire con l'alternarsi delle stagioni) o per cause genetiche. Possono esser dovute o ad un aumento di attività dei melanociti dello strato basale dell'epidermide, con aumento della produzione del pigmento, o ad un aumento di cessione del pigmento, da parte dei melanociti, ai cheratinociti
- **Lentigo:** è una lesione, che può coinvolgere, in qualsiasi età, ma soprattutto durante infanzia e pubertà, le mucose e la cute. Si presenta come macula o chiazza di colore bruno e, a differenza delle efelidi, non diviene più scura se esposta al sole.
È dovuta ad un'iperplasia melanocitaria lineare (con melanociti caratterizzati da un alone chiaro), che interessa lo strato basale dell'epidermide con uno strato di cellule basali iperpigmentate.
- **Nevi comuni:** sono piccole lesioni benigne, piane (macule) o rilevate (papule), di cute uniformemente pigmentata, dal rosso al marrone, con bordi ben definiti e regolari. Le cellule nevice differiscono da quelle melanocitiche per le maggiori dimensioni, la maggior abbondanza del citoplasma, la mancanza di prolungamenti dendritici e la presenza di granuli grossolani. Si distinguono, a seconda dello strato cutaneo interessato, in:
 - **Nevo giunzionale:** è una lesione pigmentata, di colore marrone chiaro o scuro, piana, caratterizzato dalla presenza di aggregati ordinati (a teche) di melanociti a livello della giunzione dermo-epidermica, con iperplasia delle cellule melanocitarie ed iperpigmentazione di questa zona. Queste cellule sono disposte in maniera ordinata con scarsa o nulla attività proliferativa. Ne risulta un nevo piatto ed omogeneo, privo di peli
 - **Nevo composto:** in generale, i nevi comuni tendono a modificarsi col passare del tempo. Infatti, un nevo giunzionale tende ad approfondirsi nel derma: in tal caso si parla di nevo composto, formato appunto da una componente giunzionale, disposta in teche, ed una componente intradermica, fatta da nidi di cellule di melanociti iperplastici: ne deriva una lesione alquanto rilevata e con aumento della colorazione
 - **Nevo intradermico:** in questo caso, non c'è la componente giunzionale: la componente iperplastica melanocitaria è solo intradermica; ne consegue una lesione rilevata. Ritornando al discorso sull'evoluzione topografica e quindi morfologica dei nevi comuni, va precisato che essa non è sempre presente: possono, infatti, insorgere, ab initio, nevi intradermici o composti. Talora le cellule sono fusiformi e con raggruppamento organoide.

Nevi particolari

- **Nevo blu:** è un nevociccolo, più frequente al volto ed al dorso delle mani, caratteristicamente, di un blu intenso, dovuto all'effetto Tindal. Tale effetto deriva dal fatto che le cellule melanocitarie sono posizionate nel derma profondo reticolare. Comunque, caratteristica importante del nevo blu è la presenza di cellule melanocitarie esclusivamente nel derma profondo, frequentemente pigmentate
- **Nevo con alone o di Sutton:** è un nevo, che presenta, tutto intorno, un alone chiaro, legato ad una spiccata reazione infiammatoria. Tale reazione infiammatoria pone dei problemi diagnostici differenziali con quei casi di melanoma con componente lesionale (melanoma brisk). Inoltre, in questi casi, se l'infiammazione circostante, da un lato, può favorire la risoluzione locale, dall'altro

- favorisce la mobilitazione di queste cellule, e quindi la loro invasività e metastatizzazione, risultando, quindi, un fattore prognostico nettamente negativo per il melanoma.
- Nevo di Spitz: è un nevo tipico di bambini e giovani, ma frequente anche a 30-40 anni. Può essere pigmentato o meno: se pigmentato, presenta dei problemi di diagnosi differenziale col melanoma. Infatti, questo nevo, come il melanoma, presenta margini irregolari asimmetrici, pigmentazione irregolare, dimensioni variabili ed un certo sviluppo evolutivo con tendenza all'accrescimento. La variante pigmentata si presenta soprattutto agli arti inferiori, con cellule fusate (nevo di Reed).
 - MA: nodulo sollevato rosa-rossastro, non pigmentato o con pigmentazione irregolare. Può comparire al volto con aspetto emangiomatoso
 - MI: a livello istologico sono caratteristici:
 - Cellule epitelioidi, tra cui la cellula gigante di Tuton
 - Corpi acidofili del Camino: sono segni di avvenuta necrosi
 - Cellule fusiformi (a sigaro) con nuclei ampi e nucleoli evidenti
 - Frequenti atipie
 - Nevo congenito: è un nevo che insorge alla nascita o comunque entro il primo anno di vita. La caratteristica che distingue questo nevo (oltre all'insorgenza, ma spesso il soggetto non ricorda precisamente l'insorgenza) è che le cellule nevice, a differenza di quelle del nevo comune acquisito, seguono anche gli annessi pilo-sebacei (con possibile coinvolgimento dei tessuti profondi). Dunque, si ritrovano cellule nevice chiare attorno al follicolo pilifero. Può evolvere in melanoma.
 - Tipi: si distinguono 3 tipi:
 - Piccoli: < 1,5 cm
 - Medi: 1,6-20 cm
 - Giganti: > 20 cm
 - Aumento del rischio di degenerazione maligna (soprattutto la forma a cellule giganti, vedi dopo)
 - Frequente associazione a melanosi cutanea o meningea
 - Caratteristiche sospette
 - Cellule giganti
 - Coinvolgimento di strutture nervose e vascolari
 - Estensione pagetoide (con rilevanza centrale)
 - Coinvolgimento degli annessi cutanei
 - Nevo attivo: è un nevo dovuto ad iperplasia dei melanociti basali, con aumento della componente giunzionale ed infiltrato infiammatorio dermico. Possibili cause sarebbero: esposizione a RUV, gravidanza, estroprogestinici, melanoma in altra sede
 - Nevo displastico: nel 1978 Clark e colleghi descrivono una lesione precursore del melanoma, ossia il nevo displastico (precede il melanoma nel 30% dei casi). Può essere multiplo e far parte della sindrome del nevo displastico (o sindrome di Clark, vedi dopo)
 - Sede: tronco, fronte
 - MA: è più grande rispetto ai nevi acquisiti comuni (è, infatti, maggiore di 5-6 mm) e si presenta come macula piana o placca rilevata. Presenta caratteristiche macroscopiche simili al melanoma: bordi asimmetrici, pigmentazione irregolare, dimensioni variabili, etc.
 - MI: è caratterizzato da un pattern pagetoide, costituito da nidi o teche di melanociti iperplastici (cellule nevice), che si fondono, per coalescenza, nello spessore

dell'epidermide. Inoltre, queste cellule determinano nello strato basale un'iperpigmentazione.

Nel derma sottostante, poi, c'è un infiltrato macrofagico-linfocitario, con diminuzione di melanina, fagocitata dai macrofagi, nelle cellule nevrliche del derma: questo è l'infiltrato infiammatorio, tipico anche del nevo con alone, che in questi casi assume un valore prognostico molto negativo.

Infine, si è osservata una sindrome familiare, detta sindrome del nevo displastico, con soggetti che hanno centinaia di queste lesioni sulla superficie cutanea e, quindi, un elevato rischio di sviluppare un melanoma.

Par II: Lesioni maligne: il melanoma

Caratteristiche generali

Il melanoma è un tumore maligno, che ha conosciuto un netto aumento dell'incidenza (è il 5° tumore più frequente nei maschi ed il 7° nelle femmine), a localizzazione prevalentemente cutanea: può interessare, infatti, anche le mucose, come quelle esofagea, orale ed anogenitale, le meningi e l'occhio.

È un tumore estremamente aggressivo, fatale se non diagnosticato precocemente.

Riconosce una componente molecolare, con alterazioni soprattutto di CDK4/D1: questa è una chinasi ciclidina-dipendente, che interviene nella progressione del ciclo e che, mutata, perde il controllo inibitorio da parte della p16 (che può essere, a sua volta, mutata).

Inoltre, il melanoma presenta due fasi di crescita: una orizzontale (o radiale) ed una verticale. Durante la fase di crescita orizzontale, le cellule neoplastiche interessano l'epidermide ed il derma superficiale e sembrano prive della capacità di metastatizzare: questa fase caratterizza il melanoma in situ ed altre varietà come la lentigo maligna, quello a diffusione superficiale e quello acrale lentiginoso; queste lesioni possono poi andare incontro ad una fase di crescita verticale.

In questa seconda fase, di crescita verticale, il tumore si accresce in profondità, interessando gli strati più profondi del derma: questa fase corrisponde, da un punto di vista biologico, all'acquisizione della capacità metastatizzante.

Riguardo i markers di melanoma, si ricordano melanA, HMB45, CD63 e le tirosinasi. Questi marcatori, oltre che consentire una diagnosi di melanoma, consentono di stabilire se si tratta di lesioni benigne o maligne: difatti, in un nevo benigno solo le cellule più superficiali assumono questi marcatori, dal momento che quelle più profonde riconoscono una neurotizzazione, ossia una differenziazione in senso nervoso. In caso di melanoma, invece, i melanociti maligni, che esprimono i suddetti marcatori, non si differenziano: di conseguenza, anche a livello più profondo sono riscontrabili cellule positive a questi marcatori.

Fattori di rischio, infine, sono:

- Fototipo cutaneo: biondi o rossi, occhi chiari
- Elevato numero di nevi: tuttavia, la trasformazione di un nevo è rarissima: questo dato implica, probabilmente, un alterato pattern proliferativo
- Nevi congeniti o displastici
- Familiarità
- Esposizione a RUV

Varietà

- Melanoma in situ: presenta cellule atipiche confinate nello spessore dell'epidermide, senza superare la membrana basale
- Lentigo maligna (o di Hutchinson): è un melanoma in situ, che compare più frequentemente al volto di persone anziane, ad evoluzione lenta con estensione periferica. È sempre piatto (infatti, la presenza di un nodulo è sinonimo di invasione). La formazione di aree di crescita verticale determina la lentigo maligna melanoma. In ogni caso, caratteristiche istologiche sono:
 - Proliferazione di melanociti neoplastici allineati a livello giunzionale
 - Cellule talora fuse
 - Melanofagi e linfociti, anche a banda, nel derma papillare
 - Possibili nidi solidi (soprattutto con area centrale) su aree di atrofia cheratinica
 - Atrofia dell'epidermide
- Melanoma a diffusione superficiale: è la forma più diffusa, rappresentando il 60-70% di tutti i melanomi. Tende ad avere un pattern di crescita orizzontale, ossia intraepidermico (melanoma sottile), ma cresce poi anche in senso verticale: la crescita verticale si desume macroscopicamente da un rilievo (nodulo). Inoltre, nel derma vi è una reazione linfocitaria con dei melanofagi, ossia macrofagi carichi di pigmento. Possibili, inoltre, sono delle teche infiltranti (melanoma a diffusione radiale-infiltrante)
- Melanoma nodulare: rappresenta il 20-30% di tutti i melanomi, più frequente in maschi con meno di 50 anni. È la forma più maligna: l'epidermide non mostra più alcun segno di alterazione; tale forma corrisponde, infatti, ad una lesione intradermica, quindi rilevata.
 - MA: è una lesione rilevata, a volte ulcerata, dolente, pruriginosa, con colorazione francamente atipica (blu, marrone, nerastra, rossa)
 - MI: caratteristiche istopatologiche sono:
 - Penetrazione di melanociti neoplastici nel derma, in nidi che sollevano la cute: i melanociti hanno aspetto diverso da quelli epidermici
 - Non c'è attività giunzionale, né infiltrazione epidermica
 - Presenza di cellule dermiche atipiche con nucleoli evidenti: infiltrano il connettivo in maniera diffusa (dissociazione di fibre)
 - Frequente infiltrazione linfocitaria sottostante
- Melanoma acrale lentiginoso: è raro interessa la periferia, soprattutto su aree glabre (anche la pianta del piede e le regioni subungueali).
 - MA: è una lesione piatta, talora amelanotica, a crescita gradualmente nodulare
 - MI:
 - Componente intraepidermica lentiginosa, ma caratterizzata da melanociti atipici, bizzarri, talora dendriformi od a cellule fuse
 - Acantosi (iperplasia epidermica): consente una diagnosi differenziale con la lentigo maligna, in cui l'epidermide è atrofica
 - Infiltrazione del derma con reazione infiammatoria
- Melanoma desmoplastico od a cellule fuse: può portare ad un errore diagnostico: infatti, è caratterizzato da un'iperplasia atipica, al di sotto della quale si trovano cellule fuse immerse in un abbondante stroma connettivale. Quindi, per le cellule fuse, si può pensare che non è un melanoma, ma la diagnosi differenziale, fatta grazie alla presenza di marcatori specifici, indica che è un melanoma. Si presenta nella regione testa-collo di pazienti soprattutto anziani

- Melanoma amelanocitico: è un melanoma molto insidioso, in quanto privo di pigmento, e si evidenzia come chiazza eritematosa come nodulo dermico
- Melanoma animal-type: è caratterizzato dal netto aumento del contenuto di melanina, che maschera i dettagli citologici (in maniera simile, ad esempio, al melanoma dei cavalli). È correlato, tuttavia, a bassa capacità invasiva e metastatizzante

La zona grigia delle lesioni melanocitarie

- Melanocitoma: non è nero né un vero e proprio melanoma, ma ha un comportamento biologico incerto
- Minimal deviation: presenta scarse atipie, ma la lesione non è del tutto benigna
- Melanoma nevoide: un'area di un nevo ha aspetti di un melanoma
- Lesione melanocitaria ad incerto potenziale
- Nevo di Spitz atipico
- MELTUMP: melanocytic tumor od uncertain malignant potential
- SAMPUS: superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significant

Diagnosi

- Tipo di infiltrato infiammatorio (TIL: infiltrato linfocitario tumorale)
 - Brisk: i linfociti, piuttosto che dispersi in un unico strato che si oppone all'invasione melanocitaria, si infiltrano tra le cellule melanocitarie
 - Non brisk: quest'infiltrazione non avviene
- Spessore massimo secondo Breslow: valuta, partendo dallo strato granuloso, il livello di invasione (crescita verticale) del melanoma ed ha un notevole significato prognostico:
 - Livello I: inferiore a 0,76 mm (sopravvivenza a 5 anni tra 95 e 100 %)
 - Livello II: tra 0,76 ed 1,69 mm (sopravvivenza a 5 anni tra 80 % e 96 %)
 - Livello III: tra 1,7 e 3,6 mm (sopravvivenza a 5 anni tra 60 % e 75 %)
 - Livello IV: maggiore di 3,6 mm (sopravvivenza a 5 anni tra 37 % e 50 %)
- Livelli di Clark: ha un livello prognostico significativo, ma inferiore al parametro di Breslow. Ciò è dovuto al fatto che, in presenza di un melanoma, il derma si espande, rendendo difficile una distinzione netta tra derma papillare e reticolare
 - I: invasione dell'epidermide (melanoma in situ)
 - II: invasione discontinua del derma papillare
 - III: invasione del derma papillare fino al confine col derma reticolare
 - IV: invasione del derma reticolare
 - V: invasione dell'ipoderma
- Criteri clinici di diagnosi
 - A: asimmetria
 - B: bordi irregolari, frastagliati
 - C: colore variabile, con numerose sfumature
 - D: diametro >5-6 mm
 - E: evoluzione progressiva con raddoppio di dimensioni in 3-6 mesi
- Caratteristiche istologiche di malignità
 - Asimmetria della lesione
 - Effetto "spalla": la crescita intradermica non corrisponde in verticale alla componente epidermica; in altre parole, la crescita è prevalentemente laterale

- Tendenza alla crescita pagetoide verso l'alto
- Figure mitotiche, spesso atipiche, anche negli strati profondi
- Assenza di neurotizzazione
- Infiltrato infiammatorio diffuso a banda
- Altri fattori prognostici
 - Sede: tronco, collo, mani e piedi sono sfavorevoli
 - Linfonodo sentinella
 - Presenza di ulcerazione
 - Presenza di fenomeni di regressione: può essere parziale o completa. Si presenta come area di fibrosi cicatriziale, con melanofagi ed iperplasia vascolare reattiva. Melanociti tumorali sono comunque presenti ai margini dell'area di regressione: la regressione, infatti, non corrisponde alla guarigione e, spesso, si associa a metastatizzazione (la flogosi, fase iniziale del processo di regressione fibrotica, si associa ad aumento della mobilizzazione)
 - Livelli di LDH: indice di necrosi

Cap. 4: Altre patologie della cute

Par. I: Dermatosi infiammatorie croniche

Psoriasi

La psoriasi è una frequente dermatosi infiammatoria cronica: è una malattia eritemato-squamosa della cute (con chiazze eritemato-squamose a limiti netti), che coinvolge anche articolazioni ed altri sistemi (in particolare, il sistema metabolico con insorgenza di una sindrome metabolica).

- **Eziopatogenesi**
 - Fattori genetici: soprattutto alplotipi HLA
 - Fattori scatenanti
 - Traumi e microtraumi: fenomeno di Koebner: tale fenomeno spiega l'insorgenza delle manifestazioni cutanee nelle zone esposte a microtraumi e sfregamenti: gomiti, ginocchia, zona sacrale, regione plantare e della caviglia
 - Episodi infettivi: soprattutto nel bambino, probabilmente sono dovuti a fenomeni di mimetismo molecolare
 - Esposizione a RUV, interventi chirurgici o stress
 - Fumo, alcool, farmaci
 - Patogenesi: un'incongrua attivazione dell'immunità determina il richiamo di linfociti nel derma, con conseguente reazione infiammatoria. Tale reazione induce i cheratinociti alla proliferazione incontrollata, con conseguente ipercheratosi paracheratosica
- **Clinica: maculo-papule eritemato-squamose ricoperte da squami biancastre:**
 - **Forme topografiche**
 - Superficie estensorie esposte a microtraumi (vedi sopra)
 - Cuoio capelluto (placche "a cuffia")
 - Regione palmo-plantare
 - Psoriasi ungueale
 - Macule giallo-marroni a macchia d'olio (chiazze "salmone")
 - Onicolisi: distacco zonale della lamina ungueale dal letto
 - Pitting: depressioni cupoliformi sulla superficie della lamina limitante
 - Ipercheratosi subungueale
 - Emorragie "a scheggia"
 - Psoriasi intertriginosa
 - Psoriasi delle mucose: glande, cavo orale, lingua
 - **Forme gravi**
 - Eritrodermia psoriasica: l'intera superficie corporea risulta ricoperta da eritema, più o meno edematoso, finemente e fortemente desquamante
 - Psoriasi pustolosa: sulle placche eritematose si formano molteplici piccole pustole
 - Localizzata (soprattutto palmo-plantare)
 - Generalizzata: è accompagnata da grave quadro sistemico
 - Artropatia psoriasica
- **Aspetti istopatologici**
 - Ipercheratosi paracheratosica (presenza di nuclei nei corneociti) con presenza di figure mitotiche anche al di sopra dello strato basale
 - Microascessi di Munro e Sabourad: sono piccole raccolte di PMN nello strato corneo paracheratosico

- Agranulosi: è l'assenza di cellule granulose
- Acantosi delle creste interpapillari: è un ispessimento dell'epidermide
- Papillomatosi: è caratterizzata da allungamento ed edema delle papille dermiche
- Assottigliamento dello strato malpighiano sovrappapillare e dilatazione e tortuosità dei capillari presenti in questo strato: questo spiega la comparsa di minuti focolai di sanguinamento alla rimozione della squama cornea (segno di Auspitz)

Lichen planus

È una dermatosi cronica papulosa, con frequente interessamento delle mucose (soprattutto orale e genitale), spesso correlata a condizioni di stress psico-fisico e talora associata a patologie internistiche (GVHD, enteropatie).

- **Eziopatogenesi:** è riconducibile ad una disimmunità cellulo-mediata, solitamente slatentizzata per fenomeni di mimetismo molecolare in seguito ad infezioni virali (specie epatiche), ad assunzione di farmaci o in seguito a stress. Quindi è un'alterazione del pattern neuro-immuno-endocrino. Ne derivano depositi globulari di IgM e complemento alla giunzione dermo-epidermica con infiltrato dermico a banda di linfociti T.
I linfociti T citotossici, aggredendo in più punti le cellule basali, causano continue microlesioni dello strato germinativo basale: pertanto, l'epitelio subisce, a differenza di quanto avviene nella psoriasi, un rallentamento del turnover e della normale funzione maturativa. Lo strato granuloso, invece, risulta ispessito
- **Quadro clinico:** la forma classica cutanea è caratterizzata da papule poligonali rosso-violacee, con superficie liscia piana e pruriginose.
 - Sedi più frequenti: polsi, superficie flessoria degli avambracci, regione lombosacrale, gambe e ginocchia
 - Tendenza alla risoluzione spontanea in 1-2 anni con esito in macchie iperpigmentate di colore bruno (macchie ardesiache)
 - Possibile coinvolgimento mucoso, soprattutto del cavo orale: queste lesioni sono caratterizzate da strie biancastre ed hanno una possibile evoluzione maligna
 - Evoluzione: le papule possono confluire in placche, sulla cui superficie è possibile osservare sottili striature biancastre, che formano un reticolo (strie di Wickham): sono l'espressione macroscopica dell'ipergranulosi
 - Le lesioni sono multiple e simmetriche
 - Segno di Bizzozzero: sono presenti dei distacchi arciformi al confine derma-epidermide, virtuali e privi di siero. Lo sfregamento richiama siero e li trasforma in papulo-pustole
- **Istopatologia**
 - Infiltrato infiammatorio lungo la giunzione dermo-epidermica: in conseguenza di ciò, si verifica un'alterazione della normale architettura dermo-epidermica, che assume, al posto dei contorni ondulati, contorni più angolati, a zig-zag ("a dente di sega")
 - Scollamento arciforme dermo-epidermico e spazi di Max Joseph, dovuti sempre a distacco dermo-epidermico
 - Corpi colloidali di Civatte: sono dovuti alla presenza di cheratinociti apoptotici nel derma papillare
 - Ipergranulosi: i linfociti si dispongono nell'immediata adiacenza della membrana basale e, quindi, sono quasi a contatto con le cellule basali, che risultano necrotici e di dimensioni simili alle cellule dello strato spinoso (squamatizzazione)

- Acantosi
- Papille dermiche "a cresta"
- Interessamento dei follicoli piliferi nel lichen planopilaris

Malattie bollose autoimmuni

Sono un gruppo di malattie, nelle quali la produzione di autoanticorpi provoca la comparsa di lesioni vescicolose o bollose, a cause dell'interazione di tali autoanticorpi con i desmosomi dei cheratinociti: ne consegue una perdita di coesione tra i cheratinociti con conseguente acantolisi.

Si distinguono:

- Pemfigo: è una patologia bollosa autoimmuni, potenzialmente fatale, che interessa cute e mucose
 - Eziopatogenesi: vi sono autoanticorpi diretti contro le desmogleine, proteine desmosomiche che consentono l'adesione intercellulare: ne deriva, come detta, una perdita di coesione, con acantolisi ed afflusso di siero con creazione di bolle. L'acantolisi può essere:
 - Bassa o sovrabasale: coinvolge le desmogleine3, e quindi lo strato basale: poiché queste proteine sono maggiormente coinvolte nell'interazione interepiteliale mucosa, le manifestazioni saranno prevalentemente mucose
 - Alta o subcornea: coinvolge le desmogleine1, e quindi lo strato granuloso: data la maggior espressione delle desmogleine1 nell'epidermide, le manifestazioni sono prevalentemente epidermiche
 - Forme cliniche
 - Da acantolisi bassa
 - Pemfigo volgare: coinvolge prevalentemente le mucose, soprattutto quella orale. Si formano bolle, che in realtà non si osservano data la loro immediata rottura, dovuta all'estrema sottigliezza del loro tetto: ne derivano erosioni, che non si risolvono spontaneamente e possono esitare in stomatiti
 - Manifestazioni: bolle flaccide su cute sana ("a freddo") che evolvono in erosioni, croste, sovrainfezioni
 - Polimorfismo evolutivo
 - Sedi cutanee: regione periombelicale, torace, cuoio capelluto, grandi pieghe
 - Pemfigo vegetante: si assiste ad una proliferazione dell'epitelio macerato con formazione di grosse vegetazioni mollicce e maleodoranti. È tipico alla mucosa del cavo orale ed alle regioni intertriginose (ascelle, inguine, regione interglutea)
 - Da acantolisi alta
 - Pemfigo foliaceo: è caratterizzato da una lesione eritemato-squamo-crostosa diffusa ("a pasta sfoglia", "a millefoglie"), dovuta a distacco subcorneo. Le squame, a differenza della psoriasi, non sono secche, ma gementi di siero. Interessa l'epidermide, in particolare, volto, torace, dorso e cuoio capelluto. Le bolle sono estremamente sottili, tali da rompersi quasi immediatamente, lasciando evidenti, all'esame obiettivo, solo aree di eritema e croste

- Pemfigo eritematoso: è caratterizzato da lesioni eritemato-squamo-crostose limitate alle zone seborroiche (viso, torace, spalle). È quindi una sorta di forma localizzata di pemfigo foliaceo
 - Istopatologia: la caratteristica principale è l'acantolisi, ossia la lisi dei siti di adesione intercellulare a livello dell'epitelio squamoso. Le cellule acantolitiche, inoltre, perdono la forma poligonale per assumerne una rotonda
- Pemfigoide bolloso: è una malattia bollosa disimmune, che interessa prevalentemente la cute. Può manifestarsi, talvolta, come sindrome paraneoplastica
 - Eziopatogenesi: è riconducibile alla produzione di autoanticorpi diretti contro la membrana basale: ne consegue un distacco dermo-epidermico a livello della porzione più superficiale (lamina lucida) della membrana basale; ne deriva anche, a differenza del pemfigo, l'assenza di cicatrizzazione
 - Clinica
 - Fase iniziale orticarioide: chiazze eritemato-pemfigoidi (ma non transitorie come nell'orticaria)
 - Fase conclamata bollosa: grosse bolle tese, ripiene di fluido chiaro, su cute eritematosa, soprattutto su arti e tronco. Queste bolle, a differenza di quelle del pemfigoide, non si rompono facilmente e, come detto, guariscono senza cicatrizzazione
 - Istologia
 - Bolla subepidermica non acantolitica
 - Infiltrato infiammatorio superficiale, talora profondo
 - Edema del derma superficiale
 - Vacuolizzazione delle cellule dello strato basale
 - Presenza di eosinofili, che si ritrovano anche in circolo

Par. II: Connettiviti

Lupus eritematoso

Il lupus eritematoso è un connettivite autoimmune, distinta in:

- Lupus eritematoso discoide (LED): interessa esclusivamente o quasi la cute e tende, spontaneamente alla risoluzione con cicatrizzazione:
 - Aspetti clinici
 - Eritema rosso vivo o rosso cupo: aspetto a farfalla od a chiazze sul volto
 - Edema e teleangectasia nella zona colpita
 - Ipercheratosi: si formano squame aderenti (a differenza della psoriasi, dove tendono a cadere!)
 - Formazione di fittoni cornei "a chiodo di tappezziere" nei follicoli piliferi
 - Atrofia cicatriziale
 - Peggioramento per esposizione a RUV
 - Aspetti istologici
 - Atrofia dell'epidermide con perdita delle papille dermiche
 - Ipercheratosi ortocheratosica: follicolare e poi estesa

- Infiltrazione linfocitaria lungo la giunzione dermo-epidermica e lungo quella dermo-follicolare, ma anche in profondità, e quindi periannessiale (attorno alle ghiandole sudoripare) e perivasale
 - Ispessimento della membrana basale
 - Vacuolizzazione delle cellule basali
 - Infiltrazione del grasso sottocutaneo nel lupus profondo
 - Lupus band test: l'immunofluorescenza diretta mostra una caratteristica banda granulata di Ig e complemento lungo la giunzione dermoepidermica e dermo-follicolare nelle aree coinvolte
- Lupus eritematoso sistemico (LES): interessa sia la cute in maniera esantematica che gli organi interni, talora in modo molto grave. In un terzo dei casi, le lesioni cutanee del LES sono indistinguibili da quelle del LED
 - Aspetti clinici
 - Quadro muco-cutaneo
 - Lesioni eritemato-purpuriche con sfumatura cianotica nelle zone fotoesposte con possibile diffusione ad altre zone
 - Lesioni erosive o leucoplasiche al cavo orale
 - Petecchie centrali bianche ai polpastrelli: sono dovute a microinfarti delle arteriole afferenti
 - Altro: fenomeno di Raynaud, porpora palpabile, livido reticularis
 - Interessamento sistemico: profonda astenia, dimagrimento, malessere marcato, febbre poco elevata, artralgia (sempre presente!), mialgie, linfadenopatie, epatosplenomegalia, aumento della VES
 - Complicanze: endocarditi, versamenti stenotici, GN con ipertensione, neuropatie, emorragie
 - Aspetti istopatologici
 - Simile al LED
 - Degenerazione liquefacente dello strato basale: determina incontinenza sintomatica dell'epidermide e precipitazione di melanina negli strati profondi
 - Lupus band test positivo anche su cute sana
 - Presenza in circolo di cellule LE (o "a rosetta"): sono granulociti che hanno fagocitato residui di altri granulociti e sono circondati da altri granulociti
- Lupus eritematoso cutaneo subacuto: è una forma intermedia o di transizione di LE
- Lupus eritematoso neonatale: è dovuta a passaggio transplacentare di anticorpi materni

Sclerodermia

La sclerodermia è rappresentata da un gruppo eterogeneo di patologie, accomunate da un indurimento, più o meno denso della cute, conseguente alla sclerosi indotta dalla fibrosi cronica del connettivo: ne deriva un'aumentata produzione od una ridotta degradazione del collagene. Si riconoscono:

- Forme ad esclusivo interessamento cutaneo: morfea: è caratterizzata da un processo infiammatorio che coinvolge inizialmente il derma e successivamente il tessuto sottocutaneo
 - Eziopatogenesi: un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata induce un'alterazione della produzione del collagene da parte dei fibroblasti, stimolati da citochine prodotte dai linfociti T
 - Clinica

- Morfea a grandi chiazze: è caratterizzata da placche ovalari bianco-avorio con orletto eritematoso lilla di consistenza dura, reversibili, a localizzazione su braccia, dorso, tronco e zone intertriginose
- Morfea lineare: si caratterizza per una banda sclerosante paramediana, tipicamente al volto (viso "a colpo di sciabola"), che può coinvolgere, in altre sedi periferiche, i piani muscolo-scheletrici sottostanti. Data la sua insorgenza in giovane età, può portare danni permanenti
- Morfea guttata: si forma di piccole chiazze porcellanacee, soprattutto nella parte alta del tronco
- Istopatologia
 - Appianamento confine dermo-epidermico
 - Infiltrati linfocitari perivascolari
 - Fibrosi dermica o dermo-epidermica
 - Scomparsa degli annessi cutanei
- Forme ad interessamento sistemico, con esordio solitamente cutaneo: sclerosi sistemica progressiva (SSP)
 - Eziopatogenesi: fibrosi vasoconnettivale su base autoimmunitaria
 - Clinica
 - Fenomeno di Raynaud
 - Edema duro delle dita con scomparsa dei dermatoglifi (è un segno precoce!)
 - Mani ad artiglio
 - Sclerodattilia
 - Amimia
 - Microchelia, microglossia e microstomia
 - Facies alabristica: assottigliamento del viso con naso affilato: ne deriva un aspetto statuario con colorito simile al marmo bianco
 - Esofagopatia ed interessamento sistemico di altri organi
 - Istopatologia: come per la morfea

Dermatomiosite

È un processo infiammatorio dei muscoli associato a tipiche lesioni cutanee, a patogenesi autoimmunitaria:

- Lesioni muco-cutanee:
 - Eritredema: eritema a tonalità lilla (eritredema eliotropo), con edema, in zone fotoesposte
 - Chiazze eritemato-papulo-squamose
 - Eritemi e teleangectasie periungueali, labiali e perigengivali
 - Calcificazioni sottocutanee
 - Papule di Gottron alle nocche delle mani
- Lesioni muscolari: astenia progressiva e dolorabilità, con atrofia, dei muscoli prossimali degli arti e poi anche di altri muscoli (anche della deglutizione e della respirazione)
- Istopatologia: infiltrato infiammatorio perivasale e nel tessuto connettivo del perimisio con atrofia muscolare perifascicolare, probabilmente correlata ad una riduzione della perfusione capillare

Artrite reumatoide

È una poliartrite simmetrica distale (MCF, IFP, polso, caviglie, ma anche ginocchio ed anca), prevalente nelle femmine:

- Fasi dell'interessamento articolare
 - Sinoviale:
 - Iperemia ed iperplasia della sinovia
 - Aree di necrosi
 - Sinoviale-cartilaginea: è presente un tessuto di granulazione nei villi, con un "panno" che ricopre i capi articolari
 - Anchilosante: sostituzione cartilaginea e di osso subcondrale
- Interessamento di altri tessuti
 - Noduli reumatoidi: aree di necrosi fibrinoide circondata da cellule epitelioidee e rare cellule giganti (da vasculite?)
 - Reni: GN
 - Linfomi follicolari

Istiocitosi X

Per istiocitosi si intende una proliferazione anormale di istiociti nel sangue e nei tessuti, che porta ad una massa tumorale. Vengono raggruppate sotto tale nome una serie di malattie rare che si sviluppano specialmente nella giovinezza dell'individuo. L'istocitosi ha forme sia benigne che maligne.

L'Istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH), in particolare, è una rara patologia che riguarda l'irregolare proliferazione delle cellule dendritiche mononucleate, vengono coinvolti molti organi e parti del corpo (milza, fegato, polmone, sistema nervoso centrale, emopoietico, cute, ma anche denti e ossa).

Tale condizione è caratterizzata da una iperproliferazione delle cellule dendritiche di Langerhans, ovvero di quelle cellule presenti in grandi quantità soprattutto nell'epidermide e che sono in grado di processare gli antigeni e presentarli ai linfociti dando così vita alla risposta immunitaria. Le cellule di Langerhans (CL) si distinguono per la presenza di corpuscoli citoplasmatici noti come granuli di Birbeck, e per la positività di alcuni marcatori come la proteina S100 e l'antigene CD1a.

La lesione tipica della istiocitosi X è il granuloma, tipicamente mal delimitato, costituito da cellule di Langerhans attivate associate a cellule infiammatorie quali eosinofili, macrofagi, linfociti e neutrofili. Col passare del tempo tende a ridursi il numero di cellule di Langerhans ed eosinofili, con incremento di quello delle plasmacellule e dei fibroblasti. La causa dell'iperproliferazione delle CL è ignota, ma sembra che la patogenesi possa essere talora reattiva e talora neoplastica.

Caratteristiche istopatologiche sono:

- Nuclei con scalanature
- Citoplasma abbondante e spesso vacuolato
- Ricchezza di eosinofili ("granuloma eosinofilo")
- Granuli nel citoplasma di Birbeck (langherina⁺)
- Markers: CD1a, S100, langherina
- Prognosi variabile

Con Istiocitosi X, in realtà, si intende un largo spettro di condizioni, in cui sono comprese la Malattia di Letterer-Siwe, la Sindrome di Hand-Schüller-Christian, il Granuloma eosinofilo osseo e la malattia di Hashimoto-Pritzker (forma di istiocitosi congenita). La clinica è dunque molto variabile: i granulomi possono essere localizzati (per lo più a livello osseo o cutaneo) e quindi facilmente trattabili, oppure diffusi con interessamento multiviscerale (localizzazioni ossee, ipofisarie, linfonodali, mediastiniche, oculari, intestinali, cardiache e cerebrali) e quindi con prognosi più severa.

La Istiocitosi X fa parte delle istiocitosi dell'infanzia, che possono essere raggruppate in tre grandi class:

- 1) CLASSE I (proliferazione delle cellule presentanti l'antigene, precedentemente note come istiocitosi X, ora note come istiocitosi a cellule di Langherans): comprende il granuloma eosinofilo, la malattia di Hand-Schüller-Christian e la malattia di Letterer-Siwe
- 2) CLASSE II (proliferazione dei macrofagi): comprende la linfocitocitosi emofagocitica familiare e la sindrome emofagocitica associata alle infezioni
- 3) CLASSE III (neoplasie delle linea monocito-macrofagica): comprende la leucemia monocitica acuta e la istiocitosi maligna

Si analizzano ora le varie manifestazioni cliniche della malattia:

- Cute: Nelle forme infantili è frequente il coinvolgimento cutaneo con lesioni eczematose papulo vescicolari (diametro di pochi millimetri) e a limiti netti con localizzazione prevalente nelle zone seborroiche (cuoio capelluto, regioni retroauricolari, tronco e ascelle).
- Ossa: E' una delle più frequenti localizzazioni, con interessamento del cranio, delle vertebre o del tratto prossimale delle ossa lunghe da parte di lesioni cistiche dolenti (che appaiono radiologicamente come lesioni osteolitiche ben delimitate). Solitamente si tratta di lesioni solitarie e in tal caso possono essere efficaci la terapia radiante a bassa dose o la chirurgia
- Polmoni: Tipicamente l'interessamento respiratorio compare nei fumatori nella terza decade di vita, con sintomi aspecifici quali tosse, dispnea, febbre ed astenia. Talora si manifesta con pneumotorace spontaneo. Si possono rilevare una riduzione della capacità di diffusione (DLCO) e, alla radiografia e alla TC del torace, lesioni nodulari e cistiche di dimensioni inferiori ai 10 mm di diametro soprattutto a carico dei lobi superiori. Il BAL può essere diagnostico se presenta cellularità elevata con presenza di cellule di Langerhans. La forma con interessamento esclusivo del polmone è detta Granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans (o Granuloma eosinofilo polmonare o Istiocitosi X polmonare).
- Altro: Clinicamente importante è il coinvolgimento della regione ipotalamo-ipofisaria con insorgenza di diabete insipido, presente nel 5-10% dei pazienti. Nel 33% circa dei casi di malattia diffusa sono presenti epatosplenomegalia, talvolta associata ad ittero ed ascite, e tumefazione dei linfonodi cervicali e mediastinici.

Par. III: Sarcoma di Kaposi

Caratteristiche generali

Il sarcoma di Kaposi (SK) è una patologia di sempre maggior interesse per via dell'elevata frequenza in pazienti HIV⁺. Sembra dovuta all'HHV-8.

Si distinguono:

- Forma cronica (classica od europea): colpisce prevalentemente uomini anziani europei. Non è associata all'HIV. Clinicamente si presenta con multiple lesioni rosse o purpuree della pelle, a placca od a nodulo, principalmente sugli arti superiori ed inferiori. Successivamente e lentamente le lesioni aumentano di numero e di dimensioni, diffondono a sedi più prossimali e spesso confluiscono. Le lesioni rimangono spesso asintomatiche e localizzate a cute e tessuto sottocutaneo, ma sono localmente persistenti, con uno strano decorso caratterizzato da ricadute e remissioni. Possono, nel 10% dei casi, interessare organi viscerali e mucose.
- Forma linfadenopatica (endemica o africana): è comune in certe zone dell'Africa, in particolare tra i bambini, e si presenta con una linfadenopatia localizzata o sistemica, in alcuni casi estremamente aggressiva. Le lesioni cutanee sono disseminate.
- Forma associata ad AIDS: è il più comune tumore associato ad AIDS, soprattutto nei maschi omosessuali. La diagnosi del tumore può precedere i segni clinici dell'AIDS. Le lesioni del SK, in questo caso, non prediligono sedi specifiche, ma tendono a disseminarsi coinvolgendo linfonodi ed intestino sin dalle prime fasi.
- Forma associata ad immunosoppressione: il SK è aggressivo, coinvolgendo linfonodi, mucose e visceri.

Istopatologia

Nella forma classica si distinguono 3 stadi:

- Papula: sono presenti macule che vanno dal rosa al rosso al porpora, singole o multiple, che nella forma classica, solitamente sono confinate alle estremità inferiori od ai piedi. All'esame microscopico sono presenti solo vasi sanguigni dilatati, irregolari ed angolati, delimitati da cellule endoteliali, con interposto un infiltrato ricco di linfociti, plasmacellule e macrofagi (che mima un tessuto di granulazione).
- Placca: le lesioni diffondono prossimalmente e diventano placche rilevate, più larghe, violacee, con vasi sanguigni dermici dilatati, frastagliati e talora delimitati da cellule fusate o rigonfie associate ad aggregati perivascolari di cellule fusate. Tra i canali vascolari vi sono disseminati globuli rossi, macrofagi contenenti emosiderina, linfociti e plasmacellule. Possono riscontrarsi anche globuli rosa, ialini, di natura incerta.
- Nodulo: le lesioni si fanno più distintamente neoplastiche e possono essere composte da strati di cellule fusate, proliferanti, più comunemente nel tessuto dermico e sottocutaneo. Caratteristici di questo strato cellulare sono i piccoli vasi sparsi e gli spazi simili a fessure, che contengono file di globuli rossi e detriti ialini. Inoltre, è possibile riconoscere emorragie marcate, pigmenti di emosiderina, linfociti e macrofagi. Frequenti sono anche le mitosi, i globuli rosa ed il coinvolgimento linfonodale e viscerale.

Sez. V: Il sistema emolinfopoietico

Cap. 1: I linfonodi

Par. I: Istologia dei linfonodi

Architettura

I linfonodi sono piccoli organi linfoidei, di forma arrotondata, situati lungo il decorso dei vasi linfatici.

Nei linfonodi si riconoscono due zone a differente cellularità:

- Corticale esterna: ha elevata cellularità (quindi, più intensamente colorata)
- Midollare interna: ha minore cellularità (quindi, meno intensamente colorata)

I linfonodi, inoltre, sono circondati da una capsula fibrosa di tessuto connettivo esterno, da cui si dipartono delle trabecole che si approfondiscono nel linfonodo.

I vasi linfatici afferenti penetrano nel linfonodo attraverso la capsula fibrosa e drenano la loro linfa nel seno sottocapsulare (o linfatico marginale), che circonda tutto l'organo. Il seno linfatico marginale rappresenta la porta di ingresso di antigeni e corpi estranei. Dal seno sottocapsulare partono poi i seni corticali (o linfatici intermedi), che attraversano la corticale e si dirigono verso la midollare. I vasi linfatici efferenti sboccano, infine, a livello dell'ilo.

Il parenchima del linfonodo è costituito prevalentemente da linfociti, che, soprattutto nella parte più esterna della corticale, formano degli aggregati cellulari densi, di forma sferica, i follicoli linfatici. La maggior parte di questi presenta una zona centrale meno densa, e quindi meno colorata, il centro germinativo: sono questi i follicoli secondari (follicoli privi del centro germinativo sono detti follicoli primari); il follicolo secondario rappresenta, inoltre, la forma attiva del follicolo.

A livello della parte più interna della corticale, ossia nella regione paracorticale, invece, non ci sono follicoli. Nella midollare, poi, la cellularità è minore ed i linfociti sono organizzati nei cosiddetti cordoni midollari.

In sostanza, il parenchima linfonodale risulta costituito da:

- Due aree B:
 - Una nella parte esterna della corticale
 - Una nella regione dell'ilo, ossia nella midollare
- Un'area T, ossia la regione paracorticale (racchiusa "a sandwich" tra le due aree B)

I linfonodi sono irrorati da una o più arteriole, che entrano attraverso l'ilo e si ramificano nella midollare, formando una fitta rete capillare. I linfociti penetrano nel linfonodo proprio attraverso i vasi sanguigni e migrano nel parenchima linfonodale attraverso le pareti di venule post-capillari specializzate, le venule ad alto endotelio (HEV), localizzate nell'area T: queste venule sono dette anche "epitelioidee" per la presenza di un endotelio molto alto.

Tali HEV funziona da filtro per la circolazione dei linfociti: in particolari condizioni, la migrazione dei linfociti è bloccata, in altre favorita. Quindi, esse regolano la partecipazione del linfonodo ai processi sistemici.

Il follicolo linfatico

Il centro germinativo, la parte attiva del follicolo secondario, è costituito da:

- Cellule “starry sky”: sono cellule quasi “fantasma, in quanto hanno un nucleo ed un citoplasma chiaro, ma con detriti nucleari nel citoplasma. Queste sono cellule macrofagiche, con funzione di “spazzini”. Sono dette “a cielo stellato” in quanto la luce le attraversa dando l’impressione di “stelle in un mare di blu”
- Centrociti: sono cellule apparentemente rotonde e piccole, ma che, in realtà, presentano sempre delle incisure. Pertanto, sono anche chiamate cellule clived
- Centroblasti: sono cellule più grandi, con un nucleo chiaro, che presentano, come fattore caratterizzante, un nucleolo alla periferia del nucleo, ossia addossato alla membrana nucleare. Inoltre, i nucleoli possono anche essere più d’uno
- Figure mitotiche: sono molto presenti e dovute al fatto che il centro proliferativo è una struttura altamente proliferante
- Immunoblasti: sono cellule simili ai centroblasti, rispetto ai quali, tuttavia, hanno un nucleo più grande (pertanto, sono detti “ad occhio di civetta”) ed anche un nucleolo di maggiori dimensioni ed in posizione solitamente centrale. Altra caratteristica importante degli immunoblasti è la presenza di Ig nel citoplasma: tali cellule, quindi, iniziano a produrre qualche Ig. Infine, gli immunoblasti, marcati da CD30, non si ritrovano nel centro germinativo, ma alla sua periferia

Attorno al centro germinativo è poi identificabile una corona, fatta in realtà da una zona interna, più vicina cioè al centro germinativo, detta zona mantellare (costituita da piccoli linfociti addensati), e da una zona esterna, la zona marginale, che è la zona più esterna del follicolo linfatico.

Tale zona marginale, pur rappresentata nel linfonodo, è particolarmente espressa nelle zone extralinfoghiandolari, come la milza.

Ai confini della zona marginale (in una “zona monocitoide”), inoltre, vi sono dei linfociti B monocitoidi, che hanno, a differenza dei linfociti, un abbondante citoplasma e che aumentano in particolari condizioni patologiche. Tali linfociti, quindi, sono simili ai monociti/macrofagi, ma esprimono i marcatori della linea B. In conclusione, nella zona mantellare vi sono cellule disposte in maniera molto fitta, con un pattern più omogeneo (quindi questa zona è più colorata); nella zona marginale, invece, le cellule sono più distanziate (quindi questa zona è meno colorata) e sono costituite anche da cellule B monocitoidi (dato che le aree marginali e monocitoidi sono a confine).

Tipo di reattività

- Stimolazione di tipo B: la corticale aumenta ed i follicoli diventano più grandi e tendono anche a confluire. La paracorticale, invece, si riduce
- Stimolazione di tipo T: l’area T e le venule ad alto endotelio aumentano, mentre i follicoli risultano quasi atrofici e rappresentati da follicoli primari piuttosto che secondari
- Stimolazione di tipo B e T: sono coinvolti entrambi i sistemi

I linfociti B

- Percorso maturativo: i pre-linfociti B ed linfociti B vergine originano in organi extralinfonodali, in particolare nel midollo osseo, ed esprimono, come marcatore comune dei precursori, il TDT (terminal-deossi-transferasi); i marcatori comuni di maturazione (CD19 e CD20), invece, non sono ancora espressi.

Queste cellule entrano nel linfonodo e raggiungono la zona mantellare, dove diventano cellule mantellari, con incisure e, quindi, simili ai centrociti: da qui la maggior parte delle cellule entra nel centro germinativo. C'è in realtà anche una seconda via:

- Via secondaria: la cellula evolve in immunoblasto, che inizia a produrre qualche Ig, e poi a cellula linfoplasmacitoide, che ne produce una maggior quantità. La cellula linfoplasmacitoide cerca di emulare la plasmacellula (con la quale, comunque, condivide il nucleo "a ruota di carro", vedi avanti), ma possiede un citoplasma più scarso ed organuli, funzionali alla produzione di Ig, meno sviluppati. Tale via rappresenta, quindi, una via, seppur meno efficiente, più immediata per la produzione di Ig, e soprattutto di IgE ed IgM. Questa via, infine, si sviluppa fuori dal centro germinativo.
- Via primaria: riguarda la maggior parte delle cellule. Esse, così, entrano nel centro germinativo, evolvono in centroblasti, poi in centrociti e cellule monocitoidi: questi ultimi 2 tipi cellulari incominciano a produrre più Ig. Infine, evolvono in plasmacellule
- **Marcatori delle cellule B**
 - Linfociti B maturi (non le plasmacellule): CD20. È interessante notare come, a seguito dell'utilizzo di terapie biologiche con anticorpi diretti contro CD20 (rituximab), sono emersi ceppi di linfociti B privi di questo recettore, e quindi resistenti alla terapia. In questi casi, come marcatore, si è utilizzata la proteina nucleare PAX5
 - Linfociti B meno maturi: CD19
 - Cellule mantellari e marginali: hanno bcl2 come marcatore comune (la bcl2 serve, infatti, ad inibire l'apoptosi). Marcatori specifici delle cellule mantellari sono, invece, ciclidina-D1, CD5 e Ki67 (marcatore di proliferazione)
 - Cellule del centro germinativo: CD10 e bcl6
 - Cellule starry sky: CD68
 - Cellule B monocitoidi: T-bet (fattore di trascrizione specifico)
 - Plasmacellula: CD138. Le plasmacellule si ritrovano soprattutto nella zona midollare
 - Seni linfatici: CD34, marcatore dei vasi, e CD68, marcatore dei macrofagi
 - Cellule endoteliali delle HEV: CD34, CDw90

Linfociti T

Vi sono piccoli linfociti T e grandi linfociti T: questi ultimi somigliano agli immunoblasti, rispetto ai quali, tuttavia, hanno un citoplasma più scarso (perché non vi è produzione di Ig).

Marcatore comune della serie T è il CD3: l'area in cui sono maggiormente presenti i linfociti T (che possono comunque esser presenti nei follicoli linfatici) è la zona paracorticale. I linfociti T si specializzano in T suppressor, CD8⁺, e T helper, CD4⁺: normalmente, tra loro vi è un rapporto di 1:3, 1:4; in alcune patologie, tale rapporto si appiattisce o si inverte (ad esempio, nella linfadenite HIV-correlata).

Altre cellule

- Cellule NK: CD56
- Cellule dendritiche: hanno un nucleo chiaro, con dei prolungamenti citoplasmatici caratteristici
 - Cellule di Langherans: si distribuiscono soprattutto vicino ai seni linfatici e si ritrovano, oltre che nei linfonodi, in distretti extraghiandolari come la cute. Hanno una funzione di APC ed esprimono CD1a

- Cellule follicolari: si distribuiscono all'interno del follicolo, soprattutto nel centro germinativo. Hanno funzione di produzione proteica ed anti-apoptotica ed esprimono CD23. La loro ricerca è importante per il fatto che, in condizioni fisiologiche, sono racchiusi nel centro germinativo; in condizioni patologiche, invece, a seguito della distruzione del centro germinativo, si ritrovano disperse nel parenchima linfonodale.
- Cellule interdigitate: partecipano al trasporto di sostanze tra i linfociti

Par. II: Caratteristiche generali dello studio dei linfonodi

Metodo di studio dei linfonodi

Solitamente, il trattamento con formalina-paraffina preserva la struttura proteica degli antigeni: solo in pochi casi, a causa di una denaturazione proteica con questo trattamento, è indicato il congelamento dei linfonodi.

Una prima indagine è, ovviamente, quella macroscopica. Si passa poi all'indagine istochimica: ad esempio, il reticolo, normalmente sottile, ci dà informazioni sull'architettura linfonodale. Infatti, in caso di linfoma il reticolo è distrutto, mentre in caso di leucemia c'è una sostituzione delle cellule che costituiscono il linfonodo.

Si utilizzano, in seguito, tecniche immunoistochimiche, come quella FISH (vedi dietro) e quelle di analisi molecolari. Oggi, inoltre, si è diffusa la citofluorimetria dei linfonodi, basata sul presupposto che è possibile estrarre, con una siringa, i linfociti e studiarli, mediante l'utilizzo di anticorpi, nel citofluorimetro. Infine, possono essere utilizzate, soprattutto a fini scientifici piuttosto che diagnostici, tecniche di microarray, che studiano il riarrangiamento genico.

Indicazioni alla biopsia linfoghiandolare

La biopsia linfoghiandolare non è una prima scelta, ma piuttosto un' "ultima spiaggia", in condizioni quindi di difficile diagnosi. Di conseguenza, indicazioni sono:

- Linfadenopatia persistente da causa ignota
- Sintomatologia clinica sospetta: ad esempio, febbri intermittenti con sudorazione, lasciano pensare ad un linfoma
- Conferma diagnostica
- Stadiazione: ad esempio, linfonodo sentinella
- Follow-up: ad esempio, in pazienti HIV⁺

Raccomandazioni da seguire durante la biopsia sono:

- Raccolta di notizie cliniche accurate
- Scelta di sede idonea: ad esempio, le regioni ascellari ed inguinali sono sedi "inquinata", alterate cioè da processi fisiologici, quali la sudorazione, o l'impiego di sostanze esterne (deodoranti, contatto con vestiti)
- Prelievo di dimensioni adeguate: bisogna prendere il linfonodo più grande. Infatti, più il linfonodo è grande, più significa che il processo è progredito
- Asportazione in toto, evitando traumatismi: infatti, sono possibili aderenze, per cui si rischia di prendere solo una parte del linfonodo, alterandone la topografia

Rapporto tra biopsia e citologia aspirativa

Quando la diagnosi si basa prevalentemente su criteri topografici, ossia sulla valutazione delle sedi linfonodali, da cui provengono le cellule neoplastiche, e sull'architettura linfonodale, la citologia aspirativa non può sostituire la biopsia. Ad esempio, nel caso di un linfoma, il quale ha non grandi atipie citologiche, a differenza ad esempio di un carcinoma mammario, è più importante stabilire l'architettura del linfonodo. Pertanto, nella diagnosi differenziale tra linfomi e linfadenopatie, ad esempio, la citologia ha scarso significato. Se, invece, si vuol capire se il processo neoplastico a carico del linfonodo è primitivo (linfoma) o secondario (metastasi), la citologia ha un'utilità: in caso di metastasi, infatti, si osservano cellule epiteliali, che escludono la presenza di un linfoma.

Tuttavia, bisogna prestare attenzione al fatto che cellule epiteliali possono, per eterotopie o per disembrionogenesi, esser presenti nel tessuto linfonodale: è questo il caso di residui epiteliali, nei linfonodi latero-cervicali, di tessuto salivare (o di residui endometrioidi nei tessuti linfonodali, o di residui tiroidei in linfonodi cervicali). Viceversa, cellule linfonodali possono annidarsi, ad esempio, nella parotide.

Cap. 2: Linfadeniti

Par. I: Linfadeniti granulomatose

Caratteristiche generali

Le linfadeniti granulomatose dei linfonodi sono processi infiammatori (e non neoplastici come i linfomi), acuti o cronici: quelle acute riconoscono, nella maggior parte dei casi, un'etiologia batterica e si manifestano con tumefazione e dolorabilità della ghiandola; quelle croniche sono, invece, aspecifiche.

Si distinguono 3 categorie di linfadeniti granulomatose:

- Da materiale esogeno
- Con necrosi asessuale
- Senza necrosi asessuale

La caratteristica comune di queste linfadeniti è il granuloma: questo è una struttura costituita, in primis, da cellule macrofagiche altamente specializzate, le cellule epitelioidi. Queste cellule presentano un abbondante citoplasma acidofilo e, pertanto, somigliano alle cellule epiteliali: quest'abbondanza di citoplasma si associa ad abbondanza di enzimi e di attività metaboliche citoplasmatiche.

In aggiunta a queste cellule, si ritrovano cellule giganti plurinucleate, che sono sempre macrofagi, ma che hanno molti nuclei disposti perifericamente a forma di cavallo (in tal caso prendono il nome di cellule di Langhans) od al centro (in tal altro caso prendono il nome di cellule da corpo estraneo).

Attorno a questa struttura di base si trova un alone periferico costituito da linfociti e plasmacellule ed, ancor più oltre, un fascio fibrotico.

Nella formazione del granuloma, inoltre, i linfociti T CD4⁺ hanno un ruolo fondamentale nella stimolazione macrofagica: infatti, nei pazienti immunodepressi, ed in particolare in quelli HIV⁺, non si ritrovano, per la mancanza di detti linfociti, granulomi.

Il granuloma, comunque, si forma in caso di inadeguata attività immunitaria: ad esempio, in caso di penetrazione di materiale esogeno, la reazione granulomatosa si origina nel tentativo di circoscrivere la penetrazione di sostanze estranee all'organismo.

Il granuloma, infine, può evolvere in necrosi, in calcificazione od in fibrosi.

Linfadeniti da materiale esogeno

Uno dei materiali esogeni più frequentemente causa di questa reazione è il silicone, che può causare vere e proprie patologie deformanti (specie nell'ambito della chirurgia plastica), ma anche processi autoimmunitari. nelle moderne protesi mammarie vi sono, tuttavia, siliconi che possono meno frequentemente causare queste reazioni, ma che possono determinare reazioni granulomatose, talmente imponenti e deformanti da poter essere, talvolta, confuse con un carcinoma infiammatorio della mammella.

Tra le altre cause di questo tipo di linfadeniti vi sono:

- Tatuaggi (per la presenza di metalli pesanti)
- Mdc lipidici: si iniettano nei linfonodi per eseguire linfoangiografie. Inoltre, essi possono causare senoistocitosi, con dilatazione dei seni, che risultano ripieni di materiale lipidico, macrofagi ed istiociti.
- Iperlipidemie: determinano la formazione di cristalli lipidici, su cui si forma il granuloma. In questi casi, all'esame microscopico, i granulomi appaiono come "bolle": infatti, trattamenti con, ad esempio, xilitolo od alcool distruggono i lipidi e lasciano, in quella zona, una cavità.
- Oro: ad esempio, i Sali d'oro utilizzati nel trattamento di malattie autoimmuni

- Materiali dentari
- Protesi metalliche: ad esempio, protesi d'anca.

Linfoadeniti con necrosi asessuale

In questi casi, si ritrova il granuloma, necrotico al centro, dove si ritrovano granulociti, soprattutto neutrofili. Tra queste, si ricordano:

- Linfofeticolosi da inoculazione o malattia da graffio di gatto: è causata da Bartonella Henselae. Questa, infatti, non attraversa la cute se non in presenza di un'alterazione della barriera cutanea, come, appunto, in caso di graffio di gatto. Nel sito di inoculazione compare una lesione cutanea, tumefatta, papulosa ed eritematosa, che tende a scomparire. I germi si propagano, però, ai linfonodi: pertanto, dopo qualche settimana, si determina una linfoadenite con tumefazione nei focolai di drenaggio e focolai asessuali, che possono associarsi a rash cutanei e varie complicanze. Microscopicamente, la lesione linfonodale si caratterizza per la presenza di aree di necrosi con granulociti in disfacimento, dette aree "a stella", delimitate da cellule epitelioidi, linfociti e plasmacellule
- Linfogranuloma venereo: malattia sessualmente trasmissibile, è causata da Chlamydia Trachomatis. Nella sede di inoculo, tipicamente i genitali, compaiono piccole vescicole: in seguito, il processo si estende ai linfonodi, dove si forma una megalinfoadenopatia, talmente asessuale che tende a fistolizzarsi ed a determinare dei tragitti fistolosi a livello inguinale, da cui fuoriesce materiale necrotico ed asessuale. Nella donna, inoltre, la malattia può assumere un andamento più pericoloso, in quanto sono colpiti anche i linfonodi pelvici, con un quadro ben peggiore per la possibile disseminazione extranodale.
- Tularemia (da Francisella Tularensis)
- Peste bubbonica (da Y. Pestis)

Linfoadeniti granulomatoze non necrotiche o con necrosi non asessuale

- Tubercolosi:
 - Primaria: non forma granulomi nei linfonodi, ma c'è solo un'essudazione con reazione aspecifica mediata da granulociti. Si ricorda che, in questo caso, il processo interessa il focolaio polmonare, i vasi linfatici, con linfofite, ed il linfonodo, in cui si forma questa reazione aspecifica. Linfonodi tipicamente interessati, in quanto vicini al focolaio polmonare, sono quelli ilari e quelli mediastinici
 - Post-primaria: forma granulomi nei linfonodi
 - Linfoadeniti tubercolari: sono processi primitivi del linfonodo. In questi casi, infatti, l'interessamento linfonodale non è secondario a quello polmonare, ma si determina ad inizio: il linfonodo è la sede d'ingresso dei micobatteri, solitamente atipici, e la sede del processo principale. Questa forma di linfoadenite, inoltre, è anche detta scrofula, in quanto conferisce al volto la forma della testa di un maiale, per rigonfiamento dei linfonodi latero-cervicali, retromandibolari e sottomandibolari. La linfoadenite tubercolare primitiva può esprimersi secondo 3 tipi di pattern:
 - Forma fibroepitelioidea: si formano, quando le difese dell'organismo non sono efficienti, piccoli granulomi ad evoluzione fibrotica e con scarsa necrosi

- Forma caseosa: quando la virulenza dei germi supera la capacità di difesa dell'organismo, si ha una necrosi caseosa, non mediata da granulociti. È la forma maggiormente deformante il volto. Si ricorda che la necrosi caseosa è un misto di necrosi colliquativa, dovuta alla digestione delle cellule morte, e di necrosi coagulativa
 - Forma mista
- Sarcoidosi: è un malattia sistemica, da causa ignota, caratterizzata da granulomi non caseosi, soprattutto a linfonodi (adenopatia ilare bilaterale) e polmoni, ma anche a livello oculare e cutaneo. Può coinvolgere i linfonodi in forma primaria o secondaria. Nel primo caso, si ha una linfadenite granulomatosa primitiva senza necrosi.
 - Patogenesi: vi sarebbe un disturbo della regolazione immunitaria in individui geneticamente predisposti, esposti a certi agenti ambientali. Ne deriverebbe lo sviluppo di una risposta cellula-mediata con accumulo intra-alveolare ed interstiziale di linfociti T CD4⁺
 - MA: granuloma piccolo e ben delimitato
 - MI
 - Cellule epitelioidi e cellule di Langherans rare
 - Necrosi assente o, raramente, limitata alla porzione centrale e di tipo fibrinoide
 - Nelle cellule giganti
 - Corpi calcifici di Schaumann: sono corpi tondeggianti, con laminazione concentriche e calcificate
 - Corpi asteroidi: sono filamenti raggiati avvolti da una membrana mielinoide

Par. II: Linfadeniti non granulomatose

Mononucleosi infettiva

La mononucleosi infettiva, causata da EBV, si presenta, nella sua forma classica, con angina violenta ed esplosiva, seguita da tumefazione linfonodale testa-collo: si ingrossano, a differenza della tubercolosi, anche i linfonodi retronucali. In genere, si risolve spontaneamente in poco tempo, talora senza dar segno clinico di sé. In altre occasioni, invece, la mononucleosi cronicizza, lasciando segni clinici quali febbre, sudorazione profusa, profonda astenia: in questi casi, bisogna prestar attenzione in quanto il quadro clinico può ricordare quello di un linfoma.

La diagnosi dovrebbe essere clinica o laboratoristica e non biotipica: all'esame ematologico, in particolare, sono tipici dei linfociti atipici (o cellule di Pfeiffer).

Comunque, caratteristiche biotipiche sono:

- Iperplasia follicolare esplosiva con iperreattività delle cellule B: la grande presenza di centrociti e centroblasti, infatti, potrebbe indurre il sospetto di linfoma follicolare
- Iperplasia delle cellule linfomonocitoidi B
- Presenza di voluminosi immunoblasti con immagini atipiche: vi sono anche cellule simili alle cellule di Reed-Stenberg del linfoma di Hodgkin. Comunque, questi immunoblasti sono CD30⁺ e circondati "a rosetta" da linfociti T
- I sinusoidi, a differenza dei processi linfomatosi, sono conservati

Linfadenite HIV-correlata

Si manifesta nel sieropositivo e può precedere od accompagnare l'AIDS conclamato: tale linfadenite, se osservata in stadi avanzati, può da sola essere sufficiente a fare diagnosi di AIDS conclamato, anche in assenza di infezioni opportunistiche e di cancro tipici di AIDS (linfomi e sarcoma di Kaposi).

Si distinguono:

- Fase iniziale: iperplasia esplosiva dei follicoli aspecifica
- Fase tipica di AIDS:
 - Follicololisi: la corona attorno al centro germinativo si rompe
 - Disordine architetturale dei linfonodi con spostamento delle HEV dalla zona paracorticale verso l'interno: si ha, dunque, una penetrazione dell'area T all'interno dei follicoli, evidenziabile con la ricerca di S100, marcatore aspecifico, presente ora anche nei follicoli
 - Alterazione od inversione del rapporto CD4/CD8: questa alterazione può essere presente anche in corso di sarcoidosi, caso in cui, tuttavia, la diminuzione dei linfociti CD4⁺ è da consumo tessutale e quindi solo ematica. In caso di AIDS, invece, la diminuzione di questi linfociti è da deplezione e, quindi, anche ematica, oltre che tessutale
 - Diminuzione delle cellule dendritiche
- Fase finale
 - Deplezione od assenza dei linfociti CD4⁺
 - Deplezione od assenza delle cellule dendritiche

Linfadenite di Piringer-Kutchinca

È causata, nel 90% dei casi, da *Toxoplasma Gondii* ed è piuttosto endemica nelle zone mediterranee. È una linfadenopatia non esplosiva, moderata, che si manifesta nel giovane adulto, creando, talora, diagnosi differenziale con un linfoma.

Non si formano dei granulomi, ma questa patologia è caratterizzata da:

- Accumuli molto piccoli di cellule epitelioidee ("granuloma bonsai")
- Iperplasia di follicoli linfatici con aumento dei detriti nucleari nei macrofagi starry sky
- Aumento di cellule linfomocitoidi B
- Senoistocitosi con linfociti piuttosto che con macrofagi
- Dye test: iniettato un colorante blu nel linfonodo, si colora tutto in blu tranne i *Toxoplasmi*, in quanto rivestiti da anticorpi.

Linfadenite dermatopatica

È molto frequente in malattie dermatologiche, soprattutto in quelle che provocano prurito, come psoriasi, eritrodermie, dermatiti esfoliative. Il prurito, infatti, provoca grattamento, con microtraumatismo locale, distruzione di alcune cellule e perdita di lipidi e melanina: la melanina, di conseguenza, penetra nei vasi linfatici cutanei e passa ai linfonodi, determinando queste linfadeniti, che possono evolvere in megalinfadenomegalie.

In questi casi, il problema è l'intervallo di latenza, alquanto prolungato, tra dermatopatia e linfadeniti, cosicché il paziente stesso non ricorda della dermatopatia pruriginosa.

Caratteristiche istopatologiche sono:

- Sovvertimento completo dell'architettura linfoghiandolare
- Accumulo di cellule chiare, la maggior parte delle quali sono cellule dendritiche S100 e CD1a⁺ e che si accumulano per smaltire questi depositi di melanina
- Depositi di melanina

Malattia di Rosai-Dorfman

Tipica dell'età pediatrica, si presenta con esordio clinico, anche violento, ma con risoluzione spontanea.

Si manifesta con ingrossamento massivo dei linfonodi del collo (talvolta accompagnato da fenomeni erosivi od ulcerativi) e coinvolge tutte le mucose (congiuntivale, orale, labiale) con lesioni eritrodermiche e desquamative: dunque, è questo il quadro di una sindrome catarrale generale con linfadenopatia generalizzata.

Il quadro istopatologico, al quanto grave, in contrasto con la benignità della patologia, risulta caratterizzato da:

- Seni linfatici zaffati da cellule macrofagiche anomale, all'interno delle quali si trovano detriti cellulari
- Fenomeno di Emperi-Polesi: indica la presenza di nuclei picnotici nei linfociti

Malattia di Kikuchi

Molto frequente in Giappone, è una linfadenite necrotizzante, caratterizzata da linfociti circolanti atipici.

Il quadro, quindi, risulta caratterizzato da un'area di necrosi centrale, circondata da macrofagi, immunoblasti e cellule linfocitarie e plasmacellulari.

Malattia di Castleman

È un amartoma linfonodale benigno, raro. Esiste in due forme: una forma localizzata (solitamente al mediastino) ed una multifocale, caratteristica di soggetti HIV⁺. In particolare, in questo secondo caso, la presenza di malattia di Castleman induce un peggioramento della prognosi dell'AIDS, implicando, infatti, un disordine immunitario. Il quadro clinico, benigno nella forma localizzata e maligno in quella AIDS-correlata, risulta caratterizzato da febbre, anemia ipergammaglobulinemia ed eventuali segni da effetto massa.

Il quadro istopatologico è uguale: vi sono follicoli secondari centrati da arteriole (varietà ialino-vascolare): si forma un'architettura simile a quella splenica (pattern angiofollicolare simile alla polpa bianca). All'interno del centro germinativo, infatti, penetrano questi vasi, quasi a formare dei grovigli vascolari, che hanno una struttura "ad anfiteatro", ossia con linfociti intorno. Altra caratteristica in comune con la milza è la mancanza di seni linfatici.

Esiste anche una varietà plasmacellulare, che si accompagna a ricchezza di plasmacellule.

Altre linfadenopatie

- Reattive
 - "timo linfatico": è l'iperplasia dell'anello di Waldeyer dei bambini
 - Tumori. Anche in assenza di metastasi, i linfonodi regionali danno segno di attivazione
- Iatrogeno: metotrexato, antiepilettici, indometacina
- Virali
- Iperplasia linfoide atipica
- Da collagenopatie
- Amiloidosi
- Eterotopie (ghiandole salivari, tiroide, endometriosi)

Cap. 3: Linfomi

Par. I: Linfomi di Hodgkin

Caratteristiche generali

Questo linfoma (LH), che rappresenta il 20-30% dei linfomi, ha due picchi d'incidenza: uno in età giovanile, in cui rientrano anche le donne, ed un altro in età più avanzata, ossia verso gli 80 anni.

L'incidenza è in aumento, soprattutto nell'età avanzata, ma la mortalità, grazie ai progressi terapeutici, è in diminuzione.

I linfomi non Hodgkin (LNH), invece, hanno un'incidenza del 70-80% tra tutti i linfomi e possono presentarsi insieme ai LH: si parla, in tal caso, di linfomi composti. Questi linfomi composti, pur accadendo raramente, testimoniano quanto il confine tra le due forme sia alquanto labile. Inoltre, pazienti con LH hanno, life-long, un rischio maggiore di sviluppare un LNH. Ancora, alcuni casi di LH possono, anche se raramente, evolvere in LNH.

Riguardo le caratteristiche cliniche essenziali del LH, vanno considerati, in primis, i sintomi costituzionali, rappresentati da febbre (caratteristica anche dei LNH e della mononucleosi), sudorazione notturna, perdita di peso, prurito e sindrome della vena cava superiore. Quest'ultima sindrome, in particolare, è caratterizzata da edema a mantellina, collare di Stokes, turgore delle vene del collo, reticoli venosi superficiali al torace e cianosi nella regione testa-collo.

Comunque, la presenza di questi sintomi costituzionali va attentamente ricercata e valutata nella stadiazione: infatti, qualsiasi stadio va specificato se è senza (a) o con (b) sintomi costituzionali.

Infine, i linfonodi interessati sembrano benigni: sono, infatti, duri, indolenti, non capsulati né aderenti; quelli più colpiti sono i laterocervicali, gli ascellari, i mediastinici e gli inguinali.

Aspetti istopatologici

La presenza di cellule di Reed-Stenberg e di quelle di Hodgkin rappresenta, senz'altro, il fattore più caratterizzante. Queste cellule, in realtà, rappresentano solo una piccola parte delle cellule del linfonodo, rappresentate, infatti, per lo più da cellule di accompagnamento (cellule non neoplastiche: linfociti T, eosinofili, plasmacellule), intorno alle quali si raccolgono macrofagi e granulociti.

In questo senso, il LH può considerarsi una patologia neoplastica caratterizzata da cellule atipiche, grandi, ma di numero esiguo rispetto alla popolazione infiammatoria di accompagnamento.

Inoltre, l'EBV, responsabile della mononucleosi, si ritrova nel 50% dei casi di LH, soprattutto in forme particolari come la cellularità mista, la prevalenza e la deplezione linfocitaria.

Possono aversi conferme della presenza di questo virus attraverso l'espressione del suo RNA: si ricercano, infatti, proteine quali la proteina LMP1 (proteina latente di membrana, identificabile in tessuti di soggetti con LH).

Tornando alla cellula di Reed-Stenberg (CRS), questa appare caratteristicamente binucleata ed è chiamata anche "mirror cell": i due nuclei, infatti, sono uguali (come se "si guardassero allo specchio"). In realtà, questo è un artefatto del taglio: il nucleo è uno solo, ma cilindrico, e, se tagliato, è come se fosse "sdoppiato".

Altra caratteristica della CRS è il meganucleolo acidofilo. Alla loro morte, poi, le CRS diventano mummificate il nucleo va in apoptosi e diventa picnotico ed il citoplasma si addensa.

Riguardo, invece, l'immunoistochimica, i LH sono positive per CD30 (presente anche negli immunoblasti, quindi poco specifico), fascina (marker più specifico), CD15 (specifico per i granulociti) e PAX5 (specifico per i linfociti B); negative per CD20, OCT2 e BOB1 (vedi dopo).

In conclusione, questa cellula è diagnostica di LH, nel senso che, senza di essa, non può farsi diagnosi di LH. Tuttavia, essa non è specifica, potendosi ritrovare in altre condizioni quali la mononucleosi, alcune linfadeniti virali e, raramente, in alcune forme di LNH: in questi casi, la diagnosi va posta grazie alla presenza del caratteristico pattern cellulare di accompagnamento, tipico di LH.

In aggiunta, possono aversi varianti polimorfe della CRS: queste varianti hanno molti nuclei e delle irregolarità. Altre varianti sono quelle che si trovano in un determinato istotipo: ad esempio, le cellule lacunari, tipiche della sclerosi nodulare, sono CRS che giacciono in una specie di lacuna. Questo spazio chiaro intorno alle cellule è, in realtà, un artefatto legato alla fissazione in formalina: questo tipo di fissazione, infatti, determina una retrazione del citoplasma e, di conseguenza, una sorta di vacuolizzazione attorno alla cellula. Possono aversi anche cellule di RS mummificate, ossia cellule in apoptosi con nucleo picnotico e citoplasma addensato.

La cellula di Hodgkin presenta le stesse caratteristiche della CRS, ma appare mononucleata. Passando, poi, a considerare la popolazione infiammatoria, reattiva, di accompagnamento, è importante considerare come le CRS siano in grado di secernere chemochine, in grado di attrarre fibroblasti, eosinofili, mastociti, linfociti CD4⁺, cellule dendritiche etc. Ricordando che il marker CD20, insieme al CD19, è tipico dei linfociti B attivi, esso è solitamente negativo nelle CRS (può esser espresso nel 15-20% dei casi), ma è espresso, dai linfociti B in questa zona di accompagnamento. Tuttavia, il fatto che una certa quota di CRS esprime questo marker tipico delle cellule B, ha portato a far derivare questa cellula dai linfociti B. Pertanto, vi sarebbero mutazioni geniche, che bloccano l'espressione di alcuni fattori di trascrizione, quali OCT2 e BOB1, implicati nella produzione di CD20: nella maggior parte dei casi, di conseguenza, la cellula, modificata, ha perso la capacità di esprimere questo marker; in una certa percentuale di casi (o in una certa percentuale di cellule), tuttavia, la cellula non ha ancora perso questa capacità.

Istotipi

- Predominanza linfocitaria classica (o ricco di linfociti, 5%): ha un picco d'incidenza a 45 anni ed una prevalenza nei maschi. È caratterizzato da un'elevata densità cellulare di linfociti ed istiociti. Le cellule neoplastiche, cioè le CRS, sono poche e, quindi, ha una prognosi migliore. La ricchezza di linfociti, infatti, sarebbe determinata proprio dall'equilibrio che si raggiunge con le CRS (non sarebbe piuttosto la ricchezza di linfociti a determinare la scarsità di cellule neoplastiche? Ndr)
 - Sclerosi nodulare (65-70%): forma più frequente, ha un picco d'incidenza nei giovani ed, a differenza delle altre forme, una leggera prevalenza per il sesso femminile. La caratteristica di questa forma è che il linfonodo viene suddiviso in noduli da tralci di connettivo: all'interno di questi noduli si ritrova il pattern tipico dei linfomi, costituito, come visto, da CRS e cellule di accompagnamento. In questa forma, inoltre, si ritrovano le cellule lacunari. Ancora, in questi casi, non è raro un coinvolgimento dei linfonodi mediastinici.
- Il grading di questa forma consente una valutazione prognostica:
- G1: il tessuto linfoghiandolare è suddiviso in noduli da bande di tessuto fibroso. All'interno dei noduli si ritrova il suddetto pattern cellulare, che corrisponde, quindi, a quella a predominanza linfocitaria
 - G2: è definito in presenza di almeno una di:

- Più del 25% dei noduli presenta una ricchezza di CRS, le quali assumono aspetti pleomorfi e variabili
 - Più del 25% dei noduli corrisponde al pattern a deplezione linfocitaria, caratterizzato dalla deplezione linfocitaria e dall'abbondanza di CRS e di cellule giganti anaplastiche
- Cellularità mista (15-30%): è la seconda forma per incidenza (con picco a 35 anni) ed è la forma più tipica di LH, caratterizzata, infatti, da numerose CRS e notevole pattern di accompagnamento (linfociti T CD4⁺, macrofagi, plasmacellule, eosinofili). È, inoltre, il quadro caratterizzato dalla maggior varietà cellulare (ad esempio, vi è un elevato numero di eosinofili).
- Deplezione linfocitaria (1%): è la forma più grave, caratterizzata da una deplezione di linfociti. Indice di questa deplezione è il fatto che le cellule sono separate l'una dall'altra. Vi sono, inoltre, delle cellule giganti atipiche, che raramente presentano le caratteristiche della CRS: si ricorda, tuttavia, che la CRS deve esser sempre presente per poter fare la diagnosi di LH. Alcuni autori distinguono due sottoistotipi:
 - Forma a fibrosi diffusa: il connettivo, in questo caso, è grossolano
 - Forma reticolare: il connettivo risulta, in quest'altro caso, costituito da fibrille molto sottili, reticolari appunto
- Predominanza linfocitaria nodulare (5%): è un istotipo sistematizzato da poco. Presenta, oltre al fatto che qui la predominanza linfocitaria si esprime a noduli, un particolare tipo di CRS, la cellula pop-corn (o linfoistiocitica), caratterizzata da un nucleo plurilobulato. La cellula pop-corn, infatti, ha contorni policiclici ed, a differenza della CRS, esprime OCT2 e BOB1, ma non CD30. Questa forma, inoltre, si presenta con bassa aggressività, ma può recidivare ed evolvere in LNH a grandi cellule. Il "segreto" di questa bassa aggressività andrebbe probabilmente ricercato nel fatto che questa forma è circondata da linfociti CD3⁺ e da cellule NK CD56⁺. In definitiva, le forme a predominanza linfocitaria, diffusa e nodulare, sono forme con prognosi relativamente favorevole, soprattutto quella a pattern nodulare.

Considerazioni diagnostiche e terapeutiche

- Stadiazione di Ann-Arbor (vedi avanti)
- Centri progressivamente trasformati: alla ricerca di una qualche lesione che precedesse il LH, si è scoperto che in alcuni follicoli il mantello penetra all'interno dei centri germinativi. Tuttavia, l'evoluzione di questa precancerosi in LH è molto bassa.
- Fattori prognostici negativi
 - Stadio IV
 - Albumina <4 g/mL
 - Hb <10 mg/mL
 - Leucociti >1.500: soprattutto in caso di granulocitosi con linfocitopenia
- Terapia: chemioterapia o radioterapia in caso di masse voluminose
- Complicanze
 - Della chemioterapia: cardiomiopatie
 - Malattie polmonari: fibrosi, polmonite interstiziale
 - Ipotiroidismo
 - Neoplasie metacrone (cioè a distanza)
 - Malattie infettive (soprattutto virus erpetici): un tempo determinavano la morte del soggetto ed indicavano proprio la compromissione immunitaria

Par. II: Linfomi non-Hodgkin

Caratteristiche generali

Questi linfomi hanno un'incidenza maggiore rispetto a quelli NH: pur essendo al 5° posto delle neoplasie maligne più frequenti, sono solo al 9° per mortalità.

Tuttavia, pur avendo raggiunto una diminuzione della mortalità, non si è raggiunto un miglioramento della qualità della vita, fatto che richiede continui accertamenti diagnostici e terapie.

Riguardo la classificazione di questi linfomi, dopo anni di mancata concordanza, soprattutto fra scuole europee ed americane, l'OMS ha raggiunto una certa intesa fra le scuole, classificando il LNH in:

- Linfomi dei precursori delle cellule B e T (o linfomi linfoblastici): è opportuno considerare come tutti i LNH possono essere leucemici od avere delle fasi leucemiche
- Linfomi a cellule B: rappresentano la maggior parte dei LNH
- Linfomi a cellule T e NK (questi ultimi sono molto rari)

Linfomi linfoblastici

Sono i più frequenti tumori pediatrici e derivano dai precursori (pre-B e pre-T). Hanno una cancerogenesi multistep, associata ad alterazioni numeriche e strutturali dei cromosomi (iper- od ipoploidia per quelli a pre-B; traslocazioni bilanciate per quelli a pre-T). Hanno, inoltre, un'alterazione dell'espressione dei fattori di trascrizione, molto importante perché determina un'irregolare maturazione dei linfociti.

95% dei bambini vanno in remissione completa e nell'80% dei casi si può parlare di guarigione: ciò nonostante, risultano ancora oggi la principale causa di morte nei bambini.

Negli adulti, invece, hanno una prognosi meno favorevole: una remissione si ha solo nel 30-40% dei casi.

Fattori prognostici negativi: alterazioni cromosomiche(Ph+), età < 3 anni, numero dei blasti periferici.

Caratteristico è anche l'iter clinico:

- Accumulo di blasti con affollamento e competizione per GF
- Soppressione dell'emopoiesi efficace e citopenia
- Segni clinici
 - Da riduzione eritrociti: anemia
 - Da riduzione piastrine: emorragie
 - Da riduzione leucociti: infezioni
- Infiltrazione neoplastica (ad esempio del mediastino)
- Linfadenopatia anche generalizzata, con coinvolgimento anche di timo, milza, fegato e midollo osseo

Riguardo le forme, si riconoscono:

- A cellule T: è molto spesso leucemico e tipico dell'età pediatrica (è il linfoma più frequente nell'infanzia).
 - Clinica: spesso, si associa, oltre al suddetto iter clinico, alla formazione di una voluminosa massa mediastinica con sintomi conseguenti.
 - Istopatologia: si compone di cellule convolute (o "bernoccolute") cioè con una membrana nucleare dentellata: queste cellule sono altresì definite "a zampa di gallina". L'aspetto nucleare è quello tipico dei precursori, ossia con cromatina finemente granulare e nucleoli poco visibili.

- I: questi linfomi non esprimono frequentemente dei marcatori di maturazione T, ma esprimono il TdT (terminal deossinucleotidil transferasi), enzima tipico di tutti i precursori, anche di quelli B.

Oltre a questo, questi linfomi possono esprimere il CD3. Riguardo, invece, CD4 e CD8, solitamente non li esprime, ma la loro espressione ha, paradossalmente, un significato negativo: infatti, piuttosto che significare una differenziazione, la loro presenza, in virtù soprattutto della coespressione e della posizione intracitoplasmatica, indica una deregolazione cellulare.

Infine, questi linfomi sono positivi per Ki67 e CD7.

- A cellule B: è più raro di quello a cellule T, ma più aggressivo e spesso ad esordio in età giovanile, accompagnato solitamente da leucemia. Esprime il TdT, ma non il CD20, marcatore di linfociti B in fase più matura. Può esprimere CD19, marcatore espresso dai linfociti meno maturi, e PAX5, marcatore nucleare, nonché Ki67, marker di proliferazione cellulare.

Linfomi a cellule B

- Linfoma a piccoli linfociti B o leucemia linfatica cronica (LLC): la doppia denominazione è dovuta al fatto che questo linfoma è molto spesso leucemico e che, in caso di LLC, molto spesso si riscontra un linfoma. Il linfoma esordisce, infatti, con una fase leucemica o meno, ma evolve comunque in una fase leucemica.
 - Clinica: è un linfoma molto frequente e tipico dell'anziano, dove può decorrere come linfoma indolente (linfoma a piccoli linfociti B maturi con linfocitosi periferica minore), cioè con lentissima crescita e scarsa o nulla sintomatologia, ma evolvere poi rapidamente in masse più voluminose con segni clinici più evidenti. Può evolvere, inoltre, secondo il quadro della sindrome di Richter, in cui un linfoma a basso grado si trasforma in uno ad alto grado (ad esempio, da piccole a grandi cellule). Il quadro, spesso indolente, può caratterizzarsi per recidive e remissioni; si associa, inoltre, pressochè costantemente a leucemia, la quale può accompagnarsi ad astenia, febbricola ed epatosplenomegalia.
 - Istopatologia: il quadro morfologico è costituito da un pattern diffuso di una popolazione, apparentemente omogenea, di piccoli linfociti. Questo linfoma, inoltre, può presentare degli aspetti falsamente follicolari (pseudofollicoli): questi raggruppamenti, infatti, non sono follicoli, ma centri di proliferazione attivi, dovuti alla rapida proliferazione (quindi Ki67⁺).
Comunque, le cellule caratteristiche di questo linfoma somigliano agli immunoblasti, ma sono molto più piccole e, pertanto, si definiscono paraimmunoblasti. Ci sono poi delle cellule più sagomate, meno sferiche, definite pro-linfociti, che presentano delle irregolarità nella membrana, ossia delle rientranze e delle sporgenze. In definitiva, quella che appariva come una popolazione omogenea, risulta, in realtà, caratterizzata da cellule paraimmunoblastiche e pro-linfociti.
 - I: questo linfoma è CD20 e CD5 positivo; inoltre, queste cellule esprimono le IgM, prime Ig espresse dai linfociti meno maturi.
- Linfoma a cellule mantellari: è un linfoma non raro ed alquanto aggressivo, con insorgenza in media a 63 anni e tendenza al coinvolgimento di milza e midollo osseo, con conseguente quadro leucemico. In una percentuale di casi (60%) si assiste alla traslocazione 11-14, ossia in prossimità del sito che codifica per le catene pesanti.

- Istopatologia: il quadro morfologico si sviluppa in due fasi: nella prima è osservabile soltanto un'espansione dello strato mantellare (pattern mantellare). Nella seconda, si assiste ad un'invasione, da parte delle cellule mantellari, del centro germinativo (pattern diffuso).
Caratteristica citologica è la presenza di cellule irregolari (non sferiche) con nuclei altrettanto irregolari, accompagnata da ialinosi perivascolare, figure mitotiche e, talvolta, da una componente T non neoplastica, reattiva, CD3⁺. I centroblasti sono assenti
- I: caratteristiche immunoistochimiche, invece, sono la positività per CD20 (caratteristica di tutti i linfomi a cellule B), CD19 (caratteristica delle forme con linfociti B meno maturi), CD5, Ki67, ciclina D1, bcl2 (tipicamente espresso dalle cellule mantellari).
- Linfoma della zona marginale tipo MALT: molto spesso ha una sede extralinfonodale o si associa a localizzazione extralinfonodale. È quindi il linfoma più frequente nei siti extralinfoghiandolari, dove la zona marginale è molto espressa: in particolare, è il linfoma più frequente nelle milza. Può, inoltre, colpire organi viscerali, quali stomaco (linfoma gastrico, evidenziato da poco) ed intestino, dove sono presenti strutture follicolari nella parete (ad esempio, le placche di Peyer).
 - Clinica: questo linfoma è solitamente indolente, meno aggressivo di quello mantellare, per il minor coinvolgimento midollare, ma può avere localizzazioni multiple. La guarigione, seppur talvolta lunga, si verifica nella maggior parte dei casi, fino al 100% dei casi nelle forme gastriche legate ad Helicobacter Pylori (in questi casi, dovuti appunto a questo batterio, può bastare la terapia eradicante HP).
 - Istopatologia: nelle prime fasi centro germinativo e mantello sono normali, con zona marginale alterata e ricca di cellule, alcune simili a quelle mantellari, altre caratteristiche (pattern marginale). In una seconda fase, si ha poi l'interessamento di zona mantellare e centro germinativo (pattern diffuso). Riguardo le cellule, esse hanno un aspetto simile ai centrociti (quindi si trovano delle incisure della membrana nucleare), ma vi sono anche altre cellule di tipo monocitoide e delle plasmacellule. Tuttavia, spesso, queste alterazioni morfocitologiche sono poco evidenti, in virtù di alterazioni, soprattutto infiammatorie, precedenti. Infine, sono caratteristici i complessi linfoepiteliali: sono infiltrati infiammatori linfocitari, che tendono a distruggere la componente epiteliale ghiandolare del viscere interessato. Questo tipo di alterazione, deponendo nettamente per un linfoma, consente di risolvere vari casi di diagnosi differenziale incerta.
 - I: tipico, nella diagnosi differenziale, risulta però il pattern immunoistochimico, simile a quello dei linfomi mantellari, ma negativo per la ciclina D1.
- Plasmacitoma e linfoma linfoplasmacitoide: si ricorda che le cellule plasmacitoidi sono cellule simili alle plasmacellule, ma con citoplasma ed organuli più scarsi e capacità di produrre Ig limitata alle IgM (Ig tipicamente prodotte da plasmacellule meno mature). Inoltre, le cellule linfoplasmacitoidi derivano dagli immunoblasti, secondo una via differenziativa atipica, mentre le plasmacellule seguono la via differenziativa dei linfociti B tipica. Quindi, quando la componente cellulare prevalente è plasmacitoide, si parla di linfomi linfoplasmacitoidi; quando a prevalere è la componente plasmacellulare, si parla di plasmacitoma.
 - Aspetti clinici: sono linfomi indolenti, che esordiscono talvolta con anomalie delle Ig, come presenza di paraproteine, crioglobuline e catene pesanti; in sostanza, è presente un'ipergammaglobulinemia. Nelle forme classiche possono ritrovarsi anche la monoclonalità per catene κ o λ .

Comunque, questa ipergammaglobulinemia può determinare un'iperviscosità del sangue, con trombosi, ostruzioni a livello dei vasi oculari (con riduzione del visus), neuropatie, nefropatie od altre coagulopatie (legate al fatto che le catene pesanti delle IgM possono legarsi a fattori della coagulazione od alle piastrine).

- Aspetti istopatologici: le plasmacellule sono riconoscibili per il nucleo "a ruota di carro" (o "a pallone da calcio", ossia con esagoni), determinato dalla marginalizzazione della cromatina: vi sono dei filamenti di cromatina disposti perpendicolarmente alla membrana nucleare. Il citoplasma è abbondante con inclusioni citoplasmatiche di Ig (soprattutto catene leggere), i corpi rossi o di Dutcher (si ricorda che in una neoplasia deve esserci la monoclonalità. In caso di policlonalità la popolazione è, piuttosto, reattiva). In caso di linfoma linfoplasmacitoide vi saranno cellule linfoplasmacitoidi, con le caratteristiche viste in precedenza.
- Aspetti immunoistochimici: la plasmacellula non esprime CD20, ma CD138 e PAX5
- Sedi
 - Osso: plasmacitoma solitario dell'osso (o mieloma solitario)
 - Extraossea: nei tessuti molli, specie nell'apparato respiratorio superiore
- Linfoma follicolare: è caratterizzato dalla presenza di cellule che somigliano a quelle del centro germinativo, ossia a centrociti e centroblasti. Anche questo è un linfoma indolente e tipico dell'adulto (età media d'insorgenza: 60 anni), che tende, tuttavia, a coinvolgere, nel suo progressivo sviluppo, molti organi (milza, midollo, osseo, cute). Inoltre, può essere più raramente, rispetto alle altre forme, leucemica e può evolvere in linfoma a grandi cellule.
 - Pattern architettonici: è l'unico linfoma che può avere più pattern:
 - Follicolare: solo il centro germinativo è coinvolto
 - Diffuso: si diffonde oltre il centro germinativo, a tutto il linfonodo
 - Follicolare-diffuso: in alcuni follicoli è coinvolto solo il centro germinativo, in altri il coinvolgimento è diffuso
 - Morfologia: è bene considerare, in via preliminare, come il confronto citoarchitetonico tra questo linfoma e l'iperplasia follicolare sia fuorviante, in quanto è la seconda a presentare maggiori anomalie. Inoltre, il follicolo iperplastico ha delle aree più chiare, occupate da macrofagi "starry sky", che in genere non si trovano nel follicolo neoplastico: ciò è dovuto alla distruzione di queste cellule operata dalle cellule neoplastiche. Ne deriva, quindi, per la proliferazione cellulare ed in assenza di queste aree più chiare, una maggiore densità cellulare
 - Marcatori diagnostici:
 - CD10: è un marker dei centri germinativi, sia normali che neoplastici. Dunque, non può essere utilizzato per la diagnosi di neoplasia, ma per quella istogenetica (in questo caso dai centri germinativi).
 - bcl2 e bcl6: si localizzano normalmente nella corona (più precisamente nel mantello), aree a più alta proliferazione. In caso di linfoma follicolare, invece, anche i centri germinativi sono positivi
 - Ki67: è paradossalmente più espresso nel follicolo iperplastico che in quello neoplastico, che si accresce, piuttosto che per proliferazione, per inibizione apoptotica (determinata da bcl2)

- Grading: più aumentano i centroblasti, più diminuisce la maturità. Il centroblasta è caratterizzato da un nucleo grosso con nucleolo periferico, ossia addossato alla membrana nucleare. comunque, il grading distingue:
 - G1: <5 centroblasti per campo
 - G2: 5-15 “
 - G3: >15 “
- Linfoma a grandi cellule B: è un linfoma ad elevato livello di aggressività. Può essere primitivo o secondario, in un paziente con un linfoma a minor grado di aggressività. Può essere un linfoma centroblastico, a derivazione dai centroblasti (I tipo: ad insorgenza ab initio; II tipo: insorge su quello follicolare), od immunoblastico, quindi con grandi cellule con nucleolo solitamente centrale. Questo è un linfoma particolare, spesso confuso con un LH: infatti, la popolazione B è una minoranza, come nel LH, mentre la maggior parte delle cellule è costituita da cellule T reattive, fatto che ne giustifica la denominazione di “T-cell rich B cell lymphoma”. L’elevata carica reattiva è dovuta, come nel caso del LH, al rilascio di citochine da parte di queste cellule B. Inoltre, le cellule di questo linfoma possono vagamente ricordare le CRS, ma, a differenza di queste, esprimono OCT2 e CD20.
- Linfoma anaplastico: è definito in questo modo per la presenza di cellule mostruose, giganti. Questo linfoma può essere B, ma anche T. E’ caratterizzato dall’espressione della kinasi ALK, che attiva vie di trasduzione del segnale, quali quelle JAK/STAT, favorendo la proliferazione cellulare.
- Linfoma di Burkitt: è un linfoma dei linfociti B maturi, di cui esistono 3 forme:
 - Forme
 - Forma endemica: tipica delle zone equatoriali e della giovane età, è legato all’EBV. In queste zone, infatti, piuttosto che leucemie acute si determinano questi linfomi, che hanno, in questi casi, un quadro clinico particolare. Sono, infatti, coinvolte le ossa della regione testa-collo, in particolare il mascellare. Inoltre, è molto aggressivo.
 - Forma sporadica: più caratteristica delle nostre zone, piuttosto che alle ossa, si localizza all’apparato intestinale (massa bulky intestinale) e, pertanto, si manifesta con sintomi da malassorbimento, dovuti al coinvolgimento, oltre che dei linfonodi intestinali, della mucosa intestinale stessa. Inoltre, colpisce spesso pazienti pediatrici o giovani. Altra caratteristica è che, a differenza della forma endemica, tende ad essere più indolente e risponde meglio alla terapia. Altre sedi sono: reni, ovaio, linfonodi e SNC
 - Forma iatrogena od AIDS-associata: può essere associata a trattamenti immunosoppressivi o ad AIDS. In entrambi i casi, l’immunodeficit causerebbe una riattivazione dell’EBV con insorgenza del linfoma
 - Caratteristiche morfologiche generali
 - Markers: queste forme, in quanto derivate da linfociti B maturi, sono positive per CD20, IgM, Ki67 (sono i linfomi più positivi per questo marker), bcl6 e CD10, ma negative per bcl2 (fatto che esclude un linfoma follicolare) e TdT (fatto che esclude un linfoma linfoblastico)
 - Quadro morfologico:
 - aspetto “starry sky” non solo al centro germinativo, ma diffuso a tutto il linfonodo

- presenza di cellule di dimensioni intermedie, ricche di cromatina nucleare, che tendono a disporsi in ammassi sinciziali: queste cellule sono così ammassate che risulta difficile cogliere la singolarità delle cellule

Linfomi a cellule NK o T

- Linfoma a cellule T: è un linfoma a cellule T mature, periferico, tipico dell'età avanzata, talvolta associato a malattia autoimmune (specie tiroiditi e collagenopatie). Può localizzarsi al midollo, con ipergammaglobulinemia, o ad altre sedi (cute, pleura, polmone, fegato, milza)
 - Aspetti morfologici:
 - Ampia proliferazione ed arborizzazione delle HEV (CD34⁺) nella zona paracorticale
 - Compartimentalizzazione dello stroma: lo stroma si compartimentalizza, tramite un fine reticolo fibrillare, in tante nicchiette, ad assumere quasi un pattern alveolare
 - Infiltrazione di eosinofili, plasmacellule e cellule giganti
 - Aspetti immunohistochimici: CD2, CD3; CD4 e CD8 a seconda dei casi; marcatori B in casi molto indifferenziati
- Linfoma angioimmunoblastico a cellule T:
 - Aspetti clinici: tipico dell'età avanzata, caratterizzato da un decorso variabile, si manifesta con linfopatia generalizzata, epatosplenomegalia, febbre, rash cutanei e sintomatologia tipica dei linfomi a cellule B. All'anamnesi, si riscontra un aumento della suscettibilità ad infezioni virali ed un'ipersensibilità ai farmaci. Sono frequenti, inoltre, il riscontro di autoanticorpi ed una γ -patia policlonale.
 - Aspetti istopatologici: è definito angioimmunoblastico per:
 - Presenza di HEV (CD34⁺): vi è una proliferazione delle HEV epitelioidi, spesso ramificate
 - Presenza di immunoblasti (CD2 e CD3⁺): si ricorda che l'immunoblasto T si distingue da quello B per il citoplasma più scarso, data l'assenza di produzione di Ig
 - Aree chiare occupate da cellule dendritiche follicolari con alcune rare cellule B
- Linfoma T associato ad enteropatia: è associato soprattutto alla celiachia (ma anche a dermatite erpetiforme), interessa i giovani adulti ed ha prognosi severa.
 - MA: massa intestinale con ulcerazioni, emorragie e stenosi
 - MI: è caratterizzato dalla presenza di cellule abnormi, mostruose, addirittura con antigeni epiteliali (che impongono una diagnosi differenziale con metastasi).
 - I: CD3 e CD7⁺
- Linfoma anaplastico a cellule T: rispetto al suo gemello a cellule B, che non coinvolge la cute, questo ha prognosi migliore, presentando anche regressione spontanea in una certa percentuale di casi
 - Caratteristiche cliniche
 - Insorgenza
 - I: ab initio
 - II: su altri linfomi a cellule T
 - Incidenza:
 - I picco: età giovanile
 - II picco: età avanzata
 - Presentazione nodale con possibile linfadenopatia diffusa

- Aumento dell'aggressività per le alterazioni geniche (traslocazione con attivazione ALK), ma aumento della risposta alla terapia con buona prognosi
 - Aspetti istopatologici
 - MI: massa confusa di cellule abnormi, simili alle metastasi
 - I
 - CD3 variabile, CD4 ed 8 variabili
 - ALK: necessario per la diagnosi
 - CD30 ed EMA: aumentano la confusione con metastasi
- Linfoma anaplastico a cellule T della cute: è simile al precedente, ma colpisce in media persone di 50 anni, talora si associa ad una lesione cutanea isolata e presenta regressione spontanea nel 18-45% dei casi
- Micosi fungoide: è il linfoma più classico a cellule T, così chiamato perché il medico che la scoprì pensava fosse una micosi. In realtà, è un linfoma a cellule T cutaneo: la sua caratteristica, infatti, è quella di causare queste manifestazioni, che esordiscono come papule eritrodermiche, per evolvere poi in noduli e placche molto dure, quasi come il legno (placche lignee), soprattutto a tronco ed arti inferiori.

È tipico dell'anziano ed ha una prognosi alquanto favorevole, con decorso lentamente progressivo con linfadenopatia generalizzata: il decorso è così lento che, specie in pazienti molto anziani, si consiglia solo il follow-up

 - Fasi: la prognosi si correla alle fasi
 - Premicotica
 - Placche
 - Tumorale
 - Caratteristica citologica: è la presenza di cellule T micotiche, che hanno un nucleo "cerebriforme" con molte incisure ed un elevato dermatropismo: infatti, infiltrano il derma e l'epitelio pavimentoso pluristratificato della cute. Queste cellule sono positive per CD4 CD5.

In fase avanzata, si formano i microascessi di Pautrier, formati da queste cellule T (quindi sono infiltrati tumorali): sono denominati "microascessi" perché si pensava, per la presenza di nuclei irregolari, che fossero formati da granulociti.
 - I: CD2, 3, 4 e 5; CLA (homing)
 - Forme particolari
 - Papulosi linfomatoide: è una situazione instabile, caratterizzata da papule e noduli, che solitamente regredisce in 3-6 settimane, ma che può progredire verso la micosi fungoide o, molto raramente, verso linfomi di Hodgkin. Sono, inoltre, presenti linfociti T atipici, che ricordano quelli della micosi fungoide e sono frammisti a PMN, macrofagi e piccoli linfociti reattivi
 - Sindrome di Cezary: è una micosi fungoide con un quadro leucemico. In sostanza, se queste cellule T anomale si presentano nel sangue, si parla di sindrome di Cezary.
- Linfoma a cellule NK: le regioni più colpite sono quella testa-collo e quella nasale (nasal type). È legato anch'esso all'EBV. Caratteristiche sono l'espressione di CD56 e di un CD3 citoplasmatico, nonché di altri marcatori tipici della serie NK, come la perforina e la granzima. Altra caratteristica importante è la marcata infiltrazione vasale, con pattern angiocentrico ed angiodestruente (nel

caso del naso: seni paranasali, cavità orale, orbite). Può riscontrarsi anche la proteina EBV, tipica dell'EBV.

Altre neoplasie

- Altre neoplasie maligne
 - Sarcoma a cellule dendritiche
 - Interdigitate (S100⁺)
 - Follicolari (CD23⁺)
 - Sarcoma istiocitico/istiocitosi maligna (CD68⁺)
- Linfomi non linfoidi
 - Linfoangioma
 - Sarcoma di Kaposi
 - Pseudotumore infiammatorio: simula un linfoma, ma è una proliferazione reattiva (infiammatoria) di miofibroblasti
 - Trasformazione vascolare dei seni
 - Inclusioni
 - Cisti mulleriane
 - Tessuto di ghiandole salivari o tiroideo
 - Endometriosi

Par. IV: Caratteristiche diagnostiche e terapeutiche generali

Stadiazione di Ann-Arbor

Utilizzata sia per LH che per LNH, si basa su:

- Interessamento di sedi linfoghiandolari da uno solo o da entrambi i lati del diaframma
- Coinvolgimento o meno del midollo
- Estensione della malattia a più organi
- Presenza di segni sistemici: ogni stadio può essere:
 - A: assenza di segni sistemici
 - B: presenza di segni sistemici quali astenia, febbre, sudorazione, perdita di peso

Prevede:

- Stadio I: interessamento di una singola stazione linfonodale
 - Ie: interessamento di un solo organo extralinfatico (e: extralinfatico)
- Stadio II: interessamento di due o più stazioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma
 - IIf: interessamento di un organo extralinfatico
- Stadio III: interessamento di linfonodi o di sedi extralinfoghiandolari da entrambi i lati del diaframma
 - IIIe: interessamento di un organo extralinfatico
 - IIIs: coinvolgimento splenico
 - IIIes: coinvolgimento di sedi extralinfonodali e splenico
- Stadio IV: infiltrazione diffusa o disseminata di uno o più organi extralinfatici, con o senza interessamento linfonodale associato. In questo caso, il midollo osseo è molto importante: infatti, se questo è colpito, si è in stadio IV ed il midollo viene considerato fonte di disseminazione.

L'importanza del midollo, inoltre, è tale per cui, in questi pazienti, si fa una biopsia osteomidollare con ago Jamshid a livello della cresta iliaca

- IV bulky: massa di diametro >10 cm

Altre considerazioni diagnostiche

- “il buono, il brutto, il cattivo”
 - “buono”: linfomi a piccole cellule
 - “brutto”: linfomi a grandi cellule B, linfomi anaplastici, linfomi a cellule NK
 - “cattivo: linfomi linfoblastici
- Agobiopsia midollare (co ago di Jamshidi): è importante per definire la diagnosi
- Fattori di rischio
 - Stadio avanzato
 - Età >60 anni
 - Condizioni generali compromesse
 - LDH aumentato
 - Coinvolgimento di più di due siti extralinfoghiandolari
- Categorie di rischio: la presenza od assenza di questi 5 fattori di rischio determina un rischio:
 - 0-1: basso
 - 2: basso-intermedio
 - 3: intermedio-alto
 - 4-5: alto
- Evoluzione clinica
 - Linfomi indolenti (40-50%)
 - Crescita lenta con scarsa sintomatologia
 - Talora terapia non necessaria subito
 - Buona risposta a terapia, ma aumento della probabilità di recidiva
 - Linfomi aggressivi (50-60%)
 - Crescita rapida con aumento della sintomatologia e progressione
 - Terapia necessaria da subito
 - Ottima risposta ad antitumorali

Terapia

- Chirurgia: si attua in caso di massa voluminosa e non è terapeutica (il linfoma è una malattia sistemica), ma diagnostica
- Radioterapia: fondamentale per masse bulky
- Immunoterapia: soprattutto rituximab, anticorpo anti-CD20 (quindi solo per linfomi a cellule B CD20⁺). Tuttavia, vi sono casi resistenti (CD20⁻ e Pax5⁺)
- Immunoradioterapia: all'anticorpo è legata una sostanza radioattiva
- Chemioterapia: in combinazione con l'immunoterapia
- Metronomica: è una chemioterapia a basso dosaggio, ma continua. Prevede soprattutto l'utilizzo di bevacizumab, farmaco anti-angiogenetico
- Oligonucleotidi antisenso: bloccano l'mRNA delle cellule tumorali, ad esempio quello che codifica per bcl2
- Trapianto di cellule staminali (vedi dopo)

Trapianto di cellule staminali (da Wikipedia)

Il Trapianto di cellule staminali ematopoietiche è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, spesso derivate dal midollo osseo o dal cordone ombelicale o dalla placenta. È una procedura medica utilizzata in ematologia ed oncologia, quasi sempre per pazienti affetti da malattie del sangue o del midollo osseo quali mieloma multiplo e leucemia. In questi casi, il sistema immunitario del ricevente viene di solito distrutto per mezzo di radioterapia o chemioterapia prima del trapianto. Il Graft-versus-host disease è una complicazione importante di trapianto.

Il trapianto di cellule staminali rimane una procedura rischiosa con molte possibili complicazioni, pertanto è tradizionalmente riservata ai pazienti con malattie mortali. Occasionalmente è stata utilizzata sperimentalmente nelle malattie non maligne e non ematologiche, come gravi ed invalidanti malattie autoimmuni e cardiovascolari. Il rischio di complicanze fatali sembra però troppo elevato per ottenere un più ampio utilizzo.

Molti destinatari del trapianto, quindi, sono pazienti affetti da mieloma multiplo o da leucemia, che non trarrebbero beneficio da un trattamento prolungato con la chemioterapia o sono già risultati resistenti. Altre condizioni trattate con il trapianto di cellule staminali includono: l'anemia falciforme, la sindrome mielodisplastica, il neuroblastoma, linfomi, sarcoma di Ewing, la malattia granulomatosa cronica e la malattia di Hodgkin. Più di recente sono state introdotte delle procedure non-mieloablativo o il cosiddetto "mini trapianto", che richiedono piccole dosi di chemioterapia e radioterapia preparativa. Questo ha permesso di intraprendere trapianti nei pazienti anziani e in altri che sono considerati troppo deboli per sopportare un regime di trattamento convenzionale.

Sono possibili due tipologie:

- **Trapianto autologo:** richiede l'estrazione (afèresi) di cellule staminali ematopoietiche (HSC) dal paziente e la conservazione delle stesse in un freezer. Il paziente viene quindi trattato con chemioterapia ad alta dose, con o senza radioterapia, con lo scopo di eliminare la popolazione di cellule maligne del paziente, al costo della distruzione parziale o completa del midollo (distruzione della funzione del midollo osseo del paziente di produrre nuove cellule del sangue). Le cellule staminali proprie del paziente tornano poi nel suo corpo (per infusione) e sostituiscono i tessuti distrutti facendo riprendere la normale produzione di globuli rossi. Possono comunque essere necessarie alcune decine di trasfusioni di sangue.
I trapianti autologhi hanno il vantaggio di avere un minor rischio di infezione durante la fase di immuno-compromissione del trattamento in quanto il recupero della funzione immunitaria è rapida. Inoltre, l'incidenza di pazienti che hanno un rigetto (graft-versus-host disease) è molto rara, poiché il donatore e il ricevente sono la stessa persona. Questi vantaggi hanno portato il trapianto autologo come uno dei normali trattamenti di seconda linea per le malattie come il linfoma. Tuttavia, per altre patologie, come la leucemia mieloide acuta, la mortalità ridotta dal trapianto autogeno allogenico è compensata da un aumento di probabilità di recidiva del cancro e della mortalità correlata. Quindi il trattamento allogenico viene preferito per tali condizioni.
- **Trapianto eterologo (o allogenico):** coinvolge due persone: il donatore (sano) e il ricevente (paziente), e, indirettamente, un numero elevato di donatori di sangue, dato che sono necessarie fino a 300 trasfusioni per un singolo trapianto di midollo osseo. I donatori devono possedere un tipo di tessuto compatibile con il ricevente. L'accertamento della compatibilità viene eseguito sulla base della variabilità a tre o più loci del gene del complesso maggiore di istocompatibilità (gene HLA). Anche se c'è una buona compatibilità di questi alleli critici, il destinatario richiederà farmaci immunosoppressivi per ridurre le possibilità di graft-versus-host disease.

Cap. 4: La milza

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

La milza rappresenta un filtro ideale per il sangue ed un sito di risposta immunitaria agli antigeni trasportati dal sangue. È allocata nell'ipocondro sinistro sotto l'arcata costale e pesa circa 150g.

È rivestita da una capsula di tessuto connettivo ed al taglio presenta due principali componenti:

- Polpa bianca: è costituita da strutture linfoidi. Si osserva un'arteriola centrale (in realtà quasi mai centrale, ma eccentrica), rivestita da un manicotto linfoide di linfociti T detto guaina linfatica periarteriolare (PALS). Perifericamente a questa struttura si osservano dei veri e propri follicoli linfoidi costituiti prevalentemente da linfociti B: questi possono avere anche il centro germinativo e nella corona si osserva una zona marginale molto spessa.
- Polpa rossa: è costituita da numerosi sinusoidi, detti seni splenici, separati tra loro da cordoni di parenchima (cordoni della polpa rossa o di Billroth), che contengono macrofagi e plasmacellule con funzione di filtro (soprattutto i primi). Il rivestimento endoteliale dei sinusoidi è discontinuo (fenestrato), consentendo al sangue di passare da questa struttura ai cordoni, fatto fondamentale per l'azione di filtro della milza

Funzioni

- Fagocitosi: avviene nei confronti di cellule ematiche danneggiate con alterazione dell'elasticità, che rimangono intrappolate nei sinusoidi (ad esempio in caso di sferocitosi, ossia eritrociti di forma sferica e con corpi di Heinz e Jolly), ed anche nei confronti di materiale particolato e microrganismi.
- Produzione di autoanticorpi: le cellule dendritiche della PALS catturano gli antigeni e li presentano ai linfociti qui presenti. Ne deriva un'attivazione dei linfociti con produzione di anticorpi
- Emopoiesi: l'emopoiesi splenica riguarda il periodo embrio-fetale e cessa prima della nascita. Può essere riattivata in corso di gravi anemie od in corso di sindromi mieloproliferative
- Sequestro di cellule ematiche mature: normalmente gli eritrociti vengono filtrati e distrutti dalla milza; in caso di splenomegalia questo processo può aumentare e riguardare anche le piastrine ed i leucociti, con conseguente anemia, piastrinopenia e leucopenia

Par. II: Patologie spleniche

Patologie non neoplastiche

- Anomalie congenite
 - Completa assenza (rara: asplenia)
 - Ipoplasi (iposplenia): questa e la precedente sono associate, fino all'80% dei casi, ad altre anomalie congenite dei tessuti di derivazione mesodermici (alterazioni cardiache e vascolari)
 - Presenza di milza accessoria o sovranumeraria (spleniculi): è l'anomalia congenita più frequente, può essere singola o multipla e presente in qualsiasi parte della cavità addominale
- Splenomegalia: è definita dall'aumento delle dimensioni della milza, clinicamente evidenziabile con sensazione di peso al fianco, sazietà precoce e possibile ipersplenismo
 - Cause
 - Infezioni (splenite infettiva): si ha il coinvolgimento della milza in corso di reazioni immunitarie

- **Eziologia**
 - Infezioni settiche
 - CMV, mononucleosi
 - Malaria, toxoplasmosi, febbre tifoide, tubercolosi
- **Aspetto morfologico:** la milza è ingrossata e di consistenza molle. Istologicamente si osserva una forte congestione della polpa rossa, quasi a cancellare i follicoli linfatici. Si riscontra, inoltre, un infiltrato di neutrofili, plasmacellule e, talvolta, eosinofili; può esser presente anche necrosi dei follicoli, soprattutto in caso di patologia da streptococchi
- **Malattie da accumulo:** amiloidosi, mucopolissaccaridosi
- **Stati congestizi:** splenomegalia congestizia: si verifica in caso di ipertensione portale con congestione venosa, che riconosce come principale causa la cirrosi epatica, la trombosi venosa portale o splenica e l'insufficienza cardiaca.
 - **Aspetto macroscopico:** si ha una splenomegalia marcata, di consistenza dura, con capsula ispessita e fibrotica
 - **Aspetto microscopico:** la polpa rossa diviene prima congesta e poi va incontro ad una progressiva fibrosi. L'aumento della pressione dilata i sinusoidi per la deposizione di collagene, con rigidità delle pareti, rallentamento del flusso e maggior sequestro di emazie e piastrine. Si determinano così anemia e trombocitopenia, a loro volta responsabili di una splenomegalia secondaria, come in caso di sferocitosi
- **Malattie autoimmunitarie:** LES, AR
- **Disordini ematologici:** linfomi, mieloma multiplo, metastasi, malattie mieloproliferative
- **Tipologie istopatologiche di splenomegalia**
 - **Congestizia** (vedi sopra)
 - **Fibrocongestizia:** è l'evoluzione di una splenomegalia congestizia (vedi sopra)
 - **Fibrosa:** è una splenomegalia di consistenza lignea, dovuta a patologie tumorali od infettive (malaria, leishmaniosi)
- **Ipersplenismo:** indica un aumento totale del tasso di rimozione di elementi globulari ematici da parte di una milza aumentata di volume, con possibile coinvolgimento di una o più linee cellulari ematiche
 - **I:** è dovuto a condizioni che predispongono alla rimozione degli elementi corpuscolati del sangue per patologia di questi ultimi:
 - **Porpora trombocitopenica**
 - Trombotica
 - Immunomediata
 - **Anemie emolitiche**
 - Congenite: sferocitosi ereditaria, talassemia
 - Acquisite: autoimmuni, infettive (malaria, brucellosi, leishmaniosi)
 - **II:** è un'espansione dei cordoni splenici con aumento dei macrofagi e delle fibre connettivali con precoce distruzione degli elementi ematici, dovuta a splenomegalia congestizia, malattie ematologiche (linfomi, leucemie) o metastatiche

- Infarto splenico: è dovuto ad occlusione dell'arteria splenica o di uno dei suoi rami, soprattutto a causa di emboli cardiaci, come in corso di endocardite infettiva (infarto settico) o in corso di altre patologie non infettive (ad esempio fibrillazione atriale: infarto embolico)
- Spleniti
 - Reattive (acute)
 - Iperplasia follicolare reattiva: si determina in corso di infezione sistemica (splenite acuta aspecifica)
 - Cause più frequenti: morbillo, tifo, malattie autoimmunitarie
 - Aspetti istopatologici
 - Variabile congestione
 - Proliferazione di immunoblasti e plasmacellule
 - Aumento dei neutrofili nella polpa rossa
 - Iperplasia linfoide diffusa: può esser dovuta ad infezioni virali (mononucleosi) o a linfopatie angioimmunoblastiche
 - Ascesso splenico: raramente è primitivo, ma solitamente è da embolo settico
 - Splenite granulocitaria
 - Tipi
 - Granulomi attivi e di grosse dimensioni, con cellule epitelioidi e giganti
 - Granulomi piccoli e diffusi, sarcoidi, con poche cellule giganti ed assenza di necrosi
 - Granulomi inattivi e fibrotici
 - Eziologia
 - Infettiva: istoplasmosi, micobatteriosi atipiche, infezioni fungine
 - Idiopatica (70%)
 - Linfomi

Patologie neoplastiche

- Linfomi
 - NH: MALTomi, LLC, follicolari, mantellari ed a grandi cellule B
 - H: si ha una multicentricità dei follicoli, cioè sono presenti molti follicoli linfatici con massa biancastra
- Sindromi mieloproliferative: LMC, mielodisplasia
- Altri tumori: angiomi, angiosarcomi, linfangioma, emangiopericitoma

Cap. 5: Il Timo

Par. I: Istopatologia generale del timo

Istologia

Il timo è un organo situato nel mediastino anteriore, embriologicamente derivato dalla terza o quarta coppia di tasche faringee. Col passare degli anni, va incontro ad una progressiva involuzione, con aumento della componente adiposa e diminuzione del parenchima funzionale.

È costituito da due lobi fusi tra loro e rivestiti da una capsula fibrosa, che manda all'interno dei lobi delle estensioni (trabecole), che li dividono in una serie di lobuli, ognuno costituito da uno strato corticale esterno e da uno midollare interno.

Nel timo, poi, si trovano numerosi tipi cellulari: quelli predominanti sono le cellule T immature e le cellule epiteliali, che si distinguono in sottocapsulari (blastiche), corticali (nutrici) e midollari.

Le cellule epiteliali corticali sono cellule poligonali, con citoplasma abbondante e prolungamenti dendritici, con i quali si interconnettono tra loro e con i linfociti T. Inoltre, producono varie sostanze (timolina, timosina, timocrescina, timopoietina, etc.) necessarie per la maturazione delle cellule T.

Le cellule epiteliali midollari, invece, sono più densamente raggruppate, hanno scarso citoplasma e non hanno prolungamenti. Caratteristici della zona midollare, inoltre, sono i corpuscoli di Hassal, strutture concentriche costituite da cellule epiteliali con materiale corneo al centro: molto probabilmente, derivano da un'involuzione di cellule epiteliali ed esprimono markers epiteliali, ma anche linfoidi, quali CD5 e CD117. Infine, si riscontrano linfociti B, cellule dendritiche interdigitate, granulociti e cellule mioidi (molto interessanti perché potrebbero avere un ruolo nella miastenia gravis).

Maturazione dei linfociti T

Si costituisce di vari stadi, a partire da protimocita a timocita subcapsulare, timocita corticale, timocita midollare e linfocita T periferico. Il protimocita (o prolinfocita T) dal midollo osseo migra nel timo, dove avverrà la maturazione completa: in questa fase sono espressi i markers più primordiali, quali CD7 e TdT. Poi emergono le prime cellule linfatiche, quelle subcapsulari (quindi timocita subcapsulare), che esprimono CD1a e CD3 citoplasmatico; inoltre, dato che sono cellule immature, avviene la coespressione CD4/CD8. Si ha, ora, la maturazione a timocita corticale e midollare, che esprimono CD3 in superficie e non più il TdT: il timocita midollare, poi, in quanto cellula più matura, inizia ad esprimere CD4 e CD8 in maniera selettiva.

Lesioni non tumorali più frequenti

- Displasia timica: è un'alterazione congenita del timo ad origine disembrionogenetica. Si manifesta con diminuzione del volume del timo, presenza di un aspetto primitivo dell'epitelio con assenza di segregazione corticale-midollare ed assenza di corpuscoli di Hassal e di timociti
- Atrofia: si manifesta nella sindrome di Di George, accompagnata da insufficienza dello sviluppo delle paratiroidi. Si manifesta, oltre che con ipoparatiroidismo, con segni da deficit dell'immunità cellulo-mediata
- Cisti:
 - Isolate (uniloculari): sono rare lesioni di solito riscontrate all'esame autoptico o biptico. Sono dovute alla permanenza di residui del dotto tireofaringeo. Hanno parete sottile e sono costituite di epitelio cubico/colonnare e da tessuto timico

- Plurime (multiloculari): sono associate a masse timiche neoplastiche e dovute, probabilmente, alla distorsione ed alla compressione del timo normale adiacente od a fenomeni reattivi. L'epitelio è squamoso e si hanno fenomeni infiammatori e fibrotici
- Ectopia
 - Del timo: sul collo o sulla superficie pleurica
 - Di parte del tessuto: soprattutto nell'adipe mediastinico
 - Intratimica: soprattutto di tessuto paratiroideo
- Involuzione timica acuta: si verifica in corso di patologie croniche debilitanti (soprattutto AIDS)
- Iperplasia follicolare: in realtà indica la presenza di follicoli linfatici nel timo, indipendentemente dalle dimensioni della ghiandola
- Timite follicolare: infiammazione e miastenia gravis

Par. II: Patologia tumorale

Introduzione

I timomi sono molto rari nei bambini e più frequenti in età adulta. Hanno un tipico aspetto macroscopico caratterizzato da una massa solida, grigio-giallastra, capsulata. Al taglio, mostra noduli ben demarcati da setti connettivali: i noduli più grossi vanno in necrosi e degenerazione cistica.

Nella forma maligna c'è invasione dei tessuti vicini.

La classificazione dell'OMS distingue:

- Forme benigne
 - Tipo A: midollare
 - Tipo AB: misto
- Forme maligne
 - I categoria
 - B1: prevalentemente corticale
 - B2: corticale
 - B3: squamoide
 - II categoria
 - C: carcinoma

Tipi tumorali

- A: è un timoma benigno, midollare con cellule epiteliali prive di atipie. I linfociti presenti sono midollari e quindi maturi (TdT⁻ e CD4 o CD8 selettivi). Le cellule epiteliali sono fusate: pertanto, possono sembrare mesenchimali ed occorre la ricerca immunohistochimica.
- AB: ha due componenti, quella A, simile al precedente, e quella B, linfoide con linfociti immaturi (TdT⁺). Anche in questo caso, la prognosi è buona: questo tumore, come il precedente, non infiltra la capsula e guarisce completamente con l'asportazione
- B1: è un tumore maligno di I categoria, prevalentemente corticale, quindi con linfociti T immaturi (TdT⁺). È ricco di linfociti e riproduce un po' il timo normale, in quanto combina aree simili alla corteccia ed aree simili alla midollare. Vi sono anche cellule epiteliali atipiche.
- B2: è un timoma corticale, con un pattern alveolare composta da cellule epiteliali e linfociti più maturi (perché vicini alle cellule nutrici), entrambi i tipi cellulari alquanto atipici. Le cellule epiteliali si dispongono ad alveoli o ad insule attorno ad i vasi

- B3: è un timoma epiteliale squamoide, ossia un carcinoma timico ben differenziato. Presenta una popolazione prevalentemente epiteliale con atipie più marcate
- C: carcinoma timico, è simile ad un carcinoma squamoso di un altro organo o ad un carcinoma linfoepiteliale (in virtù della commistione di elementi epiteliali e linfoidi). Le cellule epiteliali, positive per CD5, presentano atipie più marcate

Prognosi

- Comportamento
 - A ed AB sono benigni
 - B: sono maligni e spesso si associano a miastenia gravis
 - C: sono i più maligni
- Stadiazione
 - I: incapsulato
 - II: invasione della capsula, del tessuto adiposo peritimico o della pleura mediastinica
 - III: invasione di organi adiacenti (pericardio, pleura etc.)
 - IV: linfonodi o metastasi a distanza
- Mitosi per campo
 - <10 in 10 campi: buona prognosi
 - >10 in 10 campi: cattiva prognosi
- Altre neoplasie del timo
 - Carcinomi neuroendocrini
 - Microcitomi
 - Tumori a cellule germinali
 - Tumori mesenchimali
 - LH (soprattutto a sclerosi nodulare)
 - LNH (soprattutto a grandi cellule B, MALT, linfoblastico T)

Cap. 6: Il midollo osseo

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

Il midollo osseo è un sistema costituito da una struttura di sostegno, rappresentata da un tessuto reticolare con sottili fibre di collagene (quindi non è fibroso: se lo fosse, gli scambi sarebbero più difficoltosi), e da una componente cellulare, posta tra gli spazi di questo reticolo (spazi midollari).

Si distinguono, inoltre, un midollo giallo, costituito da tessuto adiposo, che in un adulto rappresenta circa il 30% del midollo osseo, ed un midollo rosso o tessuto emopoietico, che rappresenta circa il 40%. La restante quota è composta da tessuto osseo.

Nel corso della vita, in realtà, il midollo va incontro ad una progressiva modificazione, passando da un 70-80% di quota emopoietica in età infantile, a meno del 30% in un soggetto anziano, nel quale si assiste ad un aumento del tessuto adiposo. Quindi, trovare un midollo rosso particolarmente ricco in un soggetto adulto od anziano è indice di patologia.

Il midollo rosso si compone di due zone:

- Zona paratrabecolare: adiacente alle trabecole ossee, si compone di cellule mieloidi, le forme più mature delle quali si trovano verso l'area più interna
- Zona centrale (sinusoidi midollari): comprende la serie eritroide e megacariocitaria

Riguardo la citologia, nel midollo si trova la più importante riserva di cellule staminali dell'organismo, che agiscono anche come cellule toti- e multi-potenti, per rigenerare le cellule emopoietiche ed alcune cellule immunitarie.

Precisamente, si ritrovano:

- Serie eritroide (10-20%): viene espressa glicoforina nei precursori della linea eritroide
- Serie mieloide (40-65%): tutte le cellule di questa linea (basofili, eosinofili, neutrofili) esprimono la mieloperossidasi
- Linfociti B e T (<20%): i B sono immaturi ed esprimono CD19 piuttosto che CD20: trovare linfociti CD20 positivi nel midollo, infatti, è sempre sospetto, in quanto orienta verso un linfoma; è probabile, in questo caso, un coinvolgimento secondario del midollo in corso di linfoma. I linfociti, inoltre sono rintracciabili grazie all'ALC (antigene linfocitario comune o CD45). Linfociti T, invece, possono esser rintracciati, in condizioni normali, nel midollo: hanno probabilmente una funzione di controllo immunitario.
- Plasmacellule (<3%): CD138
- Macrofagi: esprimono CD68
- Megacariociti: 2-5 per campo: esprimono FVIII e l'antigene correlato RAG
- Cellule endoteliali dei vasi: sono marcate da CD34

Le cellule hanno una particolare distribuzione negli spazi midollari: infatti, le cellule mieloidi si localizzano vicino alle trabecole (zona paratrabecolare); le cellule eritroidi ed i megacariociti nella zona centrale (vedi anche sopra).

Inoltre, alcune cellule, come quelle mieloidi, acquisiscono, con il metodo GIEMSA (colorazione fatta con un solo colorante, in genere azzurro-blu), una colorazione metacromatica, ossia un colore diverso da quello dato: le cellule, infatti, acquisiscono, a causa delle granulazioni, una colorazione rossa.

Infine, per marcare il reticolo di sostegno si utilizza una colorazione argentea (Sali d'argento).

Caratteristiche diagnostiche generali

- Esame del midollo osseo: si preleva con ago di Jamshidi dalla zona retrosternale o dalla cresta iliaca. Queste sono le zone midollari più attive, anche in età più avanzata
 - Esami
 - Esame citologico aspirativo: solo in assenza di fibrosi
 - Biopsia osteomidollare
 - Procedure
 - Decalcificazione
 - Fissazione
 - Adeguatezza del campione
 - Tecniche molecolari ed immunohistochimiche
 - Indicazioni
 - Diagnosi di patologie primitive o secondarie
 - Stadiazione
 - Valutazione clinico-terapeutica
- Sindromi non classificabili, per le caratteristiche intermedie tra sindromi mielodisplastiche e mieloproliferative
 - Leucemia mielo-monocitica cronica
 - Leucemia mielo-monocitica giovanile

Par. II: Sindromi mielodisplastiche

Caratteristiche generali

Sono patologie non rare, tipiche dell'età presenile (55-60 anni), legate ad alterazioni delle cellule staminali midollari (pluri- o totipotenti) e tendenti ad evolvere in leucemia mieloide.

Sono disordini ematologici, espressione della maturazione di un clone midollare, mutato ma non ancora neoplastico. Si ha un coinvolgimento midollare primario e, successivamente, di milza, fegato e linfonodi.

Tale mutazione comporta:

- La compromissione di una o più linee cellulari, a seconda di quanto è differenziato il clone mutato
- Un incremento della proliferazione con quadri midollari iperplastici (ipercellularità midollare con carenza periferica)
- Compromissione della normale maturazione: eritropoiesi inefficace e citopenia periferica, con possibile presenza di blasti nel sangue periferico
- Displasia
 - Architetturale: si perde la suddivisione topografica della disposizione delle linee (vedi dietro)
 - Citologica: si presentano atipie cellulari
- Escape dai meccanismi omeostatici di controllo della crescita e della differenziazione delle cellule midollari
- Tendenza all'evoluzione in leucemia

Classificazione

Fin poco tempo fa si utilizzava la classificazione FAB (franco-americano-britannica), che distingueva:

- Anemia refrattaria
- Anemia con sideroblasti ad anello
- Anemia con eccesso di blasti
- Anemia con eccesso di blasti in trasformazione
- Leucemia mielo-monocitica cronica

La classificazione dell'OMS (2002, rivista nel 2008) di queste sindromi distingue:

- Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione
 - Tipo 1
 - Tipo 2
- Citopenia refrattaria con displasia unifiliale
 - Anemia refrattaria senza sideroblasti ad anello con diseritropoiesi
 - Neutropenia refrattaria con dismielopoiesi
 - Trombocitopenia refrattaria con dismegacariocitopoiesi
- Citopenia refrattaria con displasia multifiliale
- Mielodisplasia associata a 5q⁻
- Mielodisplasia non classificabile

Aspetti clinici

- Tipi:
 - I: idiopatica
 - II: a 2-8 anni da insulti genotossici: chemioterapia, radiazioni, virus, altre sostanze genotossiche
- Insorgenza: intorno ai 70 anni:
 - Asintomatica (50%)
 - Sintomatica (50%): astenia, facile faticabilità, infezioni ricorrenti, emorragie
- Sopravvivenza: 9 mesi-5 anni (morte per complicanze infettive od emorragiche)
- Evoluzione in LMA nel 10-40% dei casi
- Terapia
 - < 65 anni: trapianto allogenico
 - > 65 anni: trasfusioni, profilassi AB, inibizione metilasi, talidomide

Le sindromi mielodisplastiche

- Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello: coinvolge solo la linea eritroide. È detta "refrattaria" per la mancata risposta alla terapia
 - Quadro
 - Midollo: è ipercellulato per espansione della serie rossa, mentre le altre serie sono normali. Inoltre, si ha la perdita della normale architettura midollare. Infine, anche i megacariociti possono essere alterati, con tendenza a formare aggregati ed aumento del loro numero
 - Sangue: si ha una diminuzione di eritrociti e reticolociti. Le cellule rosse nel sangue presentano:

- Macro o microcitosi ed anisopoichilocitosi
 - Basofilia puntate: presenza di granulazioni irregolari
- Sideroblasti ad anello: sono eritroblasti in cui l'abnorme accumulo di Fe nei mitocondri determina la formazione di un anello perinucleare ("a corona"). Queste cellule formano fino al 15% dell'intera popolazione midollare (nel midollo normale sono molto rari). Per evidenziare il ferro depositato nelle cellule (soprattutto emosiderina), si utilizza il metodo Pearls (o blu di Prussia)
- Blasti
 - Midollari <5%
 - Periferici <1%
- Citopenia refrattaria con displasia multi multifiliare: sono coinvolte 2-3 linee cellulari. Può evolvere in leucemia mieloide cronica (LMC)
 - Quadro midollare: si ha un'ipercellularità per espansione di 2-3 linee ed alterazione dell'architettura, con displasia di 2-3 linee
 - Alterazioni secondarie
 - Granulazioni irregolari di cellule mieloidi
 - Ipersegmentazione nucleare dei granulociti
 - Nuclei poliploidi, a volte multipli, nei megacariociti
 - Quadro ematico: si ha citopenia periferica di 2-3 linee, con alterazioni morfologiche a carico, quasi unicamente, della serie rossa
 - Blasti
 - Midollari <5%
 - Periferici <1%
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti: sono coinvolte 3 serie
 - Quadro midollare: si ha ipercellularità per espansione delle 3 serie con alterazione dell'architettura
 - Quadro ematico: si ha citopenia periferica delle 3 linee. Le alterazioni morfologiche riguardano tutte e 3 le linee
 - Blasti
 - Centrali:
 - Tipo I: 5-9%
 - Dimensioni medio-piccoli
 - Senza granuli primari
 - Rapporto nucleo/citoplasma elevato
 - Tipo II: 10-19%
 - Dimensioni più grandi
 - Con granuli primari: corpi di Auer: bastoncelli allungati, dovuti alla fusione di granuli azzurrofilo e vacuoli autofagici
 - Rapporto nucleo/citoplasma inferiore
 - Periferici
 - Nella forma 1: <5%
 - Nella forma 2: 5-20%
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione
 - Blasti midollari >20% (ma <30%, altrimenti è una leucemia)
 - Evoluzione in leucemia midollare acuta nel 30% dei casi

Par. III: Le sindromi mieloproliferative

Caratteristiche generali

Le sindrome mieloproliferative, che hanno una discreta incidenza, sono causate da un disordine clonale della cellula staminale, con una proliferazione incontrollata, senza alterazione della maturazione (emopoiesi efficace), di una o più linee differenziative (con aumento nel sangue e nel midollo). Sono osservabili anche focolai di emopoiesi extramidollare, soprattutto nel fegato e nella milza.

Colpiscono l'età adulta ed hanno la tendenza ad evolvere in leucemia od in fibrosi od aplasia midollare.

Infatti, nonostante l'iniziale presenza di ipercellularità, e forse per l'azione di alcune citochine e fattori di crescita, quali PDGF e FGF, si passa da una fase di iperfunzione ad una di ipofunzione, con successiva fibrosi del midollo.

Possibile è anche l'evoluzione verso l'insufficienza midollare totale.

Si classificano:

- Leucemia mieloide cronica
- Leucemia neutrofila cronica
- Leucemia eosinofila cronica
- Policitemia vera
- Trombocitosi essenziale
- Mielofibrosi cronica idiopatica
- SMP inclassificabile

Le sindromi mieloproliferative

- Leucemia mieloide cronica: è spesso dovuta alla formazione del cromosoma Philadelphia, ossia una traslocazione 9,22 con formazione del gene di fusione BCR/ABL
 - Fase cronica
 - Quadro midollare: si ha ipercellularità per espansione della serie mieloide (MPO⁺), la quale presenta maturazione conservata, anche se non è più evidente il gradiente maturativo. La serie eritroide, invece, è ridotta; quella megracariocitica è variabile. Altre caratteristiche sono:
 - Istiociti con aspetto di cellule di Gaucher
 - Aumento delle fibre reticolari nel 40%
 - Quadro ematico
 - Leucocitosi per aumento di neutrofili, eosinofili, basofili e loro precursori (mielociti e metamielociti)
 - Anemia lieve
 - Piastrinemia variabile
 - Blasti
 - Midollari <5%
 - Periferici <2%
 - Fase accelerata
 - Blasti midollari: 5-20%
 - Displasia delle serie mieloide
 - Fase blastica: i blasti midollari o periferici sono più del 20% e possono colonizzare linfonodi, milza, cute e SNC

- Leucemia neutrofila cronica: si ha una proliferazione della popolazione mieloide che matura in neutrofila. I blasti centrali sono meno del 5%
- Leucemia eosinofila cronica: gli eosinofili infiltrano vari organi e producono proteina basica eosinofila e proteina cationica eosinofila, che determinano forte fibrosi in midollo osseo, cuore, polmoni, SNC, cute ed apparato digerente
- Policitemia vera (o malattia di Vasquez): è un aumento del numero degli eritrociti, definita “vera” perché primitiva (una policitemia secondaria, ad esempio, può essere determinata dalle altitudini, come compenso alla diminuzione della P_{O_2}) e dovuta, nella maggior parte dei casi (95%), a mutazioni di JAK2.
 - Fase attiva
 - Quadro midollare: si ha un’espansione della serie rossa, ma anche di quella mieloide e di quella megacariocitaria
 - Organomegalia da emopoiesi spleno-epatica
 - Quadro ematico: si ha aumento di emazie, granulociti e piastrine
 - Fase spenta: si hanno fibrosi ed atrofia midollare con citopenia periferica
 - Quadro clinico
 - Aumento del rischio trombotico per aumento della viscosità ematica
 - Sopravvivenza media: 10 anni
 - Rischio di evoluzione in leucemia: 2-10%
- Mielofibrosi cronica idiopatica
 - Fase cellulare:
 - Quadro midollare: si ha espansione delle serie mieloide e megacariocitaria, con riduzione della serie eritroide. Si hanno atipie megacariocitarie:
 - Aumento del rapporto nucleo/citoplasma
 - Nucleo con lobulazioni anomale
 - Cromatina addensata
 - Quadro ematico
 - Aumento di leucociti e piastrine
 - Lieve anemia
 - Fase fibrotica: si hanno fibrosi ed atrofia midollare con citopenia con:
 - Dacriociti: emazie a lacrima
 - Leucoeritroblastosi: presenza in circolo di precursori mieloidi ed eritroidi
 - Quadro clinico
 - Sopravvivenza media: 3-5 anni
 - Evoluzione in leucemia: 5-30%
- Trombocitemia essenziale
 - Genetica
 - Mutazioni JAK2 (50%)
 - Mutazioni c-mpl (recettore per TPO: 5-10%)
 - Quadro midollare:
 - Espansione dei megacariociti
 - Raro aumento della reticolina con rara transizione a fibrosi
 - Quadro ematico: aumento delle piastrine e dei megacariociti
 - Quadro clinico
 - Insorgenza intorno ai 60 anni

- Sopravvivenza media: 15 anni (è la forma a prognosi migliore)
- Evoluzione in leucemia <5%

Par. IV: Altre patologie del midollo osseo

Coinvolgimento del midollo nei linfomi

- LH: il coinvolgimento non è frequente (<5%), ma generalmente dipendente dall'istotipo. Il coinvolgimento è maggiore nei casi di deplezione linfocitaria (fino al 50%), minore in quelli a prevalenza linfocitaria (<1%)
- LNH: anche qui dipende molto dal tipo di linfoma. Ad esempio, in corso di LLC o di linfoma a piccoli linfociti il coinvolgimento arriva all'80-90%; in corso di MALTomi, invece, il coinvolgimento è raro.
- Tipo di coinvolgimento:
 - Paratrabecolare: è il tipo iniziale, con focolai piccoli, subdolo e difficilmente rilevabile cioè vicino alle trabecole ossee
 - Interstiziale: vi sono aggregati di cellule confusi con il tessuto emopoietico
 - Sinusoidale: più caratteristico di LNH anaplastici o forme estese
 - Follicolare: è quello più grave con presenza di grossi aggregati di cellule linfoidi, possibile nei linfomi a cellule B

Altre neoplasie maligne del midollo osseo

- Linfoma linfoblastico a cellule B e T
- Sindromi mieloproliferative/displatiche: sono rare sindromi ad incerto inquadramento nosologico, che costituiscono un' "area grigia" nosologica
- Leucemia a cellule mastocitarie, neutrofile od eosinofile
- Mastocitosi sistemica
- Leucemia mieloide acuta: è una neoplasia ad origine dai progenitori ematopoietici, causata da mutazioni acquisite che bloccano la differenziazione/maturazione ed alterano il controllo proliferativo, con accumulo di blasti mieloidi nel midollo osseo:
 - Tipi
 - Primaria
 - Secondaria:
 - Sindromi mieloproliferative o, più frequentemente, mielodisplastiche
 - Esposizione a radio- o chemioterapia
 - Aspetti clinici
 - Pancitopenia progressiva (aggravamento in settimane-mesi)
 - Sintomi da liberazione di citochine: sudorazione, febbre, perdita di peso, osteomalgie
 - Tardiva infiltrazione di: milza, fegato, linfonodi, cute, mucosa, orale, testicolo, SNC
 - Classificazione FAB in base alla linea coinvolta
 - M1: senza maturazione
 - M2: con maturazione
 - M3: promielocitica
 - M4: mielomonocitica
 - M5: monoblastico-monocitica
 - M6: eritroleucemia

- M7: megacariocitoblastica
- Classificazione dell'OMS in base alle alterazioni citogenetiche ed alla prognosi
 - I: con aberrazioni genetiche note
 - II: con caratteristiche di mielodisplasia
 - III: post-terapia
 - IV: NOS
- Aspetti istopatologici
 - Midollo osseo: i blasti sono, per oltre il 20% mieloidi
 - Mieloblasti
 - Cromatina delicata, con 2-4 nucleoli
 - Citoplasma molto voluminoso con granuli fini positivi alla perossidasi
 - Corpi di Auer: granuli aghiformi azzurrofilii
 - Monoblasti
 - Nuclei indentati/lobulati
 - Esterasi⁺
 - Sangue
 - Nel 40% dei casi: leucociti < 10000
 - Nel 60% dei casi: leucociti fino a 100000

Discrasie plasmacellulari

Sono patologie clonali contenenti plasmacellule neoplastiche, che producono Ig e frammenti di Ig, in maniera sempre monoclonale; rientrano, quindi, tra le neoplasie linfoidi.

Caratteristiche comuni sono: la produzione di una componente monoclonale (M) e l'eccesso di produzione di LC (light chain) o HC (heavy chain): l'aumento di LC determina una proteinuria di Bence-Jones.

Quadri clinico patologici sono:

- Mieloma multiplo: indica la presenza di masse tumorali disseminate in più ossa, che producono erosione ossea:
 - Clinica
 - Dolore osseo, fratture patologiche ed ipercalcemia
 - Diminuzione Ig funzionanti con aumento del rischio di infezioni batteriche
 - Proteinuria di Bence-Jones (aumento del rapporto κ/λ) con evoluzione verso l'IRC
 - Aumento della viscosità del sangue
 - Anemia
 - Tipi di Ig
 - IgG (55%)
 - IgA (25%)
 - Solo IgH (raramente)
 - Possibile mieloma multiplo non secretorio, ma con aumento delle Ig nelle cellule
 - Istopatologia: vi è un aumento delle plasmacellule con erosione dello scheletro assiale (erosioni circolari). Le plasmacellule sono più del 30% delle cellule nel midollo osseo e monoclonali
 - Varianti cellulari
 - Plasmablasti: hanno cromatina vescicolare e nucleolo unico
 - Cellule bizzarre multinucleate

- Cellule non secernenti
 - Fiammanti: con citoplasma rosso
 - Cellule di Mott: con vescicole rossastre
 - Formazione in circolo di colonne allineate di componente M
 - Rara leucemizzazione e raro coinvolgimento di milza, fegato e linfonodi
- Mieloma osteosclerotico: rientra nella sindrome di Poems, caratterizzata da polineuropatia, endocrinopatia, presenza di proteina M ed alterazioni cutanee
- Plasmocitoma: è un mieloma solitario, ma che evolve, in 10-20 anni, inevitabilmente in mieloma multipla
- Macroglobulinemia di Waldenstrom: è causata soprattutto dal linfoma plasmocitoide
- Malattie delle catene pesante: spesso è correlata a LNH
- Gammopatie monoclonali di significato indeterminato (GMSI)
- Smouldering myeloma: è una condizione intermedia tra mieloma multiplo e GMSI

Tumori che danno metastasi midollari

- Sedi
 - Mammella
 - Prostata: questo, come il precedente, determina una reazione desmoplastica e fibrosi intensa
 - Polmone: soprattutto microcitoma
 - Stomaco
 - Colon
 - Rene
 - Tiroide: questi tumori determinano distruzione del reticolo
 - Neuroblastoma
- Clinica: spesso il cancro è occulto e le prime manifestazioni sono proprio midollari (anemia od altre citopenie). Un buon criterio per ricercare una metastasi midollare è l'analisi del reticolo: una metastasi distrugge il reticolo.
- Istopatologia: più frequentemente il coinvolgimento del midollo osseo è di tipi centrale (invasione dei sinusoidi), con cellule evidentemente non emopoietiche
- Markers
 - ALC: se negativo, esclude un linfoma
 - Sinaptofisina: indica un carcinoma neuroendocrina
 - TTF1: è un marker di microcitoma polmonare
 - HMB45: indica un melanoma occulto, verificatosi in sedi anomale (intestino, ad esempio) per anomalie della migrazione della cresta neurale

Sezione VI: Apparato digerente

Cap. 1: Il cavo orale

Par. I: istopatologia generale

Istologia

È la porzione di apparato digerente, dove incomincia il processo digestivo (ingestione, frammentazione, umidificazione), che partecipa anche nella produzione del linguaggio, nella mimica facciale, nella percezione del gusto e nella respirazione.

È costituito da labbra, denti, lingua, mucosa orale e ghiandole salivari, maggiori e minori (o accessorie).

È, inoltre, ricoperto da una mucosa protettiva rivestita da un epitelio pavimentoso pluristratificato, per lo più non corneificato: la cheratinizzazione, infatti, si osserva in aree sottoposte ad un importante attrito con il palato.

La mucosa orale, poi, è sostenuta da un tessuto connettivo denso, ricco di collagene (la lamina propria): nelle aree di maggior mobilità (palato molle, pavimento della bocca), la lamina propria è connessa alla muscolatura sottostante da una sottomucosa di connettivo lasso. Invece, là dove la mucosa orale riveste l'osso (palato duro, processi alveolo-dentari) la lamina propria poggia su una sottomucosa fibrosa densa, che la ancora saldamente al periostio.

Nella sottomucosa si trovano gli adenomeri di numerose ghiandole salivari minori: sono ghiandole mucoidi che secernono saliva.

Principali patologie non neoplastiche del cavo orale

- Anomalie di sviluppo: sono costituite da labioschisi (o labbro leporino) e palatoschisi, talvolta associate tra loro. La faccia origina dalla confluenza di 5 processi facciali: un loro difetto di fusione produce una fessura o schisi.
 - Labioschisi: è determinata da un difetto di fusione tra il massiccio facciale e quello laterale della faccia. La schisi può interessare un solo lato od entrambi (labbro leporino uni- o bilaterale). Quando la schisi non attraversa la gengiva, si parla di labbro leporino semplice; se invece va dalla narice fino al forame incisivo, si parla di labbro leporino completo. Questo quadro è da attribuire ad una scarsa migrazione delle cellule della cresta neurale oppure ad una loro scarsa proliferazione, dovute a cause genetiche od ambientali (effetti teratogeni di sostanze chimiche o virus).
 - Palatoschisi: è determinata dalla mancata fusione dei processi palatini, per inadeguata proliferazione cellulare, eccessivo allungamento della testa od incapacità di fondersi dopo il contatto.
 - Schisi totale del palato: è dovuta all'associazione di labio- e palatoschisi. Si determina una fessura che attraversa tutto il tetto della bocca ed arriva fino alle narici, in maniera uni- o bilaterale (in questo secondo caso, prende il nome di "gola di lupo").
- Patologie infettive
 - Candidosi orale (o mugghetto): è causata da Candida Albicans, normale componente della flora batterica orale: l'infezione, infatti, dipende da uno stato di immunodepressione del soggetto o da una modificazione della flora orale (ad esempio, in seguito a trattamento antibiotico); può comunque insorgere per la presenza di ceppi particolarmente virulenti. Esistono 3 forme cliniche:

- Pseudomembranoso: la più frequente, è detta anche mugghetto proprio, perché si osserva una membrana infiammatoria superficiale, che va dal bianco al grigio, costituita da microrganismi inseriti in un essudato fibrinoso suppurativo, facilmente rimovibile con emergenza di una base eritematosa
 - Eritomatosa
 - Iperplastica
 - Histoplasmosi: può simulare un carcinoma squamoso. Infatti, può presentarsi come granuloma, ulcera, nodulo o massa verrucosa
 - Tuberculosis: vi sono ulcere linguali o sulla mucosa buccale, con formazione di tubercoli
 - Lue: vi è una gomma su lingua e mucosa (massa dura indolente)
 - Actinomicosi
 - Patologie virali: HSV, EBV, CMV
 - Manifestazioni cliniche
 - Gengivostomatite erpetica
 - Stomatite erpetica ricorrente
 - Herpes labiale
 - Istopatologia
 - Acantolisi con formazione di vescicole
 - Inclusioni intranucleari eosinofile
- Altre alterazioni infiammatorie
 - Ulcerazioni linguali: come l'ulcerazione eosinofila, tipica dei giovani e probabilmente dovuta a stress
 - MA: piccola ulceretta a guarigione spontanea
 - MI: si costituisce di un infiltrato polimorfo con aumento degli eosinofili, che interessa submucosa, muscolatura e ghiandole salivari accessorie e può mimare un carcinoma
 - Lingua a carta geografica (o glossite benigna): è una lingua con aree rosse eritematose, dei rilievi e delle depressioni, legata all'acantosi ed alla presenza di microascessi (PMN nell'epitelio e nella lamina propria). Può esser dovuta a particolari abitudini alimentari, al fumo di sigaretta o ad altre situazioni irritative
 - Lesioni infiammatorie croniche aspecifiche
 - Cause
 - Protesi non idonee
 - Denti sporgenti
 - Scarsa igiene
 - Aspetto istopatologico: iperplasia epiteliale con fibrosi ed infiltrato infiammatorio (a regressione completa con la rimozione dello stimolo)
 - Malattia di Crohn orale: è rara e può manifestarsi, come flogosi cronica a cellule giganti, a bocca o faringe
- Mucocele: molto frequente, è una cisti rivestita da epitelio cilindrico o da tessuto di granulazione. Si originano a seguito di ostruzione dei dotti delle ghiandole del cavo orale, ma possono comparire anche a seguito di patologia traumatica (come in seguito ad un pugno). Queste cisti appaiono rosso-bluastru, contengono muco e detriti cellulari ed interessano prevalentemente il labbro inferiore.

Inoltre, può osservarsi la fuoriuscita di saliva nello stroma circostante, con formazione di pseudocisti rivestite da un tessuto di granulazione o fibroso. All'interno della cisti, comunque, si osservano numerosi macrofagi, che tentano di rimuovere il muco (ossia la mucina, in eccesso). Infine, si cura con exeresi chirurgica della ghiandola di origine, per evitare il rischio di recidiva.

- Ulcere aftose: frequenti nei giovani, a probabile eziologia virale e dolorose, in quanto sensibili al contatto con acidi ed altre sostanze, sono caratterizzate dalla formazione di un cratere a margini netti, a risoluzione spontanea in qualche giorno
- Altre lesioni non neoplastiche
 - Iperplasia ed ipertrofie:
 - Iperplasia fibrosa diffusa: è un ispessimento fibroso dovuto a:
 - Cause genetiche-criptogenetiche
 - Cause iatrogene: ciclosporina A, fenitoina
 - Ipertrofia gengivale
 - Amiloidosi e sarcoidosi
 - Pemfigo e pemfigoide

Leucoplachia

È una chiazza od una placca bianca del cavo orale, non distaccabile con il grattamento: rappresenta la manifestazione clinica di diverse patologie. Le leucoplachie, infatti, costituiscono un gruppo di lesioni intraepiteliali squamoproliferative, precancerose:

- Cheratosi: è un processo in cui la mucosa diventa corneificata ed assume un colorito biancastro. Può formarsi in seguito ad attrito od usura (tipicamente a livello gengivale per pressione dei molari): le cellule staminali, in questi casi e proprio come nella cute, intervengono, proliferando e producendo cheratina.
 - Istopatologia: da un punto di vista istologico, si caratterizza per
 - acantosi, cioè per aumento dello spessore dell'epitelio (aumento dello strato spinoso)
 - allungamento delle creste epidermiche
 - comparsa dello strato corneo
 - ipercheratosi paracheratosica
 - Clinica: può essere omogenea o non omogenea e non vi è corrispondenza tra clinica ed istologia
- Lichen: è costituito da una lesione, probabilmente dovuta a stress, bianca, ma non omogenea: presenta, infatti, una struttura quasi reticolare, irregolare; quindi, non è costituita da una macchia bianca continua, ma questa lesione irregolare, filamentosa. Altre caratteristiche sono:
 - Oscillazione clinica: è una patologia dolorosa nei periodi acuti, perché molto sensibile ad agenti esterni, fisici o chimici (freddo, caldo, aceto). In altri periodi sembra quasi scomparire, per poi ripresentarsi a seconda delle circostanze. È difficilmente eliminabile, può solo cercarsi di contenerla
 - Caratteristiche istologiche:
 - Infiltrato linfocitario a banda
 - Cheratosi paracheratosica
 - Spongiosi: è dovuta alla vacuolizzazione degli strati basali (strato basale "mangiucchiato" dai linfociti). Se la vacuolizzazione procede, si formano delle

fessure (delle bolle) tra strato basale e strato connettivo sottostante. Infine, anche gli strati superiori iniziano a vacuolizzarsi

- OIN (oral intraepithelial neoplasia): la leucoplachia si associa a displasia del cavo orale. Un indicatore di displasia è la p53, la quale, se mutata e quindi non funzionale, si accumula negli strati coinvolti da displasia. Altro indicatore di displasia è il Ki67, indicatore di proliferazione cellulare.
 - 1: grado lieve: è coinvolto solo lo strato basale
 - 2: grado moderato: il coinvolgimento procede verso l'alto, interessando i 2/3 dell'epitelio
 - 3: carcinoma in situ: è coinvolto l'intero spessore dell'epitelio
- Cheratosi verrucosa: è una placca dura e rilevata, ad aspetto verrucoso. È dovuta, infatti, ad una spiccata acantosi con corneificazioni. Ha un certo potenziale evolutivo
- Lesioni orali da HPV
 - Lesioni caratterizzate da iperplasia epiteliale e coilocitosi (vedi cervice uterina): sono legate ad HPV a basso rischio oncogenico (6, 11, 13) e possono evolvere in papilloma squamoso:
 - Iperplasia epiteliale focale: rilievo sessile ben circoscritto
 - Verruca volgare e condiloma acuminato
 - Papilloma squamoso

Par. II: Carcinoma del cavo orale

Caratteristiche generali

Questo carcinoma giunge all'osservazione, paradossalmente in quanto il cavo orale dovrebbe essere una sede di pronta osservazione, solitamente in fase avanzata: ciò è dovuto alla scarsissima sintomatologia.

È bene considerare:

- Sedi colpite
 - Labbro inferiore (45%): ha una prognosi migliore rispetto al labbro superiore, per la sua minor aderenza ai piani sottostanti e, quindi, per la minor invasività
 - Labbro superiore: ha una prognosi peggiore per l'aderenza maggiore e la maggior infiltrazione
 - Mucosa buccale (12%)
 - Lingua ventrale (16%)
 - Gengiva, palato duro, parte posteriore della lingua: quest'ultima, per gli stretti rapporti con la faringe, ha un'elevata vascolarizzazione linfatica ed ematica e, di conseguenza, dà una precoce infiltrazione
 - Tonsilla
 - Palato molle: è la sede a prognosi peggiore, soprattutto in sede sottolinguale, zona ricchissima di vasi linfatici
- Principali istotipi
 - Carcinoma squamoso (95%)
 - Carcinoma verrucoso (o di Ackermann): è considerato una variante del precedente, caratterizzata da minor aggressività e preferenza per gengiva e mucosa buccale. Si manifesta come lesione fungoide-papillare a lenta infiltrazione
 - Carcinoma adenosquamoso

- Carcinoma basaloide (a cellule basali e parabasali): presenta aree squamose con nidi solidi di cellule a palizzata e frequenti aree cistiche mucoidi; è positivo al collagene IV. Se positivo per HPV16 ha una prognosi migliore
- Carcinoma sarcomatoide (a cellule fusate): è un carcinoma squamoso, ma con cellule più indifferenziate e simili a quelle mesenchimali, che però sono positive alla citocheratina
- Carcinoma linfoepiteliale: è fatto di una commistione di strutture linfatiche ed epiteliali
- Tumori delle ghiandole salivari minori
- Tumori in sede dentaria (odontogenici)
- Tumori vascolari: un esempio è quello un tempo chiamato "granuloma piogenico", caratterizzato da una lesione riccamente vascolarizzata, che perifericamente presenta una necrosi ascessuale. In realtà questa lesione è un angioma, più precisamente un angioma lobulare, ossia costituito da numerosi lobuli (il termine definitivo è angioma capillare lobulare). Può evolvere in angioma sclerosante
- Tumori muscolari striati
- Tumori neuroectodermici:
 - Schwannoma
 - Tumore di Abrikosoff: è un tumore a cellule granulari (GCT), raro, probabilmente derivato da cellule di Schwann, che generalmente si presenta come un nodulo linguale con caratteristiche cliniche di benignità quindi ben delimitato, singolo. Istologicamente il CGT si presenta con cellule grandi ricche di granuli, disposte in cordoni, separate da una matrice di collagene senza la presenza di una capsula fibrosa: queste cellule si trovano nel connettivo sottoepiteliale. Nell'epitelio sovrastante si creano alterazioni così evidenti da far pensare ad un carcinoma squamoso. Sono possibili recidive qualora l'escissione non sia adeguata.
- Grading: G1, G2 o G3 in base al grado di cheratinizzazione
- Stadiazione
 - T
 - 1: <1cm
 - 2: 2-4 cm
 - 3: >4 cm
 - 4: invasione di organi e strutture adiacenti (ad esempio, osso)
 - N:
 - 1: un solo linfonodo coinvolto, con ghiandole inferiori a 3 cm
 - 2: le ghiandole hanno dimensione di 3-6 cm
 - A: un solo linfonodo coinvolto
 - B: più linfonodi coinvolti, di cui almeno uno di 3-6 cm di diametro
 - M
 - O: metastasi a distanza assenti
 - 1: metastasi a distanza
- Cancerosi a campo: l'aspetto "a campo", tipico degli organi cavi, con mucose (quindi, soprattutto cavo orale e vescica), consiste nello sviluppo di un focolaio neoplastico su di un campo di normalità, in presenza, tuttavia, di un'alterazione diffusa della cinetica cellulare. Questo determina:
 - Il possibile sviluppo di neoplasie, indipendenti, cioè con diverso profilo molecolare, sullo stesso campo

- Il possibile sviluppo di neoplasia indipendente in un altro campo, dopo asportazione di una prima neoplasia
- Prognosi
 - Metastasi
 - Rapida diffusione ai linfonodi regionali
 - Metastasi a distanza: linfonodi mediastinici, polmoni, fegato, osso, SNC
 - Fattori prognostici: sede, stadiazione, grading, ploidia, mutazioni (p16 soprattutto)
- Terapia
 - Chirurgia
 - Radioterapia: è utile soprattutto nelle forme ad elevato indice proliferativo (Ki67 > 20% delle cellule)
 - Chemioterapia: dà risultati più incerti

Par. III: Alterazioni a carico delle ossa mascellari

Cisti dei mascellari

Vengono classificate in:

- Odontogene
 - Follicolare
 - Cheratocisti
 - Laterale periodontale
 - Gengivale
 - Del bambino
 - Dell'adulto
- Non odontogene
 - Cisti del dotto nasopalatino (o del canale incisivo)
 - Cisti nasolabiale
- Infiammatorie
 - Cisti radicolare
 - Cisti paradentaria

Le più frequenti sono:

- Cisti follicolare
 - Sedi: ultimo molare, ultimo premolare, canino
 - Aspetto macroscopico: è una lesione cistica nel volume del mascellare, che racchiude la corona di un dente non eretto, inserendosi alla giunzione tra smalto e cemento
 - Aspetto microscopico: vi è una sottile parete fibrosa con rivestimento epiteliale, fatto da 2-3 strati di cellule pavimentose, quasi mai cheratinizzate. Possono esservi foci di metaplasia mucipara, la flogosi è invece rara
- Cisti radicolare
 - Sedi: sotto ad un dente cariato, devitalizzato, solitamente nei denti anteriori
 - Aspetto macroscopico: è una formazione cistica al di sotto di un dente cariato e necrotico, che comunica con la radice. Un ruolo patogenetico importante ha la flogosi, che arriva alla polpa e si estende tramite il canale radicolare ai residui del Malasséz

- Aspetto microscopico: vi è un epitelio squamoso non cheratinizzato, talora con metaplasia mucipara. È presente, inoltre, un infiltrato infiammatorio, costituito da linfociti, plasmacellule e macrofagi (in sostanza, l'aspetto microscopico è simile a quello della cisti follicolare, ma con aggiunta di flogosi)

Ameloblastoma

È un tumore benigno, epiteliale o fibroepiteliale, localmente infiltrante, derivante dagli ameloblasti, cellule coinvolte nello sviluppo del dente. Dopo l'eruzione del dente, possono rimanere residui dell'organo dello smalto, da cui origina poi il tumore. Quindi, è un tumore ad origine dai tessuti embrionari dento-formativi. Sedi più frequenti sono la mandibola (80%), soprattutto a livello dei molari, e la mascella (20%).

Si distingue in:

- Ameloblastoma solido o multicistico
 - Forma follicolare: è costituita da un'architettura follicolare, con alla periferia cellule di tipo basaloide, disposte a palizzata. All'interno del follicolo si riscontrano fenomeni di vacuolizzazione e cisti. Queste aree assomigliano al reticolo stellato dello smalto.
 - Forma plessiforme: ha un'architettura cordonale. Per il resto è simile alla precedente
 - Forme secondarie
 - Acantomatoso: si ha una rilevante metaplasia squamosa, non cheratinizzante
 - Ulcerato: ha una rilevante cheratinizzazione
 - Desmoplasico: è costituito da connettivo molto lasso
 - A cellule granulari con granuli PAS⁺
- Unicistico
 - Aspetti possibili
 - Parete fibrosa rivestita da epitelio con cellule basali con nuclei ipercromici e cellule superficiali in degenerazione vacuolare
 - Come sopra, ma con nodulo neoplastico a crescita endoluminale
 - Come sopra, ma infiltrazione della parete fibrosa
 - Comportamento: è benigno, ma localmente infiltrante (sono cellule "che scavano"!). Deve essere asportato con abbondanti margini sani, altrimenti recidiva. La localizzazione al mascellare superiore ha prognosi peggiore, per la possibile infiltrazione di seni paranasali, naso e nervi cranici.

Altre lesioni

- Displasia fibrosa: è un'anomalia di sviluppo del mesenchima osseo:
 - Forme
 - Monostatica: interessa la regione maxillofacciale nel 10-25% dei casi e colpisce un solo osso
 - Poliostatica: interessa più distretti ossei, craniali o meno
 - Craniofacciale
 - Cherubismo: è una malattia genetica, che colpisce la metà inferiore del viso
 - Aspetto macroscopico: si ha un'area di assottigliamento della corticale, ossia una rarefazione ossea
 - Aspetto microscopico: si ha un tessuto fibroso compatto, nel quale sono comprese numerose trabecole a carattere giapponese. Nelle fasi iniziali è molto cellulato, per la ricchezza in fibroblasti: in seguito, la cellularità si riduce ed aumenta lo stroma fibroso. Il

tessuto sembra un tessuto osseo in formazione, ma in realtà, come evidenziabile per l'assenza di osteoblasti, è in regressione

- Epulide: è un'iperplasia del tessuto connettivo della gengiva. Si presenta come un'escrescenza carnosa rossastra, costituita da una struttura stromale, infiltrata di cellule infiammatorie (epulide gigantocellulare). Costituisce la principale complicanza dell'estrazione dentaria. L'epulide della gravidanza, invece, è fatta da plasmacellule. La placca dentaria può costituire un cofattore al suo sviluppo
- Odontoma: è un amartoma formante dentina e smalto

Par. IV: Le ghiandole salivari

Istologia

Le ghiandole salivari minori (od accessorie) tappezzano tutta la mucosa orale: sono ghiandole mucoidi e producono, continuamente, saliva.

Le ghiandole salivari maggiori, invece, si distinguono in:

- Paratiroidi: sono ghiandole sierose, con citoplasma acidofilo, in regione preauricolare, in stretto contatto con il nervo facciale (è quindi una regione di difficile accesso chirurgico)
- Sottomandibolari: hanno una secrezione mista mucoide/sierosa, prevalentemente mucoide. Le cellule sierose hanno un citoplasma acidofilo, quelle mucoide un citoplasma chiaro o leggermente basofilo
- Sottolinguali: sono anch'esse ghiandole miste mucoide/sierose, in questo caso a prevalenza sierosa.

Le ghiandole salivari maggiori sono sotto il controllo del sistema parasimpatico. Nella struttura di questa ghiandola si distingue l'unità secretoria salivare, costituita da acini ramificati con cellule secretorie sierose, mucoide o miste: attorno a questa struttura, inoltre, vi sono le cellule mioepiteliali ($p63^+$ ed actina), cioè cellule con capacità contrattile, che favoriscono l'espulsione del secreto.

Le strutture acinari confluiscono e vanno a formare i dotti intercalari, costituiti da cellule epiteliali cubiche: questi dotti, a loro volta, confluiscono e vanno a formare i dotti striati. Questi dotti sono detti "striati" per la presenza di introflessioni della membrana citoplasmatica basale, che vanno ad aumentare notevolmente la superficie per lo scambio di H_2O e ioni, e sono rivestiti da cellule colonnari con nucleo apicale.

Tra gli interstizi delle cellule colonnari si trovano cellule basali positive alla cheratina.

Sia i dotti escretori che quelli striati contengono cellule staminali, che possono differenziarsi in senso acinare, mioepiteliale, duttale o basale. Quelle basali, in realtà, sono cellule staminali, che hanno già ricevuto un programma differenziativo in senso duttale.

Le cellule staminali, se prelevate e messe in coltura, a seguito di specifici segnali, possono formare mucopolisaccaridi, cartilagine, tessuto osseo e lipidi.

Patologia non neoplastica

- Eterotopie
 - Tessuto delle ghiandole salivari nei linfonodi od in altri organi
 - Intranodali (più frequenti): indicano la presenza di tessuto salivare nei linfonodi posti nella regione cervicale, soprattutto nella zona corticale dei linfonodi
 - Extranodali: si localizzano soprattutto a mandibola, orecchio, tonsille

- Tessuto linfatico intrasalivare
- Xerostomia: è una ridotta salivazione
 - Cause:
 - Sindrome di Sjorgen od altre malattie autoimmuni (55%)
 - Terapia radiante
 - Farmaci: anticolinergici, antipsicotici, diuretici, antidepressivi triciclici
 - MA: mucosa secca, con atrofia linguale e possibili fissurazioni ed ulcerazioni, accompagnata, in caso di sindrome di Sjorgen, da ingrossamento infiammatorio delle ghiandole salivari
 - Complicanze: carie, candidiasi, difficoltà a parlare ed a deglutire
- Patologia infiammatoria:
 - Sialoadenite acuta:
 - Sialoadenite batterica aspecifica, che interessa soprattutto le ghiandole sottomandibolari, è una condizione frequente, in genere secondaria ad ostruzione duttale prodotta da calcoli (sialolitiasi). I microrganismi più frequentemente coinvolti sono *S. aureus* e *S. viridians*. Independentemente dall'origine, il processo ostruttivo e l'invasione batterica portano ad un'infiammazione aspecifica delle ghiandole interessate, interstiziale od accompagnata da necrosi suppurativa franca e formazione di ascessi. La componente infiammatoria causa un ingrandimento dolente e, talora, una secrezione duttale purulenta.
 - Sialoadenite virale: parotite, EBV, influenza
 - Sialoadenite cronica: non è sintomatica e si associa ad atrofia, fibrosi e granulomatosi
 - Sialoadenite granulomatosa: calcolosi, TBC, sarcoidosi, micosi
 - Tumore di Kuttner: sialoadenite sclerosante cronica delle sottomandibolari: è caratterizzata da un infiltrato plasmacellulare e linfocitico periduttale con fibrosi
- Cisti:
 - Linfoepiteliale: è multifocale, con componente epiteliale associata ad infiltrato infiammatorio linfocitario (possono, infatti, osservarsi dei veri e propri follicoli linfatici secondari)
 - Bronchiale: è causata da residui bronchiali embrionali e fetali
 - Epidermoide: è rivestita da un epitelio pavimentoso stratificato ed è tipica dell'ovaio
- Malattie autoimmuni
 - Sindrome di Sjorgen: è caratterizzata da xerostomia (per interessamento di ghiandole salivari maggiori e minori), coinvolgimento delle ghiandole lacrimali con un quadro di cheratocongintivite secca, artrite reumatoide, ipergammaglobulinemia. Il quadro istopatologico è caratterizzato da cellule epiteliali confuse a causa di un'infiltrazione linfatica molto abbondante, che può condurre ad atrofia acinare
 - Sindrome di Mikulicz: indica un ingrossamento simmetrico di ghiandole salivari e lacrimali, con riscontro biptico di infiltrati linfocitari del tutto aspecifici perché ascrivibili anche ad altre patologie, come linfomi/leucemie etc. Si riscontrano nidi di cellule epiteliali misti a collagene IV, infiltrati ed ampiamente circondati da tessuto linfoide con cellule giganti: in sostana, è una sarcoidosi simmetrica delle ghiandole salivari e lacrimali
- Mucocele (vedi cavo orale)
- Sialolitiasi: è più frequente alla sottomandibolare
 - Flogosi del dotto con edema

- Atrofia progressiva con indurimento della ghiandola
- Possibili foci di granulomatosi
- Aree regressive e necrotiche
- Possibile metaplasia squamosa

Patologia neoplastica generale

I tumori delle ghiandole salivari, abbastanza frequenti, si differenziano per:

- Sede
 - Parotide: 70-80%: soprattutto i tumori benigni, tra cui l'adenoma pleomorfo, si localizzano qui. Solo il 10-15% dei tumori in questa regione sono maligni
 - Sottomandibolare: 10%: il 40% dei tumori è maligno
 - Sottolinguale: 1%: il 40% dei tumori è maligno
 - Salivari minori: 10-20%: il 44% dei casi è maligno; l'adenoideo-cistico è particolarmente frequente
- Tipo
 - Benigni
 - Adenoma pleomorfo
 - Cistoadenoma papillifero linfomatoso (od adenolinfoma o tumore di Warthin)
 - Adenoma oncocitario (od oncocitoma od adenoma a cellule ossifile)
 - Adenoma a cellule basali
 - Mioepitelioma
 - Adenoma o linfoadenoma sebaceo
 - Maligni
 - Low grade: recidivano, ma non danno metastasi
 - Carcinoma adenoideo cistico
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Carcinoma a cellule acinari
 - High grade: danno anche metastasi
 - Carcinoma pleomorfo (su adenoma pleomorfo od ex novo)
 - Carcinoma epiteliale o mioepiteliale
 - Carcinoma a cellule ossifile
 - Carcinoma sebaceo
 - Adenolinfocarcinoma
 - Carcinoma duttale NOS

Tumori delle ghiandole salivari benigni

- Adenoma pleomorfo: è il tumore in assoluto più frequente delle salivari, visto che è il più frequente nella parotide
 - Aspetti macroscopici: è una massa solida bozzuta, bianco-grigiastro al taglio. La consistenza dipende da quantità e tipo di componente stromale
 - Aspetti microscopici: si hanno due componenti, seppur intimamente frammiste
 - Componente epiteliale: è per la maggior parte di tipo ghiandolare, con cellule epiteliali e mioepiteliali. Può esser presente metaplasia squamosa
 - Pattern a tubuli, trabecole ed insule
 - Aspetti cellulari: sierosi, mucoidi, squamosi, cellule chiare

- Componente stromale: è fibrosa, elastica ed adiposa. Può esserci metaplasia cartilaginea od ossea
 - Aspetti che possono far pensare alla malignità
 - Elevata cellularità
 - Possibili cellule bizzarre
 - Occasionale presenza di cellule tumorali nei lumi vascolari
 - Problematiche cliniche
 - Espansione: può essere notevole e coinvolgere il facciale
 - Recidive: spesso è una recidiva tecnica perché lo stroma fa parte del tumore, quindi va asportato con ampio tessuto sano marginale
 - Trasformazione maligna
 - Diagnosi differenziale con carcinoma (vedi sopra): in questi casi è utile la ricerca di p53, non espressa nelle forme benigne
 - Markers immunoistochimici
 - Della componente epiteliale
 - Delle cellule dei dotti: cheratina (specie CK19), componente secretoria, lattoferrina, lisozima
 - Mioepiteliali: actina, p63
 - Della componente stromale
 - Della membrana basale: collagene IV, laminina
 - Specifici di osso, cartilagine etc
- Adenolinfoma: tipico dell'età avanzata e della parotide, tende alla multicentricità ed alla recidiva, in questo caso biologica. Non si capisce, per le notevoli alterazioni citoarchitettoniche, se sia un tumore o meno. Comunque, ha una componente cistica ed una linfatica (aggregati linfoidi con centri germinativi). Le cellule epiteliali, colonnari, sono cellule oncocitarie od ossifile con il nucleolo acidofilo (cherry red) e citoplasma granulare per la presenza di numerosi mitocondri sferici.
 - Aspetto macroscopico: è una massa multicistica capsulata:
 - Microcisti con cellule ossifile in due strati
 - Cellule superficiali colonnari
 - Cellule basali
 - Stroma linfatico abbondante con follicoli
 - Aspetto microscopico: ha un'architettura papillare. Il grosso della massa è costituito da popolazione linfatica (soprattutto B, ma anche T e cellule dendritiche), che formano anche follicoli secondari. Il tessuto linfoide è rivestito da epitelio costituito, come detto, da due strati di cellule ossifile
- Adenomi monomorfi
 - Adenoma a cellule basali: la noxa ha agito sulla staminale già parzialmente differenziata. Le cellule hanno scarso citoplasma non acidofilo
 - Adenoma oncocitario: molto raro e tipico dell'età avanzata, è caratterizzato dalla presenza di cellule con granulazioni eosinofile, dovute a mitocondri grossi e sferici. Probabilmente, quindi, si tratterebbe di un adenoma monomorfo con esaurimento energetico
 - Mioepitelioma: è costituito esclusivamente da cellule mioepiteliali e presenta aspetto solido. Le cellule mioepiteliali appaiono piccole e cubiche

Tumori maligni delle ghiandole salivari

- A basso grado
 - Carcinoma adenoideo cistico(5%): è il tumore più frequente delle ghiandole minori, colpendo, tuttavia, anche la ghiandola sottolinguale
 - Aspetto macroscopico: è una massa solida con aspetto infiltrante ed ulcerazioni della mucosa orale: caratteristica è l'invasione perineurale (infiltrazione mioepiteliale dei nervi)
 - Aspetto microscopico
 - Citologia: piccole cellule con nucleo scuro e scarso citoplasma (simili a quelle mioepiteliali)
 - Pattern
 - Pattern cribroso: le cellule delimitano spazi pseudocistici, ripieni di materiale amorfo eosinofilo, prodotto dalle cellule mioepiteliali e disposto "a canna d'organo"
 - Pattern tubulare
 - Pattern solido: ha una prognosi nettamente peggiore
 - I: p63, actina
 - Carcinoma mucoepidermoide (15%): formato da cellule mucose e cellule epidermoidi squamose, colpisce soprattutto la parotide (60-70%). Nella forma LG prevalgono le cellule mucose, che formano un'architettura cistica, ripiena di muco. Nella forma HG, invece, prevalgono le cellule squamose, con pattern solido ed infiltrante.
 - MA: massa voluminosa, a volte con pseudocapsula (da infiltrazione), grigio-bianca, con cisti mucinose
 - MI
 - Cellule: squamose, mucinose ed intermedie
 - Pattern: cordoni o gettoni solidi, a "foglietti", a figure cistiche
 - Carcinoma a cellule aciniche (secretorie; 2-3%): è caratterizzato da:
 - Maggiore frequenza a parotidi e sottomandibolari
 - Pattern: solido, papillare, follicolare o microcistico
 - Cellule sierose degli acini piccole, ma con ampio citoplasma granulare basofilo
 - Assenza dei dotti
 - Possibile infiltrazione linfoide alla periferia del tumore
 - Aggressività locale
- Ad alto grado
 - Carcinoma pleomorfo: può insorgere su adenoma pleomorfo: nel 5-10% di casi di adenoma pleomorfo, infatti, insorge un carcinoma. È di natura epiteliale, ossia a cellule luminali, a cellule mioepiteliali od entrambe. La prognosi è strettamente dipendente dall'invasione capsulare: se non ha ancora oltrepassato la capsula, non dà metastasi (carcinoma in situ). Si riconoscono, poi, forme minimamente invasive (<1,5 mm della capsula) e forme francamente invasive. Bisogna prestare attenzione a fenomeni di necrosi e fibrosi che possono formare una pseudocapsula: in tal caso, bisogna ricercare eventuali emboli neoplastici.
 - Carcinoma epiteliale/mioepiteliale
 - Carcinoma a cellule ossifile:
 - Aspetto macroscopico: è una massa solida, ben circoscritta, di colore giallo-bruno

- Aspetto microscopico: il pattern di crescita è solido-trabecolare. Le cellule (cherry red) hanno un abbondante citoplasma eosinofilo: sono, inoltre, cellule ricche di mitocondri sferici, quindi con stress energetico
- Carcinoma duttale NOS: è raro, ma molto aggressivo. Colpisce nell'80% dei casi la parotide e ricorda il carcinoma duttale mammario

Stadiazione

- T
 - 1: <2 cm
 - 2: 2-4 cm
 - 3
 - A: >4 cm
 - B: invasione di tessuti extraghiandolari
 - 4: invasione di strutture adiacenti
- N:
 - 1: linfonodo omolaterale <3 cm
 - 2: più di un linfonodo omo- o contro-laterale di 3-6 cm
 - 3: più di un linfonodo omo- o contro-laterale >6 cm

Altri fattori diagnostici

- Fattori prognostici
 - Invasività
 - In situ
 - Microinvasivo (< 5 mm oltre la capsula)
 - Invasivo (> 5 mm oltre la capsula)
 - Emboli neoplastici
 - Linfatici
 - Ematici
 - Istotipo
 - Grading
 - Sede: quella sottomandibolare è la peggiore perché ha una maggior vascolarizzazione

Cap. 2: Esofago

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

La parete esofagea presenta una struttura complessa: un epitelio pavimentoso stratificato, una membrana basale, una lamina propria (costituita da connettivo lasso ed elastico, che garantisca il movimento), muscularis mucosae (sottile strato di tessuto muscolare, anch'esso importante per la mobilità), sottomucosa, tonaca muscolare (con strato circolare interno e longitudinale esterno, che favorisce la peristalsi), sierosa (con connettivo lasso ed adipe).

È un organo molto ricco di linfatici (tributari del dotto linfatico), che si trovano a livello della lamina propria e della sottomucosa e sono responsabili della metastatizzazione linfatica precoce del carcinoma esofageo. Nella sottomucosa si trovano, soprattutto nel terzo inferiore, anche le ghiandole mucoidi, che secernono bicarbonato.

Molto importanti per la mobilità sono il plesso sottomucoso di Meisner ed il plesso muscolare (nella muscolare propria) di Auerbach, costituiti da fibre nervose e cellule gangliari: questi generano un gradiente pressorio che consente la peristalsi esofagea.

Talvolta, inoltre, nella sottomucosa si trovano anche i melanociti: questo spiega la possibilità di riscontrare melanomi a livello esofageo. Sempre nella sottomucosa, vi sono anche cellule neuroendocrine.

Inoltre, a livello esofageo si ritrovano cellule staminali, più precisamente nelle rientranze dell'epitelio a contatto con lo stroma, ossia nelle papille (digitazioni della lamina propria): è questo, infatti, un punto strategico da cui le cellule staminali possono differenziarsi in ambedue le linee, epiteliale e stromale.

Anatomia funzionale

L'esofago buca il diaframma attraverso la iato esofageo, sporgendo per pochi cm nella cavità addominale: a livello dell'esofago terminale si ha l'inserzione del diaframma (con il legamento freno-esofageo), importante meccanismo di continenza e, quindi, di barriera antireflusso: al di sotto dell'inserzione del diaframma si posiziona il LES.

Sempre al di sotto dell'inserzione del diaframma si ritrova la linea zig-zag (o linea Z), che rappresenta la giunzione tra l'epitelio pavimentoso stratificato dell'esofago e la mucosa colonnare/ghiandolare dello stomaco. In condizioni fisiologiche si possono osservare aree di metaplasia cardiaca fino a 2-3 cm sopra il margine delle pliche gastriche: questo è considerato il limite di normalità (dovuto al reflusso fisiologico post-prandiale), al di sopra del quale si parla di esofago di Barret.

Principali patologie esofagee non neoplastiche

- Anomalie congenite:
 - Isole di tessuto ectopico
 - Mucosa gastrica: più frequenti. La secrezione acida può provocare fastidiosi disturbi infiammatori
 - Ghiandole salivari o tessuto pancreatico ectopico: meno frequenti
 - Formazione di cisti congenite:
 - Cisti da duplicazione: contengono un doppio strato muscolare liscio e derivano, nel 60% dei casi, dalla porzione inferiore dell'esofago
 - Cisti bronchiogene o sequestri polmonari:
 - Erniazione di visceri addominali per difetto del diaframma: è molto grave, in quanto si associa ad ipoplasia polmonare grave

- Agenesia dell'esofago (rara)
- Atresia: una porzione dell'esofago è rappresentata solo da un sottile cordone non canalizzato, con una tasca prossimale a fondo cieco collegata alla faringe ed una inferiore che sbocca nello stomaco. Si localizza solitamente in corrispondenza od in prossimità della biforcazione tracheale. In genere, inoltre, si associa ad una fistola, che collega una delle tasche ad un bronco od alla trachea. In un certo numero di casi, si associa a cardiopatie congenite, malattie neurologiche, urogenitale o gastrointestinali.
I rischi più gravi sono l'aspirazione ed il soffocamento da cibo, nonché polmonite grave e notevoli disturbi idroelettrolitici.
- Fistole
- Eterotopia pancreatica o gastrica, distante dalla giunzione più di 2 cm
- Diverticoli esofagei: possono essere dovuti a pulsione (per aumento della pressione) od a trazione (per la formazione di aderenze, come in caso di mediastinite o di tumori). Si distinguono in veri e falsi:
 - Veri diverticoli: sono costituiti da un'erniazione di tutta la parete, con tutti gli strati. Possono divenire falsi in caso di atrofia della tonaca muscolare
 - Pseudodiverticoli: l'erniazione si arresta alla tonaca muscolare. Sono solitamente dovuti alla mancanza della tonaca muscolare e possono comunque causare problemi di stasi e di disturbo della peristalsi
- Diverticolo di Zenker: è un diverticolo acquisito ipofaringeo, tipico dell'età avanzata
 - Cause: è un diverticolo da pulsione, causato da incoordinazione della peristalsi dello SES, con conseguente erniazione di mucosa e sottomucosa
 - Sede: triangolo di Killian nel muscolo costrittore faringeo superiore
 - Forma: la porzione erniante si pone al di dietro dell'esofago, tra esso e le vertebre
- Altre cause di ostruzione organica
 - Stenosi
 - Cause
 - Congenita
 - Secondaria: RGE, irradiazione, irritazione da caustici, tumori
 - MA: ispessimento fibroso della submucosa da flogosi
 - Reti mucose
 - Cause. RGE, GVHD, malattie bollose,
 - MA: protrusioni di mucosa che danno ostruzione, emicirconfenziali
 - MI: connettivo fibrovascolare con epitelio normale
 - Anelli esofagei: sono simili alle reti mucose, ma circonfenziali e più spessi
- Acalasia (o megaesofago): è una patologia dei plessi nervosi intramurali, caratterizzata da diminuzione delle cellule gangliari. Questo determina mancato rilasciamento del LES, alterata coordinazione della peristalsi, alterazione del gradiente pressorio e, quindi, una stenosi funzionale. Per compenso, la contrazione a monte aumenta, con dilatazione ed ipertrofia della tonaca muscolare.
È tipica dell'età pediatrica, con rigurgito dei cibi: nei casi più gravi può determinare polmonite ab ingestis, anche di materiale acido e, quindi, con ulcerazioni e sanguinamenti
 - Patogenesi:
 - Flogosi dei plessi (soprattutto mioenterici): ganglionite:
 - Infiltrato CD8⁺

- Fibrosi con possibile ipertrofia
- Acalasia vigorosa: spasmo tenace
 - Alterazione e perdita delle cellule gangliari: perdite delle cellule inibitorie NO e predominanza colinergica: acalasia classica
- Eziologia
 - Predisposizione genetica
 - Virus?
 - Neurodegenerazione autoimmune
 - Formazione di autoanticorpi mienterici
- Altro: sclerodermia, amiloidosi, diabete mellito

Par. II: Dall'esofagite da reflusso all'esofago di Barrett

Esofagite da reflusso

Nel nostro organismo vi sono diverse barriere che si oppongono al reflusso: la pressione dello sfintere esofageo inferiore, il legamento freno-esofageo, l'angolo di His, la forza di gravità, la peristalsi esofagea, la presenza di ghiandole mucipare nell'esofago terminale.

L'esposizione ad una certa quantità di acido può considerarsi parafisiologica: dopo i pasti, soprattutto dopo i pasti abbondanti, infatti, c'è un rilasciamento dello sfintere.

L'esofagite da reflusso vera e propria, invece, può verificarsi per diverse cause: ad esempio ernia iatale (che si insinua nel foro diaframmatico, diminuendone la tensione), alcuni cibi, fumo, caffè, alcuni farmaci (β -bloccanti, nitrati), alterazione delle ghiandole mucoidi (che non secernono più muco).

Un altro fattore di rischio è l'obesità, soprattutto, per la diversa distribuzione del grasso corporeo, nei maschi: la distribuzione del grasso, infatti, nei maschi è prevalentemente addominale (conformazione "a mela"); è prevalentemente gluteo nelle femmine (conformazione "a pera").

Il 2-7% della popolazione soffre di reflusso, ma solo la metà va incontro ad esofagite da reflusso.

Aspetti importanti sono:

- Aspetti istologici: l'epitelio pavimentoso stratificato, sottoposto a stress chimico, va incontro a:
 - Acanthosi: è l'aumento dello spessore della mucosa, in una sorta di tentativo di compenso iperplastico all'aggressione chimica
 - Iperplasia delle cellule basali: le cellule basali, normalmente disposte in un unico od in pochi (2-3) strati, a seguito dell'insulto acido, si organizzano in più strati
 - Papillomatosi: è l'altra faccia dell'iperacantosi. Normalmente, infatti, nell'esofago, non ci sono creste e papille evidenti. L'epitelio, esposto ad un insulto chimico, forma delle creste ed il connettivo della lamina propria, interfacciandosi con esse, forma delle digitazioni, cioè la papillomatosi.
 - Cheratosi: formazione di uno strato corneo in risposta all'insulto chimico
 - Infiltrato infiammatorio: a livello sia intraepiteliale che sottoepiteliale si trovano cellule infiammatorie, rappresentate prevalentemente da granulociti eosinofili, ma anche da neutrofili e linfociti
- Aspetti citologici
 - Spongiosi: vacuolizzazione od edema intracellulare
 - Edema extracellulare con cellule distanziate tra loro

- **Evoluzione**
 - Erosione
 - Aree di ulcerazione
 - Fenomeni di fibrosi
 - Retrazioni e stenosi con deformazione del calibro
 - Fenomeni di metaplasia ed evoluzione verso l'esofago di Barret
 - Carcinoma (soprattutto adenocarcinoma)
- **Grading endoscopico**
 - G1: lesione eritematosa con aspetto rossastro-iperemico dovuto all'infiammazione
 - G2: lesione lineare non confluyente, evidenziata da una linea fessuriforme superficiale
 - G3: lesione circolare confluyente, che interessa tutta la circonferenza della parete
 - G4: esofago di Barret
- **Terapia**
 - Dieta: eliminare alcool, caffè, cioccolato, cibi grassi o fritti, ovvero tutti quei cibi che evocano una forte produzione acida e che aumentano il reflusso
 - Cambiare abitudini alimentari: evitare pasti troppo abbondanti e di cenare prima di coricarsi
 - Postura dritta
 - Farmaci: antiacidi, H₂-antagonisti, PPI, procinetici, gastroprotettivi
 - Chirurgia: è utile soprattutto nei casi di ernia iatale. Fin poco tempo fa era utilizzata la fundoplicatio, che consisteva nell'innescare l'esofago allo stomaco (plicatura del fondo gastrico intorno all'esofago terminale) per evitare il reflusso.

Altri tipi di esofagite

- **Infettiva**
 - Batterica: soprattutto da stafilococchi
 - Da candida: è tipica dei soggetti immunodepressi e di quelli HIV⁺. Sono caratterizzate dalla formazione di pseudomembrane
 - Virali
 - Da CMV
 - Da HSV 1 e 2
- **Corrosiva**: si verifica in caso di assunzione, accidentale o voluta (come in tentativo di suicidio) di sostanze corrosive, come la soda gastrica
- **Da farmaci**: ad esempio, i FANS hanno un'azione lesiva sulla mucosa sia gastrica che esofagea
- **Da radiazioni**
- **Altre lesioni infiammatorie**
 - Eosinofila: è una sorta di ipersensibilità od intolleranza
 - Malattia di Crohn esofagea
 - Lesioni bollose
- **Lacerazioni esofagee**
 - Sindrome di Mallory-Weiss: è caratterizzata da lesioni lineari e longitudinali dell'esofago, coinvolgenti mucosa e sottomucosa nel tratto perigiunzionale. Sono dovute a mancato rilasciamenti durante vomito prolungato
 - Sindrome di Boerhaave: indica la rottura distale dell'esofago con mediastinite chimica e sovrainfezione

Esofago di Barrett

Barrett chiamò quest'alterazione "esofago corto": infatti, partendo dal presupposto che la mucosa esofagea ha, in quanto epitelio pavimentoso stratificato, un colorito bianco-rosa, mentre quella gastrica, in quanto epitelio cilindrico ha un colorito rosso vivo, Barrett osservò una maggior estensione di questo secondo epitelio, pensando quindi che l'epitelio gastrico fosse "salito verso l'alto".

In realtà, l'esofago non è diventato più corto, ma è andato incontro ad una metaplasia.

Inoltre, si ricorda che la giunzione gastro-esofagea (la linea Z), a causa del fisiologico reflusso post-prandiale, si trova 2 cm al di sopra delle pliche gastriche: pertanto, tutto ciò che è al di sotto di 2 cm non è considerato esofago di Barrett. Quel che si trova sopra è, invece, considerato patologico.

L'esofago di Barrett è legato ad iperstimolazione, da ambiente acido, delle cellule staminali.

Non tutte le esofagiti, comunque, evolvono verso l'esofago di Barrett (solo circa l'8-15% evolve): da una parte, infatti, possono aversi esofagiti che non evolvono proprio in metaplasia, dall'altra (e per grossa parte) esofagiti che evolvono verso esofago di Barrett non clinicamente evidente. Quindi, da un punto di vista prettamente istopatologico, l'EB sarebbe molto più frequente.

Aspetti importanti sono:

- **Classificazione**
 - Segmento lungo: si ha un'estensione per più di 3 cm dalla giunzione
 - Segmento corto: l'estensione non supera i 3 cm dalla giunzione (quindi è confinata a circa 5 cm dalle pliche gastriche). Il segmento lungo sarebbe legato ad una storia più lunga di reflusso e di esposizione ad ambiente acido, quello corto ad insulti più brevi. Inoltre, un ruolo ha anche il LES: dove la pressione del LES è molto diminuita, si determina un segmento lungo; dove, invece, è poco diminuita si determina un segmento corto.
- **Sede**
 - Terzo medio: 50%
 - Terzo inferiore: 40%. Questa è la sede dove più frequentemente si sviluppa il carcinoma
 - Terzo superiore: 10%
- **Istopatologia:** si hanno delle "lingue" di epitelio colonnare, ossia delle proiezioni digitiformi di colore rosso vivo, che si estendono sull'epitelio biancastro tipico dell'esofago. Quindi, il colore rosso è determinato dalla presenza di epitelio colonnare monostratificato. Talvolta, l'epitelio metaplasico rosso può organizzarsi in isole di alterazione prive di un contorno netto. Se l'endoscopia non è risolutiva, può utilizzarsi un colorante, come il Lugol: in tal caso, l'epitelio squamoso appare nero, quello metaplasico colorato. Possono aversi diversi tipi di metaplasia:
 - Cardiale: somiglia proprio alla porzione di stomaco confinante con l'esofago
 - Fundica: l'epitelio somiglia a quello del fondo dello stomaco, ricco di ghiandole secernenti HCl (ghiandole ossintiche)
 - Intestinale: è quello che più propriamente si considera EB. L'epitelio intestinale in esofago è, infatti, patognomnico di EB: se non c'è metaplasia intestinale, non si può parlare di EB. Quindi, le precedenti metaplasie possono, in corso di EB, accompagnare quella intestinale od esser presenti da sole: in questo secondo caso, non si può parlare di EB. Quest'epitelio presenta goblet cells e cellule del Paneth, proprio come quello che si trova nell'intestino tenue: in realtà, la presenza di cellule di Paneth distingue la forma completa di EB, dalla forma incompleta, che ne è priva. In sostanza, la presenza di queste cellule indica una metaplasia intestinale completa simile all'intestino tenue; l'assenza di queste cellule, invece, indica la presenza di una metaplasia intestinale incompleta simile al colon.

Inoltre, si riscontrano cellule ricche di mucopolisaccaridi acidi e solfonati, che si colorano in blu-azzurro (Alcian), e sulfomucine, nella forma incompleta; nella forma completa, invece, si riscontrano polisaccaridi meno acidi

- Grading: si ricorda che, data l'irregolare estensione della metaplasia, occorre eseguire più biopsie. Comunque, si distinguono:
 - EB negativo per displasia
 - EB indeterminato per displasia
 - LG displasia: evolve in carcinoma nel 20% dei casi.
 - HG displasia: è tipica di forme a segmento lungo, molto probabilmente per la maggior esposizione agli stimoli nocivi. La displasia, in generale (cioè sia nella forma HG che in quella LG), può essere piatta o polipoide e focale o multifocale. Evolve in carcinoma nel 60% dei casi e può essere, in circa il 40% dei casi, associata a carcinoma sincro. L'EB, in generale, aumenta il rischio neoplastico di 30-150 volte; inoltre, il carcinoma insorto su EB tende ad essere multifocale (in quanto si presenta su mucosa lesa in più punti) e più aggressivo. Infine, in questi casi, il carcinoma è solitamente diagnosticato in fase avanzata
 - Carcinoma intramucosale: è confinato alla mucosa
- Fattori prognostici di evoluzione in carcinoma
 - Estensione
 - Presenza di displasia
 - Tipo di displasia (grading)
 - Ploidia (vedi dopo)
 - Eventuale presenza di un cancro
- Aspetti molecolari
 - Ki67: aumenta nella displasia grave ed, in misura ancor maggiore, nel carcinoma
 - P53
 - EGFR: la sua presenza ha implicazioni terapeutiche
 - Alterazioni di altri fattori di crescita, quali IL e TNF α
 - Modificazione delle E-caderine: è indice di transizione epitelio-mesenchimale (vedi lezione su oncopatologia generale)
- Metodi diagnostici: occorre una mappatura tramite biopsie multiple (10-12)
 - Valutazione macroscopica e microscopica
 - Valutazione immunoistochimica
 - Valutazione delle ploidie: le metaplasia innocue non hanno alterazioni della ploidia, mentre HG displasia e carcinoma tendono all'aneuploidia
 - Presenza di eventuali displasie dell'epitelio pavimentoso stratificato
- Terapia
 - Medica (vedi esofagite)
 - Chirurgica: secondo molti, anche una displasia grave, per l'elevato rischio di evoluzione, andrebbe operata
 - Chirurgia radicale
 - Trattamento ablativo selettivo
 - Mucosectomia: in caso di carcinoma intramucosale
 - Terapia fotodinamica: si somministrano sostanze fotodinamiche che, in presenza di irradiazione, risultano tossiche
 - Crioterapia od elettrocoagulazione

Par. III: Tumori dell'esofago

Tumori benigni

- Papilloma squamoso: è legato, in questi casi, ad HPV6 od 11. Si localizza, in genere, al terzo inferiore e può essere multiplo (papillomatosi)
- Adenoma
- Tumori del tipo delle ghiandole salivari. Nell'evoluzione della parte inferiore dell'esofago si riscontrano ghiandole salivari

Generalità sui tumori maligni

L'incidenza di tumore esofageo non è elevata nei Paesi occidentali, mentre è più frequente in Asia ed in alcune regioni dell'Africa.

Sin poco tempo fa si stimava che, nel mondo, l'incidenza di carcinoma squamoso fosse del 90% e quella dell'adenocarcinoma del 10%. Attualmente, invece, il rapporto si è quasi invertito per il netto aumento di incidenza dell'adenocarcinoma, soprattutto nei Paesi occidentali (soprattutto per le incorrette abitudini alimentari). Inoltre, il carcinoma esofageo ha un'elevata mortalità.

Caratteristiche importanti sono:

- Sedi:
 - 1/3 medio: è la sede in cui si verifica la metà dei carcinomi squamosi ed una delle sedi dove l'operazione è più difficile, in quanto è frequente un coinvolgimento mediastinico. In questi casi, infatti, la particolare ricchezza di vasi linfatici di questa zona spiega il frequente coinvolgimento, attraverso il rilascio di emboli tumorali, dei linfonodi mediastinici: tale coinvolgimento rende l'operazione molto problematica
 - 1/3 inferiore: è la sede chirurgicamente più favorevole, per la facile accessibilità
 - 1/3 superiore: anche in questo caso, specie per il rapporto col faringe, vi sono problemi di accessibilità
- Fattori di rischio:
 - Per carcinoma squamoso
 - Fumo ed alcool
 - Fattori dietetici: aflatossine (tossina prodotta da alcuni tipi di miceti), cibi molto caldi
 - Sindrome di Plummer-Vinson, sindrome CREST
 - Radioterapia cervicale
 - Per adenocarcinoma
 - MRGE ed EB
 - Obesità
- Metastasi
 - Linfonodali: molto frequenti
 - A distanza: fegato, stomaco, polmone, rene, surrene
- Terapia
 - Chirurgia: va prestata attenzione perché, in virtù di un'elevata vascolarizzazione linfatico che collega molto fittamente le varie parti dell'esofago tra loro, anche a seguito di rimozioni chirurgiche di tutto il tumore, può aversi un'infiltrazione in zone adiacenti. Pertanto, la chirurgia radicale è la scelta migliore
 - Radio- e chemioterapia

Carcinoma squamoso

- MA: è più frequente al terzo medio e si caratterizza per la presenza di perle cornee e di invasione linfatica; può essere:
 - Polipoide
 - Ulcerante-vegetante
 - Infiltrante
- Varianti
 - Superficiale: il carcinoma è in situ o microinvasivo e quindi ha una prognosi decisamente migliore
 - Verrucoso: il carcinoma tende a forma molta cheratina (risultando polipoide) e quindi è altamente differenziato ed a buona prognosi. Tende, infatti, molto scarsamente ad infiltrare e metastatizzare
 - Sarcomatoide: le cellule assumono questo aspetto fusato sarcomatoide, ma sono positive, oltre che all'actina ed alla vimentina, alla citocheratina. Quindi, sono cellule epiteliali che hanno avviato la transdifferenziazione in cellule mesenchimali. Ha una prognosi peggiore
 - Basaloide: fatto da cellule simili a quelle basali, che non tendono a cheratinizzare (quindi, sono meno differenziate), ha un comportamento decisamente aggressivo. Le cellule sono piccole con scarso citoplasma acidofilo
 - Linfoepiteliale-like (od a stroma linfoide): è un carcinoma infiltrato da linfociti, PMN, macrofagi
 - Indifferenziato anaplastico: è costituito da cellule molto indifferenziate

Adenocarcinoma

È più frequente al terzo inferiore: la crescita inizialmente è superficiale, ma poi può infiltrare ed ulcerare rapidamente

- Classificazione
 - Forma associata ad EB
 - Forme di tipo ghiandole salivari
 - Adenoideo-cistico
 - Adenocarcinoma muco-epidermoide
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma a piccole cellule: deriva da cellule neuroendocrine
- Classificazione in base alla villina: questa proteina è, infatti, espressa dai tumori provenienti dall'esofago. Pertanto si distinguono forme:
 - Esofagee: villina⁺
 - Cardiale: villina⁻
 - Subcardiale: villina⁻: sono forme spesso associate ad HP
- Aspetto macroscopico: forme:
 - Debolmente vegetante
 - Vegetante: soprattutto nel terzo inferiore
 - Polipoide o pluripolipoide
 - Ulcerante
 - Perforante
 - Infiltrante: si ha solo un'iperplasia della mucosa, accompagnata però da una subdola diffusione sottomucosale

- Stenosante: coinvolge in maniera circolare tutta la mucosa
- MI: può essere a cellule
 - Intestinali
 - Ad anello con castone (hanno elevata invasività)
 - Anaplastiche
 - A piccole cellule

Stadiazione TNM

- T
 - 1: non oltre la LP
 - 2: submucosa
 - 3: muscolare
 - 4: organi circostanti
- N
 - 0: no
 - 1: linfonodi regionali
- M
 - 0: no
 - 1: sì

Tumori non epiteliali dell'esofago

- Stromali: GIST
- Muscolari: leiomioma, leiomiosarcoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma
- Neuroectodermici
 - Tumore a piccole cellule
 - Mioblastoma
- Melanoma: in questi casi, per l'elevata vascolarizzazione linfatica, è molto aggressivo

Cap. 4: Stomaco

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

Lo stomaco vuoto presenta la mucosa sollevata in pieghe longitudinali (rughe o pliche gastriche), che consentono la distensione del viscere dopo l'assunzione di cibo. La struttura dello stomaco è abbastanza tipica: mucosa, lamina propria, muscularis mucosae, sottomucosa, muscolare (strato circolare interno e strato longitudinale esterno, con aggiunta di un terzo strato ad andamento obliquo) e sierosa.

Si distinguono 4 regioni anatomiche, distinte anche per istologia:

- **Cardias:** rappresenta il punto di sbocco dell'esofago nello stomaco. Presenta una mucosa fatta da un epitelio cilindrico ghiandolare prevalentemente mucoide, con ghiandole tubulari composte
- **Piloro:** rappresenta il punto di sbocco dello stomaco nel duodeno. Presenta una mucosa simile a quella del cardias, ma si distingue da questo per il maggior spessore
- **Corpo e fondo:** possono essere considerati come un'unica area. Si osservano, in tutto lo stomaco ma in particolare a questo livello, delle insenature della mucosa, dette foveole gastriche, che rappresentano lo sbocco delle ghiandole gastriche sottostanti. Queste foveole sono rivestite da cellule mucoidi superficiali (che rivestono tutta la superficie gastrica) e secernono muco e bicarbonati.

Nel fondo e nel corpo, inoltre, troviamo le ghiandole propriamente dette, rivestite da due tipi di cellule: le cellule parietali od ossintiche e le cellule principali o zimogeniche. Le cellule parietali sono cellule rotonde e grandi, con citoplasma acidofilo e nucleo centrale: producono HCl e fattore intrinseco. Le cellule principali, invece, sono cellule con nucleo basale e citoplasma basofilo ricco di granulazioni, che producono pepsinogeno, il precursore della pepsina.

Soprattutto nel collo delle ghiandole gastriche si osservano, poi, cellule staminali: queste, in dipendenza dai segnali ricevuti, possono migrare all'apice od alla base delle ghiandole e differenziarsi nei vari tipi cellulare.

Nello stomaco sono presenti anche cellule neuroendocrine: cellule che producono ST, H, grelina, somatostatina (prodotta dalle cellule D) e gastrina (prodotta dalle cellule G)

- **Antro**

Alterazioni non neoplastiche

- **Ernia iatale:** è un'erniazione della mucosa gastrica attraverso il foro diaframmatico, che provoca dolore intenso e sindromi cardiache per una sorte di riflesso gastro-cardiaco:
 - **Tipi**
 - **Da scivolamento:** una porzione di cardias supera il diaframma. Questo tipo può essere mobile: ad una radiografia, ad esempio, l'ernia può riscivolare in basso e non dare segni di sé
 - **Da rotolamento:** anche una parte di fondo supera il diaframma
 - **Complicanze:** reflusso GE
- **Presenza di eterotopie pancreatiche:** dovute ad anomalie embriologiche, sono spesso scambiate per un tumore. Inoltre, possono esser costituite dalla sola porzione esocrina o, com'è più frequente, da pancreas completo. Questo pancreas eterotopico spesso può determinare, per il rilascio di enzimi litici, emorragie esofagee
- **Stenosi ipertrofica del piloro:** si determina dopo 3-12 settimane di vita

- **Malattia di Menetrier (o gastrite ipertrofica gigante):** alla marcata iperplasia delle cellule superficiali della mucosa, si accompagna atrofia ghiandolare. Si riscontra, in genere, in soggetti di sesso maschile, di 40-60 anni, ma può osservarsi anche nei bambini.
 - **Eziologia:** è sconosciuta, ma si ipotizza un ruolo dell'iperpressione di fattori di crescita nell'epitelio superficiale (TGF- α)
 - **Clinica:** può essere asintomatica o presentarsi con disturbi epigastrici, diarrea, calo ponderale e sanguinamento per erosione superficiale delle pliche mucose
 - **Istopatologia:** l'iperplasia plicale interessa soprattutto corpo-fondo ed antro gastrico (in alcuni casi, tuttavia, può coinvolgere l'intero stomaco). Le secrezioni gastriche contengono un eccesso di muco ed, in molti casi, scarso od assente acido cloridrico, a causa dell'atrofia ghiandolare. In alcuni pazienti, può aversi una perdita di proteine nelle secrezioni gastriche tale da causare ipoalbuminemia ed edema periferico (gastro-enteropatia proteino-disperdente). Raramente, all'iperplasia della mucosa si associa metaplasia, creando una condizione adatta allo sviluppo di un carcinoma gastrico
- **Sindrome di Zollinger-Ellison:** è un'iperplasia ghiandolare gastrica da ipersecrezione di gastrina nel contesto di un gastrinoma.
 - **Caratteristiche cliniche:** è un'entità clinico-patologica caratterizzata da:
 - Ulcere peptiche, numerose, localizzate nello stomaco e/o nel duodeno e/o nell'intestino tipicamente resistenti alla terapia
 - Altre complicanze dovute all'ipersecrezione di acido cloridrico quali esofagite da reflusso, perforazioni, emorragie e sindromi da malassorbimento
 - Dolore addominale
 - Diarrea
 - **Altre caratteristiche**
 - Tale quadro è sostenuto dalla presenza di una neoplasia denominata "gastrinoma", frequentemente localizzata nel duodeno o nel pancreas, responsabile dell'ipersecrezione irregolare di gastrina, un ormone che stimola la proliferazione di cellule parietali gastriche e la relativa secrezione di acido cloridrico.
 - La sindrome di Zollinger-Ellison rappresenta inoltre, in associazione con la presenza del suo nesso causale, il gastrinoma, una delle possibili manifestazioni della sindrome MEN di tipo 1.
 - **Caratteristiche istopatologiche:**
 - **Gastriche:** l'aspetto tipico riscontrabile nella SZE è la presenza di numerose ulcere in sede gastrica, duodenale o nell'intestino tenue. Tali ulcere rispondono solo parzialmente alla terapia con inibitori di pompa protonica e tendono a recidivare in sede perianastomotica anche dopo resezione parziale. Può inoltre essere presente gastrite diffusa associata o meno a pliche duodenali e/o gastriche prominenti e a vari gradi di esofagite.
 - **Sede:** Il gastrinoma è confinato nell'80% dei casi nel "triangolo del gastrinoma" (delimitato tra, superiormente, il punto di confluenza del dotto cistico con il coledoco, medialmente lungo l'istmo pancreatico e inferiormente tra seconda e terza porzione del duodeno), benché possa localizzarsi anche nel fegato, nel pancreas, nei linfonodi, ossa, cuore e lungo le membrane mesenteriali. In più della metà dei casi il gastrinoma presenta caratteristiche locali (infiltrazione) e

sistemiche (metastasi) di malignità; tra il 30% e il 50% dei pazienti con gastrinoma presentano metastasi epatiche al momento della diagnosi.

- Del gastrinoma: I gastrinomi si presentano come masse solide, bianco-grigiastre o giallastre, diffuse ai tessuti circostanti o talora confinate all'interno di una pseudocapsula. La massa tumorale può presentare una necrosi interna e, nei casi di prossimità al canale intestinale, ulcerazione della parete luminale (adiacente al canale). L'osservazione istologica permette di distinguere cellule uniformi disposte a formare trabecolature (disposizione "a palizzata") o strutture pseudo-ghiandolari. I nuclei cellulari hanno un aspetto sfumato, regolare e simmetrico, mentre il citoplasma può presentare strutture endosomiali secretive contenenti gastrina (dimostrabile con colorazioni o ricerche immunometriche specifiche) ma anche polipeptide pancreatico, insulina e talora somatostatina. Nel contesto tumorale è anche possibile riconoscere pseudo-rosette perivascolari (cellule disposte a raggiera ammassate intorno ai vasi).

Par. II: Ulcere e gastriti

Generalità sull'HP

HP è un batterio spiraliforme GRAM⁻, adattatosi a vivere nell'ambiente gastrico grazie a:

- Ureasi: produce ammoniaca dall'urea endogena: quest'ammoniaca neutralizza in parte l'acidità gastrica, creando una nicchia di sopravvivenza per il batterio
- Flagelli: consentono al batterio di muoversi nel muco
- Adesine: favoriscono l'adesione dei batteri alle cellule foveolari ed agli interstizi
- Proteasi: digeriscono le mucine, favorendo l'adesione del batterio alla mucosa
- Tossine e proteine di membrana: VacA, CagA, BabA: sono proteine che possono indurre l'attivazione di oncogeni

L'HP determina, inoltre, un'inflammatione cronica, che determina una reazione granulocitaria ed alterazione dell'ambiente gastrico.

Sostanze come CagA e VacA aumentano l'attività proliferativa e la motilità delle cellule, grazie ad alterazioni dell'attività del citoscheletro. Inoltre, inducono angiogenesi e diminuzione dell'apoptosi.

Normalmente, comunque, le cellule epiteliali esprimono caderine che, legate alla β -catenina, garantiscono la coesione intercellulare e tra cellule e stroma: per effetto delle sostanze prodotte dall'HP si determina un danneggiamento delle caderine (per proteolisi mediata dall'ubiquitina) ed un'alterazione dell'espressione delle β -catenine, con perdita dell'adesività ed acquisizione della capacità invasiva.

Inoltre, l'HP ha un'elevata capacità di diversificarsi grazie alle ricombinazioni intragenomiche (cioè con altre parti del proprio genoma) od intergenomiche (cioè con genoma di altre cellule di HP).

In definitiva l'HP può determinare:

- In caso di produzione acida non alterata: gastrite cronica predominante antrale, che non si estende al fondo. Questa può evolvere in ulcera peptica atrofica ed anche in linfomi di tipo MALT
- In caso di produzione acida ridotta: gastrite atrofica, metaplasia intestinale, displasia, carcinoma gastrico. L'atrofia è il fattore patogenetico più importante: infatti, essa non risparmia le cellule staminali. Le cellule staminali in via di distruzione lanciano "segnali d'allarme" (chemochine, altre

sostanze pro-infiammatorie), che richiamano dal midollo osseo cellule staminali totipotenti. Queste, una volta giunte in loco, trovano un ambiente alterato e differenziano in maniera abnorme, molto probabilmente in senso intestinale, dando origine alla metaplasia intestinale

Ulcera peptica

L'ulcera peptica è più frequente a livello duodenale piuttosto che gastrico: quella duodenale interessa prevalentemente la parete anteriore del viscere, a pochi cm dalla valvola pilorica; quella gastrica, invece, interessa più frequentemente la piccola curva. Quando la lesione è <3 mm di mucosa, si parla di erosione; quando è >6 mm, si parla di ulcera.

È bene considerare come l'ulcera gastrica era in passato più frequente, soprattutto per il fatto che alla radiografia una zona che si riempiva di pasto opaco baritato era considerata un'ulcera!

Comunque, tra le principali cause di ulcera peptica, vi è sicuramente l'HP, che si osserva in circa il 90% di quelle duodenali ed in circa il 65% di quelle gastriche. Altre cause possono essere l'uso cronico di FANS, l'eccessiva stimolazione o la mancata inibizione dei meccanismi che favoriscono la secrezione acide, come l'ipergastrinemia della sindrome di Zollinger-Ellison (vedi dietro).

In tutti questi casi, si ha uno squilibrio tra i meccanismi di difesa e quelli lesivi dannosi della mucosa gastrica.

Clinicamente, nella maggior parte dei casi si osservano bruciori epigastrici o dolori di tipo viscerale; le complicanze, invece, comprendono anemia sideropenica (per stitico ematico), emorragia franca, perforazioni della parete gastrica e peritoniti.

Alla radiografia, l'ulcera appare circondata dalle pliche gastriche, che convergono in essa (cioè, sono disposte radialmente attorno all'ulcera); lo stomaco, inoltre, appare retratto, per una sorta di contrazione reattiva.

Si distinguono:

- **Ulcera attiva:** si riconoscono
 - Un fondo fatto di materiale necrotico, con essudato fibrino-purulento, sostenuto da un infiltrato di neutrofili
 - Un tessuto di granulazione: vi sono elementi infiammatori con qualche fibroblasto
 - Un tessuto fibroso, che coinvolge, nelle fasi finali, anche la sierosa
 - Coinvolgimento dei linfonodi regionali: si ingrossano per l'arrivo di detriti e materiale necrotico, con conseguente linfadenopatia
- **Ulcera cronica:** i margini sono molto netti, "a scodola". Va facilmente incontro a cicatrizzazione: vi è, infatti, una reazione fibrosa, che coinvolge anche gli strati muscolari (è come se il tessuto fibroso cercasse di arginare quest'acidità). La cicatrizzazione, inoltre, è favorita dalla terapia farmacologica. È opportuno considerare come, in passato, ma ancor'oggi, si prendono per ulcere dei cancri ulcerati (vedi dopo).

Gastriti croniche: la classificazione di Dixon

- **Gastrite A (autoimmunitaria):** ha una scarsa incidenza ed è quella frequentemente associata ad anemia perniziosa. Si tratta di una gastrite autoimmune (dovuta alla produzione di autoanticorpi contro le cellule parietali) e si localizza soprattutto nel fondo e nel corpo gastrico. La mancanza del fattore intrinseco produce carenza di B12, con conseguente anemia perniziosa megaloblastica. Si ha anche diminuzione della secrezione acida ed ipo- od aclorididia. L'evoluzione è rappresentata dall'atrofia gastrica con appiattimento delle pliche: in tali aree

atrofiche, è facile l'insorgenza di una metaplasia intestinale. Infatti, le cellule staminali gastriche, in assenza di stimolazione acida, formano cellule intestinali piuttosto che gastriche: si ritrovano, infatti, in questi casi, globet cells, ossia cellule caliciforme, chiare per la presenza di muco. Inoltre, dove si ha ancora la presenza di ghiandole, queste sono, piuttosto che di tipo fundico, di tipo pilorico.

Ancora, un importante ruolo patogenico è giocato dai complessi linfoepiteliali, costituiti da cellule linfocitarie che erodono la mucosa gastrica.

Riguardo l'evoluzione, si distinguono:

- Fase iniziale: infiltrato mononucleato, ricco di linfociti
- Fase florida: si hanno atrofia delle ghiandole ossintiche, infiltrato più abbondante, estesa metaplasia pilorica
- Fase finale: si determinano scomparsa delle ghiandole e metaplasia intestinale. La metaplasia intestinale può evolvere in senso displastico o neoplastico, con aumento di 3 volte del rischio di carcinoma gastrico
- Gastrite B: è quella legata ad HP. Parte dal piloro e tende poi ad essere multifocale, estendendosi verso la piccola curva ed al fondo. L'aspetto più caratteristico di queste forme è l'infiltrato granulocitario: si ha, inoltre, un rapporto diretto tra numero di HP (colonizzazione) e numero di granulociti. L'HP è riscontrabile in superficie o, talvolta, nell'interstizio: nelle forme iniziali, con bassa virulenza, è interessata la metà superficiale della mucosa (forma superficiale); nelle forme più aggressive, la mucosa è interessata a tutto spessore (forma profonda). Le forme più aggressive sono chiamate anche forme atrofiche, in quanto, se il coinvolgimento si estende a tutta la mucosa, l'esito è l'atrofia. Inoltre, in queste aree di atrofia può determinarsi metaplasia intestinale.

L'HP, poi, può essere evidenziato immunostochimicamente tramite l'utilizzo di anticorpi specifici. Bisogna, inoltre, considerare:

- Sedi coinvolte ed eventuale multicentricità (importante fattore nella progressione tumorale)
- Tipo di flogosi
- Fase di attività della gastrite
 - Lieve
 - Moderata
 - Severa
- Gradi di colonizzazione (cioè la carica batterica)
- Grading dell'atrofia
 - Lieve
 - Moderata
 - Severa
- Coinvolgimento del sistema neuroendocrino: talvolta, nel tentativo di compenso, viene coinvolto anche questo sistema. Ricercando markers tipici quali le cromogranine, è possibile, infatti, in taluni casi, riscontrare aggregati di cellule neuroendocrine
- Presenza e tipo di metaplasia
- Displasia: nei tessuti adiacenti ad un carcinoma può esser presente fino al 100% dei casi
 - G1: ha possibilità di regressione molto elevate e scarsa progressione tumorale
 - G2
 - G3: ha scarse possibilità di regressione ed elevata progressione tumorale

- Gastrite C (chimica): è coinvolta in caso di disordini alimentari e stress, quindi ha un'elevata incidenza. Si viene a creare un reflusso biliare pancreatico dal duodeno verso lo stomaco: la presenza di queste sostanze basiche nel piloro determina una gastrite da reflusso in questa sede, detta anche gastrite chimica. La mucosa cerca di reagire all'insulto chimico tramite ispessimento, accompagnato da edema, della mucosa: le foveole, infatti, si allungano, quasi per difendersi da questo succo alcalino (iperplasia foveolare).
Caratteristica peculiare di questa gastrite è l'arborizzazione della muscolaris mucosae all'interno della mucosa: quindi, il riscontro, tramite markers come l'actina, di fibrocellule muscolari nella mucosa è molto caratteristico.

Altre forme di gastrite

- Gastrite linfocitica: spesso è associata a celiachia. La celiachia, infatti, pur coinvolgendo solitamente duodeno e l'intestino tenue in generale, può coinvolgere anche lo stomaco, con una gastrite linfocitaria (piuttosto che granulocitaria come nella gastrite da HP).
- Gastrite allergica o da intolleranze alimentari
- Gastrite eosinofila diffusa: è caratterizzata dalla presenza di eosinofili, con infiltrazione a tappeto. Questi infiltrati eosinofili diffusi tendono ad interessare soprattutto antro e piloro con possibile ostruzione pilorica
- Gastrite legata a farmaci: FANS, steroidi, alcool

Metaplasia in corso di gastrite

- Metaplasia pilorica: in corso di una gastrite, solitamente autoimmune, la distruzione delle ghiandole gastriche propriamente dette porta alla loro sostituzione con ghiandole piloriche.
- Metaplasia intestinale:
 - Completa: il tratto colpito è del tutto simile all'intestino tenue. Marker biologico di questa metaplasia sono le cellule del Paneth, ovvero cellule ricche di granuli acidofili, soprattutto di lisozima. Ha, per la maggior differenziazione, una prognosi migliore.
 - Incompleta: si ha assenza di cellule del Paneth e la mucosa sembra assumere un aspetto più tipico dell'intestino crasso. Inoltre, mentre nel tenue vengono prodotti mucopolisaccaridi (che formano le mucine) debolmente acidi, nel crasso vengono prodotti mucopolisaccaridi molto acidi, le sulfomucine. Pertanto, possono distinguersi anche:
 - Metaplasia intestinale incompleta con mucopolisaccaridi neutri o debolmente acidi
 - Metaplasia intestinale incompleta con mucopolisaccaridi solforati (solfomucine) molto acidi: questa forma è maggiormente legata a displasia e progressione tumorale. Si ricorda, infine, che un metodo per distinguere i mucopolisaccaridi è l'ALCIAN.
- Metaplasia a cellule ciliate: ha un fenotipo di tipo antrale

Par. III: Carcinoma gastrico

Generalità

Lauren distinse due tipi di carcinoma gastrico: il tipo intestinale, che ha differenziazione tubulare e deriva dalla metaplasia intestinale, ed il tipo diffuso, che perde quest'organizzazione citoarchitettica ed è meno differenziato.

Questi due tipi hanno, molto probabilmente, una differente storia molecolare e patogenetica: nel tipo diffuso sarebbero maggiormente implicati fattori genetici, in quello intestinale fattori acquisiti, con un ruolo importante per l'HP. Condizioni precancerose importanti è la displasia in corso di gastrite atrofica e di metaplasia intestinale, che può evolvere in carcinoma.

Il cancro dello stomaco, inoltre, ha delle particolarità epidemiologiche: in Occidente, infatti, l'incidenza non è elevata. In Oriente, invece, è molto più frequente, soprattutto in Giappone, per la presenza di aflatoxine in numerosi alimenti (vedi avanti).

Altre considerazioni generali importanti sono:

- Fattori di rischio
 - Predisposizione genetica: nel 10% dei casi il carcinoma è familiare
 - Infezione da HP
 - Atrofia gastrica: incide molto, soprattutto quella correlata ad HP
 - Gastroresezione: i gastroresecati hanno una probabilità del 3% di sviluppare un carcinoma gastrico in 20 anni
 - Fattori dietetici
 - Caffè
 - Micotossine: sono tossine prodotte da certi tipi di miceti e molto diffuse in Oriente. Quella con il maggior effetto cancerogeno, sul fegato e su tutto l'apparato gastro-intestinale è l'aflatossina
 - Nitrosamine: si trovano nel pesce affumicato, tipico in Oriente
 - Chemio- e radioterapia utilizzate per altre cause
- Lesioni precancerose
 - Metaplasia intestinale incompleta
 - Displasia
 - Adenomi
 - Malattia di Menetrier
- Parametri molecolari e patogenesi
 - Tipo intestinale: via lunga: è un processo multistep:
 - Fasi
 - Gastrite cronica
 - Atrofia
 - Metaplasia
 - Displasia
 - Carcinoma
 - Principali geni coinvolti
 - MSI
 - TGF, IGF, erb-b2
 - P53, ras
 - Bcl2, bax, APC

- Tipo diffuso: via corta: non vi sarebbero lesioni preneoplastiche. I principali geni coinvolti sarebbero:
 - CDH1: determina diminuita produzione di E-caderine
 - Geni di relazione cellula-matrice
- Early gastric cancer: ha una prognosi decisamente migliore del carcinoma in stadio avanzato
 - Tipi
 - Intramucosale: non supera la muscolaris mucosae
 - Sottomucosale: arriva alla sottomucosa e non supera la tonaca muscolare. Quindi, il confine tra early gastric cancer e carcinoma in stadio avanzato è la tonaca muscolare: il carcinoma avanzato, infatti, infiltra la tonaca muscolare ed arriva fino agli strati più esterni della parete gastrica. È bene, inoltre, prestare attenzione all'endoscopia: infatti, vi sono carcinomi molto piccoli, che possono ben far sperare all'endoscopia, ma che all'analisi anatomopatologica si dimostrano infiltranti
 - Aspetti macroscopici: non è mai ulcerato poiché, in tal caso, avrebbe superato la sottomucosa e sarebbe un carcinoma invasivo. Anche in questi casi, comunque, può osservarsi, come in caso di ulcera peptica, la convergenza radiale delle pliche: questa considerazione è importante se si tiene presente che fin poco tempo fa la presenza di questa convergenza escludeva un carcinoma (che si considerava più caotico) e deponeva per un'ulcera peptica. In ogni caso, l'aspetto può essere:
 - Tipo 1: appena rilevato
 - Tipo 2: piatto
 - Tipo 3: scavato

Adenocarcinoma gastrico (od advanced gastric cancer)

Praticamente tutti i carcinoma gastrici originano dalle cellule staminali delle foveole.

Si riconoscono:

- Aspetto macroscopico
 - Ulcerante: si tratta di un'ulcera molto sanguinante, dai margini molto irregolari (a differenza dell'ulcera gastrica propriamente detta, che ha margini netti)
 - Polipoide
 - Vegetante
 - Infiltrante o linite plastica: questa è la forma più subdola, in quanto non si hanno evidenze macroscopiche. Questa forma, infatti, tende a diffondersi nella sottomucosa e nella tonaca muscolare in maniera subdola, a cellule sparse, determinando una reazione stromale. L'unico aspetto macroscopico evidente è la rigidità della parete. Inoltre, questo carcinoma, infiltrando in maniera subdola ed a tutto spessore la parete, determina quello "sgocciolamento" di cellule neoplastiche sull'ovaio, con sviluppo del tumore di Krukenberg
- Aspetto microscopico (classificazione OMS)
 - Papillare (6%)
 - Tubulare (54%)
 - Mucoide (1%)
 - A cellule con castone (25%): queste cellule accumulano muco, non riescono a secernerlo all'esterno e spingono così il nucleo alla periferia della cellula. La caratteristica principale di queste cellule è la loro elevata invasività: in questi casi, infatti, il carcinoma si diffonde a macchi d'olio coinvolgendo la tonaca muscolare. Queste cellule possono esser confuse con

i macrofagi: per differenziare queste cellule si fa un'analisi immunoistochimica; i macrofagi risultano positivi per CD78, le cellule epiteliali per le citocheratine. Queste cellule epiteliali, tuttavia, sono molto infiltranti per la modifica delle proteine citoscheletriche e per la transdifferenziazione (vedi oncopatologia generale)

- Poco differenziato (13%): presenta cellule sparse
- Altri (1%)
- Aspetti istopatologici delle forme di Lauren
 - Tipo intestinale: origina da epitelio metaplastico o displastico ed è caratterizzato da:
 - Aumento variabile del grado di differenziazione ghiandolare (soprattutto nella forma tubulare)
 - Possibile aspetto papillifero
 - Aspetto solido nelle forme meno differenziate
 - Possibile aspetto mucoide con frequenti calcificazioni
 - Tipo diffuso: prevalgono le forme meno differenziate, come quelle con cellule ad anello con castone
- Prognosi: considera
 - Stadio (vedi dopo)
 - Istotipo: quelli indifferenziati, a cellule con castone e mucoidi, poiché meno differenziati, hanno una prognosi peggiore
 - Sede: quelli al piloro hanno una prognosi migliore per la maggior accessibilità chirurgica
 - Margini di escissione
 - Reazione citostromale: una reazione scarsa è caratteristica delle cellule ad anello con castone. Tale cellula, per la scarsa reazione è subdola, dando così pochi segni di sé
 - Fattori molecolari
 - P53, , Ki67
 - c-erb-b2 (o HER2): in caso di carcinoma gastrico avanzato può esservi un'iperpressione di questo recettore. Una caratteristica, in questo caso ed a differenza del carcinoma mammario, è il riscontro intracitoplasmatico piuttosto che a livello membranario. Si può fare anche, tramite ricerca immunoistochimica, un grading, che considera i gradi 0 ed 1 negativi e quelli 2 e 3 positivi. Circa il 34% dei carcinomi avanzati esprime questo marker e, tra questi, prevalgono quelli di tipo intestinale: infatti, le cellule più differenziate esprimono questo recettore; quelle meno differenziate, invece, lo perdono.

Inoltre, la positività è maggiore per i carcinomi della giunzione gastro-esofagea. In questi casi, infine, è indicata, per la notevole eterogeneità di questi campioni, la ricerca immunoistochimica piuttosto che l'ibridazione in situ: la prima, infatti, consente una ricerca su tutto il carcinoma; la seconda, invece, si basa su un campione, che può essere non rappresentativo dell'intera popolazione tumorale
 - Metastasi
 - Per contiguità: duodeno, esofago, omento, colon, pancreas, milza
 - Linfatiche: linfonodi perigastrici, periaortici, celiaci, epatoduodenali
 - Ematiche: fegato, polmoni, surreni
 - Per caduta: ovaio
- Stadiazione
 - T: coinvolgimento:

- Is: in situ: carcinoma intramucosale (EGC intramucosale)
- 1: mucosa e sottomucosa: EGC sottomucosale
- 2: tonaca muscolare
- 3: sierosa
- 4: organi adiacenti
- N: linonodi coinvolti
 - 1: 1-2
 - 2: 3-6
 - 3: più di 5
- M
 - 0: no
 - 1: sì

Adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea

È una lesione distinta dal carcinoma gastrico e da quello esofageo, con incidenza in forte ascesa nei paesi industrializzati. Fattori di rischio sono obesità, ER ed EB:

- Tipi
 - I: 2-5 cm sopra la giunzione: associata ad ernia iatale o RGE
 - II: + o – 2 cm dalla giunzione
 - III: 2-5 cm sotto la giunzione
- Genetica: pRb, p53, EGFR, HER2
- Caratteristiche prognostiche
 - Stadia
 - Multicentricità
 - Pattern infiltrante
 - Età > 55 anni
 - Invasione vasi ematici e linfatici
 - Reazione citostromale

Par. IV: Polipi dello stomaco

Polipi in comune con l'intestino

- Iperplastici: derivano da un disordine cinetico localizzato, con alterazione dell'equilibrio tra proliferazione e differenziamento. Se aumenta l'attività proliferativa, c'è minor tempo per il differenziamento. Inoltre, l'aumento delle dimensioni della ghiandola può arrivare fino ad un certo punto, trovando poi l'opposizione di tessuto stromale fibroso: in tal caso, le cellule cercano di disporsi "a scala" ed il contorno delle ghiandole risulta irregolare per la presenza di questi rilievi papillariformi. Questo polipo difficilmente può andare incontro a trasformazione (non ha un potenziale intrinseco), ma esprime un potenziale estrinseco: in altre parole, il disordine cinetico di fondo può esprimersi, in altre zone dello stomaco, come alterazione neoplastica
- Neoplastici: sono i veri e propri polipi tumorali. È una neoplasia benigna, ma suscettibile di trasformazione maligna. È un'alterazione displastica con atipie citologiche
- Amartomatosi: è un disordine quantitativo piuttosto che qualitativo (per tutti questi polipi si rimanda alla trattazione dell'intestino)

Polipi tipici dello stomaco

- Polipo a ghiandole fundiche: è un rilievo della mucosa che insorge soprattutto in aree non fundiche e si sviluppa come una ghiandola fundica, cioè con cellule principali e cellule parietali
- Polipo fibroide infiammatorio: non è un vero e proprio polipo, ma una lesione vascolare, probabilmente infiammatoria, ad insorgenza nell'antro e solitamente associata ad aree di gastrite atrofica. È fatto, quindi, di tessuto fibroso e vascolare con una componente infiammatoria. Le cellule sono tipicamente endoteliali ed esprimono, quindi, CD34

Par. V: Altri tumori dello stomaco

Tumori neuroendocrini (NET)

- Tipi
 - 1: è associata alla gastrite autoimmune di tipo A
 - 2: è associata alla sindrome di Zollinger-Ellison
 - 3: non ha una condizione predisponente ed è abbastanza aggressivo
 - 4: insorge in seguito ad ipercloridia od ipergastrinemia ed è spesso costituito da carcinomi a piccole cellule
- Diagnosi
 - Markers neuroendocrini
 - Comportamento biologico:
 - Benigno: sono tumori inferiori ad 1 cm e quindi confinati a mucosa e sottomucosa e non sono angioinvasivi.
 - Borderline:
 - Tumori confinati a mucosa e sottomucosa ma con segni di angioinvasività
 - Invasione maggiore di 1 cm
 - Maligno: estensione oltre la sottomucosa

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Sono tumori frequenti allo stomaco, ma molto subdoli: infatti, nascono da sotto, dando pochi segni di sé:

- Aspetto macroscopico:
 - In fase iniziale: scarsissimi rilievi. Nel 90% dei casi il tumore resta sottomucoso o sottosieroso
 - In seguito (ma solo nel 10% dei casi): massa intramurale che sporge nel lume, ben circoscritta, gigantesca, con possibile ulcerazione
- Aspetto microscopico e markers: CD117 (o c-kit: è un recettore tirosin-kinasico) è il marker comune
 - A differenziazione muscolare: leiomioma, leiomiosarcoma: actina, miosina. Il leiomioma ha la caratteristica di possedere sempre questo vacuolo sovranucleare (tipico delle cellule muscolari)
 - A differenziazione neuronale (sono quasi sempre maligni): enolase, neurofilamenti. Si caratterizzano per:
 - Disposizione delle cellule a palizzata: ricorda le primitiva crescita neuronale
 - Fibre stenoidi: fibre molto eosinofile
 - A differenziazione mista
 - Indifferenziati: sono così indifferenziati che possono non esprimere CD117 né altri markers
- Grading

- Rischio minimo: <5 figure mitotiche per campo
- Rischio intermedio: 6-10 figure mitotiche per campo
- Rischio elevato: >10 figure mitotiche per campo
- Presenza di GIST multipli in condizioni familiari quali:
 - Neurofibromatosi 1
 - Triade di Carney
 - Paraganglioma
 - Sindromi familiari da mutazione di c-kit

Altri tumori

- Linfomi NH: sono soprattutto di tipo MALT e caratterizzati da complessi linfoepiteliali
- Mioblastoma (o tumore di Abrikosoff)
- Tumori a cellule germinali
- Tumori secondari: sono metastasi, solitamente crateriformi per la forte reazione stromale, soprattutto di:
 - Carcinoma mammario
 - Carcinoma polmonare
 - Melanoma

Cap. 4: Intestino

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

L'intestino va dalla valvola pilorica fino al canale anale: si distingue in piccolo intestino, a sua volta distinto in duodeno, digiuno ed ileo, ed in grande intestino, ossia il colon con suoi segmenti (cieco, ascendente, trasverso, discendente, sigma, retto).

La parete intestinale è simile a quello del resto dell'intestino, pur con alcune differenze segmentali.

Innanzitutto, il tenue è caratterizzato dalla presenza di villi, ossia di estroflessioni della mucosa, costituite da un asse connettivo-vascolare rivestito da un epitelio colonnare. Quest'epitelio è costituito da enterociti provvisti di microvilli, che aumentano ulteriormente la superficie assorbente.

Nella sottomucosa del duodeno si trovano, poi, le ghiandole di Brunner, ossia ghiandole tubulari glomerulari. Caratteristica di tutto l'intestino, inoltre, è la presenza di aggregati linfoidi, che nel tenue si trovano soprattutto nella lamina propria e sono detti anche placche del Peyer; nel colon, invece, si trovano nella lamina propria, ma anche nella sottomucosa.

L'avvallamento tra due villi consecutivi rappresenta il compartimento proliferativo, detto anche cripta, dove si trovano le cellule staminali.

Vi sono poi i plessi nervosi: muscolare o di Auerbach e sottomucoso o di Meissner. Sono costituiti da cellule gangliari interconnesse da fibre parasimpatiche e simpatiche, la cui integrità è fondamentale per lo svolgimento della normale peristalsi.

Principali tipi cellulari sono:

- Cellule caliciformi mucipare o goblet cells: si trovano in tutto l'intestino, sparse tra gli enterociti, e producono mucina, funzionale alla protezione della mucosa ed alla lubrificazione del chimo
- Cellule di Paneth: si trovano alla base delle cripte e sono caratterizzate da numerosi granuli eosinofili apicali, che contengono soprattutto lisozima
- Cellule neuroendocrine: producono ormoni e mediatori, che regolano localmente secrezione e motilità gastrointestinale
- Linfociti intraepiteliali, soprattutto T: partecipano ai meccanismi di difesa immunitaria specifica contro i microrganismi

Alcune patologie dell'intestino:

- Eterotopie
 - Pancreas esocrino in duodeno
 - Adenomioma: è costituito da tessuto ghiandolare e fibre muscolari
 - Epitelio fundico nel duodeno: può formarsi epitelio gastrico nel duodeno a causa di un reflusso attraverso il piloro incontenente. La penetrazione saltuaria di acido nel duodeno viene normalmente neutralizzata da succo biliare e pH basico: un reflusso continuo, da incontinenza pilorica, determina, invece, una stimolazione delle cellule staminali, che si evolvono, sotto questi stimoli alterati, in epitelio fundico
- Diverticolo di Meckel: è un'anomalia congenita dovuta alla presenza di un residuo del dotto onfale mesenterico (peduncolo del sacco vitellino: il sacco vitellino normalmente regredisce tra la V e la VII settimana di vita fetale), che si organizza come un diverticolo, cioè come una sacca a fondo cieco. Questa sacca può rimanere tale oppure formare un cordone fibroso chiuso o comunicante

con la cicatrice ombelicale, una cisti od un vero e proprio prolasso attraverso la cicatrice ombelicale.

Normalmente, durante la vita fetale, l'abbozzo primitivo della cavità celomatica è in connessione con il sacco vitellino attraverso il dotto onfalomesenterico: al momento dello sviluppo questo dotto si oblitera e si trasforma in una struttura fibrosa, che tende ad essere assorbita ed a scomparire.

Il diverticolo di Meckel si osserva nell' 1-2% della popolazione: è lungo circa 3-5 cm e localizzato più frequentemente nell'ileo a circa 60-100 cm dalla valvola ileo-cecale. Data la pluripotenza delle cellule vitelline, può presentare eterotopie come epitelio fundico gastrico, con produzione di HCl e rischio di ulcerazione e sanguinamento, o come tessuto pancreatico, con liberazione di enzimi litici.

Altre complicanze sono:

- Ostruzione
- Infiammazione: diverticolite
- Volvolo (deriva dal greco e significa avvolgimento): è la torsione di un'ansa su se stessa con strozzamento del peduncolo vascolare e conseguenti ischemia e necrosi
- Emorragia: è la complicanza più frequente
- Intussuscezione: è lo scivolamento di un tratto d'intestino in un altro immediatamente a valle con stenosi funzionale
- Ulcerazioni
- Fistole
- Perforazioni
- Tumori (rari)
- Celiachia: è l'intolleranza al glutine, dovuta ad un disturbo immunitario dell'intestino e legata alla presenza di autoanticorpi antigliadina. La vera patogenesi, tuttavia, è legata all'attivazione di linfociti T: gli autoanticorpi sono soltanto un epifenomeno, utile per la diagnostica.
 - Patogenesi: alcuni peptidi gliadinici inducono le cellule epiteliali ad esprimere alcune citochine (come IL-15), che innescano l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T intraepiteliali CD8⁺. Questi linfociti distruggono gli enterociti e producono altri mediatori, che determinano danni mucosali. Sembra, infine, esser presente una certa predisposizione genetica, da ricercare nel sistema HLA.
 - Aspetti istologici
 - Atrofia dei villi: può essere parziale, subtotale o totale. Alcuni medici eseguono una biopsia di controllo a distanza dalla diagnosi, per valutare la risposta alla dieta senza glutine. Altezza dei villi e profondità delle cripte sono parametri importanti per stabilire il grado di atrofia: normalmente il loro rapporto è maggiore di 2,5; è minore, fino ad invertirsi, nella celiachia
 - Pseudostratificazione dell'epitelio: è un effetto ottico, legato alla presenza di nuclei a diversa altezza e dovuto ad un tentativo di rigenerazione epiteliale
 - Infiltrato intraepiteliale plasmacellulare ed a linfociti T
 - Iperplasia epiteliale delle cripte: è l'aumento delle figure mitotiche, in un tentativo di compenso
 - Iperplasia delle cellule neuroendocrine: dovuta sempre ad un tentativo di compenso, determina l'iperstimolazione delle goblet cells, che andranno così in atrofia. Si evidenzia con l'enolasi
 - Riduzione goblet cells (vedi sopra)
 - Complicanze

- Dermatiti associate
 - Linfomi enteroepatici a cellule T
 - Enteriti ulcerative
 - Carcinomi
- Tumori del piccolo intestino: sono rari. Il piccolo intestino, in ogni caso, è la sede, insieme all'appendice, in cui sono più frequenti le forme neuroendocrine
- Tumori dell'appendice:
 - Cistoadenoma mucoide
 - Cistoadenocarcinoma
 - Pseudomyxoma peritonei: è una diffusione (una sorta di ascite) al peritoneo di muco con cellule (normali od atipiche), che mima un mixoma. Il muco e le cellule derivano da un tumore mucoide a partenza dall'ovaio o dall'appendice
 - Forme neuroendocrine
- Malattia di Hirshsprung: è detta megacolon o megarectto congenito. È una patologia, tipica dell'età neonatale, dei plessi intramurali
 - Tratto interessato: si compone di:
 - segmento distale, sede della patologia, molto ristretto (stenotico): quindi, la regione sede della patologia, non è alterata, mentre l'alterazione (megacolon) si ha a monte. In questa sede, mancano i plessi o, in alcuni casi, solo alcune cellule gangliari (aganglionosi): in ogni caso, viene meno la funzione di coordinamento della peristalsi e si assiste ad una disorganizzazione delle fibre nervose (comunque raccolte dal ganglio). I fascetti nervosi, inoltre, si ipertrofizzano per compenso. In sostanza, di ha una stenosi funzionale con blocco della progressione del gradiente pressorio.
 - segmento intermedio di transizione: si ha ipoganglionosi e le cellule presenti sono ridotte di numero
 - segmento prossimale molto dilatato ed ipertrofico: non è direttamente patologico, ma è una conseguenza compensatoria della malattia. Qui, infatti, ci sono i gangli e le cellule gangliari: tuttavia, la mucosa si dilata e si ipertrofica nel tentativo di spingere e di forzare il blocco della progressione. Quindi, questo tratto non è primariamente patologico, ma lo diventa in via secondaria, in un tentativo di compenso.
 - Sedi
 - Sigma-retto: 75%
 - Colon: 20%
 - Ileo distale: 5%
 - Istopatologia del tratto interessato
 - Assenza di cellule gangliari
 - Ipertrofia e disorganizzazione delle cellule adrenergiche e colinergiche: le fibre divengono tozze, spesso iperplastiche
 - Alterata distribuzione delle cellule del Cajal
 - Aumento delle cellule neuroendocrine
 - Patogenesi: l'alterazione patologica può avvenire in diversi stadi, che vanno dalla formazione, a partire da cellule staminali, delle future cellule gangliari fino all'annidamento ed al differenziamento nella regione della parete intestinale. Cause possibili sono:

- Arresto della migrazione: le cellule partono dalle creste neurali, ma non arrivano in periferia ed i plessi non si formano proprio. È una causa rara
- Insorgenza di una mutazione lungo il tragitto: arrivano alla parete cellule non più sane
- Fenomeni infiammatori e necrotici: alterano il contesto ambientale delle cellule gangliari. L'ambiente inospitale impedisce il corretto attecchimento e la differenziazione
- Alterazione della differenziazione per un microambiente sfavorevole: si ha carenza di fibroblasti od alterazioni a carico di laminina, N-CAM, VEGF
- Varianti cliniche
 - Classica (53%): occupa circa 10 cm. Inizia dal retto distale e si estende prossimalmente
 - Corto (2%): il segmento agangliare è meno evidente (pochi cm)
 - Ultracorto (25%)
 - Lungo (20%): si estende a tutto il crasso
- Diagnosi: si fa un esame istopatologico attraverso biopsia di suzione, cioè prelievo di lembi di mucosa e sottomucosa meno traumatico e doloroso.
 - Aspetti salienti della patologia:
 - Ipertrofia della mucosa
 - Ipertrofia delle fibre nervose, soprattutto colinergiche e con aumento delle acetilcolinesterasi: tramite un substrato marcatore si evidenzia la conformazione a rete gangliare
 - Assenza di cellule gangliari
 - Markers
 - S-100 per le fibre nervose ipertrofiche
 - C-kit (CD117) per le cellule del Cajal, assenti o disposte in maniera irregolare
 - Enolasi e neurofilamenti per le cellule neuroendocrine
 - Modalità di prelievo: occorre sempre mantenersi a 2 cm dallo sfintere anale interno. In questa regione, infatti, le cellule gangliari sono assenti o molto ridotte. Si ricorre, inoltre, a biopsie multiple per definire l'estensione della patologia
- Megacolon acquisito: può presentarsi a qualunque età, come conseguenza della malattia di Chagas o come complicanza della rettocolite ulcerosa (megacolon tonico)

Par. II: Altre patologie intestinali

Diverticoli e diverticolosi

Dopo i 50 anni, circa il 10% della popolazione ne è affetto, spesso in maniera subclinica (80%):

- Forme
 - Diverticolo vero: tutta la parete è coinvolta (anche la muscolare)
 - Pseudodiverticolo: l'erniazione riguarda mucosa e sottomucosa o comunque non tutto lo spessore della parete

- Sedi: i diverticoli si localizzano in punti di minor resistenza in corrispondenza del passaggio dei vasi ematici nella sottomucosa, correlandosi a diminuzione della resistenza e dell'elasticità del connettivo
 - Sigma
 - Colon discendente (queste due sedi insieme rappresentano il 90%)
 - Altro (10%): colon trasverso od ascendente, cieco, tenue (rarissimo)
- Aspetto: la lesione, più frequentemente multipla, si presenta come erniazione sacciforme di mucosa e sottomucosa (pseudodiverticolo) od anche della parete muscolare (diverticoli veri od a tutto spessore). Si accompagna infiltrato linfoplasmacellulare; in caso di stasi fecale con sovrainfezione, l'infiltrato risulta costituito da PMN e può costituire un ascesso
- Evoluzione: il diverticolo tende ad infiammarsi ed a fistolizzare con altre anse intestinali, portando alla formazione, a causa di fibrosi e di aderenza, di masse di grosse dimensioni che possono simulare un tumore (importante è quindi la diagnosi differenziale con il carcinoma). A monte del diverticolo, inoltre, vi è una stasi molto forte a causa dell'ostruzione, totale o parziale. Possono essere multipli ed, in tal caso, sono difficilmente operabili
- Complicanze
 - Emorragie (solitamente lievi)
 - Diverticolite: è caratterizzata da una forte reazione infiammatoria e da una raccolta di PMN nella sede di un diverticolo
 - Pannicolite: infiammazione del grasso periviscerale
 - Formazione di un ascesso pericolic (può simulare un cancro!)
 - Perforazione (complicanza più temibile)
 - Fistole con altre anse intestinali o con la vescica

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino

Sono la malattia di Crohn (MC), la rettocolite ulcerosa (RCU) e forme indeterminate (IBD). In tali forme si ha inizialmente una sovrapposizione tra le due forme, che evolve poi verso l'una o l'altra: queste forme indifferenziate sono in aumento ed hanno una maggior mortalità.

La patogenesi di queste patologie è autoimmunitaria.

- Malattia di Crohn: è una patologia a patogenesi disimmune ed eziologia sconosciuta
 - Incidenza: minore della RCU
 - Sede: può coinvolgere tutto il tratto digerente, ma soprattutto
 - Ileo terminale: è la sede più frequente (66%)
 - Colon-retto: meno frequente (17%)
 - Entrambe (17%)
 - Coinvolgimento di stomaco, esofago, cavo orale (25%)
 - Lesioni istologiche
 - Ulcerazioni fessuriformi serpigginose: sono ulcerazioni piccole, ma profonde per l'interessamento a tutto spessore della parete (transmurale), che può dar luogo a complicanze quali ulcerazioni e fistolizzazioni. Altre caratteristiche di queste lesioni sono:
 - Segmentarietà: i limiti distali e prossimali sono privi di lesioni
 - Aspetto a selciato: si hanno grosse rilevature con solchi profondi

- Reazioni di iperplasia rigenerativa o formazione di falsi polipi infiammatori nella mucosa adiacente: vi sono rilevatezze su questa mucosa adiacente, legate all'infiltrato infiammatorio
 - Edema della sottomucosa: questa, inoltre, può reagire all'insulto ulcerante, reagendo con la formazione di fibre muscolari nella sua parete (muscolarizzazione della sottomucosa)
 - Infiltrati transmurali di linfociti, eosinofili e macrofagi: in questo caso coinvolgono tutta la parete (finanche al grasso periviscerale), a differenza della RCU, in cui coinvolgono solo mucosa e sottomucosa. In questo caso, inoltre, è tipico l'aspetto delle fibre muscolari, che si sfioccano per l'arrivo dei linfociti
 - Vasculite: infiltrati peri- od intravascolari
 - Granuloma a cellule giganti (40-50%): in questi casi, a differenza di quelli dovuti a malattia di Anisakis, non si ha aumento degli eosinofili
- Complicanze
 - Fistole intestinali o nel tratto genitale
 - Stenosi ed ostruzione, soprattutto a carico dell'ileo
 - Peritonite e/o sepsi
 - Displasia o cancro (l'incidenza è bassa)
- Manifestazioni extraintestinali
 - Ulcere a varia localizzazione: cavo orale, cute, congiuntiva
 - Lesioni tipiche: pioderma gangrenoso, eczemi refrattari, dermatite eczematosa per reazioni ulceranti o fistolizzanti, granulomatose e non
 - Spondilite anchilosante (per meccanismi autoimmunitati)
 - Epatopatie
- Rettocolite ulcerosa
 - Incidenza: maggiore del MC, con due picchi, uno intorno ai 20-40 anni ed uno dopo i 60 anni
 - Sedi
 - Sigma
 - Retto
 - Ano
 - Appendice
 - Tenue: raramente
 - Possibile associazione con: artrite, uveite, pioderma gangrenoso, epatopatie
 - Evoluzione (si ricorda che nessun reperto è tipico, ma solamente "compatibile con RCU")
 - Fase acuta: è quella più specifica, in cui risulta più agevole la diagnosi.
 - Ascesso criptico, cioè intraghiandolare: è la lesione tipica, costituita dalla presenza di granulociti all'interno delle cripte
 - Infiltrati infiammatori stromali: sono costituiti da linfociti, granulociti, plasmacellule e macrofagi, e si fermano, a differenza del MC, alla sottomucosa.
 - Ulcere superficiali di forma irregolare
 - Emorragie superficiali: riguardano mucosa e sottomucosa e danno luogo a melena, ossia all'emissione di sangue e muco
 - Iperplasia rigenerativa in alcune aree

- Pseudopolipi infiammatori nelle aree adiacenti
- Possibile metaplasia a cellule di Paneth nell'intestino crasso
- Diminuzione delle goblet cells: per l'iperplasia rigenerativa aumenta la proliferazione e diminuisce il differenziamento
- Fase avanzata: il quadro è meno specifico
 - Risoluzione della fase infiammatoria con comparsa di fibrosi e stenosi cicatriziali
 - Atrofia delle strutture ghiandolari: tali strutture si dispongono, di norma, perpendicolarmente alla superficie; in questo caso, invece, le strutture si dispongono in maniera distorta e ramificata, come conseguenza dell'insulto infiammatorio
 - Atrofia nella porzione inferiore della mucosa
 - Iperplasia delle cellule neuroendocrine
 - Comparsa di tessuto adiposo a livello della lamina propria
 - Metaplasia a cellule di Paneth
- Fase di risoluzione e quiescenza: si osserva solo l'atrofia
- Complicanze
 - Perforazione con ascessi e peritonite
 - Megacolon tossico: è una complicanza grave ed acuta, perché può andare incontro ad una necrosi, che coinvolge mucosa e sottomucosa e comporta il rilascio di sostanze tossiche, di un esteso tratto intestinale. Esita in shock tossico e morte
 - Trombosi venosa
 - Rischio di displasia elevato
 - Fattori di rischio: età del paziente, estensione della lesione
 - Geni coinvolti: p53, k-ras
 - Evoluzione in carcinomi poco differenziati, aggressivi ed inoperabili

Colite ischemica

Spesso confusa con MC o con RCU, si localizza prevalentemente a livello delle flessure, in particolare della flessura splenica, dove c'è una maggiore mobilità e quindi è più facile avere torsioni. Tuttavia, può essere causata anche da aterosclerosi, con infarto cronico od acuto. In ogni caso, interessa prevalentemente l'età avanzata. Si caratterizza per:

- Aspetti macroscopici
 - Mucosa iperemica ricoperta da un essudato fibrino-purulento
 - Edema della mucosa e della sottomucosa molto spiccato
 - Possibili pseudopolipi, atrofia e fibrosi
 - Vasi residui molto emorragici
- Aspetti microscopici
 - Ulcere di mucosa e sottomucosa
 - Ialinizzazione dello stroma
 - Depositi di emosiderina per frequenti fenomeni emorragici
 - Trombosi vascolari

Altre coliti

- Colite pseudomembranosa: è causata da un'alterazione della flora batterica intestinale (causata ad esempio da antibiotici ed antineoplastici) o da condizioni di immunodepressione, che favoriscono il sopravvento di *Clostridium difficile*.
 - Aspetti istopatologici: si osserva una pseudomembrana sulla mucosa del colon, caratterizzata da placche giallastre contenenti muco, detriti, fibrina ed un infiltrato infiammatorio composto prevalentemente da neutrofili. Talvolta, queste lesioni possono estendersi in profondità
 - Clinica: febbre, diarrea, crampi, dolori addominali, disidratazione, leucocitosi ed ipoalbuminemia
 - Diagnosi: si basa sul riscontro della tossina all'esame istologico
- Colite cistica profonda: è legata alla presenza di cisti mucose, che fanno assumere alla mucosa delle irregolarità, che possono sfociare in necrosi. Vi è, infatti, una flogosi che coinvolge una cisti mucosa di colon o retto e che può evolvere in necrosi
- Colite attinica: succede a radioterapia pelvica e si manifesta in 3 fasi:
 - Acuta: vi è un infiltrato necroinfiammatorio
 - Rigenerativa
 - Cronica: fibrosi, vasculite, stenosi, fistole, aderenze
- Colite microscopica: si presenta clinicamente con diarrea cronica, ma con un quadro endoscopico normale, ossia con assenza di alterazioni architetturali:
 - Colite linfocitaria
 - Cause: associazione con celiachia e con uso di anti-H₂
 - Quadro istopatologico: presenta un aumento di linfociti, eosinofili e plasmacellule nella lamina propria
 - Colite collagenica
 - Cause: utilizzo prolungato di FANS, celiachia, altre patologie disimmuni
 - Quadro istopatologico
 - Ispessimento della membrana basale
 - Banda di materiale eosinofilo amorfo in lamina propria
 - Infiltrato infiammatorio di linfociti, eosinofili e plasmacellule

Quadri non colitici

- Pseudomelanosis coli: è legata all'uso di particolari lassativi, quali gli antrachinoni. Può simulare una lesione pigmentata, ossia un melanoma: infatti, si presenta di colore bruno-nerastro, con macrofagi carichi di pigmento lipofuscinico e glicoproteine
- Endometriosi: colpisce soprattutto sigma e retto e rappresenta il 10% dei casi di endometriosi. È costituita da cisti emorragiche, con presenza di abbondanti macrofagi pigmentati ed ipertrofia muscolare. Complicanze sono emorragie, aderenze ed ostruzioni intestinali
- Ulcera solitaria del retto: è una patologia rara, ad eziologia ignota (prolasso mucoso che va incontro ad ulcerazione?), che colpisce soprattutto giovani e causa ematochezia e dolore alla defecazione:
 - Lesione a 4-18 cm dal margine anale, con superficie irregolare
 - Possibile formazione polipoide per iperplasia dei tessuti adiacenti
 - Flogosi variabile
 - Incarceramento delle ghiandole nella sottomucosa: causa colite cistica profonda

Patologia da Anisakis Anisakis (da Wikipedia)

Anisakis Anisakis è un verme di 1-3 cm, molto sottile (come un capello), che tende ad assottigliarsi su stesso.

Questi parassiti si trovano, allo stadio adulto, nell'addome dei mammiferi marini (balene, foche, delfini), più precisamente nello stomaco, e sono visibili a occhio nudo. Nei pesci sono presenti all'interno delle carni, prevalentemente nella parte inferiore, dove assumono una colorazione biancastra.

Le specie di anisakis svolgono il loro ciclo biologico in ambiente marino. Le uova vengono rilasciate in acqua attraverso le feci dei mammiferi marini e si sviluppano vari stadi larvali. Subito dopo la schiusa vengono ingeriti dai primi ospiti intermedi, di solito i piccoli crostacei che costituiscono il krill. Il krill a sua volta viene ingerito dal secondo ospite intermedio, o paratenico (cioè in cui il parassita non può svilupparsi e crescere), che è il pesce. A questo punto si sviluppa l'ultimo stadio larvale che può passare direttamente al suo ospite definitivo (mammiferi marini) per il completamento del suo ciclo biologico, oppure può trovarsi accidentalmente in un altro ospite, definito per questo accidentale (nel quale il parassita non evolve a successivi stadi di sviluppo), che può essere l'uomo se quest'ultimo si ciba di pesce crudo o poco cotto che contenga al suo interno la larva di Anisakis.

L'anisakidosi o anisakiasi è un'infezione parassitaria del tratto gastrointestinale causata dall'ingestione di prodotti ittici crudi o non sufficientemente cotti contenenti le larve di Anisakis simplex.

È riportata un'alta prevalenza di parassitosi nei paesi dove il pesce viene consumato crudo, leggermente sottaceto o sotto sale, soprattutto in Scandinavia (dal fegato di merluzzo), in Giappone (dal consumo di sushi e sashimi), in Olanda (dalle aringhe fermentate cosiddette maatjes) e nella costa del Pacifico del Sud America (dall'insalata di mare nota come ceviche).

Dopo l'ingestione larve vitali possono essere espulse nelle 48 ore successive (infestazione inapparente), oppure possono penetrare immediatamente la mucosa gastrica causando un dolore addominale violento, correlato a nausea e vomito, talvolta delle stesse larve. In alternativa, la permanenza a livello gastrico può risultare del tutto silente, dando segno di sé solo all'autopsia o a seguito di biopsie gastriche successive a chirurgia dell'obesità.

Qualora queste riescano a passare nell'intestino, si può manifestare un'importante risposta immunitaria eosinofila e granulomatosa, generalmente una o due settimane dopo l'infezione, con una clinica del tutto simile a quella della malattia di Crohn, con dolore addominale intermittente, nausea, diarrea e febbre. È anche possibile che si manifesti un'emergenza medica come la perforazione intestinale, dovuta ad una reazione infiammatoria esplosiva a tutto spessore.

In alcuni casi l'infezione si risolve con il solo trattamento sintomatico. In qualche caso l'infezione può portare a un'ostruzione dell'intestino tenue, che potrebbe richiedere l'intervento chirurgico, benché siano riportati casi di successo di un trattamento con solo albendazolo, senza chirurgia.

L'anisakiasi, infine, può essere prevenuta mediante la cottura e il congelamento del pesce a temperature adeguate per un tempo sufficientemente lungo, mentre non viene scongiurata dalla marinatura, né dalla salatura, né dall'affumicatura.

Tuttavia, anche nel caso in cui il pesce sia sufficientemente cotto, le sostanze biochimiche secrete dalle larve all'interno dei pesci che le ospitano possono causare delle reazioni allergiche in individui sensibili; lo stesso vale nel caso del congelamento.

Si può presentare con manifestazioni acute quali orticaria e reazioni anafilattiche, accompagnate o meno a sintomi gastrointestinali, mediate da IgE. In coloro che lavorano nella processazione del pesce sono state osservate altre manifestazioni, come attacchi asmatici, congiuntiviti e dermatiti da contatto.

Polipi intestinali

I polipi sono molto frequente nel crasso, più rari in esofago, stomaco e tenue. Si caratterizzano per:

- Aspetto macroscopico
 - Sessili: hanno larga base d'impianto, che poggia direttamente sulla mucosa sottostante
 - Pedunculati: hanno un peduncolo facilmente asportabile
- Classificazione
 - Polipi iperplastici (25%): sono legati ad un disordine cinetico
 - Aspetto:
 - Macroscopico: sono sessili, spesso multipli e con diametro piccolo
 - Microscopico: a causa della presenza intorno alla ghiandola di una struttura fibrosa e del disordine cinetico con aumento della proliferazione e riduzione del differenziamento, si forma una struttura "a scala", nel tentativo di aumentare la superficie per contenere le cellule. Inoltre, per l'accelerazione della crescita cellulare e la conseguente immaturità cellulare, possono non osservarsi più goblet cells
 - Markers
 - Ki67: marcatore di proliferazione, non interessa più solo le cellule basali, ma si espande verso la superficie
 - P53
 - Evoluzione neoplastica: non hanno un potenziale intrinseco, ma, poiché esprimono un disordine cinetico di fondo, hanno un certo potenziale estrinseco
 - Polipi amartomatosi (5%): sono legati ad un disordine strutturale, cioè di derivazione embrionale, prevalentemente quantitativo
 - Polipo giovanile: tipico dei bambini e ben pedunculato, esce fuori con le feci. Ha un lungo peduncolo ben vascolarizzato, che, come detto, può facilmente staccarsi ed uscire con le feci (può anche dare manifestazioni emorragiche). È una forma di amartoma, in quanto mantiene la struttura intestinale: tuttavia, c'è un disordine dell'epitelio che tende a formare delle cisti. Infatti, è un polipo formato da fibrocellule provenienti dalla muscolaris mucosae, che, a causa di un errore embriologico, tendono ad arborizzare, formando la struttura portante del polipo. Infine, non è una lesione precancerosa.
 - Sindrome di Peutz-Jeghers: è una poliposi che colpisce in età giovanile, caratterizzata da pigmentazione a livello della mucosa orale (labbra, bocca), nasale, polmonare, genitale ed anale, e dalla formazione di polipi multipli. Questi polipi sono costituiti da fibrocellule muscolari che partono dalla muscolaris mucosae. Dunque, a causa di questo disordine cinetico c'è questa predisposizione al cancro (potenziale estrinseco: il tumore insorge in altre sedi)
 - Polipi infiammatori (5%): sono costituiti prevalentemente da un infiltrato infiammatorio e non costituiscono una precancerosi. Possono associarsi a RCU, MC o diverticolosi e, in questi casi, vi è un aumento del rischio, correlato, tuttavia, a queste condizioni. Sono formati da lesioni infiammatorie, costituite da tessuto di granulazione, con scomparsa delle ghiandole e possibili ulcerazioni
 - Polipi neoplastici od adenomi (65%): hanno un potenziale evolutivo intrinseco verso il cancro

- Displasia: questi polipi neoplastici sono caratterizzati da un potenziale biologico di trasformazione molto forte (potenziale intrinseco) e costituiscono una condizione precancerosa (potenziale estrinseco). Importante caratteristica dell'epitelio displastico è il fatto che i nuclei, piuttosto che disporsi normalmente in sede basale o parabasale, si dispongono quasi a tutto spessore
- Aspetto
 - Tubulari: sono formati soprattutto da strutture ghiandolari, tubulari e displastiche. Interessa solo le ghiandole: l'asse connettivo vascolare è indenne. Questo tipo di adenoma è, in prevalenza, peduncolato. Ha un rischio di evoluzione in carcinoma del 2-3%
 - Villosi: hanno delle digitazioni, composte da esili bande di tessuto connettivale con epitelio displastico sovrastante. Ha una struttura solitamente sessile ed un rischio di evoluzione neoplastica molto più elevato (è il tipo con il maggior rischio di evoluzione maligna)
 - Misti tubulo-villosi: ha un rischio di carcinoma intermedio ed una struttura prevalentemente sessile
 - Adenoma piatto: è un polipo non rilevato sul piano della mucosa e quindi molto subdolo (microadenoma appena rilevato). C'è una displasia superficiale, ma con struttura ghiandolare normale e con presenza di cellule caliciformi. Tuttavia, è spesso associato a displasia di grado elevato, presenta un'elevata attività mitotica e può essere associato a foci di carcinoma nella sottomucosa: è, dunque, una forma di adenoma ad elevato rischio
- Serrato: un tempo classificato come misto per l'anomala associazione di aspetti iper- e displastici (polipo misto iperplastico adenomatoso), oggi si classifica a parte. Comunque, è caratterizzato da questa associazione di displasia ed iperplasia: infatti, le ghiandole proliferano, si ramificano e lo stroma interposto diventa molto scarso (le ghiandole si trovano "back to back"). Inoltre, le cellule, a causa dell'iperplasia, assumono quest'aspetto a scala.
Poiché è frequente riscontrare in aree adiacenti adenomi o polipi iperplastici, era anche detto "polipo sentinella". Inoltre, ha un rischio ancor più elevato dell'adenoma villosi di sviluppare un carcinoma. Alterazioni molecolari riguardano:
 - Ki67 alterato
 - Mutazioni di K-ras, APC, B-raf, TGF β
 - Instabilità dei microsatelliti
- Evoluzione di un carcinoma insorto su di un polipo: è fondamentale esaminare la base d'impianto
 - Polipi peduncolati
 - Serie A: viene raggiunta la base d'impianto, che corrisponde a mucosa e sottomucosa adiacente. La vera malignità si esplica proprio in questi casi, in quanto qui vi è una particolare ricchezza di vasi
 - Serie B: interessa solo l'asse connettivo-vascolare
 - Serie C: non interessa neanche l'asse connettivo-vascolare, ma si esaurisce all'interno della lamina propria nel connettivo adiacente alle ghiandole displastiche del polipo
 - Polipi sessile:

- Serie A: coinvolge la mucosa
 - Serie B: non arriva a coinvolgere la mucosa
- Parametri correlati al rischio
 - Istotipo
 - Villosa: 18%
 - Mista: 7-8%
 - Tubulare: 2-3%
 - Serrata: 30%
 - Dimensioni
 - < 0,5 cm: 0,5%
 - 0,6-2 cm: 5%
 - > 2 cm: 10%
 - Margini di escissione
 - Grado di displasia

Sindromi familiari

- Poliposi adenomatosa familiare (FAP): si intende una patologia che interessa nel contempo colon e retto e che è caratterizzata dalla comparsa di una moltitudine (centinaia o migliaia) di polipi.
 - Eziologia: la FAP è una malattia autosomica dominante con penetranza completa. Esordisce in età infantile, benché la sua espressione si completi intorno alla terza decade di età. Viene acquisita una mutazione in eterozigosi del gene codificante la proteina APC, che risiede nel braccio lungo del cromosoma 5. La malattia esordisce quando il gene sano dell'APC subisce una mutazione tale da non poter più supplire alla mancata funzionalità del prodotto proteico del gene ereditato (two-hit hypothesis). Tale condizione porta ad un'eccessiva proliferazione cellulare, con formazione di polipi pedunculati e sessili e all'acquisizione di ulteriori modificazioni geniche quali la mutazione dei geni p53 e p16
 - Forme
 - Classica: i pazienti sviluppano da 500 a 2500 adenomi del colon, che tappezzano letteralmente la superficie mucosa (per la diagnosi di FAP classica è prevista la presenza di almeno 100 polipi). Possono riscontrarsi numerosi adenomi anche in altre regioni, come nella regione dell'ampolla di Vater o nello stomaco. Istologicamente, la maggior parte degli adenomi è di tipo tubulare, sebbene alcuni possano essere di tipo villosa. Alcuni pazienti hanno già sviluppato un carcinoma colo-rettale al momento della diagnosi di FAP: infatti, questa sindrome si associa molto al rischio di carcinoma colo-rettale (CCR)
 - Attenuata: i pazienti hanno un minor numero di polipi (in media 30), per la maggior parte localizzati nel colon prossimale. Hanno un rischio del 50% di sviluppare un CCR
 - Sindrome di Gardner: è una forma particolare di poliposi familiare, caratterizzata, oltre che poliposi identica alla forma classica, da ipertrofia congenita dell'epitelio retinico (CHRPE), osteomi (cranio, tibia, mandibola), denti soprannumerari e tumori cutanei e dei tessuti molli. La malattia facilmente si modifica in una massa tumorale maligna

- **Sindrome di Turcot:** è caratterizzata da poliposi e neoplasie del sistema nervoso centrale, come glioblastomi (per mutazioni del gene HNPCC, in un terzo dei casi) e medulloblastomi (per mutazioni di APC, in due terzi dei casi).
- **Sindrome non poliposica del CCR ereditaria (o sindrome di Lynch):** è una sindrome ereditaria autosomica dominante, dovuta ad una mutazione dei geni deputati alla riparazione del DNA e ad una conseguente instabilità dei microsatelliti. È caratterizzata da un rischio aumentato di sviluppare CCR ed extraintestinali, specie dell'endometrio. Gli adenomi, in numero non elevato, si sviluppano molto più precocemente. I carcinomi sono spesso multipli e non insorgono su adenomi preesistenti.

Par. IV: Carcinoma del colon-retto

Caratteristiche generali

L'incidenza varia molto in rapporto alla sede geografica: in Occidente è frequentissimo, mentre in Asia ed in Africa è più raro. Nei Paesi in rapido sviluppo, come la Cina, è in aumento per l'acquisizione di abitudini di vita di tipo occidentale.

In Occidente è il 3° carcinoma per incidenza in entrambi i sessi ed ha una mortalità elevata (è al 3° anche per mortalità). Tale elevata incidenza (con l'elevata mortalità) ha spinto questi Paesi ad adottare misure di prevenzione primaria, come l'esame occulto delle feci e la colonoscopia.

Fattori di rischio sono la familiarità (sia per i casi sporadici, sia per le sindromi ereditarie) e le abitudini alimentari (molto carne e grassi animali, poche fibre).

Altri aspetti generali importanti sono:

- **Genetica**
 - **Geni coinvolti**
 - **MSI:** vi è la mutazione di geni coinvolti nel mismatch-repair. È tipica di casi che insorgono nel colon destro su adenoma serrato e nei casi di HNPCC
 - **Oncogeni:** k-ras (predice una scarsa risposta alla terapia biologica), raf, c-myc, β -catenina
 - **Oncosoppressori:** APC (85%), p53, cox2
 - **Evoluzione**
 - **Mutazione di APC o sindromi ereditarie:** iperplasia epiteliale
 - **Alterazione dei processi di metilazione:** adenoma
 - **Accumulo di altre mutazioni:** carcinoma, metastasi
- **Lesioni preneoplastiche**
 - Poliposi (vedi sopra)
 - Displasia nella RCU
- **Segni clinici: sono in rapporto alla sede di lesione:**
 - **Cieco o colon ascendente:** anemia per perdita ematica. Questi casi danno scarsi sintomi e vengono apprezzati solo in fase avanzata
 - **Colon discendente:** emorragie, incontinenza, dolore, ostruzioni
 - **Retto:** alterazioni del calibro e della forma delle feci, tenesmo

Aspetti istopatologici

- Sedi
 - Colon sinistro e sigma-retto: più frequente
 - Colon destro: meno frequente, ma in aumento
- Forme macroscopiche
 - Vegetante
 - Ulcerante
 - Ulcero-vegetante
 - Infiltrante: è la più subdola, poiché macroscopicamente non si vede niente. È legata soprattutto a carcinomi con cellule ad anello con castone: sono carcinomi molto aggressivi, che tendono a diffondere a macchia d'olio prima di dare uno sviluppo estrinseco
 - Serrato: la conferma viene dalla ricerca della metilazione dei recettori accoppiati alle proteine G
- Forme microscopiche
 - Adenocarcinoma
 - Cellule colonnari alte atipiche con aumento dei detriti nel lume
 - Aumento della reazione desmoplastica per la componente invasiva
 - Possibili nidi di cellule infiltranti
 - Possibile forma serrata
 - Mucoide
 - Accumulo di mucina nell'interstizio
 - Variante a cellule con anello con castone: ha cattiva prognosi, per la scarsa sintomatologia e la precoce infiltrazione
 - Basaliode: chiamato anche cloacogeno perché più frequente nell'ano. È formato da cellule basalioidi che non formano cheratina
 - Midollare: povero di cellule, è ricco di stroma
 - Altri
 - NET a cellule piccole
 - GIST
 - Sarcoma di Kaposi
 - Tumori muscolari
 - Metastasi: soprattutto da melanomi, mesoteliomi, cancro di polmoni, reni, prostata
- Immunoistochimica
 - MUC 1 e 3, ma 2 nel mucinoso
 - CK20⁺ e CK7⁻
 - CEA sempre positivo

Diagnosi

- Parametri prognostici
 - Morfologici
 - Stadio
 - Margini di escissione
 - Grading
 - Presenza di emboli
 - Non morfologici

- K-ras
- P53
- HER1 (EGFR): la sua positività implica una migliore risposta alla terapia
- Aploidia
- Bcl2
- Alterazione caderine
- **Stadiazione**
 - **TNM**
 - **T**
 - 1: mucosa e sottomucosa
 - 2: muscolare
 - 3: sierosa
 - **N**
 - 1: 1-3 linfonodi
 - 2: più di 3
 - **Di Dukes secondo Astler-Colles**
 - A: sottomucosa
 - B1: muscolare
 - B2: oltre la muscolare
 - C1: B1 + linfonodi
 - C2: B2 + linfonodi
 - D: M1

Terapia

- **Chirurgia**
- **Farmacologica:** è stata molto importante l'individuazione del coinvolgimento di HER1. Ciò, infatti, ha permesso lo sviluppo di anticorpi diretti contro questo recettore (cetuximab). Tuttavia, mutazioni di k-ras più a valle rendono meno efficace questa terapia

Cap. 5: Il fegato

Par. I: Istopatologia generale

Caratteristiche generali

Il fegato è la ghiandola più grande del nostro organismo, con un peso che varia da 1,4 ad 1,6 kg. Si trova nell'ipocondrio destro, al di sotto del diaframma ed è rivestito da una capsula di tessuto connettivo denso, detta capsula di Glisson, a sua volta ricoperta da uno strato di cellule mesoteliali di origine peritoneale.

Il fegato, inoltre, presenta una duplice vascolarizzazione, da parte della vena porta (per il 60-70%) e da parte dell'arteria ematica (per il 30-40%).

Il fegato svolge numerose ed importanti funzioni:

- Metabolismo lipidico, glucidico e proteico
- Immagazzinamento di sostanze quali glicogeno, vitamine e ferro
- Detossificazione di farmaci, alcool ed altre sostanze tossiche
- Sintesi e secrezione della bile

Istologia

Le cellule parenchimali sono gli epatociti, cellule poliedriche, con nuclei rotondi centrali e grossi nucleoli (talvolta, si osservano cellule binucleate); il citoplasma, invece, è leggermente acidofilo e granulare.

Gli epatociti sono disposti in lamine bistratificate, tra le quali decorrono i sinusoidi epatici, dei particolari capillari che contengono il sangue proveniente dai rami terminali della vena porta e dell'arteria epatica: questi capillari presentano una parete molto fenestrata, senza membrana basale, in modo da consentire gli scambi con le cellule epatiche (attraverso gli spazi di Disse) e sono rivestiti da cellule endoteliali con nuclei appiattiti.

Inoltre, a livello dei sinusoidi si riscontrano le cellule di Kuppfer, cellule monocito-macrofagiche con funzioni di difesa. Ancora, sono presenti nel parenchima epatico le cellule stellate o cellule di Ito, cellule ricche di goccioline lipidiche nel citoplasma, che contengono vitamina A, ed in grado di produrre componenti dell'ECM (collagene in particolare): in caso di danno epatico, si trasformano in miofibroblasti, probabilmente responsabili del processo fibroso alla base della cirrosi epatica.

Tra le lamine di epatociti si riscontrano i canalicoli biliari, formati dalle sole membrane plasmatiche degli epatociti: i canalicoli delle varie lamine di epatociti si uniscono, andando a formare i caneli di Hering, che a loro volta drenano nei duttuli biliari periportali ed, infine, nei dotti biliari terminali degli spazi portalici. Tutti questi canali biliari sono rivestiti da un epitelio cubico (colangiociti).

Una delle strutture fondamentali, inoltre, è lo spazio portale, costituito da tessuto fibroso ed in cui si trova la triade portale: un ramo dell'arteria epatica, un ramo terminale della vena porta ed un dotto biliare.

Gli epatociti immediatamente a ridosso dello spazio portale vanno a formare, con le loro membrane basali, la cosiddetta membrana limitante, che svolge un ruolo fondamentale nella patologia del fegato, soprattutto nel rappresentare un confine tra un'epatite cronica persistente ed una attiva (con possibilità di progressione ed evoluzione verso la cirrosi e verso il cancro).

Nel fegato è possibile distinguere due unità morfofunzionali:

- Lobulo epatico: ha una forma pressoché esagonale. Al centro si trova la vena centrolobulare (o vena epatica terminale) ed ai vertici di questo esagono si trovano gli spazi portalici ed i punti nodali di Mall

- Acino epatico di Rappoport: rappresenta un'unità funzionale piuttosto che morfologica, probabilmente più utile per comprendere la fisiopatologia epatica. Ha una struttura pressoché fusiforme e si estende tra 2 vene centrolobulari con al centro, in questo caso, lo spazio portale.

Nell'acino si distinguono 3 zone:

- Zona 1: più vicina allo spazio portale (zona periportale), è quella meglio irrorata (riceve il sangue più ossigenato)
- Zona 2: zona intermedia
- Zona 3: più vicina alla vena centrolobulare (zona perivenulare), ha scarsa irrorazione (riceve sangue meno ossigenato). Di conseguenza, gli epatociti di questa zona sono quelli che, in caso di danno epatico, soffrono di più e vanno incontro a necrosi

Il flusso ematico raggiunge lo spazio portale attraverso i rami della vena porta e dell'arteria epatica e, da qui, attraverso i sinusoidi va verso la vena centro-lobulare (direzione porto-centrale).

Il flusso biliare, invece, è opposto: infatti, va dalla zona centro-lobulare (dove viene prodotta la bile) e, attraverso i canalicoli, va verso lo spazio portale (direzione centro-portale).

Infine, tra gli epatociti si ritrovano cellule staminali, che vanno a delimitare i canalicoli biliare, in modo che, a seconda delle esigenze e dei segnali, possano differenziare in senso epatico, biliare o stromale.

Par. II: Lesioni elementari in patologia epatica

Steatosi

Indica l'accumulo enorme di lipidi, soprattutto trigliceridi, nelle cellule epatiche:

- **Eziologia**
 - Tossinfezione (tifo, sepsi)
 - Alcolismo ed altre intossicazioni
 - HCV
 - Diete iperlipidiche od ipoproteiche
 - Alterazioni metaboliche
 - Cachessia
- **Tipi**
 - A piccole gocce: farmaci, sindrome di Reye
 - A grandi gocce: alcool, HCV, DM, obesità
- Possibile evoluzione verso la necrosi: il rilascio di lipidi porta ad una reazione granulomatosa (lipogranulomi) e alla successiva necrosi
- **MA:** il fegato è aumentato di volume, diminuito di consistenza e ad angoli smussi
- **MI**
 - Gocce otticamente vuote
 - Alle sezioni criostate: inclusioni Sudanofile

Degenerazione

- Degenerazione vacuolare: è causata da ipossia, intossicazioni od infezioni:
 - Vacuoli non lipidici, privi di glicogeno, ma pieni di albumina
 - Rigonfiamento torbido (degenerazione vacuolare): aumenta il citoplasma, con rigonfiamento da alterata permeabilità di membrana
 - Necrosi litica: si hanno idropia centrale e rottura della membrana. È più tipica di epatiti acute
- Degenerazione acidofila
 - Aumento dell'eosinofilia, coartazione citoplasmatica e picnosi nucleare da perdita di acqua
 - Necrosi acidofila: da epatiti virali e febbre gialla
 - Corpi acidofili di Councilman
- Peripolesi/emperipolesi
 - Stretto contatto linfociti-epatociti fino al completo avvolgimento: epatiti virali ed autoimmuni
 - Apoptosi: disintegrazione e frammentazione con formazione di blebs eosinofili

Necrosi

- Focale: è litica od apoptotica e costituita da singoli epatociti a piccoli gruppi, spesso circondati da linfomonociti
- Zonale
 - Perivenosa: centrolobulare: in corso di epatopatie tossiche
 - Mediolobulare: in corso di febbre gialla
 - Perilobulare: avvelenamento da piombo, eclampsia
 - Periportale: coinvolge gli epatociti della membrana limitante e si associa ad infiltrato infiammatorio linfocitario, nonché alla distruzione della lamina limitante con formazione di setti attivi. È la caratteristica fondamentale delle epatiti croniche attive
- Confluente: litica, origina da confluenza di necrosi focale e zonale. Si estende da un'area centrale ad un'area portale e si accompagna a collasso del sistema di fibre reticolari, con formazione di setti passivi. La necrosi a ponte (vedi dopo) è un necrosi confluente che congiunge due aree vascolari
- Massiva: colpisce aree estese di parenchima

Fibrosi

- Pericellulare: si ha aumento del collagene negli spazi di Disse
- Perivenulare
- Portale/periportale
- Settale: attraversa in maniera anomala il parenchima

Par. II: Cirrosi

Caratteristiche generali

La cirrosi è responsabile della maggior parte delle morti correlate ad epatopatie. Le principali cause sono l'abuso di alcool, le epatiti virali e la steatoepatite non alcolica. Cause meno comuni sono le patologie biliari ed il sovraccarico di ferro.

La cirrosi è definita da 3 caratteristiche principali:

- Setti fibrosi a ponte sotto forma di delicate briglie od ampie cicatrici, che collegano i tratti portalari l'uno all'altro ed i tratti portalari con le vene epatiche terminali. La fibrosi è l'aspetto chiave del danno epatico progressivo ed è la conseguenza della necrosi epatocitaria
- Noduli parenchimosi contenenti epatociti proliferanti circondati da fibrosi, con diametro variabile da molto piccolo (< 0,3 cm: micronoduli) a grande (diversi cm: macronoduli). La nodularità è conseguenza di cicli di rigenerazione e cicatrizzazione degli epatociti
- Sovvertimento dell'intera architettura epatica: il danno parenchimale e la conseguente fibrosi sono diffusi e si estendono a tutto il fegato, con conseguente compromissione vascolare e biliare

Patogenesi

I meccanismi patogenetici della cirrosi sono:

- Morte epatocitaria
- Deposizione di ECM
- Riorganizzazione vascolare

Nella cirrosi, il collagene (di tipo I e III) si deposita negli spazi di Disse, creando tralci fibrosi. L'architettura vascolare del fegato è compromessa e si formano nuovi vasi nei setti fibrosi: questi nuovi vasi connettono le strutture vascolari portalari con le vene epatiche terminali e danno luogo ad uno shunt con sangue "che salta" il parenchima epatico.

La deposizione di collagene nello spazio di Disse si accompagna alla perdita di fenestrazioni nelle cellule endoteliali sinusoidali (capillarizzazione dei sinusoidi), le quali acquisiscono la membrana basale, compromettendo la funzionalità dei sinusoidi.

Il meccanismo predominante della fibrosi è la proliferazione delle cellule stellate epatiche e la loro attivazione in cellule altamente fibrogeniche (miofibroblasti), indotta da un aumento dell'espressione di PDGFR β in queste cellule e dal rilascio di TGF β e MMP-2 da parte di cellule di Kupffer e linfociti.

I miofibroblasti sono, inoltre, cellule contrattili, in grado di restringere i canali vascolari sinusoidali e di aumentare la resistenza vascolare all'interno del parenchima epatico.

Gli stimoli all'attivazione delle cellule stellate in miofibroblasti sono diversi:

- Infiammazione cronica con produzione di citochine infiammatorie
- Produzione di citochine e chemochine da parte di cellule di Kupffer, cellule endoteliali, epatociti e cellule endoteliali
- Distruzione dell'ECM
- Stimolazione diretta delle cellule stellate da parte di tossine

Attraverso il processo di danno epatico e fibrosi nello sviluppo della cirrosi, gli epatociti restanti sono stimolati alla rigenerazione e proliferano in noduli sferici entro i limiti dei setti fibrosi: il risultato finale è un fegato fibrotico, nodulare, in cui l'apporto ematico agli epatociti è gravemente compromesso.

L'occlusione dell'interfaccia tra parenchima e tratti portalari può occludere, a sua volta, i canali biliari, portando allo sviluppo di ittero.

Il meccanismo finale della maggior parte dei decessi per fibrosi consiste in:

- Insufficienza epatica progressiva
- Complicanze correlate all'ipertensione portale
- Sviluppo di un carcinoma epatocellulare (il 70-90% dei carcinomi su HCV, ad esempio, insorge su cirrosi!)

La cirrosi può essere:

- Compensata: si ha una buona riserva funzionale, in assenza di sintomi e complicanze
 - Albumina >3 g/dL
 - PT < 60%
 - Bilirubina totale < 2 mg/dL
- Non compensata: vi è una scarsa riserva funzionale, con sintomi e complicanze
 - Aumento delle resistenze vascolari intraepatiche (con diminuzione dell'irrorazione e quindi della funzionalità degli epatociti)
 - Ipertensione portale e shunt portosistemici
 - Varici esofagee
 - Ritenzione idrosalina con edemi ed ascite
 - Accumulo di sostanza tossiche, come l'ammoniaca, che possono raggiungere il cervello: encefalopatia epatica

Aspetti istopatologici

- MA: ha una consistenza duro-lignea, con aspetto nodulare al taglio (ciottolato romano):
 - Micronodulare: tutti i noduli sono < 3 mm, con sottili setti. Si manifesta in patologie alcoliche e colestatiche. La fibrosi coinvolge l'intero acino, con setti centro-centrali prima e porto-centrali poi
 - Macronodulare: i noduli sono > 3 mm, con larghi setti fibrosi. Si manifesta in corso di epatiti croniche virali, malattie autoimmunitarie e sospensione dell'uso di alcool. Si hanno necrosi confluenti a distribuzione irregolare nei vari acini. L'acino non è totalmente sovrattito ed elementi superstiti possono essere presenti nel macronodulo
 - Micro-macronodulare: è tipica delle epatiti post-virali
- MI (vedi anche patogenesi)
 - Nodulo fibroso completo
 - Epatociti non più in lamine, ma pluristratificati e malallineati (rigenerazione aberrante)
 - Capillarizzazione dei sinusoidi
 - Alterazioni degli spazi di Disse
 - Aumento delle cellule del Kupffer
 - Perdita di microvilli di epatociti
 - Canalicoli biliari "trascinati" dalla fibrosi e proliferanti

Par. III: Aspetto istopatologici delle epatiti virali

Epatiti acute

Nell'epatite acuta, il danno epatocitario assume la forma di rigonfiamento diffuso (degenerazione balloniforme), per cui il citoplasma appare vuoto e contiene solo resti eosinofili sparsi di organelli citoplasmatici.

Un reperto incostante è la colestasi, con tappi di bile nei canalicoli e pigmentazione marrone degli epatociti. Sono possibili, inoltre, diversi quadri di morte cellulare dell'epatocita:

- Rottura della membrana cellulare: determina la morte cellulare e la perdita focale di epatociti. La struttura reticolare di collagene collassa dove le cellule risultano scomparse ed aggregati di macrofagi segnano le zone di perdita degli epatociti
- Apoptosi: è causata da linfociti T citotossici antivirali, gli epatociti apoptotici si contraggono, diventano intensamente eosinofili e presentano nuclei frammentati. Anche le cellule apoptotiche sono rapidamente fagocitate dai macrofagi
- Necrosi a ponte: nei casi gravi, la necrosi confluyente degli epatociti può portare ad una necrosi a ponte, che unisce regioni portoportali, centrocentrali o portocentrali di lobuli adiacenti (è, in realtà, più tipica dell'epatite cronica in fase attiva).

L'infiammazione è una caratteristica costante e prominente dell'epatite acuta: le cellule di Kupffer vanno incontro ad ipertrofia ed iperplasia e sono spesso ripiene di pigmenti di lipofuscina per la fagocitosi di residui epatocellulari. Gli spazi portali sono generalmente infiltrati da una miscela di cellule infiammatorie (portite): l'infiltrato infiammatorio, inoltre, può disperdersi nel parenchima adiacente, causando apoptosi degli epatociti periportali (epatite dell'interfaccia: può verificarsi anche nell'epatite cronica, anzi questa condizione può considerarsi tipica dell'epatite attiva con progressione verso la cronicizzazione e la cirrosi). In tal senso, la necrosi a ponte è la conseguenza dello spill over (cioè della penetrazione dell'infiltrato infiammatorio, e soprattutto dei linfociti, oltre la membrana limitante) con epatite dell'interfaccia, che determina necrosi degli epatociti periportali con confluenza tra gli spazi portali, tra questi e le vene centrolobulari o tra le vene stesse. Quella centro-centrale è la più breve e responsabile di un fibrosi micronodulare tipica della cirrosi post-alcolica.

Nella cirrosi post-epatite virale, invece, l'aspetto è tipicamente macronodulare, da attribuirsi a fenomeni di necrosi a ponte più estesi e di tipo porto-portale o porto-centrale.

Epatite cronica

Le caratteristiche istopatologiche delle epatiti croniche variano da lievi a gravi. Nelle epatiti lievi, l'infiammazione è limitata ai tratti portali e consiste prevalentemente di linfociti e macrofagi; l'architettura è ben conservata.

Nell'epatite cronica da HCV si riscontrano spesso aggregati linfoidi e trasformazioni reattive del dotto biliare nei tratti portali e steatosi macrovescicolare (degenerazione grassa) focalizzata di grado variabile.

In tutte le forme di epatite cronica, il perdurare dell'epatite dell'interfaccia e della necrosi a ponte fra i tratti portali e fra tratti portali e vene epatiche terminali è segno di danno epatico progressivo.

Caratteristica del danno epatico progressivo è, inoltre, la deposizione di tessuto fibroso: inizialmente, solo i tratti portali mostrano un aumento di fibrosi, ma con il tempo la fibrosi diventa periportale settale, seguita dalla formazione di setti fibrosi (fibrosi a ponte) soprattutto fra i tratti portali. Il grado della fibrosi si determina tramite lo staging:

- S0: assenza di fibrosi
- S1: fibrosi estesa dei tratti portali
- S2: fibrosi periportale o dei setti portoportali senza distorsione architetturale
- S3: fibrosi a ponte con distorsione architetturale
- S4: cirrosi

Il grading, invece, valuta il grado dell'infiammazione e della perdita epatocitaria:

- G0: assente o minima
- G1: infiammazione portale o lobulare senza necrosi

- G2: infiammazione periportale lieve con necrosi frammentaria o focale
- G3: infiammazione periportale moderata con necrosi frammentaria o danno cellulare focale severo
- G4: infiammazione periportale severa con necrosi a ponte

Epatite fulminante

La distribuzione della distruzione del fegato è estremamente incostante, in quanto può essere interessato l'intero fegato oppure possono essere colpite solo zone casuali.

Il fegato può ridursi fino a 0,5-0,7 kg e si trasforma in un organo flaccido, rossastro, coperto da una capsula troppo grande e raggrinzita. In sezione, le aree necrotiche appaiono di colore rosso scuro ed emorragiche. Microscopicamente, la completa distruzione degli epatociti (epatite acuta con necrosi porto-portale) lascia solo una struttura reticolare collassata ed i tratti portalici conservati. Può essere, infine, presente, un infiltrato infiammatorio, costituito soprattutto da macrofagi che rimuovono i detriti.

Par. IV: Iperplasie e neoplasie epatiche

Iperplasia nodulare

Nel fegato non cirrotico si possono sviluppare noduli epatocellulari iperplastici singoli o multipli: l'iperplasia nodulare, comunque, non è un tumore.

Si differenziano iperplasia nodulare focale ed iperplasia nodulare rigenerativa: il fattore comune alle due forme sembra l'alterazione del flusso ematico al fegato (focale o diffusa), che origina dall'obliterazione delle radici della vena porta con aumento compensatorio dell'apporto arterioso.

Come detto, si distinguono:

- **Iperplasia nodulare focale:** appare come un nodulo ben demarcato, ma scarsamente capsulato, che può raggiungere molti cm di diametro. Si presenta come una massa spontanea in un fegato altrimenti normale, solitamente in soggetti giovani o di mezza età. La lesione è generalmente più chiara rispetto al fegato circostante.

In genere, si osserva una cicatrice centrale di colore grigio-biancastro, depressa e stellata, da cui si irradiano setti fibrosi verso la periferia. La cicatrice centrale contiene grandi vasi, spesso arteriosi, che mostrano iperplasia fibromuscolare con restringimenti del lume.

I setti radianti, inoltre, presentano un intenso infiltrato linfocitario ed esuberante proliferazione di dotti biliari lungo i margini settali. Il parenchima tra i setti mostra essenzialmente epatociti normali, ma con un'architettura in travate ispessite caratteristiche della rigenerazione.

L'uso prolungato di ormoni anabolici o di contraccettivi è stato implicato nello sviluppo di questo tipo di iperplasia.

- **Iperplasia nodulare rigenerativa:** è caratterizzata da un fegato interamente trasformato in noduli grossolanamente sferici, in assenza di fibrosi. Microscopicamente, gli epatociti rigonfi sono circondati da una rima di epatociti atrofici.

Questo tipo di iperplasia può determinare lo sviluppo di ipertensione portale e comparire in associazione a condizioni che alterano il flusso ematico intraepatico, come il trapianto d'organi solidi (soprattutto reni), il trapianto di midollo osseo e le vasculiti. Si sviluppa, infine, anche in pazienti con infezione da HIV

Classificazione dei tumori epatici

- Benigni
 - Parenchimali: adenoma
 - Mesenchimali: emangioma cavernoso
- Maligni
 - Carcinoma epatocellulare
 - Epatoblastoma
 - Colangiocarcinoma
 - Angiosarcoma
 - Metastasi

Tumori benigni

- Emangioma cavernoso: è un tumore dei vasi sanguigni, simile a quello che si manifesta in altre sedi. È il tumore epatico benigno più frequente: si presenta sotto forma di un nodulo ben demarcato, di colore rosso-bluastro, molle, di solito di diametro minore di 2 cm, spesso localizzato immediatamente sotto la capsula.
Istologicamente, il tumore consiste di canali vascolari nel contesto di tessuto connettivo fibroso. Il suo principale significato clinico deriva dal fatto che non deve essere confuso con un tumore metastatico e che su di esso non devono essere eseguite, per il rischio emorragico, biopsie alla cieca.
- Adenoma epatico: è una neoplasia benigna che origina dagli epatociti, che compare più frequentemente in donne giovani che hanno fatto uso di contraccettivi orali e che, in genere, regrediscono con la sospensione dell'assunzione dei contraccettivi.
 - Significati clinici
 - Quando presenti come massa intraepatica, possono esser confusi con carcinomi epatocellulari
 - Gli adenomi sottocapsulari tendono a rompersi, soprattutto durante la gravidanza (sotto lo stimolo degli estrogeni), provocando emorragie intraperitoneali potenzialmente fatali
 - Raramente, possono trasformarsi in carcinomi
 - Aspetti istopatologici: si presentano come noduli pallidi, giallo-brunastri, localizzabili ovunque nel fegato, ma spesso al di sotto della capsula. Possono raggiungere un diametro di 30 cm e, sebbene siano in genere ben demarcati, essere privi di capsula.
Il tumore insorge solitamente come lesione solitaria, ma sono possibili lesioni multiple (adenomatosi).
Istologicamente, gli adenomi epatocellulari sono composti di travate e filiere di epatociti che assomigliano a quelli normali o che mostrano variazioni di dimensioni cellulari o nucleari. L'abbondante contenuto di glicogeno può generare grandi epatociti con citoplasma chiaro: spesso è, inoltre, presente steatosi. Gli spazi portali sono assenti; nel tumore, invece, sono distribuiti vasi arteriosi solitari prominenti e vene di drenaggio
 - Amartoma mesenchimale: è raro, tipico di bambini minori di 2 anni:
 - MA: aumento delle dimensioni del fegato, con consistenza soffice
 - MI
 - Nidi di cellule epatiche e biliari tortuosi con possibili vasi linfatici
 - Sequestro di questi nidi in una componente mesenchimale, fibrosa o lassa

- Frequente riscontro di aree di emopoiesi extramidollari
- Mitosi uguali a 0: è assolutamente benigno

Tumori maligni

Possono essere primitivi o metastatici: quelli primitivi sono rari nei Paesi occidentali, ma più frequenti in quelli meno sviluppati (probabilmente per la maggior incidenza di epatite). Molto meno frequenti sono i colangiocarcinomi, che originano dal dotto biliare. Ancor più rari sono l'epatoblastoma e l'angiosarcoma: la forma epatica di angiosarcoma è interessante in quanto si associa a cloruro di vinile, arsenico od al Thorotrast, tutti utilizzati per la colangiografia. Inoltre, questa neoplasia, altamente aggressiva, metastatizza diffusamente, risultando fatale in un anno.

Quindi, oltre all'angiosarcoma, vi sono:

- Epatoblastoma: è il tumore epatico più comune dell'età infantile. Se non trattato, è fatale entro pochi anni. Una caratteristica singolare è la frequente attivazione del segnale intracellulare WNT/ β catenina. Possono essere associati alla FAP. Si distinguono due sottotipi:
 - Tipo epiteliale: è composto da piccole cellule fetali (epatoblasti) poligonali o da cellule embrionali ancora più piccoli, a formare acini, tubuli o strutture papillari, che ricalcano lo sviluppo del fegato
 - Tipo misto epiteliale e mesenchimale: contiene foci di differenziazione mesenchimale, che possono consistere di mesenchima primitivo, osteoide, cartilagine o muscolare
- Carcinoma epatocellulare (HCC)
 - Epidemiologia: non è frequente in Occidente, ma lo è di più in Asia ed Africa. Tuttavia, è abbastanza frequente in Italia, soprattutto nel Sud (per la maggior prevalenza di epatite B e C). Più frequente nei maschi, ha un picco d'incidenza intorno ai 50 anni ed una mortalità elevata (sopravvivenza a 5 anni del 3%)
 - Fattori di rischio
 - Infezione virale cronica (C e B)
 - Alcolismo cronico
 - Steatoepatite non alcolica
 - Contaminanti alimentari: aflatoossine (soprattutto nei Paesi asiatici)
 - Altro: emocromatosi, deficit di α_1 -antitripsina
 - Lesioni preneoplastiche
 - Cirrosi: il 60-80% degli HCC insorge su di un fegato cirrotico
 - Epatite cronica B (HCC nel 27% dei casi dopo 15 anni) e C (HCC nel 75% dei casi dopo 15 anni): in entrambi i casi, oltre alla cirrosi, un ruolo sembra giocare anche un effetto mutageno del virus
 - Displasia epatocellulae: a grandi od a piccole cellule
 - Iperplasia adenomatosa (adenoma)
 - Aspetto istopatologici
 - MA: si presenta di consistenza soffice-molle (per le aree necrotico-emorragiche) e di colorito bruno-giallastro. Può assumere diverse forme:
 - Mononodulare: si presenta come massa unifocale
 - Multinodulare: si presenta sotto forma di noduli multipli ed è tipica della cirrosi
 - Diffusamente infiltrante: si presenta come massa cellulare infiltrante quasi tutto il fegato, non nodulare

- Massiva: è una variante del nodulare, in cui la massa è così grande da coinvolgere quasi tutto il fegato
 - MI
 - Architettura: trabecolare, tubulo/acinare o solida
 - Stroma scarso
 - Citologia: l'aspetto cellulare dipende dal grading, variando da cellule simili alle normali fino a cellule giganti anaplastiche con grossi nuclei pleoformi e nucleolo evidente
 - Pseudoinclusioni citoplasmatiche od intranucleari
 - Altre caratteristiche
 - Forte propensione ad invadere le strutture vascolari: ne conseguono estese metastasi intraepatiche, nonché metastasi a distanza (soprattutto attraverso le vene epatiche)
 - Diffusione intraepatica per contiguità: possono svilupparsi noduli satelliti
 - Metastasi linfonodali meno frequenti, ma comunque possibili
 - Possibile variante fibrolamellare: rappresenta il 5% deglo HCC e compare nei giovani adulti (20-40 anni). Poiché i pazienti non presentano epatopatie sottostanti, hanno una prognosi migliore. Si caratterizza per:
 - Aspetto di un tumore isolato, grande, duro, con bande fibrose che lo attraversano
 - Aspetto oncocitico delle cellule: le cellule hanno, infatti, citoplasma abbondante, eosinofilo, e nucleoli prominenti
 - I: CK, EMA, AFP
- Colangiocarcinoma (CCA): è il secondo tumore epatico maligno dopo l'HCC ed è una neoplasia maligna dell'albero biliare che origina dai dotti biliari intraepatici ed extraepatici al fegato. Ha una prognosi nettamente sfavorevole (sopravvivenza a 2 anni dalla diagnosi del 15%, soprattutto per la diagnosi molto tardiva)
 - Condizioni di rischio
 - Colangite sclerosante primitiva (CSP)
 - Malattia congenita fibropolycistica del sistema biliare
 - Infezione da HCV
 - Esposizione al Thorotrast (utilizzato in passato per la colangiografia)
 - Classificazione
 - Intraepatici (10%): danno segni di sé molto tardivamente, solo quando raggiungono masse molto voluminose
 - Extraepatici: si presentano con ostruzione biliare, colangite e dolore nel quadrante superiore destro
 - Tumori di Klatskin (50-60%): sono tumori peri-ilari, localizzati in corrispondenza della giunzione del dotto epatico di destra e di sinistra che dà luogo al dotto epatico comune
 - Tumori della parte distale del dotto comune (tumori distali: 20-30%): tipici sono quelli nelle immediate vicinanze dell'ampolla del Vater (carcinomi periampollari)
 - Aspetti istopatologici

- CCA extraepatici: sono solitamente di piccole dimensioni. La maggior parte di essi si presenta sotto forma di noduli grigi, solidi all'interno della parete del dotto biliare; alcuni possono essere diffusamente infiltranti, altri papillari o polipoidi. In genere sono adenocarcinomi, solitamente accompagnati da un abbondante stroma fibroso.

I tumori di Klatskin crescono molto lentamente, presentano una spiccata reazione fibrosa e danno raramente luogo a metastasi a distanza

- CCA intraepatici: originano nel fegato non cirrotico e possono seguire gli spazi portali intraepatici, creando una massa tumorale arboriforme all'interno di una parte del fegato. In alternativa, possono svilupparsi masse tumorali nodulari.
 - Caratteristiche principali
 - Invasione vascolare: determina, oltre che metastasi intraepatica, metastasi ematica a distanza, soprattutto a polmone, ossa, surreni e cervello,
 - Propagazione lungo i vasi linfatici portali: entrambe danno luogo ad estesa metastatizzazione intraepatica
 - Possibili varianti miste CCA e HCC:
 - Masse tumorali sincrone, ma separate
 - Tumori di collisione: le masse presentano un'interfaccia identificabile
 - Forme miste: gli elementi di CCA e di HCC sono mescolati tra loro
 - MI: è un adenocarcinoma, solitamente moderatamente o ben differenziato con strutture ghiandolari e tubulari ben definite, rivestite da cellule epiteliali cuboidali o piatte. Queste neoplasie, inoltre, sono marcatamente desmoplastiche, con stroma di collagene denso che separa gli elementi ghiandolari: di conseguenza, il tumore è estremamente solido e granuloso
 - Metastasi epatiche: sono molto più frequenti dei tumori primitivi. Quelli che maggiormente metastatizzano al fegato sono tumori di colon, mammella, polmone e pancreas (ma qualsiasi neoplasia può diffondere al fegato).

Tipicamente si osservano noduli metastatici multipli, spesso causa di epatomegalie; possono anche osservarsi noduli singoli. In ogni caso, i noduli hanno la tendenza a crescere, superando la capacità del proprio apporto ematico, dando quindi luogo a necrosi centrale ed ombelicazione quando osservati dalla superficie epatica

Cap. 6: Colecisti

Par. I: Istopatologia generale

Anatomia delle vie biliari ed istologia della colecisti

Il sistema biliare intraepatico confluisce, andando a formare un dotto epatico destro ed uno sinistro, che fuoriescono dai rispettivi lobi epatici e si uniscono, andando a formare il dotto epatico comune, il quale decorre verso il basso e si unisce con il dotto cistico della colecisti, formando il dotto biliare principale (o coledoco), il quale decorre verso il basso e dietro la testa del pancreas per unirsi, poco prima dello sbocco in duodeno, con il dotto pancreatico principale (o del Wirsung) andando a formare l'ampolla di Vater, che si apre sulla parete duodenale attraverso la papilla maggiore.

La colecisti è un sacco muscolare rivestito da un epitelio colonnare semplice. Ha la funzione di serbatoio della bile, con una capacità di 100 mL. La presenza di lipidi nel lume duodenale stimola il rilascio di CCK da parte delle cellule neuroendocrine intestinali: la CCK determina contrazione della colecisti e rilasciamento dello sfintere di Oddi, con liberazione della bile e del succo pancreatico nel duodeno.

Nella sottomucosa della bile, invece, si trova un connettivo lasso ricco di fibre elastiche, vasi sanguigni e linfatici. La muscolatura è costituita da fasci di fibre di muscolatura liscia con andamento longitudinale, trasversale ed obliquo, che, tuttavia, non formano degli strati distinti.

All'esterno, infine, il viscere risulta costituito da una tonaca sierosa costituita da connettivo denso.

Colelitiasi (calcolosi biliare)

Colpisce il 10-20% della popolazione adulta dei Paesi occidentali, in realtà la stragrande maggioranza delle persone affette è asintomatica. Due sono i tipi principali di calcoli: di colesterolo (il 90% dei calcoli nei Paesi occidentali) e pigmentati, costituiti soprattutto da bilirubinato di calcio:

- **Calcoli di colesterolo:** originano esclusivamente nella colecisti e sono composti da colesterolo puro (nel 50-100% dei casi). I calcoli di colesterolo puri sono di colore giallo chiaro, tondeggianti od ovoidali, con superficie dura. Con l'aumento proporzionale di carbonato di calcio, fosfati e bilirubina, i calcoli cambiano colore, che varia dal bianco-grigiastro al nero, e possono divenire lamellati. Spesso sono presenti calcoli multipli.
I calcoli composti in gran parte da colesterolo sono radiotrasparenti, mentre una quantità sufficiente di carbonato di calcio si riscontra nel 10-20% dei calcoli di colesterolo, fatto che li rende radiopachi.
- **Calcoli pigmentati:** sono classificati in marroni e neri. Di solito, i calcoli con pigmento nero si osservano nella colecisti che contiene liquido sterile, mentre quelli marroni si osservano nei dotti intra- od extraepatici infetti.

Par. II: Colecistiti

Colecistite acuta

- **Litiasica:** è un'infezione acuta della colecisti, favorita nel 90% dei casi da un'ostruzione del collo o del dotto cistico. È la principale complicanza della calcolosi biliare ed il più comune motivo di una colecistectomia d'urgenza.
 - **Patogenesi:** è il risultato della stimolazione chimica e della conseguente flogosi della colecisti ostruita. L'ostruzione della colecisti determina, infatti, dilatazione ed aumento della pressione intraluminale, compromettendo il flusso ematico alla mucosa. Questi eventi

avvengono in assenza di un'infezione batterica: solo nelle fasi successive può svilupparsi una contaminazione batterica

- Aspetti istopatologici: la colecisti appare aumentata di volume e distesa e può assumere una colorazione rosso lucente o chiazzata, da violacea a nero-verdastro, a causa di emorragie sottosierose. La sierosa, inoltre, è spesso ricoperta da depositi di fibrina e, nei casi gravi, da un essudato suppurativo e coagulato. Non vi sono specifiche differenze con la colecistite alitiasica, tranne per il fatto che, in questo secondo caso, non sono presenti calcoli. In caso di colecistite acuta litiasica, invece, un calcolo ostruttivo è generalmente presente nel collo della colecisti o nel dotto cistico. Il lume della colecisti può racchiudere uno o più calcoli e si riempie di bile opaca o torbida, che può contenere grandi quantità di fibrina, pus e sangue. Dunque, possono aversi:
 - Forme di colecistite acuta
 - Catarrale
 - Purulenta
 - Necrotizzante gangrenosa
 - Empiema della colecisti: l'essudato è esclusivamente costituito da pus
 - Colecistite granulomatoso: la colecisti si trasforma in un organo necrotico di colore nero-verdastro, con perforazioni grandi o piccole
 - Colecistite enfisematosa: si ha un'invasione di microrganismi che producono gas, come i clostridi
- Colecistite acuta alitiasica: può insorgere in pazienti gravemente malati e sarebbe dovuta ad un'ischemia. L'arteria cistica, infatti, è un'arteria terminale, praticamente priva di circoli collaterali. Per gli aspetti istopatologici vedi sopra. Tra i principali fattori implicati rientrano:
 - Infiammazione ed edema della parete: compromettono il flusso
 - Stasi della colecisti
 - Accumulo di microcristalli di colesterolo (fango biliare): causano ostruzione del dotto cistico in assenza di una formazione francamente calciosa

Colecistite cronica

Può essere una sequela di ripetuti episodi di colecistite acuta ed è nel 90% dei casi associata a colelitiasi. Nelle colecistiti croniche i cambiamenti istopatologici sono estremamente variabili e talora moderati. La sierosa è solitamente liscia e lucida, ma può presentarsi opacizzata da una fibrosi sottosierosa. Dense aderenze fibrose possono reliquare come conseguenze di una preesistente infiammazione acuta.

Alla sezione, la parete è variabilmente ispessita ed il lume contiene una bile chiara, verde-giallastra, mucoide ed, in genere, calcoli; la mucosa è in genere conservata.

Il grado di infiammazione è variabile: nei casi più lievi, nella mucosa e nel tessuto fibrotico sottosieroso si osservano solo linfociti sparsi, plasmacellule e macrofagi. Nei casi più gravi, si osserva una marcata fibrosi sottoepiteliale e sottosierosa, accompagnata da infiltrato cellulare mononucleato.

Una proliferazione reattiva della mucosa ed una fusione delle pliche mucose può dar luogo a cripte epiteliali profonde all'interno della parete della colecisti.

Inoltre, l'estroflexione dell'epitelio mucosa attraverso la parete (seni di Rokitansky-Aschoff) può essere molto prominente.

In rari casi, un'estesa calcificazione distrofica all'interno della parete della colecisti può portare ad una colecisti a porcellana, importante per lo spiccato aumento d'incidenza delle neoplasie associate.

Anche la colecistite xantogranulomatosa è una rara condizione in cui la colecisti ha una parete notevolmente ispessita, è rimpicciolita, nodulare e cronicamente infiammata con focolai di necrosi e di emorragia.

Infine, una colecisti atrofica e cronicamente ostruita può contenere una secrezione chiara (idrope della colecisti).

Par. II: Neoplasie della colecisti

Tumori benigni

- Adenomi: sono tumori epiteliali benigni, che rappresentano una crescita neoplastica localizzata del rivestimento epiteliale. Vengono classificati come tubulari, papillari e tubulopapillari
- Polipi infiammatori: sono proiezioni di mucosa sessile con uno stroma superficiale infiltrato da cellule croniche infiammatorie e da macrofagi ricchi di lipidi. Possono simulare un carcinoma
- Adenomiosi della colecisti: è caratterizzata da iperplasia dello strato muscolare, che contiene ghiandole intramurali iperplastiche

Carcinoma della colecisti

È la più comune neoplasia maligna delle vie biliari extraepatiche, leggermente più frequente nelle donne e con un picco d'incidenza a 60-70 anni. Il più importante fattore di rischio è rappresentato dai calcoli biliari, presenti nel 95% dei casi (comunque, solo lo 0,5% dei pazienti con colelitiasi sviluppa un carcinoma biliare).

- Pattern di accrescimento:
 - Infiltrante: più frequente, di solito assume l'aspetto di un'area scarsamente definita di ispessimento diffuso e di indurimento della parete della colecisti, che può coinvolgere l'intera colecisti. Profonde ulcerazioni possono causare penetrazione diretta della parete della colecisti o formazione di fistole in visceri adiacenti
 - Esofitico (o vegetante): si presenta come massa irregolare a forma di cavolfiore, che cresce all'interno del lume, ma che, allo stesso tempo, invade anche la sottostante parete. Parti del lume possono essere necrotiche, emorragiche ed ulcerate. Sedi più frequentemente interessate sono fondo e collo
- Forme
 - Adenocarcinoma (95%)
 - Carcinoma squamoso (5%)
 - Rari: carcinosarcoma, carcinoidi
- Invasione: al momento della diagnosi, la maggior parte ha invaso il fegato in maniera centrifuga e molti di essi si estendono al dotto cistico, agli adiacenti dotti biliari ed ai linfonodi dell'ilo epatico. Anche peritoneo, tratto gastro-intestinale e polmoni possono esser interessati

Cap. 7: Pancreas

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

Il pancreas dell'adulto è un organo retroperitoneale, orientato in senso trasversale, che si estende dalla "C" duodenale fino all'ilo della milza. Si può suddividerlo in 4 parti: testa, collo, corpo e coda.

Il dotto pancreatico principale (dotto di Wirsung) drena, il più delle volte, nel duodeno; il dotto pancreatico accessorio (dotto di Santorini), invece, si apre a livello del duodeno in una papilla più piccola, separate e posta un paio di cm più in alto. Il dotto pancreatico principale si anastomizza con il coledoco in prossimità della papilla di Vater, un canale comune per il drenaggio biliare e pancreatico.

Sebbene il termine greco *πανκρεας* significhi "tutto carne", il pancreas è, in realtà, costituito da due componenti, una esocrina, che produce enzimi digestivi, ed una endocrina, costituita dalle isole di Langerhans.

Il pancreas esocrino è costituito da cellule acinari, che producono gli enzimi necessari per la digestione, e da una serie di duttuli e dotti, che confluiscono a formare i dotti principali che poi sfociano nel duodeno.

Le cellule acinari sono elementi epiteliali di forma piramidale, orientati in modo radiale attorno ad un lume centrale; queste cellule, inoltre, contengono granuli di zimogeno rivestiti da membrana, ricchi di enzimi digestivi. Il pancreas esocrino secerne i suoi prodotti sotto forma di proenzimi inerti, trasformati in enzimi attivi nel fegato.

Infatti, il pancreas deve necessariamente proteggere il proprio parenchima e lo fa tramite:

- Produzione degli enzimi, come detto, in forma inattiva: in tal modo gli enzimi digestivi risultano attivi solo nel duodeno, sede in cui sono attivati da enteropeptidasi intestinali
- Sequestro degli enzimi, nelle cellule acinari, all'interno di granuli di zimogeno rivestiti di membrana
- Presenza, nella secrezione degli acini e dei dotti, di inibitori della tripsina

Par. II: Pancreatite acuta

Caratteristiche generali

La pancreatite è un'infezione pancreatica, associata a lesione del parenchima esocrino. Nella pancreatite acuta la ghiandola può tornare alla normalità dopo la rimozione della causa scatenante. Al contrario, la pancreatite cronica è caratterizzata da perdita irreversibile del pancreas esocrino.

Dunque, la pancreatite acuta è una lesione pancreatica parenchimale reversibile associata a flogosi, abbastanza comune e causata soprattutto da malattie del tratto biliare ed alcolismo.

In ogni caso, le possibili eziologie sono le seguenti:

- Metaboliche
 - Etilismo
 - Iperlipoproteinemia
 - Ipercalcemia
 - Farmaci: azatioprina, ma anche furosemide ed strogeni
- Genetiche: mutazioni a carico dei geni per il tripsinogeno cationico e per l'inibitore della tripsina
- Meccaniche
 - Calcoli biliari
 - Altre condizioni di alterazione del sistema duttale: tumori periampollari, coledoceli, parassitosi
 - Traumi

- Danni iatrogeni: chirurgici, endoscopici
- Vascolari
 - Shock
 - Ateroembolismo
 - Vasculiti
- Infettive: parotite

Patogenesi

Riguardo, invece, alla patogenesi, le modificazioni anatomiche causate dalla pancreatite acuta suggeriscono la presenza di un'autodigestione del parenchima pancreatico, scatenata da un'inappropriata attivazione degli enzimi pancreatici.

Infatti, gli enzimi pancreatici, inclusa la tripsina, vengono sintetizzati in forma di proenzimi inattivi: se attivata inappropriatamente, la tripsina può, a sua volta, attivare altri proenzimi come la proelastasi e la proelastasi, che, una volta attivati, degradano le cellule adipose e danneggiano le fibre elastiche dei vasi sanguigni. La tripsina, inoltre, converte la precalicreina nella sua forma attiva, attivando il sistema delle chinine e, attraverso l'attivazione del fattore di Hageman, la cascata coagulativa ed il sistema del complemento: in questo modo, l'infiammazione e la trombosi dei piccoli vasi vengono amplificate e possono determinare la rottura dei vasi.

In definitiva, l'attivazione inappropriata del tripsinogeno è un evento fondamentale nell'insorgenza della pancreatite acuta.

I meccanismi che portano all'attivazione degli enzimi pancreatici possono essere suddivisi in:

- Ostruzione del dotto pancreatico: i calcoli biliari o la cosiddetta "sabbia biliare" incuneati nella regione dell'ampolla di Vater possono innalzare la pressione duttale intrapancreatica e portare all'accumulo di liquido ricco di enzimi. Poiché la lipasi è uno dei pochi enzimi secreti in forma attiva, ciò può causare, in maniera immediata, una steatonecrosi focale.
A questo punto, i tessuti danneggiati, i miofibroblasti periacinari ed i leucociti rilasciano citochine proinfiammatorie, promuovendo una reazione infiammatoria locale e determinando la comparsa di edema interstiziale tramite la modificazione della permeabilità del microcircolo. L'edema potrebbe ulteriormente compromettere il flusso ematico locale, causando insufficienza vascolare e danno ischemico alle cellule acinari con necrosi del parenchima
- Danno primario delle cellule acinari: è coinvolto nella patogenesi di alcune forme di pancreatite dovute a virus (ad esempio, nella parotite epidemica), farmaci e traumi pancreatici diretti, nonché in quelle conseguenti ad ischemia o shock
- Trasporto intracellulare difettoso di proenzimi all'interno delle cellule acinari: nelle normali cellule acinari, enzimi digestivi ed idrolasi lisosomiali sono trasportati lungo vie separate. In condizioni patologiche, invece, i proenzimi pancreatici sarebbero inappropriatamente liberati all'interno di un compartimento intracellulare contenente idrolasi lisosomiali: i proenzimi, quindi, verrebbero attivati, i lisosomi distrutti e gli enzimi attivati rilasciati

Aspetti istopatologici

La morfologia della pancreatite acuta varia da forme con una banale infiammazione ed edema a forme con necrosi grave ed estesa emorragia.

- Alterazioni di base della pancreatite acuta:
 - Danno microvascolare: causa l'edema
 - Steatonecrosi prodotta dagli enzimi lipolitici
 - Infiammazione acuta
 - Distruzione proteolitica del parenchima pancreatico
 - Distruzione dei vasi sanguigni con conseguente emorragia interstiziale
- Quadri
 - Pancreatite acuta interstiziale: è la forma più lieve, in cui le alterazioni istologiche si limitano ad una lieve infiammazione, ad un edema interstiziale e ad aree focali di steato necrosi a carico del parenchima ghiandolare e del tessuto adiposo peripancreatico.
 - Pancreatite acuta necrotizzante: mostra una necrosi del tessuto pancreatico, che interessa la componente acinare e duttale, ma anche le isole del Langerhans. Il danno vascolare può provocare anche un'emorragia del parenchima pancreatico. Macroscopicamente, il pancreas presenta zone emorragiche rosso-nerastre frammiste ad aree di steatonecrosi giallo-biancastre e calcifiche. Focolai di steatonecrosi possono esser riscontrati anche nei depositi adiposi extrapancreatici, come l'omento ed il mesentere intestinale, ed anche al di fuori della cavità addominale, come nel tessuto adiposo sottocutaneo
 - Pancreatite acuta emorragica: è la manifestazione più estesa, in cui un'estesa necrosi parenchimale si accompagna ad un'emorragia intraparenchimale diffusa

Par. III: Pancreatite cronica

Caratteristiche generali

È una patologia caratterizzata da flogosi del pancreas con distruzione del parenchima esocrino, fibroso e, negli stadi finali, distruzione della componente endocrina della ghiandola.

La principale differenza tra forma acuta e forma cronica sta nell'irreversibilità di questo secondo caso.

Cause di pancreatite cronica sono:

- Etilismo cronico: è, di gran lunga, la causa più comune
- Ostruzione cronica del dotto pancreatico: da pseudocisti, calcoli, traumi, neoplasie
- Pancreatite tropicale
- Pancreatite ereditaria
- Fibrosi cistica

La patogenesi non è ben definita, ma sembrerebbero concorrere:

- Ostruzione duttale
- Effetti tossici di tossine (tra cui l'alcool)
- Stress ossidativo

Aspetti istopatologici

- **Pancreatite cronica comune:** è un processo infiammatorio con distruzione del parenchima pancreatico, fibrosi sostitutiva, riduzione del numero e delle dimensioni degli acini con relativo risparmio delle isole di Langherans e dilatazione di grado variabile dei dotti pancreatici. Queste alterazioni sono accompagnate da infiltrato infiammatorio cronico, che circonda lobuli e dotti. I dotti intralobulari ed interlobulari appaiono frequentemente dilatati, con tappi proteici al loro interno.
L'epitelio duttale può essere atrofico od iperplastico o presentare una metaplasia squamosa. La perdita delle strutture acinari è una caratteristica costante. Le isole di Langherans risparmiate restano intrappolate nel tessuto sclerotico, ma alla fine anch'esse scompaiono.
Macroscopicamente, infine, il pancreas appare di consistenza dura, talvolta con dotti estremamente dilatati ed evidenti concrezioni calcifiche.
- **Pancreatite sclerosante linfoplasmatica (pancreatite autoimmune):** è una forma a parte, caratterizzata da infiltrato cellulare infiammatorio misto, venulite ed un maggior numero di plasmacellule produttrici di IgG4. È bene diagnosticarla bene, per distinguerla da un carcinoma e perché risponde bene alla terapia steroidea.

Par. V: Neoplasie del pancreas esocrino

Neoplasie cistiche

Solo il 5-15% di tutte le cisti pancreatiche è di natura neoplastica e le neoplasie cistiche costituiscono meno del 5% di tutti i tumori pancreatici. Si distinguono:

- **Cistoadenoma sieroso:** è una neoplasia benigna cistica, costituita da cellule cuboidali ricche di glicogeno (cellule chiare), che circondano piccole cisti contenenti un liquido chiaro, acquoso. È più frequente nelle donne (intorno ai 70 anni) e facilmente resecabile
- **Tumore cistico mucinoso:** origina abitualmente nel corpo o nella coda del pancreas e si presenta come una massa non dolente, a lento accrescimento.
Le cisti sono più voluminose di quelle del cistoadenoma sieroso, piene di materiale mucinoso e rivestite di un epitelio colonnare mucinoso; si associano, inoltre, a stroma denso simile a quello ovarico.
Un terzo delle neoplasie cistiche mucinose rimosse tramite chirurgia rivela un adenocarcinoma invasivo associato: l'unico modo per distinguere la forma benigna dalla sua controparte maligna (adenocarcinoma invasivo su tumore cistico mucinoso) è la ricerca dell'invasività
- **Neoplasie mucinose papillari intraduttali:** sono tumori intraduttali mucosecarnenti, più frequenti negli uomini ed alla testa del pancreas. Le forme benigne si distinguono da quelle maligne per l'assenza dell'invasività. Queste neoplasie si distinguono dai tumori cistici mucinosi per:
 - Assenza del denso stroma "ovarico"
 - Interessamento di dotti pancreatici più grandi
- **Tumore solido-pseudopapillare:** raro, si osserva soprattutto in giovani donne. Si presenta come alternanza di aree solide e cistiche: le aree cistiche sono piene di detriti emorragici. Le cellule neoplastiche crescono in lamine solide od in strutture papillari

Carcinoma del pancreas

È un adenocarcinoma duttale infiltrante: è il tumore maligno con il più elevato tasso di mortalità.

- Lesioni preneoplastiche: come nel CCR, anche nel carcinoma del pancreas esiste una progressione che dall'epitelio non neoplastico, passando per lesioni non invasive a carico di piccoli dotti e duttuli (lesioni intraepiteliali pancreatiche, PanIN), arriva al carcinoma invasivo:
 - PanIN-1A: accorciamento dei telomeri, mutazioni di k-ras
 - PanIN-1B
 - PanIN-2: inattivazione di p16
 - PanIN-3: inattivazione di p53, BRCA2, SMAD4
 - Carcinoma invasivo
- Epidemiologia
 - Età d'incidenza: 60-80 anni
 - Fattori di rischio: fumo, alimentazione ricca di grassi, pancreatite cronica, DM, familiarità
- Aspetti istopatologici: circa il 60% dei carcinomi del pancreas origina a livello della testa della ghiandola, il 15% a livello del corpo ed il 5% a livello della coda; nel 20% dei casi, invece, il tumore interessa l'intero organo in maniera diffusa.

I carcinomi del pancreas sono in genere masse scarsamente definite, di consistenza dura, di aspetto stellato e bianco-grigiastro. I carcinomi sono, nella maggior parte dei casi, adenocarcinomi:

- Caratteristiche:
 - Elevata invasività
 - Innescano di una intensa reazione non neoplastica dell'ospite, costituita da fibroblasti, linfociti ed ECM (risposta desmoplastica)
- Interessamento
 - Testa: in questi casi, viene ostruita la parte distale del coledoco. Di conseguenza, si osserva una marcata dilatazione dell'albero biliare e la maggior parte dei pazienti sviluppa un ittero
 - Corpo e coda: i carcinomi di queste sedi non interessano il sistema biliare, rimanendo silenti per lungo tempo. Di conseguenza, al momento della loro scoperta, possono essere alquanto estesi e, nella maggior parte dei casi, ampiamente disseminati
- Invasione
 - Perineurale: invadono, per questa via, il peritoneo
 - Per contiguità: possono infiltrare, in tal modo, milza, ghiandole surrenali, colonna vertebrale, colon trasverso e stomaco
 - Ematica: fegato, ossa, polmoni
 - Linfatica
- MA: non vi è differenza fra carcinomi della testa e carcinomi del corpo e della coda. L'aspetto è solitamente quello di un adenocarcinoma moderatamente o scarsamente differenziato, che forma strutture tubulari abortive o nidi di cellule con un pattern di crescita aggressivo e marcatamente infiltrante. L'invasione neoplastica si accompagna ad una densa fibrosi stromale ed alla tendenza all'invasione.
- MI: le ghiandole maligne sono scarsamente sviluppate e, di solito, rivestite da cellule epiteliali pleiomorfe, cuboidali o colonnari
- Varianti meno comuni di carcinoma pancreatico

- Adenosquamosa
- Mucinosi
- Epatoide
- Midollare
- A cellule ad anello con castone
- Indifferenziata con cellule giganti simili agli osteoclasti

Altri tumori del pancreas esocrino

- Carcinoma a cellule acinari: ha spiccata differenziazione acinare, con formazione di granuli di zimogeno e produzione di enzimi esocrini
- Pancreatoblastoma: è una neoplasia rara, possibile in bambini di 1-15 anni. Ha un aspetto istologico caratteristico, con isole squamose miste a cellule indifferenziate. È una neoplasia altamente maligna

Par. VI: Neoplasie endocrine del pancreas

Caratteristiche generali

Sono neoplasie rare, più comuni negli adulti ed a possibile insorgenza in qualsiasi punto del pancreas: tali tumori assomigliano alla loro controparte, che può trovarsi ovunque nel canale alimentare, i tumori carcinoidi.

Queste neoplasie possono essere solitarie o multiple, benigne o maligne. Criteri di malignità sono: metastasi, invasione vascolare ed infiltrazione locale.

Le neoplasie endocrine del pancreas tendono a produrre ormoni pancreatici, ma alcuni di esse non sono funzionanti.

Insulinoma

È un tumore delle cellule β , il più comune tra i tumori endocrini del pancreas. Può essere responsabile di una produzione di insulina sufficiente a provocare un'ipoglicemia clinicamente importante.

È un tumore generalmente benigno (maligno nel 10% dei casi), che raramente può svilupparsi in un tessuto pancreatico ectopico.

I tumori solitari sono solitamente noduli piccoli, incapsulati, istologicamente molto simili ad isole giganti, con la conservazione di più cordoni regolari di cellule uniformi. Persino le lesioni maligne non presentano evidenza di anaplasia e possono essere capsulate.

Una caratteristica distintiva di molti insulinomi è la deposizione di amiloide nel tessuto extracellulare.

Altri tumori endocrini del pancreas

- Sindrome di Zollinger-Ellison (vedi dietro)
- Glucagonomi: è un tumore delle cellule α , caratterizzato da DM lieve, rash cutaneo caratteristico (eritema migrante necrolitico) ed anemia
- Somatostatiniomi: è un tumore delle cellule δ , associata a DM, coledociti, scialorrea ed ipocloridia
- VIPoma: l'ipersecrezione di VIP determina diarrea acquosa, ipokaliemia ed acloridida
- Carcinoidi che producono serotonina
- Tumori che producono il polipeptide pancreatico

Sez. VII: Sistema urogenitale

Cap. 1: Prostata

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

La prostata è una ghiandola esocrina, di 20 g, che circonda il collo della vescica e l'uretra: di forma piramidale, ha una base rivolta verso l'alto di 4 cm ed un apice rivolto verso il basso arrotondato; ha, inoltre, una lunghezza di circa 3 cm.

È rivestita da una capsula fibromuscolare e, secondo il modello di McNeal, si distinguono:

- Zona di transizione: circonda l'uretra. In questa zona si ha la transizione dall'urotelio al tessuto ghiandolare, qui espresso per il 5% del totale
- Zona centrale: contiene il 25% del tessuto ghiandolare e qui sboccano i dotti eiaculatori
- Zona periferica: esprime il 70% del tessuto ghiandolare

Queste 3 zone possono essere interessate con maggior frequenza da specifici processi patologici: ad esempio, l'ipertrofia è tipica della zona transizionale, mentre i carcinomi sono più frequenti nella zona periferica.

Riguardo, invece, al parenchima prostatico, esso presenta uno stroma fibromuscolare, costituito da tessuto connettivo fibroso misto a fibrocellule muscolari lisce: in questo stroma si trovano le ghiandole prostatiche, con aspetto tubulo-alveolare.

Talvolta, in alcune ghiandole possono riscontrarsi delle secrezioni accumulate, sferiche, ricche di glicogeno e polisaccaridi, che possono calcificare ed aumentare con l'età, i cosiddetti corpora amylacea.

Le strutture ghiandolari, inoltre, sono rivestite da un epitelio cubico/colonnare semplice mucoide, che poggia su di uno strato di cellule basali cubiche o piatte, che sono cellule mioepiteliali, positive per la p63 e per la CK ad elevato PM. Queste cellule sono molto importanti, in quanto la loro presenza sta ad indicare che la lesione è benigna: viceversa, un'alterazione della loro disposizione indica la malignità di una lesione.

Infine, si riconoscono 2 tipi di cellule staminali:

- I tipo: hanno un maggior potenziale maturativo/differenziativo (ossia possono evolvere in più tipi cellulari) e sono ormono-indipendenti. Si trovano negli acini
- II tipo: sono androgeno-dipendenti ed esprimono, infatti, recettori per questi ormoni. Quest'espressione recettoriale è molto importante per la terapia. Si trovano nei dotti.

Si trovano, poi, cellule neuroendocrine, a fianco od interposte alle cellule staminali.

Prostatiti

- Acute: spesso sono complicanza di cisto-uretrite acuta
- Croniche: tipiche sono quelle legate a microrganismi (batteri, virus, miceti) ed ad autoimmunità, ma stanno emergendo forme particolari legate allo stress (od a disturbi pelvici neuromuscolari: prostatodinia). Queste forme presentano disturbi della minzione e dell'erezione, ma non è chiaro se sono forme vere e proprie di prostatiti. Le prostatiti sono molto diffuse e difficilmente curabili: la ghiandola, infatti, presenta uno scheletro fibrosomuscolare difficilmente penetrabile dagli antibiotici (si utilizzano in questi casi trattamenti molto cruenti che prevedono l'iniezione diretta nella prostata).

Inoltre, si è accertato, in molti casi di prostatite, un ruolo dell'intestino: infatti, in caso di stipsi cronica (legata ad abitudini alimentari sbagliate, a stress etc.), ad esempio, si determina un ipertono degli sfinteri anali che può determinare un'inversione del flusso ghiandolare, con stasi intraghiandolare e favoreggiamento dell'infiammazione.

Altro aspetto importante riguardo le prostatiti, è la presenza, in condizioni normali, di batteri all'interno della prostata: pertanto, occorre una certa attenzione nell'analisi dell'esame dell'urine, in quanto urine non asettiche possono semplicemente indicare la presenza di quei microrganismi che normalmente risiedono nella prostata. Indice di prostatite è, invece, la presenza di anelli infiammatori nella vescica.

- **Malacoplachia:** è una particolare lesione, che può colpire vescica o prostata. Legata alla presenza massiva di E.Coli, determina una serie di alterazioni che possono simulare un tumore. La sintomatologia è caratterizzata da disturbi della minzione ed eiaculazione dolorosa, fino all'impotenza. Quel che è importante è che questa patologia determina un aumento del PSA, scatenando il sospetto di carcinoma prostatico. Inoltre, anche la RM mostra un aspetto dubbio e simil-tumorale, caratterizzato da una struttura disomogenea con presenza di aree di edema, di infiammazione e di atrofia ghiandolare. Infine, l'atrofia può evolvere in fibrosi: tale fibrosi determina, di conseguenza, disturbi urinari e dell'erezione.
- **Prostatite granulomatose**
 - Specifiche: come quella tubercolare
 - Aspecifica: costituisce una reazione a tossine batteriche, detriti cellulari e secrezioni, risultando secondaria anche a tumori prostatici ed altri traumi
 - Eosinofila: è su base allergica

Altre alterazioni

- **Atrofia:** è un reperto frequente dopo i 50 anni, solitamente come insieme di aree di atrofia e di iperplasia. Può essere:
 - Semplice: è soprattutto periferica e può essere:
 - Cistica: si hanno dotti ed acini con lume aumentato, ricoperti da epitelio appiattito
 - Non cistica: sono presenti piccoli acini attorno ad un dotto dilatato
 - Sclerotica: tipicamente presente nelle aree di transizione, è costituita da acini distorti da aumento del connettivo fibroso e da lobuli alterati
- **Metaplasie:** sono numerose e frequenti:
 - Squamosa: è costituita da epitelio cheratinizzante e può essere secondaria a prostatiti acutem infarto, terapie ormonali e posizionamento di catetere fisso
 - Uroteliale: è costituita da cellule cupoliformi, p63⁺ e PSA⁻
 - Mucinosi: è positiva al PAS

Ipertrofia prostatica benigna

È una patologia prostatica molto diffusa, legata all'invecchiamento (il 75% dei soggetti con più di 70 anni ne è affetto) ed all'androgeno-dipendenza.

Il termine tecnico sarebbe iperplasia fibroepiteliale, in quanto coinvolge i tessuti fibroso, muscolare e ghiandolare. Quindi, anche se taluni la chiamano adenoma, non è solo un adenoma, in quanto, come visto, coinvolge anche tessuto fibroso e muscolare.

Inoltre, è chiamata ipertrofia, non per indicare un'ipertrofia cellulare, ma per indicare un aumento volumetrico della ghiandola.

Nel 95% dei casi interessa la zona transizionale o quella mediana: proprio questa localizzazione è la causa del disturbo, in quanto riguarda le regioni periuretrali, con conseguenti disturbi dell'urinazione (pollachiuria, nicturia, esitazione minzionale, flusso ridotto, senso di svuotamento incompleto).

- Patogenesi: è legata all'androgeno-dipendenza. Infatti, gli androgeni possono non solo aumentare la proliferazione cellulare, ma anche inibire la morte cellulare. Principale androgeno prodotto dalla prostata, e principale responsabile della crescita ghiandolare, è il DHT (diidrotestosterone), che si forma dal testosterone per azione del 5 α -reduttasi di tipo 2. Questo enzima è presente solo nelle cellule stromali e non in quelle epiteliali: in sostanza, le cellule stromali sono responsabili della crescita ormono-dipendente della prostata, che dipende dal legame del DHT ad i suoi recettori, con conseguente stimolazione della sintesi di fattori di crescita (FGF, EGF)
- Aspetti istologici
 - Macroscopici: il peso aumenta e raggiunge i 60-100 g. Interessa, come visto, soprattutto la zona transizionale o quella mediana. Si presenta con cisti/noduli di varie dimensioni
 - Microscopici: si hanno iperplasia ed ipertrofia della componente stromale e di quella ghiandolare, con aspetto nodulare. Le ghiandole risultano comunque rivestite dal tipico doppio strato di cellule cilindriche secretorie e cellule basali mioepiteliali. Altre caratteristiche sono la formazione di cisti e di corpora amylacea e di infiltrati infiammatori
- Terapia:
 - TURP: resezione prostatica transuretrale: è il gold standard per ridurre i sintomi, aumentare il flusso urinario e diminuire il residuo post-minzionale
 - Medica
 - Sintomatica: si utilizzano α_1 -antagonisti (prazosina, doxazosina), che riducono il tono della muscolatura prostatica (soprattutto a livello del collo vescicale)
 - Endocrina: prevede l'utilizzo di sostanze che riducono la sintesi di DHT
- Il problema dell'infarto prostatico: viene, solitamente, a seguito della compressione dei vasi prostatici causata dalla fibrosi. L'infarto determina una necrosi prostatica. L'aspetto è quello di un infarto ischemico con margini emorragici e possibili aree di metaplasia squamosa

Altre lesioni benigne

- Iperplasia a cellule basali tipica: deriva dalle cellule basali mioepiteliali. Il loro aumento determina lo schiacciamento e l'appiattimento delle cellule epiteliali verso l'alto (questo aspetto fa pensare al cancro). Questa lesione, comunque, è diagnosticabile grazie al fatto che queste cellule basali sono positive alla p63 ed alla CK ad elevato PM e negative ad altri markers prostatici aspecifici, quali PSA e fosfatasi acida prostatica, positivi nelle cellule epiteliali secretorie.
- Iperplasia a cellule basali atipica: le cellule basali hanno:
 - Nucleoli prominenti
 - Mitosi atipiche
 - Frequente polimorfismo
- Iperplasia a cellule chiare: il riscontro di CK, cioè di cellule basali, esclude la presenza di cancro
- Adenosi sclerosante: è un'iperplasia del connettivo con iperplasia anche del tessuto ghiandolare. La componente connettivale schiaccia le cellule delle ghiandole, che subiscono delle coartazioni e

mostrano delle atipie. In questo caso, le cellule sono comunque circondate dalle cellule basali e questo consente di escludere un carcinoma

- Iperplasia adenomatosa atipica: nel 30% dei casi è presente nelle aree adiacenti ad un carcinoma. È alquanto insidiosa, in quanto in un certo numero di casi l'architettura mioepiteliale non è continua. Inoltre, presenta, come in molti casi di carcinoma, un aumento della racemasi
- Adenoma nefrogenico: è un'iperplasia di residui nefrogeni, con aspetto a cellule cubiche a chiodo di carpentiere (aspetto hobnail)
- Lesione stromale atipica: a seguito di TURP lo stroma può reagire formando cellule fusate ed atipiche. In realtà, un'atipia notevole, piuttosto che ad una lesione maligna, deve far pensare ad una lesione benigna
- Nodulo post-operatorio a cellule fusate
- Fibroadenomi
 - Fibroadenoma giovanile
 - Tumore filloide
 - Cistosarcoma filloide
- PIN (prostatic intraepithelial neoplasia)
 - Basso grado: vi sono cellule epiteliali con discromasi nucleare, ma con forma e citoplasma regolari. Lo strato di cellule basali è conservato
 - Alto grado: il nucleo è irregolare, con discromia ancor più evidente, nucleolo di dimensioni maggiori, rapporto nucleo/citoplasma aumentato, membrana nucleare ispessita. In questi casi, anche lo strato di cellule basali può essere incompleto. È questa una precancerosi ad elevato potenziale. Inoltre, può estendersi anche ai dotti prostatici, con aspetto pagetoide o diffuso (migrazione di singole cellule all'interno dei dotti prostatici). Sede più frequente è quella periferica (70%). È frequentemente multicentrico e talvolta associato ad aree di carcinoma: in questi casi, il carcinoma insorge in soggetti più giovani (65-70 anni).
- ASAP: atypical small acinar proliferation: è un quadro morfologico sospetto, ma non conclusivo per malignità, caratterizzato anche da un lieve aumento del PSA. Si ha un piccolo focolaio di atipie minore di 0,4 mm, con un quadro morfologico di malignità non completo. L'immunoistochimica può essere discordante, ossia positiva per CK e p63 e negativa per la racemasi.

Par. II: Carcinoma prostatico

Caratteristiche generali

È la neoplasia più frequente nel sesso maschile: tuttavia, ha una mortalità più bassa (ma è comunque il secondo tumore per mortalità nei maschi) ed interessa l'età avanzata (picco intorno ai 70 anni). Le casistiche biotiche indicano, inoltre, che il carcinoma prostatico incide in più del 50% dei maschi oltre i 60 anni.

Fattori di rischio sono la familiarità, i fattori ormonali e l'età avanzata.

L'unica lesione neoplastica accertata è la PIN; l'iperplasia prostatica benigna, infatti, non sembra aumentare il rischio. Anche l'ASAP, che non è una lesione definita, indica un rischio.

La maggior parte dei carcinomi prostatici origina nella zona periferica, ma può insorgere anche in quella transizionale.

Le metastasi sono inizialmente più frequenti per via linfatica (linfonodi pelvici e retroperitoneali); in seguito si hanno anche per via ematica. Queste interessano soprattutto le ossa, ed in particolare lo scheletro assiale: si tratta di metastasi osteoblastiche (osteoaddensanti), fortemente indicative di carcinoma prostatico. Possono aversi anche metastasi per contiguità a vescichette seminali, uretra, vescica e, più raramente, retto.

Aspetti istopatologici

- Macroscopici: in circa il 70% dei casi il tumore interessa la zona periferica, classicamente a livello posteriore, consentendo di apprezzare una nodularità all'esplorazione rettale: il tessuto neoplastico, infatti, appare duro e nodoso. A livello locale, inoltre, la neoplasia può coinvolgere le vescichette seminali, il collo vescicale e l'uretra (causando ostruzione uretrale). L'aspetto macroscopico, in ogni caso, è quello di un'area mal definita, bianco-grigiastra, spesso con aree di necrosi
- Microscopici: la maggior parte delle lesioni è costituita da adenocarcinomi. Le ghiandole di solito sono più piccole del normale e rivestite da un singolo strato di cellule cubiche/colonnari basse: si ha, quindi, la perdita del tipico strato di cellule basali (confermabile tramite ricerca immunohistochimica di CK ad elevato PM e p63). Le ghiandole, inoltre, appaiono affollate e le cellule epiteliali mostrano atipie citologiche con un citoplasma variabile, nuclei grandi ed irregolari, che possono contenere più nucleoli
 - Istotipi
 - Adenocarcinoma
 - NOS: acinare e dei dotti periferici
 - Mucinoso
 - A cellule con anello a castone
 - Carcinoma squamoso
 - Carcinoma adenoquamoso
 - Carcinoma a cellule basali
 - Carcinoma a cellule basalioidi
 - Carcinoma sarcomatoide
 - Carcinoma linfoepitelial-like
 - Pattern architetturale
 - A ghiandole di media taglia
 - A ghiandole di piccola taglia
 - Infiltrante a cellule diffuse
 - Cribriforme
- Aspetti morfologici frequenti
 - Invasione perineurale
 - Fibroplasia mucinosa dello stroma
 - Strutture cristalloidi intraluminali
 - Sostanze mucose basofili intraluminali
 - Perdita delle cellule basali
 - Multicentricità nell'80% dei casi
- Aspetti immunohistochimici
 - PAP e PSA: sono organo-specifici, ma patologia-aspecifici. Sono utili per lo studio delle metastasi. Il PSA è l'antigene prostatico specifico, prodotto dalle ghiandole prostatiche e

secreto nel liquido seminale: può aumentare anche in condizioni non neoplastiche (IPB, infarto prostatico, prostatiti, manovre strumentali ed invasive). Per tale aspecificità sono stati proposti altri indici come: rapporto PSA/volume ghiandolare (densità PSA), velocità di aumento del PSA, rapporto PSA libero/PSA legato

- Racemasi
- CK ad elevato PM e p63: marcano le cellule basali
- Recettori per testosterone e progesterone positivi
- Erb-b2: overespresso nei casi ormono-negativi

Grading: Gleason score

Nel carcinoma prostatico si ha un grading doppio, per la spiccata eterogeneità della neoplasia con espressione di diversi pattern di crescita.

Questo metodo consente di assegnare un punteggio da un minimo di 1 ad un massimo di 5 ad ogni pattern: si assegna il primo punteggio (primario) al pattern dominante e quello secondario al secondo pattern più rappresentato. In tal modo, si ottiene un punteggio che può andare da 2 a 10: è questo il Gleason score.

Riguardo il grading, si hanno:

- I: è caratterizzato da ghiandole monomorfe, con scarse atipie, che riproducono la normale struttura, ma con un maggior affollamento di queste strutture per perdita della classica architettura lobulare e diminuzione dello stroma interposto, in assenza di invasività
- II: man mano che il punteggio sale, le ghiandole tendono a divenire pleomorfe, con aumento dello stroma interposto, una irregolare distribuzione ed un anomalo calibro delle ghiandole. Si osservano foci di invasività
- III: si hanno aspetti cribrosi, cioè gettoni neoplastici con un lume all'interno
- IV: l'aspetto cribriforme e l'invasività aumentano
- V: si ha una crescita prevalentemente solida, con perdita del lume e della differenziazione ghiandolare e presenza di cordoni, lamine e nidi di cellule neoplastiche, che infiltrano lo stroma

A queste atipie architettoniche si associano anche atipie citologiche, in aumento secondo il grading. Sommando i punteggi si riscontrano valori molto importanti da un punto di vista prognostico:

- LG: 2-6
 - 2-4: sopravvivenza a 15 anni del 90%
 - 5-6: dell'80%
- HG: 7-10
 - 7: del 60%
 - 8-10: meno del 40%

Metodi di biopsia

Per avere una diagnosi di certezza è necessario eseguire la biopsia prostatica sotto guida ecografica transrettale: questa metodica è gravata, tuttavia, da complessità di valutazione del campione e dalla possibilità di falsi negativi. I limiti di questa tecnica possono essere correlati all'esperienza dell'operatore (un operatore inesperto può superare i limiti della prostata e giungere nel retto o nell'intestino) od a strutture anatomiche in contatto con la prostata (vescichette seminali: sono molto reattive e possono indurre in errore; ghiandole del Cooper in rapporto con l'uretra: possono simulare un carcinoma; dotti eiaculatori).

Il protocollo più utilizzato prevede 12 prelievi biotici, prevalentemente nelle regioni periferiche (le più colpite), ma anche a livello delle zone transizionali e centrali in modo da ridurre i falsi negativi. Una procedura che consente di diminuire i falsi negativi, inoltre, è la rebiopsia, ossia l'esecuzione di un nuovo campionamento biotico dopo 3-6 mesi.

Stadiazione

- T
 - 1: tumore non visibile all'esame clinico né all'imaging, diagnosticato in istologia in maniera casuale (ad esempio per esame di campione asportato in seguito a TURP):
 - T1a: tumore in meno del 5% del parenchima
 - T1b: tumore in più del 5% del parenchima.
 - T1c: come 1b + PSA elevato
 - 2: limitato alla ghiandola
 - < 50% di un lobo
 - > 50% di un lobo
 - Entrambi i lobi
 - 3
 - A: oltrepassa la capsula
 - B: raggiunge le vescichette seminali
 - 4: invade organi adiacenti, quali vescica, retto, elevatore dell'ano
- N
 - 1: un linfonodo di diametro <5 cm
 - 2: un linfonodo con diametro >5 cm o più linfonodi
- M
 - 0: no
 - 1: sì

Cap. 2: Il rene

Par. I: Istopatologia generale

Sviluppo embriologico

Nella seconda settimana di sviluppo embrionale il mesoderma intermedio perde il suo contatto con il somite e forma gruppi di cellule metameriche, noti come nefrotomi. Il primo è il pronefro, struttura rudimentale che si trova in sede cervicale: in seguito, esso è sostituito da un sistema più differenziato, il mesonefro, che si estende dal segmento cervicale inferiore a quelli lombari superiori.

Tale sistema viene a sua volta rimpiazzato dal rene definitivo o metanefro, che si forma nella regione lombare inferiore ed in quella sacrale.

I nefroni si sviluppano dal metanefro embrionale come tubuli a fondo cieco formati da uno strato di epitelio cubico: le estremità dei tubuli si dilatano e vengono invaginate da una piccola massa di tessuto mesodermico, che si differenzia a formare il glomerulo.

Lo strato di epitelio invaginato si appiattisce e si differenzia nei podociti, che si applicano strettamente alla superficie della massa dei capillari glomerulari. Il connettivo circostante scompare e così la membrana basale delle cellule endoteliali dei glomeruli e quella dei podociti si fondono, dando origine alla membrana basale del glomerulo. Tuttavia, una piccola quantità di tessuto connettivo rimane come supporto delle anse capillari e si differenzia nel mesangio.

Anatomia

I reni sono due organi pari e simmetrici che hanno il compito di regolare l'equilibrio idrosalino e di liberare l'organismo dalle scorie del metabolismo, soprattutto di quello azotato. Essi sono situati contro la parete posteriore dell'addome, sui due lati della colonna vertebrale: ciascun rene ha la forma di un fagiolo e presenta due poli, uno superiore e l'altro inferiore.

Al centro del margine mediale è scavata una profonda depressione, detta seno renale, al fondo della quale è situato l'ilo renale, in cui si impegnano arteria e vena renale, nervi renali, calici maggiori e minori ed il bacinetto renale, formando cos' il peduncolo renale.

Il parenchima renale, circondato da una capsula fibrosa, è suddivisibile in una zona midollare interna, più scura, ed una corticale esterna, rosea. La zona midollare contiene da 8 a 18 strutture piramidali, le piramidi renali del Malpighi: ciascuna di queste piramidi presenta un apice rivolto verso l'ilo ed una base rivolta verso la sostanza corticale.

La sostanza corticale, invece, si compone di due strati: la cortex cortis, situata all'estremità della corteccia, priva di glomeruli ed occupata da tubuli contorti prossimali, ed il labirinto, che comprende le piramidi di Ferrin ed il tessuto tra esse situato.

La sostanza tubulare del rene è popolata da 1-3 milioni di unità filtranti, dette nefroni, che filtrano il sangue e producono l'urina.

Il corpuscolo renale è costituito dalla capsula glomerulare del Bowman e dal glomerulo arterioso

Ciascun nefrone è costituito da un glomerulo renale di Malpighi, cui fa seguito un lungo canale che alla base delle piramidi del Malpighi si innesta con il suo terminale in un tubulo collettore dell'urina.

Il glomerulo renale è una struttura sferica con diametro di 200 μm (micron) e rappresenta l'unità filtrante del nefrone: è costituito da un groviglio di capillari circondato da una capsula sferica, la capsula di Bowman, costituita da due foglietti epiteliali, uno parietali ed uno vascolare.

Il foglietto parietale è costituito da cellule appiattite, poggianti su di una membrana basale, che si continua a livello dell'ilo vascolare nella membrana basale del tubulo prossimale.

Il foglietto vascolare (detto anche viscerale), invece, è formato da cellule polipoidi, i podociti, che si stringono attorno ai capillari glomerulari.

Fra i due foglietti si osserva un'ampia fessura, nella quale si raccoglie il liquido filtrato dai capillari del glomerulo, la preurina.

Il glomerulo, pertanto, è sospeso dal polo vascolare nello spazio di Bowman ed i capillari anastomizzati sono sostenuti da connettivo specializzato, il mesangio, contenente una matrice extracellulare di composizione simile alle membrane basali e cellule mesangiali.

I capillari glomerulari derivano dallo sfioccamento dell'arteriola afferente del glomerulo: questi capillari, dopo aver formato caratteristiche anse, costituiscono una seconda arteriola, che fuoriesce dal glomerulo e prende il nome di arteriola efferente. Le due arteriole entrano, l'una, ed escono, l'altra, dal glomerulo attraverso un punto preciso, il polo vascolare del glomerulo. In questo punto, inoltre, le due arteriole sono circondate da un colletto circolare di epitelio formato dalla capsula di Bowman glomerulare.

Ultrastruttura del glomerulo

Buona parte della patologia renale consegue all'alterazione strutturale e funzionale del glomerulo. Durante la filtrazione del plasma dai capillari glomerulari allo spazio di Bowman, il filtrato passa attraverso 3 strati:

- Endotelio capillare: le cellule dei capillari glomerulari contengono numerosi pori o fenestrazioni, grandi in maniera tale da consentire il passaggio di tutti gli elementi acellulari del sangue
- Membrana glomerulare: questa membrana basale è molto più spessa delle altre membrane e sembra elaborata sia dalle cellule endoteliali che dai podociti. È costituita da un feltro di collagene di tipo IV, glicoproteine strutturali (fibronectina e laminina) e proteoglicani ricchi di eparansolfato. Gli interstizi di questa struttura sono occupati da acqua. Questa membrana è, inoltre, sede di due antigeni importanti in alcuni tipi di malattie renali:
 - Componente P dell'amiloide (una glicoproteina pentamerica)
 - Antigene di Goodpasture
- Strato dei podociti: queste cellule, che avvolgono i capillari glomerulari, hanno lunghe estensioni citoplasmatiche, chiamate processi primari. Questi danno origine a processi secondari (o pedicelli), che s'interdigitano strettamente con i processi primari e si appoggiano direttamente sulla membrana basale glomerulare attraverso fini filamenti

Apparato iuxtaglomerulare

L'apparato IG è una specializzazione dell'arteriola afferente e del tubulo contorto distale del corrispondente nefrone, coinvolta nella regolazione della pressione arteriosa attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il sistema IG è costituito da:

- Macula densa del tubulo contorto distale: è un'area di cellule specializzate, strettamente stipate, che riveste il tubulo distale nel punto in cui si appoggia al polo vascolare. Sono più alte delle cellule tubulari normali. La membrana basale tra la macula e le cellule iuxtaglomerulari, inoltre, è estremamente sottile
- Cellule iuxtaglomerulari dell'arteriola afferente (o cellule J): secernono renina. Derivano dalla muscolatura liscia della parete dell'arteriola afferente e formano un cappuccio di parecchi strati attorno all'arteriola afferente prima che entri nel glomerulo
- Cellule del mesangio extraglomerulare (cellule di Goormaghtigh o cellule G): formano una massa conica, il cui apice si continua con il mesangio glomerulare. Lateralmente questa massa è circondata dalle arteriole afferente ed efferente e la sua base si appoggia alla macula densa. Queste cellule sembrano partecipare al meccanismo di feedback tubulo-glomerulare, attraverso il quale

cambiamenti nella concentrazione di Na^+ a livello della macula densa evocherebbero segnali di regolazione del flusso ematico glomerulare

Tubuli

La capsula glomerulare si continua con un tubulo costituito da diversi segmenti:

- Tubulo contorto prossimale: è la parte più lunga del nefrone e domina il parenchima della corticale del rene. Ha inizio in corrispondenza del polo urinifero del corpuscolo renale, con un restringimento, il colletto del tubulo, ed un decorso tortuoso, che determina la formazione di numerose anse piuttosto ravvicinate. L'epitelio della parete del tubulo è cubico, con nucleo in posizione centrale, e presenta in sede apicale un orletto striato rifrangente. Il polo profondo di tali elementi poggia su di una sottile membrana basale. La funzione è quella di riassorbire Na^+ , acqua, glucosio ed aminoacidi dal filtrato glomerulare
- Ansa di Henle: è formata dalla porzione rettilinea del tubulo prossimale, che si continua e si incurva per proseguire poi nella parete sottile del braccio ascendente. L'epitelio cubico diviene appiattito, l'orletto striato cessa improvvisamente e si sostituisce con microvilli rari e poco sviluppati. L'ansa si affonda nella sostanza midollare e la sua funzione è quella di produrre urina ipertonica
- Tubulo contorto distale: si porta in stretto rapporto con il polo vascolare del corrispondente corpuscolo renale, dove la sua struttura si modifica a livello della macula densa, assumendo un decorso convoluto e formando brevi anse poste fra quelle del TCP. Termina nel tratta riunente, tributario di un canale collettore. L'epitelio è costituito da cellule con nucleo spostato verso l'apice, prive di orletto striale apicale: la zona basale presenta una striatura verticale tipica degli epitelii bacillari, con funzione di riassorbimento del Na^+ con sostituzione di altri cationi (K^+ , H^+) e conseguente acidificazione dell'urina e riassorbimento dell'acqua.

Par. II: Malattie glomerulari

Introduzione

Sono malattie dovute ad alterazione primitiva del glomerulo con alterazioni tubulointerstiziali secondarie.

Vengono classificate in:

- Glomerulonefriti primitive
 - GN acuta diffusa proliferativa
 - Post-streptococcica
 - Non post-streptococcica
 - GN rapidamente progressiva (con semilune)
 - GN membranosa
 - Nefrosi lipidica (o GN a lesioni minime)
 - GN con sclerosi focale/segmentale
 - GN membrano-proliferativa
 - Nefropatia ad IgA
 - GN locale proliferativa
 - GN cronica
- GN secondarie a malattie sistemiche
 - LES
 - Diabete

- Amiloidosi
- Sindrome di Goodpasture
- Poliarterite microscopica
- GN di Wegner
- Porpora di Schonlein-Henoch
- Endocarditi batteriche
- Malattie ereditarie
 - Sindrome di Alport
 - Malattia da membrane sottili
 - Malattia di Fabry

Le varie GN, inoltre, si associano a vari quadri clinici:

- **Sindrome nefritica acuta:** è caratterizzata da ematuria (sia micro- che macroscopica), gradi variabili di proteinuria e ridotta frazione di FG. Si manifesta con livelli maggiori di nitrosurea nel sangue e di creatinina sierica, oliguria, ritenzione idrosalina, edema ed ipertensione. Le malattie glomerulari associate alla sindrome nefritica sono causate da modificazioni infiammatorie dei glomeruli, come infiltrazione da parte dei leucociti, iperplasia delle cellule glomerulari e necrosi. Un danno ai capillari glomerulari determina il passaggio di proteine e sangue nelle urine (proteinuria ed ematuria). Il danno infiammatorio può inficiare il flusso e la FG, con conseguente insufficienza renale, ritenzione di liquidi, edemi ed ipertensione
- **Sindrome nefrosica:** è caratterizzata da proteinuria massiva (>3,5 g di proteine al giorno), ipoalbuminemia, edema, iperlipidemia e lipiduria. La principale anomalia patogenetica è un difetto di permeabilità nei capillari glomerulari, che fa sì che le proteine siano perse dal plasma nell'urina (proteinuria)
- IRC: aumento di azotemia e creatininemia, diminuzione del FG
- Nefrite acuta con IRA e proteinuria (nella GN rapidamente progressiva)
- Ematuria o proteinuria asintomatiche

Patogenesi del danno glomerulare

Meccanismi disimmunitari sottendono alla maggior parte delle GN: una GN, infatti, può esser indotta, sperimentalmente, da una reazione antigene-anticorpo; inoltre, depositi glomerulari di Ig e complemento sono presenti nei pazienti con GN. Anche reazioni cellulo-mediate possono contribuire.

Quindi, meccanismi di danno glomerulare sono:

- **Danno anticorpo-mediato**
 - Deposizione di immunocomplessi in situ
 - Con antigeni tissutali fissi intrinseci
 - Antigene di Goodpasture
 - Antigene di Heymann (GN membranosa)
 - Antigeni mesangiali
 - Altri
 - Con antigeni circolanti impiantatisi nel glomerulo
 - Esogeni: farmaci, agenti infettivi
 - Endogeni. DNA, Ig, IC
 - Deposizione di ICC
 - Antigeni esogeni

- Antigeni endogeni
 - Anticorpi citotossici diretti contro componenti cellulari del glomerulo
- Danno cellulo-mediato
- Attivazione della via alternativa del complemento

Le diverse manifestazioni morfologiche del danno glomerulare delle GN primitive sono mediate da:

- Meccanismo di tipo non infiammatorio: è sostenuto da:
 - Fattori permeabilizzanti glomerulari la membrana basale: sono molecole che, con poche manifestazioni flogistiche dei glomeruli, inducono un aumento della permeabilità, compromettendo la parete capillare, e quindi i podociti, con conseguente proteinuria, più o meno grave, e sindrome nefrosica
 - Complesso di attacco del sistema del complemento (C5b-9) alla membrana basale: si ha un aumento della permeabilità glomerulare. Questo complesso, infatti, viene incorporato nella membrana citoplasmatica del podocita, che viene quindi danneggiata con grave proteinuria
- Meccanismo di tipo infiammatorio: la flogosi del glomerulo, costituita da infiltrazione di leucociti, necrosi, trombosi e proliferazione di cellule glomerulari, implica la fissazione o la presenza di IC, soprattutto se si depositano nel mesangio o lungo il versante interno dei capillari, al di sotto dell'endotelio (depositi endoteliali), in prossimità della corrente ematica. Ne conseguono:
 - Un richiamo di cellule infiammatorie (macrofagi e neutrofili)
 - Una proliferazione di cellule mesangiali e di podociti
 - Comparsa di lesioni litiche o necrotizzanti

Il danno può seguire le seguenti tappe:

- Gli IC presenti nel glomerulo attivano il complemento
- Il complemento, in particolare il fattore chemiotattico 5a, attrae neutrofili e macrofagi
- I neutrofili si localizzano a ridosso delle cellule endoteliali, mediante le molecole d'adesione
- I neutrofili fagocitano gli IC e vengono attivati
- I neutrofili, così attivati, liberano una serie di fattori lesivi dai tessuti, quali H_2O_2 e proteasi, con necrosi dei capillari e rottura della membrana basale

Alterazioni istologiche

I vari tipi di GN sono caratterizzati da una o più delle seguenti lesioni:

- Ipercellularità: si ha un aumento del numero delle cellule nel ciuffo glomerulare. La causa è da ricercare in:
 - Proliferazione cellulare delle cellule mesangiali e delle cellule endoteliali
 - Infiltrazione leucocitaria, costituita da neutrofili, monociti e linfociti
 - Formazione di semilune: sono accumuli cellulari, composti da cellule epiteliali proliferate e da leucociti infiltrati
 - Le cellule endoteliali, invece, raramente proliferano: quando succede, cioè nella sindrome uremico-emolitica, si distaccano dalla membrana basale e vanno in necrosi. Talvolta, al contrario, proliferano e liberano sostanze vasoattive (ET, NO) e fattori della coagulazione con trombosi capillari
- Ispessimento della membrana basale: al microscopio ottico la lesione appare come un ispessimento delle pareti capillari (PAS positive). Al microscopio elettronico tale aspetto risulta dovuto ad:
 - Ispessimento della membrana basale

- Deposizione di materiale elettrodenso: è costituito da proteine plasmatiche disposte o sul versante endoteliale o su quello epiteliale della membrana basale. Questo materiale sarebbe costituito da IC, fibrina amiloide, crioglobuline e proteine anormali con struttura fibrillare
- Ialinizzazione e sclerosi: la ialinosi indica l'accumulo di materiale omogeneo ed eosinofilo. Al microscopio elettronico questo materiale appare con struttura eterogenea, costituita da sostanza amorfa (proteine plasmatiche precipitate) e da materiale a tipo membrana basale o mesangiale. La sclerosi, invece, è un accumulo di matrice extracellulare collagena. Queste alterazioni comportano un'obliterazione del ciuffo mesangiale con danno irreversibile.

Le alterazioni istologiche possono classificarsi come:

- Diffuse: interessano tutti i glomeruli
- Focali: interessano solo alcuni glomeruli
- Segmentali: colpiscono solo una parte di ciascun glomerulo
- Mesangiali: colpiscono prevalentemente la regione mesangiale

Par. III: Tipi di GN

GN acuta diffusa proliferativa

È una GN caratterizzata da alterazioni flogistiche dei glomeruli e da sindrome nefritica acuta: il paziente nefritico si presenta con ematuria, cilindri ematici nelle urine, azotemia, oliguria ed ipertensione da lieve a moderata; possono anche osservarsi proteinuria ed edema. È caratterizzata da proliferazione diffusa delle cellule glomerulari in associazione con l'afflusso di leucociti. La lesione è tipicamente da IC: l'antigene causale può essere esogeno od endogeno. Nelle forme da antigeni esogeni l'esempio è la GN post-infettiva, mentre in quelle da antigeni endogeni esempio è la GN lupica.

Può essere:

- Post-streptococcica: è causata da certi ceppi di streptococchi β -emolitici di gruppo A. È una malattia da autoanticorpi, diretti contro un antigene citoplasmatico, la endostreptolisina, e contro antigeni cationici, come la proteasi correlata alla tossina eritrogenica degli streptococchi.
 - Quadro macroscopico: il quadro è caratterizzato da glomeruli ingranditi, ipercellulari ed ischemici. Il rene appare leggermente ingrandito, con superficie liscia e grigiastria, eventualmente punteggiata da petecchie emorragiche: i glomeruli rigonfi possono essere osservati, piuttosto facilmente, come puntini grigi sulla superficie di taglio
 - Quadro microscopico: l'ipercellularità è causata da
 - Cause di ipercellularità:
 - Proliferazione di cellule endoteliali e mesangiali, ma anche di quelle epiteliali
 - Infiltrazione di neutrofili e macrofagi: proliferazione ed infiltrazione sono diffuse, interessando tutti i lobuli di tutti i glomeruli
 - Altre caratteristiche
 - Obliterazione del lume dei capillari
 - Edema ed infiammazione interstiziale
 - Presenza di cilindri di globuli rossi nei tubuli
 - Degenerazione dei tubuli

- Immunofluorescenza: presenza di IgG, IgM e C3 nel mesangio e lungo la membrana basale
 - Quadro elettromicroscopico
 - Presenza di depositi elettrondensi, discreti ed amorfi, sul versante epiteliale della membrana: hanno l'aspetto di gobbe ("humps") e rappresentano probabilmente complessi antigene-anticorpo intrappolati sulla superficie delle cellule epiteliali.
- GN acuta non streptococcica: si associa ad altre infezioni batteriche (endocardite acuta, polmonite pneumococcica e meningococcica), virali (epatiti, parotite, mononucleosi infettiva) o parassitarie (malaria, toxoplasmosi). Le lesioni sono dominate dalla proliferazione delle cellule endoteliali, mesangiali e, talora, epiteliali, che riempiono lo spazio di Bowman. La presenza di necrosi fibrinoide e di trombi ialini indica una malattia in fase attiva. È una GN diffusa: quasi tutti i glomeruli di entrambi i reni, infatti, sono interessati ed il glomerulo è colpito nella sua interezza. Il quadro clinico è quello di una sindrome nefritica acuta che può evolvere in sindrome nefrosica

GN con semilune o rapidamente progressiva (GNRP)

In questo caso il danno glomerulare è accompagnato da un rapido declino della funzione renale, con oliguria grave anuria, fino ad un'insufficienza renale irreversibile.

Il quadro istologico è caratterizzato dalla presenza di "semilune" nella maggior parte dei glomeruli (GN extracapillare): queste sono prodotte in parte dalla proliferazione di cellule parietali epiteliali e della capsula di Bowman, in parte dalla proliferazione delle cellule e della matrice mesangiali; è, inoltre, presente un'infiltrazione di neutrofili e macrofagi.

La GNRP può essere causata da diverse malattie, alcune renali ed altre sistemiche: è una malattia disimmunitaria, classificata in:

- Tipo I: associata alla sindrome di Goodpasture, è una nefrite anti-MBG. Questi anticorpi cross-reagiscono con la membrana basale degli alveoli polmonari e producono il quadro clinico di un'emorragia polmonare associata ad un danno renale. All'immunofluorescenza si rilevano depositi di IgG e C3 lungo le membrane basali alveolari e glomerulari
- Tipo II: è una malattia mediata da IC e può presentarsi come complicanza di qualsiasi forma di GN da IC (idiopatica, post-infettiva, LES). L'immunofluorescenza dimostra il caratteristico aspetto granulare "a ferro di cavallo" dei depositi ("lumpy bumpy")
- Tipo III: denominata anche pauciimmune, è definita dall'assenza di anticorpi anti-MBG e di IC. Alla microscopia elettronica i pazienti presentano anticorpi sierici contro antigeni citoplasmatici dei neutrofili ANCA: infatti, tale sottotipo può presentarsi in condizioni quali la sindrome di Wegner, la porpora di Schoenlein-Henoch e la micropoliarterite

Caratteristiche istopatologiche sono:

- Aspetto macroscopico: i reni sono ingranditi e pallidi, spesso con petecchie emorragiche sulla superficie corticale. A seconda della causa scatenante, i glomeruli possono mostrare necrosi focale, proliferazione glomerulare, diffusa o focale, e mesangiale
- Aspetto microscopico: l'aspetto dominante è la formazione delle semilune, che si formano per la proliferazione delle cellule parietali della capsula di Bowman con aumento delle cellule mesangiali e per la migrazione di macrofagi e neutrofili nello spazio di Bowman. Le semilune, alla fine, obliterano lo spazio di Bowman e comprimono il ciuffo glomerulare. Strie di fibrina sono prominenti tra gli strati cellulari delle semilune

- Aspetto alla microscopia elettronica: si evidenziano depositi sottoepiteliali e distruzioni focali della membrana basale. Con il tempo la maggior parte delle semilune va incontro a sclerosi
- Aspetto all'immunofluorescenza
 - Casi posinfettivi: depositi immunogranulari
 - Sindrome di Goodpasture: depositi lineare
 - Casi idiopatici: depositi variabili od anche assenti

GN membranosa (GNM)

La GNM o nefropatia membranosa è una delle maggiori cause di sindrome nefrosica dell'adulto. È caratterizzata dalla presenza di depositi elettrondensi di Ig e complemento lungo il versante epiteliale della membrana basale. Può manifestarsi in forma primaria o in associazione a malattie od agenti eziologici noti (forma secondaria).

- Aspetto microscopico: i glomeruli si presentano di aspetto normale o mostrano, nei primi stadi del processo, un diffuso ed uniforme ispessimento della parete dei capillari glomerulari
- Aspetto alla microscopia elettronica: possono osservarsi depositi densi ed irregolari tra la membrana basale e le sovrastanti cellule epiteliali. Fra i depositi si forma materiale simil-membrana basale, che si presenta sotto forma di spikes irregolari, che protrudono sulla MBG: con il tempo, gli spikes si ispessiscono, formano delle protrusioni a cupola che, col progredire della malattia, finiscono col fondersi tra loro sopra i depositi immuni, includendoli così dentro una membrana irregolarmente e marcatamente ispessita. Col progredire della malattia l'ispessimento membranoso restringe il lume dei capillari. I glomeruli, inoltre, diventano sclerotici e ialinizzati.
- Aspetto all'immunofluorescenza: i depositi immuni contengono sia Ig che complemento

Nefrosi lipoidea

Detta anche malattia da lesioni minime (MCD), indica una patologia in cui la sindrome nefrosica è associata con una perdita diffusa dei processi pedicellari delle cellule epiteliali in glomeruli che appaiono normali alla microscopia ottica.

- Aspetto microscopico: i glomeruli appaiono normali, non c'è evidenza di lesione
- Aspetto alla microscopia elettronica: la membrana basale appare morfologicamente normale e non si osservano depositi di materiale elettrondenso. La lesione riguarda le cellule epiteliali viscerali della capsula di Bowman, che mostrano una uniforme e diffusa perdita dei pedicelli (fusione dei pedicelli), sostituiti da una rima di citoplasma vacuolizzato e rigonfio con iperplasia villosa. Tale alterazione rappresenta una semplificazione dell'architettura delle cellule epiteliali con appiattimento e rigonfiamento degli stessi, piuttosto che una loro reale fusione. Comunque, solo quando tale alterazione è associata a glomeruli normali, può esser posta la diagnosi di nefrosi lipoidea: tale termine deriva dalla presenza di lipidi nei tubuli e di corpi adiposi nelle urine. Questi lipidi riflettono la fuoriuscita dal glomerulo ed il riassorbimento a livello tubulare di lipoproteine
- Aspetto all'immunofluorescenza: non si osservano depositi di Ig o complemento

Glomerulosclerosi focale segmentale

È caratterizzata da sclerosi di alcuni glomeruli (focale): inoltre, nei glomeruli colpiti, solo una parte del groviglio glomerulare è colpita (segmentale). Si manifesta con una sindrome nefrosica.

- Aspetto microscopico: le alterazioni segmentarie possono interessare un piccolo numero di glomeruli e non essere rilevate se i glomeruli nella biopsia sono scarsi. Le lesioni inizialmente interessano i glomeruli iuxtglomerulari e successivamente divengono più generalizzate. Nei

segmenti sclerotici si ha un collasso della membrana basale, un aumento della matrice mesangiale ed una deposizione di masse ialine (ialinosi). I glomeruli liberi da lesione appaiono completamente normali o possono mostrare un aumento della matrice ed una lieve proliferazione di cellule mesangiali. Oltre alla sclerosi focale sono caratteristici un ispessimento ialino piuttosto pronunciato delle arteriole afferenti, nonché glomeruli in completa regressione sclerotica (sclerosi globale). Col proseguire della malattia, la sclerosi si diffonde nel contesto di ogni glomerulo e vi è un aumento della matrice mesangiale: questo porta ad una sclerosi totale dei glomeruli con atrofia tubulare pronunciata e fibrosi interstiziale

- Aspetto alla microscopia elettronica: le aree non sclerotiche mostrano la tipica perdita di pedicelli, ma nelle lesioni sclerotiche vi è anche un pronunciato distacco focale delle cellule epiteliali con denudamento della sottostante MBG
- Aspetto all'immunofluorescenza: compaiono depositi glomerulari di IgM e C3 nel contesto delle aree sclerotiche

Glomerulonefrite membrano-proliferativa (GNMP)

Questa GN si caratterizza per le alterazioni della membrana basale, con proliferazione delle cellule glomerulari (soprattutto mesangiali) ed infiltrazione leucocitaria. Poiché la proliferazione avviene a carico delle cellule del mesangio è spesso utilizzato il termine di GN mesangio-capillare.

Si presenta con sindrome nefrosica, ma in alcuni pazienti solo con ematuria o proteinuria senza quadro nefrosico ed in altri, invece, con quadro nefritico-nefrosico.

Può essere primaria o secondaria e distinta in tipi I e II.

- Aspetto microscopico: entrambi i tipi sono simili. I glomeruli sono grandi e l'ipercellularità è dovuta in parte alla proliferazione di cellule mesangiali, con, talvolta, infiltrazione leucocitaria e proliferazione delle cellule parietali. I glomeruli quindi assumono un aspetto lobulare, accentuata dalla proliferazione delle cellule mesangiali e dall'aumento della matrice mesangiale. La MBG è chiaramente ispessita. La parete capillare spesso mostra un doppio contorno od un aspetto a "binario di tram", evidenziabile mediante colorazione con PAS ed argento: quest'aspetto è causato dallo slaminamento delle membrane basali, determinato dall'inclusione dei processi delle cellule mesangiali e monocitarie, che si estendono nelle anse capillari periferiche (interposizione mesangiale e monocitaria)
- Aspetto alla microscopia elettronica:
 - I: è caratterizzato dalla presenza di depositi elettrondensi subendoteliali. Possono essere presenti anche depositi mesangiali ed, occasionalmente, subepiteliali.
 - II: la lamina densa della MBG è trasformata in una struttura estremamente irregolare, elettrondensa, a causa della deposizione di materiale denso di origine sconosciuta nella MBG stessa (malattia da depositi densi).
 - III: è una variante rara, che mostra depositi sia sottoendoteliali che subendoteliali
- Aspetto all'immunofluorescenza:
 - I: il C3 è depositato con un quadro granulare e sono presenti le IgG e le componenti precoci del complemento (C1q e C4), suggerendo una patogenesi da IC
 - II: la frazione C3 è presente in forma di focolai irregolari, granulo-lineari su entrambi i lati della MB, ma non nel contesto dei depositi densi. Il C3, inoltre, è presente nel mesangio sotto forma di caratteristici aggregati circolari (anelli mesangiali). Le IgG, invece, sono spesso assenti, così come le componenti precoci del complemento

Nefropatia da IgA (malattia di Berger)

È caratterizzata dalla presenza di prominenti depositi di IgA nelle regioni mesangiali. È una causa molto frequente di ematuria ricorrente macro- o microscopica e rappresenta una delle più frequenti forme di GN. Spesso è presente una lieve proteinuria con sviluppo di sindrome nefrosica

- Aspetto microscopico: i glomeruli sono normali o mostrano una lesione proliferativa segmentale, limitata ad alcuni glomeruli (GN focali); in altri casi, presentano una proliferazione mesangiale diffusa (mesangioproliferativa); raramente, invece, presentano un GN a semiluna. La riparazione delle lesioni proliferative focali può portare a sclerosi focale
- Aspetto alla microscopia elettronica: sono presenti depositi elettrondensi a livello del mesangio. A volte si osserva anche un marcato ispessimento ialino delle arteriole, alterazione associata ad IRC
- Aspetto all'immunofluorescenza: sono evidenti depositi mesangiali di IgA, spesso associati a C3 e piccole quote di IgG ed IgM

GN proliferativa (e necrotizzante) focale

In questi casi, la proliferazione glomerulare è ristretta a segmenti dei singoli glomeruli ed, in genere, colpisce solo un certo numero di questi (focale). Le lesioni sono prevalentemente proliferative, con necrosi focali e depositi di fibrina.

Può insorgere in 3 condizioni:

- Può essere una manifestazione, precoce o lieve, di malattie sistemiche quali LES, poliarterite microscopica, porpora di Henoch-Schonlein, sindrome di Goodpasture, granulomatosi di Wegener
- Può essere una componente di una malattia glomerulare conosciuta, come la nefropatia da IgA
- Può essere correlata a GN focale idiopatica primaria, in cui le manifestazioni sono lievi e rappresentate da ematuria ricorrente micro- e macroscopica e da proteinuria non nefrosica

Nefrite ereditaria

Si riferisce ad un gruppo eterogeneo di malattie eredo-familiari associate primariamente a lesioni renali:

- **Sindrome di Alport:** è una malattia in cui la nefrite è associata a sordità neurosensoriale ed a vari disturbi oculari (dislocazione del cristallino, cataratta posteriore, distrofia corneale)
 - Aspetto microscopico: i glomeruli sono sempre coinvolti. La lesione precoce più frequente è una proliferazione con sclerosi mesangiale ed aumento della matrice, in alcuni casi con persistenza di glomeruli simil-fetali. A volte le cellule epiteliali glomerulari e tubulari acquistano un aspetto schiumoso, dovuto all'accumulo di grassi neutri e di polisaccaridi (cellule schiumose). Col progredire della malattia, aumentano la sclerosi glomerulare, il restringimento vascolare, l'atrofia tubulare e la fibrosi interstiziale
 - Aspetto alla microscopi elettronica: si osservano caratteristiche lesioni della MB, che presentano fori irregolari d'ispessimento o di assottigliamento con pronunciato slaminamento della lamina densa. Alterazioni simili si osservano nelle MB dei tubuli.
 - Aspetto immunoistochimico: le membrane basali ed i tubuli non reagiscono con gli anticorpi diretti contro componenti del collagene IV
- **Malattie delle membrane sottili (ematuria familiare benigna):** è caratterizzata da un diffuso assottigliamento della MBG con ematuria e lieve proteinuria, a prognosi molto favorevole

GN cronica

Va considerata come lo stadio terminale di malattia glomerulare, dove confluiscono numerosi tipi di GN, anche se talvolta la malattia esordisce in assenza di precedente GN.

- Aspetto macroscopico: i reni sono in genere atrofici e ridotti di volume, con superficie sottocapsulare finemente granulosa. La superficie di taglio dimostra l'assottigliamento della corticale e la perdita della normale e netta distinzione tra corticale e midollare. L'atrofia, inoltre, è spesso accompagnata da un aumento del tessuto adiposo periferico
- Aspetto microscopico: molti dei glomeruli evidenziano parziale o totale sostituzione del groviglio capillare e del mesangio da parte di un connettivo acellulato amorfo. Nei glomeruli colpiti si possono osservare anelli connettivali concentrici intorno ad i margini della capsula di Bowman (fibrosi periglomerulare). A causa dell'impossibilità del sangue di scorrere nei glomeruli colpiti dall'arteriola afferente a quella efferente, il resto del nefrone va incontro ad atrofia ischemica ed i tubuli si presentano complessi e raggrinziti (od anche assenti). Nei nefroni risparmiati, invece, i tubuli possono ipertrofizzarsi. Vi è anche un aumento del connettivo interstiziale e, talvolta, un infiltrato linfatico linfocitario. La pressione sanguigna aumenta per l'ischemia cronica dei reni e, pertanto, nella vascolarizzazione renale sono presenti modificazioni da ipertensione: ispessimento della parete vasale arteriolare con perdita parziale di cellule muscolari lisce e ialinosi di questa parete (ossia ispessimento eosinofilo ed amorfo)

Par. IV: Tumori del rene**Tumori benigni**

Si suddividono in:

- Mesenchimali
 - Angio-miolipoma (od amartoma renale)
 - Angioma (emangioma)
 - Tumore a cellule juxtaglomerulari (reninoma-emangiopericitoma)
 - Leiomioma congenito (amartoma fetale, nefroma mesoblastico)
 - Tumore a cellule interstiziali (fibroma midollare)
- Epiteliali
 - Adenoma renale
 - Oncocitoma
 - Cisti multiloculare del rene (adenoma renale cistico o nefroma multicistico)

Si analizzano ora le caratteristiche più importanti dei tumori benigni mesenchimali:

- Angiomolipoma (od amartoma renale): è una neoplasia benigna mesenchimale, frequente, che si manifesta in individui affetti da sclerosi tuberosa e sotto forma di noduli multipli bilaterali. Clinicamente, la malattia ha la tendenza a provocare emorragie sia nelle vie urinarie, sia all'esterno del rene, con diffusione retroperitoneale
 - Aspetto macroscopico (MA): il tumore sporge dalla capsula renale, ha forma ovale o rotonda, con colore giallo ocra e variegature emorragiche. Il diametro medio è di 4 cm, ma può raggiungere dimensioni cospicue

- Aspetto microscopico (MI): la struttura istologica è costituita da tessuto adiposo, cellule muscolari lisce (aree di leiomatosi) e vasi tortuosi con lume ampio e pareti spesse, prive di lamina elastica.
- Angioma (emangioma): è raro, solitario, ma occasionalmente multiplo o bilaterale. Può provocare ematurie imponenti.
 - MA: ha la configurazione di un nodulo rotondeggiante, di colorito rosso scuro, con diametro variabile, da pochi mm ad alcuni cm, ben delimitato, ma non capsulato. Sedi preferite sono la base o l'apice di una piramide.
 - MI: è formato da un conglomerato di vasi sanguigni di aspetto capillare o cavernoso, dotato di pareti sottili ed immerso in uno stroma connettivale fibroso
- Fibromi midollari (o tumori a cellule interstiziali):
 - MA: si tratta di noduli minuscoli, di 2-3 mm di diametro, multipli e bilaterali, bianco-grigiastri, non capsulati e situati nelle zone centrali delle piramidi od in prossimità delle papille
 - MI: sono composti da cellule allungate disposte od in fasci od in vortici. Nel citoplasma queste cellule contengono numerose goccioline lipidiche, con aspetto ultrastrutturale di corpi osmiofili associati ad un apparato di Golgi ben sviluppato. L'istogenesi viene ricondotta alle cellule interstiziali della midollare, normalmente situate tra le anse di Henle ed i vasi retti e ritenute responsabili della produzione di PG
- Tumore juxtaglomerulare (reninoma-emangiopericitoma):
 - MA: ha piccole dimensioni (< 3 cm) e sede nella corticale
 - MI: è costituito da cellule poligonali, con citoplasma chiaro, disposte in cordoni, spesso attorno a vasi muniti di parete sottile. Nelle cellule si riconoscono strutture granulari riconducibili alla renina: sono granuli omogenei, rotondi od allungati, rivestiti da una membrana (renina matura) o poligonali con struttura laminare paracrystallina
 - Quadro clinico: comprende ipertensione grave, con elevati livelli di renina nel sangue ed iperaldosteronismo (responsabile di ipopotassiemia)
- Leiomioma congenito (nefroma mesoblastico od amartoma fetale): tipico dei primi 6 mesi di vita e dell'infanzia
 - MA: ha sede corticale, sotto la capsula, e dimensioni medie come quelle di una lenticchia. Inoltre, ha consistenza solida, colore bianco-grigiastro, aspetto fibroso e margini solitamente ben delimitati. Raramente può contenere aree emorragiche e cistiche.
 - MI: è costituito da fasci di cellule fusate, con caratteristiche simili alle cellule muscolari lisce, a volte ravvicinate, con nuclei disposti a palizzata (aspetto simil-neurinomatoso). Tra le cellule si trovano interposte quantità variabili di tessuto collagene. Inoltre, spesso i fasci di cellule si prolungano in sottili lingue disposte ad una certa distanza dai margini della neoplasia: questo aspetto è importante per stabilire l'ampiezza della resezione chirurgica. In alcuni casi, poi, la neoplasia è particolarmente ricca di cellule, talora in mitosi: di conseguenza, assume un aspetto sarcomatoso (leiomiomi ipercellulati), ma con comportamento benigno. L'esame ultrastrutturale dimostra la presenza di cellule a struttura intermedia tra quelle muscolari lisce ed i fibroblasti (miofibroblasti), caratteristiche del mesoderma nefrogeno

Si analizzano ora, invece, le caratteristiche dei principali tumori benigni epiteliali:

- Adenoma renale: viene definito come adenoma un nodulo corticale di piccole dimensioni, dotato di limiti ben definiti, situato nella corticale, più o meno sporgente sotto la capsula, con aspetto di neoplasia benigna
 - MA: ha forma sferoidale e colorito bianco-grigiastro o giallo
 - MI: è composto da cellule ben differenziate, prive di atipie, dotate di citoplasma ampio, chiaro e vescicoloso, contenente lipidi e glicogeno (cellule chiare). Può essere anche più scarso, granuloso, eosinofilo o basofilo.
Le cellule possono disporsi a formare tubuli (adenoma tubulare) od a rivestire cavità più ampie, nelle quali si proiettano papille (adenoma papillifero); altre volte, le cellule assumono una conformazione solida, cordonale od alveolare. Non vi sono aspetti d'invasione della capsula o delle vene, né aree di necrosi emorragica
- Oncocitoma (adenoma a cellule acidofile ossifile)
 - MA: è una neoformazione di colore rosso-brunastro, con dimensioni di circa 10 cm. Solitamente unica, può anche essere bilaterale o multifocale
 - MI: ha una struttura interna con un'area centrale retratta e fibrosa, dalla quale partono trabecole a stella. Le cellule sono grandi cellule epiteliali dotate di citoplasma intensamente granuloso ed eosinofilo e di nucleo vescicoloso centrale. Polimorfismo ed ipercromie sono assenti. I citoplasmici devono il loro aspetto al grande numero di mitocondri. L'architettura può essere cordonale, alveolare, tubulare o papillare; lo stroma fibroso o lasso ed edematoso.
Non vi sono invasioni della capsula o delle vene, né aree emorragiche o necrotiche. Si ritiene che questo tumore origine dall'epitelio dei tubuli prossimali. Abituamente benigno, nel 2% dei casi determina, tuttavia, metastasi.
- Cisti multifocale del rene (nefroma multicistico od adenoma renale cistico)
 - MA: si tratta di una formazione solitaria, di forma sferica od ovale, contenuta all'interno del rene e riscontrabile in età infantile. Ha forma variabile (5-15 cm) ed una capsula fibrosa che la separa dal parenchima renale. La struttura interna è multi-concamerata e consiste in una serie di cisti di diversa volume, non intercomunicanti, che contengono un liquido sieroso
 - MI: internamente le pareti sono sottili, rivestite da epitelio ora piatto (endoteliforme), ora cubico/cilindrico (come quello dei dotti papillari). Tra le cisti si trova uno stroma fibroblastico, che contiene strutture immature di tipo metanefrico ed isole di cartilagine

Tumori maligni

Si suddividono in:

- Tumori dell'età pediatrica
 - Nefroblastoma (o tumore di Wilms)
 - Nefroma mesoblastico
 - Nefroma multicistico
 - Sarcoma a cellule chiare
 - Tumore rabdoide
 - Tumore stromale metanefrico
- Tumori dell'adulto
 - Carcinoma a cellule renali
 - A cellule chiare
 - Papillifero

- Cromofobo
- Carcinoma sarcomatoide

Quindi, il carcinoma a cellule renali è il carcinoma renale più frequente nell'adulto: età media di diagnosi è 60 anni e fattori di rischio accertati sono fumo ed ipertensione. Come visto, vi sono 3 forme:

- Carcinoma a cellule chiare
 - Cenni epidemiologici: è il più frequente
 - Fattori di rischio
 - Sindrome di von Hippel-Lindau
 - Malattia cistica acquisita
 - Rene policistico dell'adulto
 - Sclerosi tuberosa
 - Altre caratteristiche
 - Può regredire spontaneamente
 - Può accogliere metastasi da altri carcinomi (metastasi in cancro)
 - Aspetti istopatologici
 - MA: è una massa solida, giallastra, ubicata nella corteccia, che comprime la pelvi, ben circoscritta da una densa pseudocapsula. Può presentare necrosi ed emorragie o spazi cistici, che possono occupare gran parte della neoformazione
 - MI:
 - Architettura: spesso tubulare, può anche essere solida, papillare, cistica. Ha una ricca vascolarizzazione
 - Cellule: sono grosse, con ampio citoplasma, otticamente chiaro (glicogeno e lipidi: sono rimossi dai solventi e lasciano questo vuoto), e nuclei con cromatina disposta in zolle più o meno grossolane
 - Imunoistochimica (I): sono positiva CK (8, 18), vimentina e CD10
- Carcinoma papillare (15%)
 - MA: come sopra
 - MI:
 - Architettura: è costituita da strutture papillari, con asse stromale centrale e rivestite da un singolo strato di cellule tumorali. Presentano, inoltre, calcificazioni ed infiltrazioni di neutrofili e macrofagi. Ha scarsa vascolarizzazione, ma frequenti fenomeni di necrosi
 - Cellule: hanno un citoplasma variabile, scarso od abbondante, ed acidofilo. È possibile una variante ad oncociti
 - I: CK7⁺
- Carcinoma cromofobo (5%)
 - MA: è una massa solida ben circoscritta, marrone, con necrosi ed emorragie
 - MI
 - Architettura: solida alveolare
 - Cellule: hanno margini cellulari ben evidenti (aspetto alveolare), alone chiaro perinucleare e citoplasma acidofilo pallido, finemente granulare. Sono, inoltre, presenti numerose vescicole citoplasmatiche contenenti mucine acide, forse derivanti dalla membrana mitocondriale esterna: quest'aspetto sembra indicare un certo grado di affinità con l'oncocitoma

- I: CK7 ed E-caderina positive

Nel bambino, invece, il più frequente è il nefroblastoma o tumore di Wilms, che si caratterizza per:

- Aspetti epidemiologici
 - Insorgenza
 - Entro i 3 anni: 10%
 - Entro i 6 anni: 90%
 - Bilateralità: 5-10% (sincrono o metacrono)
 - Frequenti associazioni con malformazioni urinarie congenite
 - Genetica: alterazioni di WT1 e 2, che hanno un ruolo precoce nello sviluppo dell'apparato urogenitale
- Aspetti istopatologici
 - MA: è una massa solida, ben circoscritta, incapsulata, tondeggiante, grigiastra, con necrosi ed emorragie
 - MI: è costituito da 3 componenti, presenti in varie proporzioni
 - Blastema: è la componente indifferenziata, caratterizzata da elevatissima densità cellulare, con cellule piccole tonde-ovalari
 - Mesenchima: le cellule sono fusate, simili ai fibroblasti. Si compone di tessuto sia fibroblastico che muscolare, liscio o striato
 - Epitelio: sono strutture tubulari o glomerulari immature, che ricordano la struttura normalmente prodotta nello sviluppo dei tubuli metanefrici
 - I
 - Blastema: focalmente positiva per vimentina
 - Epitelio: CK, EMA
 - Mesenchima: vimentina, miogenina, desmina

La stadiazione TNM prevede:

- T: si riferisce alle dimensioni del tumore. S'identificano i seguenti stadi:
 - T1a: tumore di diametro inferiore a 4 cm e circoscritto al rene;
 - T1b: tumore di 4-7 cm diametro e circoscritto al rene;
 - T2: tumore di diametro maggiore di 7 cm, ma ancora circoscritto al rene;
 - T3: tumore esteso alla ghiandola surrenale oppure al tessuto adiposo che circonda il rene ma non oltre la tonaca fibrosa (fascia di Gerota) che riveste questo cuscinetto di grasso oppure alla vena renale o alla vena cava;
 - T4: tumore diffuso al di fuori della tonaca fibrosa (fascia di Gerota) che circonda il rene.
- N: si riferisce allo stato dei linfonodi adiacenti al rene, inclusi quelli situati all'ilo renale e quelli che circondano i grossi vasi profondi dell'addome, la vena cava e l'arteria aorta. I linfonodi colonizzati dalle cellule tumorali diffuse attraverso i vasi linfatici si definiscono positivi. S'identificano i seguenti tre stadi:
 - N0: linfonodi indenni, ossia non contengono cellule tumorali;
 - N1: cellule tumorali presenti in un linfonodo;
 - N2: cellule tumorali presenti in uno o più linfonodi.
- M:
 - M0: non sono presenti metastasi
 - M1: sono presenti metastasi

Cap. 3: La vescica

Par. I: Patologia non neoplastica

Principali patologie non neoplastiche

- Diverticolo vescicale: è un'evaginazione a tasca della parete vescicale, che può insorgere come lesione congenita o, più spesso, come lesione acquisita dovuta ad una persistente ostruzione uretrale (solitamente associata ad iperplasia o neoplasia prostatica). Quindi, possono aversi:
 - Diverticoli congeniti: possono esser dovuti ad un difetto focale di sviluppo della normale muscolatura oppure ad una qualsiasi uropatia ostruttiva durante lo sviluppo fetale
 - Diverticoli acquisiti: sono, come detto, generalmente dovuti ad un aumento di volume della prostata (iperplasia o neoplasia), che determina un'ostruzione al flusso urinario ed un marcato ispessimento della muscolatura propria della vescica. L'aumento della pressione endovescicale causa l'estroflexione della parete vescicale e la formazione dei diverticoli. Questi sono frequentemente multipli e caratterizzati da uno stretto colletto posto in mezzo ai fasci muscolari ipertrofici intrecciati.
Sebbene la maggior parte dei diverticoli, sia congeniti che acquisiti, sia asintomatica, essi possono divenire clinicamente significativi, in quanto costituiscono siti di stasi urinaria e predispongono alle infezioni ed alla formazione di calcoli vescicali. Possono, inoltre, predisporre ad un reflusso vescicoureterale. Raramente, infine, possono essere sede di carcinoma.
- Estrofia: implica la presenza di un difetto di sviluppo a livello della parete anteriore dell'addome e della vescica, che porta la vescica stessa a comunicare direttamente con la superficie del corpo o giacere come un sacco aperto. La mucosa vescicale esposta può andare incontro a metaplasia ghiandolare di tipo intestinale ed è soggetta allo sviluppo di infezioni, che spesso diffondono ai livelli superiori del sistema urinario. I pazienti hanno un rischio maggiore di sviluppare adenocarcinomi
- Trigonite: si associa a stimoli irritativi cronici, specie nel sesso femminile. Si caratterizza per l'infiltrazione infiammatoria ed il coinvolgimento dell'urotelio di superficie e dei nidi di von Brunn (che sono aree di urotelio sgocciolato nella sottomucosa, con formazione di gettoni solidi)
- Reflusso vescicoureterale: è l'anomalia più comune e seria, nonché principale concausa di pielonefriti.
- Fistole vescicouterine, vescicovaginali o vescicorettali
- Pervietà dell'uraco: l'uraco (canale che connette vescica fetale all'allantoide e che normalmente si oblitera formando il legamento vescico-ombelicale) può rimanere parzialmente o totalmente pervio; si forma, in tal modo, una fistola urinaria, che connette la vescica con l'ombelico. Altre volte persiste solo la regione centrale dell'uraco, dando luogo a cisti, uracali, rivestite di epitelio di transizione o metaplasico. Da queste cisti possono insorgere carcinomi, prevalentemente di tipo ghiandolare

Altre patologie non neoplastiche

- Nodulo post-operatorio a cellule fusate: è simile a quello prostatico e dovuto ad una reazione abnorme riparativa dello stroma fibroso, composta da fibroblasti e miofibroblasti con eventuali atipie e numerose figure mitotiche e positivi all'actina ed alla dimetrina
- Endometriosi vescicale: è fatta da ghiandole e stroma endometriali a livello vescicale. È possibile anche un'endocervicosi con ghiandole mucoidi endocervicali

- Pseudotumore infiammatorio: è una lesione a cellule fusate miofibroblastiche, ricca di cellule infiammatorie. Può simulare un sarcoma: se ne differenzia per le caratteristiche immunoistochimiche
- Tessuto prostatico ectopico: raro, si presenta come una massa poliploide alla base della vescica ed al trigono e può far seguito ad interventi chirurgici

Patologie infiammatorie

- Cistite: le donne sono maggiormente colpite da cistiti a causa della brevità della loro uretra
 - Agenti eziologici:
 - Coliformi: E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter
 - Cistite tubercolare: è solitamente una sequela della tubercolosi renale
 - Candida albicans: in soggetti immunocompromessi
 - Chlamydia e Mycoplasma
 - Fattori predisponenti: calcoli vescicali, ostruzione urinaria, DM, manovre strumentali, immunodeficit
 - Morfologia: la maggior parte dei casi assume i caratteri di un'infiammazione, acuta o cronica, della vescica aspecifica. Macroscopicamente si osserva un'iperemia della mucosa, talora associata ad essudato. La persistenza dell'infezione determina la comparsa della cistite cronica, che differisce dalla forma acuta soltanto nella tipologia dell'infiltrato infiammatorio. Varianti di cistite sono:
 - Cistite follicolare: è caratterizzata dall'aggregazione di linfociti in follicoli linfoidi all'interno della mucosa vescicale
 - Cistite eosinofila: è caratterizzata dall'infiltrazione eosinofila della sottomucosa
 - Cistite emorragica: consegue alla somministrazione di chemioterapici, in particolare di ciclofosfamide
 - Clinica: è caratteristica la triade:
 - Pollachiuria (fino a minzioni ogni 15-20 minuti)
 - Dolore nei quadranti addominali inferiori, localizzato a livello della regione vescicale o sovrapubica
 - Disuria: dolore o bruciore durante la minzione
- Forme particolari di cistite:
 - Cistite interstiziale (o sindrome del dolore pelvico cronico): è una cistite cronica, persistente e dolorosa, che interessa prevalentemente le donne ed è associata alla disestesia con sovradistensione della parete, in assenza di evidenza di infezioni batteriche e di altre alterazioni della mucosa vescicale. La presenza di mastociti è tipica di questa forma di cistite. In fase tardiva possono osservarsi ulcere della mucosa (di Hunner) e fibrosi transmurale, che provoca una vescica contratta e non rilasciabile.
 - Malacoplachia: è una particolare forma di reazione infiammatoria vescicale, caratterizzata macroscopicamente da placche mucose di consistenza molle, giallastre e lievemente sollevate, del diametro di 3-4 cm ed istologicamente da infiltrazione di macrofagi grandi e schiumosi con cellule giganti multinucleate, linfociti e batteri nella lamina propria della vescica. I macrofagi hanno un abbondante citoplasma granulare dovuto alla presenza di fagosomi ripieni di detriti particolari di origine batterica. Inoltre, all'interno dei macrofagi sono presenti tipiche formazioni calcifiche a struttura laminata, che derivano dalla deposizione di calcio nei lisosomi ingranditi (corpi di Michaelis Gutmann).

I macrofagi dall'aspetto insolito ed i fagosomi giganti indicano la presenza di un difetto della funzione fagocitica o degradativa dei macrofagi stessi, con l'accumulo di prodotti batterici indigeriti nei fagosomi.

Lesioni simili, inoltre, sono state descritte a livello di colon, polmoni, ossa, reni, prostata ed epididimo.

La malacoplachia, infine, è chiaramente correlata ad infezioni batteriche croniche, soprattutto ad E.coli e, meno frequentemente, a Proteus. Si presenta con maggior frequenza nei pazienti immunodepressi.

- Cistite polipoide: è una condizione infiammatoria dovuta all'irritazione della mucosa vescicale. Sebbene i cateteri invasivi ne siano la causa più comune, ogni agente lesivo può causarla. L'urotelio, a causa di un marcato edema della sottomucosa, è spinto all'interno di proiezioni polipoidi ampie e bullose: quindi, le protrusioni sono formate da un asse connettivo-vascolare rivestito da urotelio. Questa cistite può essere confusa con il carcinoma papillare uroteliale

Lesioni metaplasiche

- Cistite ghiandolare e cistite cistica: sono lesioni comuni della vescica, in cui nidi di urotelio (nidi di von Brunn) crescono all'interno della lamina propria e subiscono una trasformazione in epitelio cuboidale o colonnare (cistite ghiandolare) o in spazi cistici colmi di fluido chiaro e delimitati da urotelio appiattito (cistite cistica).
- Cistite enfisematosa: si ha la presenza di gas ed aria prodotti da ceppi batterici (soprattutto Enterobacter)
- Metaplasia od adenoma nefrogenico o mesonefrico: è, come nella prostata, legata a residui del mesonefro con le cellule "a chiodo di tappezziere"
- Metaplasia squamosa: in risposta a traumi l'urotelio è spesso sostituito da epitelio squamoso con una struttura più rigida

Par. II: Patologia neoplastica

Caratteristiche generali

Ha una discreta incidenza, maggiore nei maschi: questo andamento epidemiologico può esser spiegato dal fatto che questo è uno dei principali tumori professionali. Infatti, una particolare categoria a rischio è proprio quella degli anatomopatologi, soprattutto quelli della vecchia generazione: essi lavorano con materiali a rischio quali formalina, alcuni reattivi od alcuni coloranti.

Altri soggetti esposti sono quelli che vengono a contatto con amine aromatiche, arilamine (come la 2-naftilamina): quindi, risultano a rischio dipendenti di aziende siderurgiche, automobilistiche, di vernici etc. Tutte queste sostanze sono implicate nella cancerogenesi vescicale in quanto vengono coniugate nel fegato con l'acido glicuronic, giungono in vescica e qui, soprattutto in corso di cistiti o di altre condizioni che alterano il pH, tale legame si scinde, lasciando queste sostanze libere di agire in questa sede.

Altri fattori di rischio sono:

- Fumo e caffè
- Irradiazione alla vescica
- Utilizzo prolungato di ciclofosfamide

- Schistosomiasi nelle aree di rischio endemico (per la cistite cronica si determinano metaplasia squamosa, displasia e poi neoplasia)

Il 95% delle neoplasie della vescica è rappresentata da tumori di origine epiteliale, il restante 5% da tumori di origine mesenchimale.

Molti tumori sono costituiti da cellule di tipo uroteliale (cellule transizionali) e sono quindi chiamati tumori uroteliali o transizionali.

Si classificano così:

- Tumori uroteliali
 - Papilloma esofitico
 - Papilloma invertito
 - Carcinoma in situ: carcinoma uroteliale piatto non invasivo
 - Neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità
 - Carcinomi uroteliali papillari di basso od alto grado
- Carcinoma misto
- Adenocarcinoma
- Carcinoma a piccole cellule
- Sarcomi

Tumori uroteliali

Comprendono lesioni sia benigne che maligne. Inoltre, nonostante insorgano in genere in vescica, tutti questi tumori possono esser riscontrati in zone in cui, fisiologicamente (dalla pelvi renale alla prozione distale dell'uretra) o patologicamente, sia presente urotelio.

Riguardo la malignità, essa già aumenta a partire dall'invasione della lamina propria, ma si fa molto più evidente all'invasione della muscolatura propria (detrusore).

Due distinte lesioni rappresentano i precursori del carcinoma uroteliale invasivo (o carcinoma in situ): i tumori papillari non invasivi ed i tumori piatti non invasivi. I primi sono i più comuni ed originano da un'iperplasia papillare uroteliale.

Dunque, il grading delle neoplasie uroteliale (sistema OMS/ISUP) distingue:

- Papilloma uroteliale (esofitico od invertito)
- CIS
- Neoplasie uroteliali a basso potenziale di malignità
- Carcinoma papillare uroteliale di basso grado
- Carcinoma papillare uroteliale di alto grado

Si analizzano ora, singolarmente, gli aspetti istopatologici più importanti:

- Papillomi: rappresentano l'1% od anche meno dei tumori vescicali e vengono normalmente riscontrati nei pazienti in età giovanile. Si distinguono in:
 - Esofitici: normalmente sono piccoli e si sviluppano come strutture filiformi, connesse alla mucosa tramite un peduncolo. Le singole papille digitiformi hanno un asse centrale di tessuto vascolare lasso rivestito da cellule uroteliali normali. Progressioni e recidive sono rare.
 - Invertiti: sono lesioni benigne, curate con la semplice escissione e caratterizzate da una serie di strutture cordoniformi interconnesse di urotelio con cellularità bassa, che si estendono nella lamina propria

- Neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità: condivide molte caratteristiche istologiche con il papilloma, in quanto le uniche differenze con questo sono l'epitelio uroteliale più ispessito ed il diffuso ingrandimento nucleare. Le figure mitotiche sono rare. Alla citoscopia, queste neoplasie tendono ad essere più grandi rispetto ai papillomi e possono essere indistinguibili dai tumori papillari a basso od alto grado. Possono, infine, recidivare, ma non danno invasione
- Carcinomi uroteliali a basso grado: sono caratterizzati da un aspetto citoarchitettonico ordinato. Infatti, le cellule mantengono la polarità e sono coese. Si osserva una minima, ma netta, atipia nucleare, che consiste nella presenza di sparsi nuclei ipercromatici (soprattutto verso gli strati basali) e nella modesta variabilità di dimensioni e forma nucleari. Possono recidivare e, seppur di rado, essere invasivi
- Carcinomi uroteliali ad alto grado: contengono cellule che possono non essere coese e che sono caratterizzate da grossi nuclei ipercromici. Alcune cellule neoplastiche, inoltre, mostrano un'evidente anaplasia. Le figure mitotiche, comprese quelle atipiche, sono frequenti. Da un punto di vista architetturale si osserva disorganizzazione con perdita della polarità. Hanno un'incidenza più alta di invasione degli strati muscolari, un rischio maggiore di progressione ed un notevole potenziale metastatico. I tumori aggressivi possono, non solo estendersi all'interno della parete vescicale, ma anche invadere prostata, vescicole seminali, ureteri e retroperitoneo. Alcuni causano la formazione di fistole comunicanti con vagina o retto. Circa il 40% di questi tumori che infiltrano in profondità metastatizza ai linfonodi regionali. Può, inoltre, manifestarsi una disseminazione ematogena a fegato, polmoni e midollo osseo
- Carcinoma in situ (CIS o carcinoma uroteliale piatto): viene definito dalla presenza di cellule citologicamente maligne all'interno di un urotelio superficiale, che non sconfinano oltre la membrana basale. Può essere a diffusione pagetoide, caratterizzata dalla presenza di isole epiteliali in un urotelio altrimenti nella norma. Una caratteristica comune con il carcinoma papillare uroteliale ad alto grado è la mancanza di coesione, che porterebbe allo sfaldamento delle cellule neoplastiche ed alla loro comparsa nelle urine. Macroscopicamente il CIS si presenta come un'area di mucosa arrossata, granulosa od ispessita, senza una massa intraluminal. Inoltre, è in genere multifocale ed evolve, in assenza di trattamento in carcinoma con invasione muscolare.
- Carcinoma uroteliale invasivo: può associarsi ad un carcinoma uroteliale papillare, in genere ad alto grado o ad un CIS. L'estensione alla muscolaris mucosae assume significato prognostico: la stadiazione risulta, infatti, il fattore prognostico più importante
- Varianti rare
 - Carcinoma a nidi
 - Linfoepitelioma-like
 - Micropapillare
 - Sarcomatoide: presenta in fenotipo mesenchimale per transdifferenziazione

Altri tumori non uroteliali

- Carcinoma squamoso: la sua frequenza aumenta in Paesi endemici per schistosomiasi
- Carcinoma verrucoso: è anch'esso associato a schistosomiasi
- Carcinomi misti con aree di carcinoma squamoso: sono molto aggressivi
- Adenocarcinomi: possono associarsi a residui dell'uraco od a metaplasia intestinale
- Carcinoma a piccole cellule: è simile a quello del polmone

Stadiazione

- T
 - A: non invasivo, papillare
 - Is: CIS
 - 1: invasione della lamina propria
 - 2: invasione della muscolare propria
 - 3
 - A: invasione extravescicolare microscopica
 - B: invasione extravescicolare macroscopica
 - 4: invasione delle strutture adiacenti
- N
 - 1: < 2 cm
 - 2: 2-5 cm
 - 3: > 5 cm
- M
 - 0: no
 - 1: sì

Terapia

- Tumori localizzati e di basso grado: resezione transuretrale associata a follow-up mediante cistoscopia
- Tumori localmente avanzati: cistectomia radicale con linfadenectomia. Occorre effettuare una diversione urinaria, fruttando di solito le anse intestinali come serbatoio
- Casi avanzati: radio- e chemioterapia

Cap. 4: Testicolo

Par. I: Tumori del testicolo

Caratteristiche generali

Si dividono in due categorie:

- Tumori a cellule germinali (95%): la maggior parte di essi è aggressiva e si dissemina in modo rapido ed esteso, ma risulta curabile grazie alle moderne terapie. Possono avere un'unica componente, ma nel 60% dei casi hanno una miscela di componenti seminomatose e non seminomatose
 - Seminomatosi: sono composti da cellule che riproducono gli aspetti delle cellule germinali primordiali o gonociti iniziali
 - Seminoma
 - Seminoma spermatocitico
 - Non seminomatosi: possono essere composti da cellule indifferenziate che riproducono le cellule embrionali staminali (carcinoma embrionario), ma le cellule maligne possono differenziarsi in varie linee cellulari
 - Carcinoma embrionario
 - Tumore del sacco vitellino
 - Coriocarcinoma
 - Teratoma
- Tumori dei cordoni sessuali-stromali (5%): sono generalmente benigni
 - Tumori a cellule di Leydig
 - Tumori a cellule del Sertoli

Altre caratteristiche generali sono:

- Caratteristica modalità di disseminazione:
 - Linfatica: coinvolge, nell'ordine, linfonodi paraaortici retroperitoneali, mediastinici e sovraclaveari
 - Ematogena: interessa, in ordine, polmoni, fegato, encefalo ed ossa. Caratteristico è il fatto che, in sede di metastasi, una forma può virare in un'altra
- Stadiazione americana
 - I: tumore confinato al testicolo, all'epididimo od al funicolo spermatic
 - II: metastasi a distanza sottodiaframmatica
 - III: metastasi a distanza sovradiaframmatica

Tumori a cellule germinali seminomatosi

- Seminoma: è il tipo più comune di tumore a cellule germinali, rappresentando il 50% di queste lesioni. Il picco d'incidenza si ha dopo i 30 anni e non si presenta mai nell'infanzia. Nell'ovaio può svilupparsi un tumore identico, chiamato disgerminoma
 - MA: è solitamente una massa voluminosa (anche 10 volte superiore al testicolo normale), omogenea, bianco-grigiastra, lobulata al taglio e di solito senza aree emorragiche o necrotiche. Generalmente, la tunica albuginea non è interessata dal processo, ma talvolta si ha coinvolgimento dell'epididimo, del funicolo o del sacco scotale
 - MI: il seminoma è composta da strati di cellule uniformi, distribuiti in lobuli scarsamente demarcati da setti delicati di tessuto fibroso contenenti un quantità variabile di linfociti.

La cellula seminomatosa appare aumentata di volume, con forma che varia da tonda a poligonale e con una membrana cellulare ben distinta, un citoplasma chiaro ed un grande nucleo centrale con uno o più nuclei prominenti.

- I: c-kit, OCT-4 e fosfatasi alcalina placentare (PLAP)
- Altre caratteristiche
 - Circa il 15% dei seminomi contiene sinciziotrofoblasti: in questo gruppo di pazienti i livelli di hCG sono elevati
 - Possibile reazione granulomatosa
 - Seminoma anaplastico: è un seminoma caratterizzato da un'imponente irregolarità cellulare e nucleare, con elevata frequenza di mitosi e cellule giganti. Tuttavia, a parità di stadiazione, non si associa ad una prognosi peggiore rispetto al seminoma classico. Da alcuni non è considerato un'entità a parte
- Seminoma seminocitico: è un tumore raro, ben distinto dal seminoma, che si sviluppa in età avanzata (età media d'insorgenza: 65 anni). Contrariamente al seminoma classico è una neoplasia a lenta crescita, che raramente dà luogo a metastasi: pertanto, la prognosi è eccellente. Rispetto al seminoma tipico, è privo di linfociti, granulomi esinciziotrofoblasti.
 - MA: il seminoma spermatocitico tende a presentarsi con una superficie morbida, di colore grigio chiaro, con talvolta cisti mucoidi.
 - MI: in genere, presenta 3 popolazioni cellulari tra loro commiste:
 - Cellule di medie dimensioni, nella maggior parte dei casi con un nucleo arrotondato e citoplasma eosinofilo
 - Cellule di minute dimensioni, con un bordo sottile di citoplasma eosinofilo, simili a spermatozoi secondari
 - Cellule di grosse dimensioni, uni- e multinucleate

Tumori a cellule germinali non seminomatosi

- Carcinoma embrionario: insorge tra i 20 ed i 30 anni ed è più aggressivo rispetto al seminoma
 - MA: è di dimensioni minori rispetto al seminoma e di solito non sostituisce completamente l'intero testicolo. Al taglio, la massa appare variegata, con margini scarsamente demarcati e con focolai di emorragia e necrosi. Non è infrequente l'estensione attraverso la tunica albuginea verso epididimo e funicolo
 - MI: le cellule crescono formando strutture alveolari o tubulari, talvolta con aspetti papillari. Nei carcinomi embrionari si evidenzia la mancanza di strutture ghiandolari con nuclei basali e citoplasma apicale, come accade, invece, nei teratomi.

Molte lesioni anaplastiche, poi, possono presentare cordoni cellulari.
Le cellule epiteliali, inoltre, hanno un aspetto di tipo epiteliale, sono grandi ed anaplastiche con nuclei ipercromatici e nucleoli prominenti.
Contrariamente al seminoma, i margini cellulari sono scarsamente distinti

 - I
 - Come il seminoma: OCT-4, PLAP
 - A differenza del seminoma: CD30⁺ e c-kit⁻
- Tumore del sacco vitellino (o tumore del seno endodermico): rappresenta il carcinoma del testicolo più comune nell'infanzia e nel bambino (fino ai 3 anni). In questa fascia d'età la prognosi è buona, mentre nell'adulto è peggiore

- MA: il tumore non è capsulato ed, al taglio, si presenta omogeneo, bianco-giallastro e di aspetto mucinoso
- MI: l'architettura è simil-reticolare e forma una rete di cellule cuboidi od allungate. In circa la metà di questi tumori, possono osservarsi strutture simili ai seni endodermici (corpi di Schiller-Duval): questi sono costituiti da un core mesodermico con un capillare centrale e da uno strato viscerale e parietale di cellule, che somiglia ai glomeruli renali primitivi. All'interno ed all'esterno del citoplasma delle cellule neoplastiche si osservano corpi ialini eosinofili, in cui possono evidenziarsi AFP ed α_1 -antitripsina. La presenza di AFP è molto caratteristica ed indica la differenziazione in cellule del sacco vitellino
- Coriocarcinoma: è il tumore testicolare a più elevata malignità
 - MA: spesso non causano l'aumento di volume del testicolo e si manifestano come piccoli noduli palpabili. Tipicamente, infatti, sono piccoli; tuttavia, aree emorragiche e necrotiche sono frequentemente riscontrabili
 - MI: Il tumore contiene due tipi cellulari:
 - Le cellule del sinciziotrofoblasto: sono voluminose con molti nuclei irregolari o lobulari ed ipercromatici e presentano un citoplasma abbondante eosinofilo e ricco in vacuoli. Nel citoplasma, inoltre, si può individuare la presenza di hCG
 - Cellule chiare citotrofoblastiche
- Teratoma: rappresenta un gruppo di tumori che presentano diverse componenti cellulari o tissutali che derivano dai 3 foglietti embrionari. Sono tumori abbastanza frequenti nei bambini, rari negli adulti
 - MA: i teratomi sono in genere voluminosi e, poiché si compongono di diversi tessuti, l'aspetto è eterogeneo, con aree solide, a volte cartilaginee o cistiche. La presenza di aree emorragiche o necrotiche indica la presenza di un coriocarcinoma o di un carcinoma embrionario.
 - MI: i teratomi si compongono di una notevole eterogeneità di cellule differenziate di strutture organoidi (tessuto nervoso, fasci muscolari, isole di cartilagine, aggregati di epitelio squamoso, strutture ghiandolari simil-tiroidee, epitelio bronchiale, foci di parete intestinale). Questi elementi possono essere maturi od immaturi (condividendo caratteristiche istologiche con il tessuto fetale e quello embrionario)
 - Possibile teratoma con trasformazione maligna
- Tumori misti: le combinazioni più frequenti sono
 - Teratoma-carcinoma embrionario-tumore del sacco vitellino
 - Seminoma e carcinoma embrionario
 - Teratoma-carcinoma embrionario

Tumori dei cordoni sessuali- stromali

- Tumori a cellule di Leydig: sono di particolare interesse, in quanto possono produrre androgeni (in alcuni casi anche estrogeni). Possono svilupparsi in qualsiasi età. La maggior parte di essi è benigna (90%)
 - MA: noduli circoscritti, non troppo grandi
 - MI: sono molto simili all'istotipo cellulare normale da cui derivano, cioè sono cellule grandi, tonde o poligonali, con un abbondante citoplasma granuloso eosinofilo ed un nucleo rotondo centrale. Il citoplasma contiene frequentemente granuli lipidici, vacuoli o pigmenti

di lipofuscina, ma più caratteristicamente il 25% di questi tumori presenta i cristalloidi a bastoncello di Reinke.

- Tumori a cellule del Sertoli: la maggior parte di essi è ormonalmente silente ed anche in questo caso, il 90% è benigno
 - MA: al taglio, si presentano come piccoli noduli di consistenza fibrosa
 - MI: vi sono cellule disposte in trabecole, che tendono a formare strutture cordoniformi e tubuli.

Par. II: Altre alterazioni non neoplastiche

Criptorchidismo

Indica la ritenzione di un testicolo (75%) o di entrambi (25%) dopo il primo anno di vita:

- Causa: incompleto o completo fallimento del meccanismo di discesa dei testicoli intra-addominali nel sacco scrotale, solitamente dovuti ad alterazioni cromosomiche
- Fasi della discesa del testicolo
 - Prima: transaddominale: fino allo stretto superiore
 - Seconda: inguino-scrotale: questa, a differenza della precedente, è androgeno-dipendente. I difetti sono nell'85-90% in questa fase. Comunque, si viene a determinare la ritenzione di un testicolo, palpabile nel canale inguinale
- Istopatologia:
 - Arresto nello sviluppo delle cellule germinali, associato ad una marcata ialinizzazione ed ispessimento della membrana basale dei tubuli seminali
 - Tubuli come cordoni densi di tessuto connettivo ialino delimitato da una prominente membrana basale
 - Aumento dello stroma interstiziale
 - Risparmio delle cellule del Leydig
 - Testicolo di dimensioni ridotte
- Complicanze
 - Sterilità
 - Rischio di carcinomi testicolari

Sez. VIII: Sistema respiratorio

Cap. 1: Vie aeree superiori

Par. I: Istopatologia generale

Istologia

- Cavità nasali e seni paranasali: sono rivestiti dalla mucosa nasale, costituita da un epitelio cilindrico ciliato pseudostratificato con cellule caliciformi mucipare, il quale poggia su di una lamina propria ricca di vasi sanguigni e di ghiandole sierose e mucose.
La mucosa nasale, come il resto dell'epitelio delle vie aeree di conduzione, va a correggere la temperatura e l'umidità dell'aria inspirata. In caso di presenza di materiale particolato, questo viene intrappolato dalle strutture pilifere e dalle secrezioni delle ghiandole e delle cellule mucipare
- Rinofaringe: è rivestito da un epitelio respiratorio (cioè cilindrico ciliato pseudostratificato) che, con l'avanzare dell'età e soprattutto nei fumatori, tende a trasformarsi in aree di metaplasia squamosa. Nella lamina propria si trovano alcune ghiandole sierose e mucose, ma la caratteristica principale è rappresentata da un esteso aggregato linfoide, la tonsilla naso faringea od adenoida, parte dell'anello linfatico di Waldeyer, che svolge una funzione di protezione dell'apparato respiratorio e gastrointestinale
- Laringe: è formata, innanzitutto, da due coppie di pliche, che sporgono nelle vie aeree: le pliche situate in alto sono le corde vocali false, rivestite da un epitelio respiratorio con ghiandole sieromucose. Le pliche situate in basso, invece, sono le corde vocali vere, che contengono i muscoli vocali ed il legamento vocale, responsabili del movimento delle corde: le corde vere sono rivestite da un epitelio squamoso pluristratificato, più resistente ad i traumi dovuti alla fonazione. Tra le corde vere e quelle false, inoltre, si ritrova una stretta fessura, il ventricolo, che termina con un'estremità cieca, il sacco: queste strutture (ventricolo e sacco) sono rivestite da epitelio respiratorio

Carcinoma rinofaringeo

- Caratteristiche generali particolari
 - Particolare distribuzione geografica: i carcinomi rinofaringei sono, infatti, particolarmente comuni in alcune regioni dell'Africa, dove costituiscono la più frequente forma di cancro dell'infanzia. Nel sud della Cina, invece, sono molto frequenti tra gli adulti piuttosto che tra i bambini.
 - Stretta correlazione anatomica con il tessuto linfoide
 - Associazione con infezione da EBV: componenti del genoma di EBV, come l'EBNA-1, possono essere riscontrate nelle cellule epiteliali neoplastiche tramite ibridazione in situ
- Quadri
 - Carcinomi a cellule squamose cheratinizzanti
 - Carcinomi a cellule squamose non cheratinizzanti
 - Carcinomi indifferenziati con abbondante infiltrato linfocitario, non neoplastico (linfoepitelioma)
- Fattori di rischio
 - Ereditarietà
 - Età
 - Infezione da EBV

- Alimentazione: diete con elevato contenuto di nitrosamine (cibi fermentati, pesce sotto sale)
- Fattori ambientali: fumo ed altre esalazioni chimiche
- Aspetti istopatologici:
 - Lesioni squamose: ricordano i carcinomi a cellule squamose bene (cheratinizzante) e scarsamente (non cheratinizzanti) differenziati
 - Lesione indifferenziata: è composta da grandi cellule epiteliali con nuclei rotondi od ovali, nucleoli prominenti e margini cellulari distinti, disposte in maniera simil-sinciziale. Frammisti alle cellule epiteliali si trovano abbondanti linfociti maturi non neoplastici, perlopiù linfociti T
- Metastasi: ai linfonodi cervicali (70%)
- Terapia: radioterapia

Par. II: Patologia della laringe

Noduli reattivi: noduli e polipi delle corde vocali

I noduli reattivi, detti anche polipi, si sviluppano talora sulle corde vocali, il più delle volte nei forti fumatori od in individui che sottopongono a forti sollecitazioni le corde vocali (noduli dei cantanti): i noduli dei cantanti sono bilaterali, mentre i polipi dei fumatori sono monolaterali. Sono colpiti gli adulti, soprattutto maschi.

Questi noduli costituiscono escrescenze lisce, arrotondate, sessili o peduncolate, di pochi mm, localizzate solitamente sulle corde vocali vere, ricoperte da epitelio squamoso che può divenire cheratosico, iperplastico od anche lievemente displastico.

Il centro del nodulo è un tessuto connettivo mixoide, lasso o fibrotico, ma comunque costellato da numerosi canali vascolari. Se i noduli sono bilaterali e si toccano, possono ulcerarsi.

A causa della posizione in cui si trovano e dell'infiammazione che li accompagna, cambiano in maniera caratteristica il carattere della voce e spesso causano progressiva raucedine. Tuttavia, non danno pressoché mai origine ad un carcinoma.

Papilloma squamoso e papillomatosi

I papillomi laringei squamosi sono neoplasie benigne, site in genere sulle corde vocali vere, che formano escrescenze piccole e soffici.

All'esame istologico, i papillomi sono costituiti di molteplici proiezioni sottili digitiformi, sostenute da un asse fibrovascolare centrale e rivestite da epitelio squamoso stratificato ordinato privo di atipie.

Quando i papillomi insorgono sul bordo libero della corda vocale, i traumi possono portare ad ulcerazione accompagnata da emottisi.

I papillomi sono solitamente singoli negli adulti, ma spesso multipli nei bambini (papillomatosi laringea giovanile). Queste lesioni sono causate da HPV di tipo 6 ed 11, non diventano maligne, ma recidivano frequentemente.

Carcinoma laringeo

- Epidemiologia: è la seconda neoplasia più frequente del distretto testa-collo, dopo il carcinoma del cavo orale. Ha un picco d'incidenza a 60-70 anni ed una maggior prevalenza nei maschi. Fattori di rischio sono:
 - Fumo ed alcool
 - HPV
 - Stimoli irritativi cronici: abuso della voce, inalazione di sostanze nocive
- Eziopatogenesi
 - Geni coinvolti: p53, bcl-2, ciclina D1, caderine, alterazioni della ploidia
 - Sequenza iperplasia- displasia (LIN1, 2 e 3)-carcinoma in situ-carcinoma invasivo
 - Cheratosi come lesione preneoplastica: con il termine di cheratosi si comprendono tutte quelle forme cheratinizzanti, irritative o proliferative, tra cui iperplasia, ipercheratosi, leucoplachia od eritroplachia, a potenzialità evolutiva. Sedi più frequenti di queste cheratosi sono le corde vocali vere e la regione interaritenoidica. Aspetti istopatologici sono la metaplasia squamosa, l'ipercheratosi e l'acantosi
- Aspetti istopatologici
 - Sedi: il tumore si sviluppa, in genere, sulle corde vocali, ma può insorgere al di sopra od al di sotto di esse, sull'epiglottide o sulle pliche ariepiglottiche o nei seni piriformi
 - Sovraglottica (35-40%): la clinica è subdola e la prognosi cattiva per:
 - Diagnosi tardiva
 - Comportamento biologico aggressivo
 - Ampia rete linfatica sottomucosa, con conseguente coinvolgimento linfatico
 - Glottica (60-65%): la clinica è precoce e la prognosi migliore per:
 - Diagnosi in fase iniziale
 - Spazio di Reinke privo di linfatici
 - NB: i tumori della commissura posteriore sono i peggiori per la rapida infiltrazione dell'ipofaringe!
 - Sottoglottica (1%): hanno una cattiva prognosi per
 - Diagnosi tardiva
 - Tendenza alla diffusione a trachea ed altre zone della laringe
 - Transglottica (1%)
 - Estensione
 - Tumori intrinseci: confinati alla laringe
 - Tumori estrinseci: si estendono al di fuori della laringe
 - MA:
 - Esofitici: polipidi o vegetanti
 - Endofitici: infiltranti od ulceranti
 - Misti
 - MI
 - Carcinoma squamoso (95%): inizia come una lesione in situ, che successivamente si mostra come placca grigio perla, rugosa sulla superficie mucosa, che infine si ulcera ed assume un aspetto fungoide. Il grado di anaplasia è variabile, potendosi osservare cellule tumorali giganti e figure mitotiche mostruose

- Adenocarcinoma (5%): è quasi sempre sovraglottico, in quanto originerebbe dalle ghiandole salivari minori
- Adenosquamoso (raro)
- Interessamento linfonodale: per la laringe è il fattore prognostico fondamentale. A parità di T, infatti, il coinvolgimento di anche un solo linfonodo riduce la sopravvivenza del 50%! Linfonodi coinvolti possono essere i sottomandibolari, i giugulari (superiori, medi ed inferiori), quelli del triangolo posteriore (tra trapezio e clavicola) e quelli tra sterno ed osso ioideo
- Cause di morte: infezione delle vie aeree distali o metastasi diffuse con cachessia

Cap. 2: Polmone

Par. I: Istopatologia generale

Pneumoconiosi

Sono reazioni polmonari non neoplastiche alla inalazione di polveri minerali in ambiente lavorativo: attualmente la categoria "pneumoconiosi" comprende anche malattie indotte da particelle sia organiche che inorganiche, da fumi e da vapori chimici. Anche polveri atmosferiche e fumo, inoltre, giocano un ruolo.

- Patogenesi
 - Particelle
 - Di 1-5 μm : più pericolose, penetrano nelle vie aeree terminali, nei sacchi alveolari e nei setti, causando anche un danno polmonare acuto
 - Più grosse: pneumoconiosi fibrosanti
 - Meccanismo: alla base delle pneumoconiosi vi è la capacità di stimolare la liberazione, da parte dei macrofagi, di mediatori dell'infiammazione e di stimolare la produzione di fibroblasti con depositi di collagene
- Forme
 - Pneumoconiosi dei minatori di carboni: causate da polveri di carbone, comprendono:
 - Antracosi: più comune, è asintomatica. Si caratterizza per la presenza di pigmenti di carbone inalato e fagocitato da macrofagi: si determina un loro accumulo nel tessuto connettivo linfoide, con strie lineari ed aggregati di pigmento
 - Pneumoconiosi semplice:
 - Macule di carbone: macrofagi ripieni di carbone
 - Noduli di carbone: più grandi, coinvolgono anche la rete collagene e possono causare enfisema
 - Pneumoconiosi complicata: si caratterizza per la presenza di cicatrici intensamente pigmentate di nero, multiple, con collagene denso e pigmentato
 - Silicosi: è una pneumoconiosi, determinata dalla silice, fibrosante, nodulare, a lento sviluppo (ma è possibile anche una silicosi acuta)
 - Patogenesi: soprattutto quarzo
 - Istopatologia: sono caratteristici dei noduli piccoli di colore dal pallido al nero:
 - Nella zona superficiale del polmone
 - Possibili cicatrici dense e fibrotiche
 - Possibile rammollimento centrale e contrazioni
 - Possibile calcificazione a guscio d'uovo
 - Presenza di particelle birifrangenti di silice
 - Asbestosi: è una fibrosi interstiziale diffusa caratterizzata da:
 - Corpuscoli asbestosici
 - Corpi marziali
 - Aspetto a nido d'ape

Atelettasia (collasso polmonare)

Con il termine atelettasia si indica l'espansione incompleta del polmone (atelettasia neonatale) od il collasso di un polmone già normalmente espanso, con produzione di aree di parenchima polmonare relativamente privo d'aria.

Un'atelettasia significativa riduce la ventilazione e predispone alle infezioni. Poiché il parenchima collassato può essere riespanso, l'atelettasia è un'alterazione reversibile.

L'atelettasia acquisita, riscontrata principalmente nell'adulto, può essere suddivisa in:

- Atelettasia da riassorbimento: è la conseguenza di una completa ostruzione bronchiale, che nel tempo conduce al riassorbimento dell'aria intrappolata negli alveoli dipendenti, senza alterazioni del flusso ematico attraverso le pareti alveolari interessate.
Poiché il volume polmonare è diminuito, il mediastino si sposta verso il polmone atelettasico. L'atelettasia da riassorbimento è causata principalmente da secrezioni eccessive (ad esempio, tappi mucosi) o da essudato all'interno dei piccoli bronchi e si ritrova, pertanto, più frequentemente, nei casi di asma bronchiale, bronchite cronica, bronchiectasie, postoperatorio e, raramente, neoplasie bronchiali.
- Atelettasia da compressione: si presenta ogniqualvolta la cavità pleurica sia parzialmente o completamente occupata da essudato fluido, neoplasie, sangue od aria, oppure in seguito a pneumotorace iperteso, in cui la pressione dell'aria determina compressione e compromissione della funzionalità del polmone e del mediastino, nonché dei grossi vasi. In questi casi, il mediastino si sposta controlateralmente al polmone atelettasico
- Atelettasia da contrazione: si verifica quando le alterazioni fibrotiche locali o generalizzate del polmone o della pleura impediscono una piena espansione

Malattia polmonare ostruttiva

- Enfisema: è una condizione del polmone caratterizzata da un ingrandimento irreversibile dell'area distale al bronchiolo terminale, accompagnato da distruzione delle pareti senza evidente fibrosi.
 - Forme:
 - Enfisema centroacinare (centrolobulare): in questi casi, sono coinvolte le porzioni centrali o prossimali degli acini, formate dai bronchioli respiratori, mentre non lo sono gli alveoli distali. Pertanto, all'interno dello stesso acino e dello stesso lobulo coesistono aree enfisematose ed aree normali. Sono più comuni nei lobi superiori, in particolare nei segmenti apicali. Le pareti delle aree enfisematose spesso contengono ingenti quantità di pigmenti bruni. Ad esser maggiormente colpiti, infine, sono i forti fumatori
 - Enfisema panacinare (panlobulare): in questi casi, gli acini sono uniformemente iperinsufflati a partire dal livello dei bronchioli respiratori fino agli alveoli terminali a fondo cieco. Rispetto al precedente, tende ad interessare più frequentemente le regioni inferiori. Questo tipo di enfisema è associata a deficit di α_1 -antitripsina
 - Enfisema acinare distale (parasettale): in questi altri casi, la regione prossimale dell'acino è normale e la parte distale è colpita in modo preponderante. L'enfisema appare più evidente nelle regioni adiacenti alla pleura, lungo i setti del tessuto connettivo lobulare ed ai margini dei lobuli. Si sviluppa in zone adiacenti alle aree di fibrosi, di tessuto cicatriziale o di atelettasia ed è abitualmente più grave nelle regioni superiori dei polmoni. Potrebbe esistere in molti casi di pneumotorace spontaneo nei giovani

- Iperinsufflazione con fibrosi (enfisema irregolare): l'enfisema irregolare, così chiamato per l'interessamento irregolare dell'acino, è quasi invariabilmente associato a fenomeni di cicatrizzazione. Quindi, è abbastanza frequente, seppur clinicamente latente, in seguiti a processi infiammatori
 - Quadro istopatologico
 - MA: l'enfisema in fase avanzata determina un aumento del volume dei polmoni (i 2/3 superiori sono generalmente colpiti in maniera più grave). Le grandi bolle apicali (blebs) sono più caratteristiche dell'enfisema irregolare secondario a cicatrici e dell'enfisema lobulare distale
 - MI: vi sono alveoli esageratamente ampi, separati da setti sottili con fibrosi focale centroacinare. Vi è, inoltre, riduzione degli alveoli addossati alle pareti esterne delle vie aeree di minor calibro. Siccome le pareti alveolari sono distrutte, si verifica una riduzione del letto capillare
- Bronchite cronica: è una condizione caratterizzata da tosse persistente, con produzione di escreato per almeno 3 mesi e per almeno 2 anni consecutivi. È molto comune tra i fumatori e tra gli abitanti di città inquinate.
 - Possibile evoluzione
 - Progressione fino a BPCO
 - Cuore polmonare ed insufficienza cardiaca
 - Metaplasia atipica e displasia dell'epitelio respiratorio, con possibile successiva evoluzione in neoplasia
 - Quadro istopatologico
 - MA: possono osservarsi iperemia, tumefazione ed edema della mucosa, spesso accompagnati da eccessiva secrezione mucinosa od anche mucopurulenta. L'aspetto istologico caratteristico è dato dall'infiammazione cronica delle vie aeree (soprattutto linfociti) e dall'ipertrofia delle ghiandole muco-secerenti tracheali e bronchiali
 - MI: l'incremento delle dimensioni delle ghiandole mucose (iperplasia) costituisce l'alterazione più significativa, valutabile tramite l'indice di Reid. Questo viene valutato secondo il rapporto tra spessore dello strato ghiandolare e spessore della parete tra epitelio e cartilagine. Normalmente di 0,4, aumenta in caso di bronchite cronica, solitamente in maniera proporzionale a gravità e durata della malattia. L'epitelio bronchiale, inoltre, può presentare metaplasia squamosa e vari gradi di displasia. In caso di metaplasia a cellule caliciformi con tappi mucosi, infiammazione e fibrosi, si osserva un significativo restringimento dei bronchiali. Nei casi più gravi, infine, può verificarsi l'obliterazione del lume dovuta a fibrosi (bronchiolite obliterante).
- Asma: è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, che causa episodi di dispnea ricorrente con sibili espiratori, fame d'aria, senso di costrizione e tosse, in particolare durante la notte e nelle prime ore del mattino. Questi sintomi sono, in genere, associati a broncocostrizione diffusa, ma di grado variabile, e limitazione del flusso aereo, almeno in parte reversibili spontaneamente o dopo adeguato trattamento
 - Caratteristiche distintive
 - Aumentata reattività bronchiale ad una varietà di stimoli, che sfocia in broncocostrizione episodica

- Infiammazione delle pareti bronchiali
 - Aumento della secrezione di muco
 - Aspetti istopatologici
 - MA: i polmoni sono iperdistesi per inflazione, con piccole aree di atelettasia. La più spiccata alterazione macroscopica è l'occlusione dei bronchi e dei bronchioli da parte di tappi mucosi spessi ed adesivi. Questi tappi di muco contengono aggregati vorticoidi di cellule epiteliali, che danno origine alle note spirali denominate spirali di Curschmann
 - MI: oltre alle spirali di Curschman, sono caratteristici:
 - Presenza di numerosi eosinofili
 - Cristalli di Charcot-Leyden: sono raccolte di materiale cristalloide composto da una proteina legante, la lisofosfolipasi presente nella membrana degli eosinofili (galectina-10)
 - Rimodellamento bronchiale:
 - Ispessimento globale delle pareti delle vie respiratorie
 - Fibrosi della membrana sub-basale
 - Aumentata vascolarizzazione
 - Aumento delle dimensioni delle ghiandole sottomucose e metaplasia mucosa delle cellule epiteliali
 - Ipertrofia e/o iperplasia della parete muscolare del bronco
- Bronchiectasia: è una malattia caratterizzata da dilatazione permanente di bronchi e bronchioli, causata dalla distruzione del tessuto muscolare ed elastico, successiva od associata ad infezioni croniche necrotizzanti. Per essere considerata bronchiectasia, la dilatazione deve essere permanente.
 - Cause di bronchiectasia
 - Malattie congenite od ereditarie: fibrosi cistica, stati di immunodeficit congeniti
 - Stati post-infettivi: polmonite necrotizzante batterica (M. tuberculosis, S. aureus, H. influenzae), virale (adenovirus, virus dell'influenza, HIV), fungina (Aspergillus)
 - Ostruzione bronchiale: può esser dovuta a neoplasie, corpi estranei o ritenzione di muco
 - Altro: artrite reumatoide, LES, IBD, post-trapianto
 - Aspetto istopatologico
 - MA: le bronchiectasie di solito interessano i lobi inferiori bilateralmente, in particolare le vie bronchiali più verticali e sono più gravi nella parte distale di bronchi e bronchioli. Le vie aeree sono dilatate, talvolta anche fino a 4 volte le normali dimensioni: caratteristicamente, bronchi e bronchioli sono dilatati tanto da poter essere seguiti direttamente fino alla superficie della pleura. Sulla superficie di taglio del polmone, infine, la sezione dei bronchi dilatati appare come una cisti riempita di secrezioni mucopurulente.
 - MI: nei casi acuti e conclamati, si ha un'intensa essudazione infiammatoria acuta e cronica all'interno della parete di bronchi e bronchioli, associata a desquamazione epiteliale e ad aree estese di ulcerazione necrotizzante. Può, inoltre, verificarsi pseudostratificazione delle cellule colonnari o metaplasia squamosa del rimanente epitelio. In alcuni casi, la necrosi distrugge completamente la parete bronchiale o bronchiolare e forma un vero e proprio ascesso polmonare.

La fibrosi della parete bronchiale e bronchiolare e la fibrosi peribrochiolare si sviluppano nei casi più cronicizzati, portando a vari gradi di obliterazione subtotale o totale del lume bronchiale.

Malattie di origine vascolare

- Embolia, emorragia ed infarto polmonari: i trombi che occludono le grosse arterie sono quasi sempre di origine embolica.
 - Eziopatogenesi: nel 95% dei casi, gli emboli polmonari hanno origine da trombi di vene profonde degli arti inferiori. Inoltre, l'embolia polmonare è una complicanza soprattutto nei pazienti già colpiti da una malattia cronica, come cardiopatie o tumori, oppure in quelli immobilizzati da giorni o settimane. Ancora, stati di ipercoagulabilità, primari (sindrome da antifosfolipidi, mutazioni della protrombina) o secondari (obesità, intervento chirurgico recente, uso di contraccettivi orali, gravidanza), sono fattori di rischio frequenti. I cateteri venosi centrali a lunga permanenza, infine, possono essere causa di trombi dell'atrio destro, a loro volta fonte di emboli polmonari
 - Fisiopatologia: gli emboli determinano due principali conseguenze fisiopatologiche:
 - Compromissione respiratoria: è dovuta alla presenza di segmenti polmonari ventilati, ma non perfusi
 - Compromissione emodinamica: è dovuta all'aumento delle resistenze al flusso polmonare a causa dell'ostruzione embolica
 - Aspetti istopatologici: grandi emboli possono collocarsi nell'arteria polmonare principale o nei suoi rami maggiori o localizzarsi a livello delle biforcazioni (embolo a sella). Spesso ne consegue morte improvvisa a causa dell'interruzione del flusso ematico attraverso i polmoni; un'insufficienza acuta del cuore destro (cuore polmonare acuto) costituisce un'ulteriore causa di morte. Emboli più piccoli riescono a raggiungere i vasi più periferici, dove possono provocare infarto polmonare.

Nei pazienti con funzione cardiovascolare normale, le arterie bronchiali possono spesso sostenere l'apporto di sangue al parenchima polmonare: in questi casi, piuttosto che infarti, possono determinarsi emorragie.

Il 10% circa degli emboli, invece, è causa di infarto, che sopravviene quando la circolazione è già insufficiente, come nei pazienti con malattie cardiache o polmonari. In questi casi, le zone infartuate variano in dimensione (da piccole aree ad interessamento di quasi un intero lobo) e sono tipicamente a forma di cuneo.

I trombi polmonari si possono distinguere dai trombi post-mortem grazie alla presenza delle strie di Zahn.

L'infarto polmonare, inoltre, è tipicamente emorragico: nelle prime fasi assume un aspetto rosso-bluastro. Col passare del tempo, inizia la sostituzione fibrosa: ai margini appare una zona periferica grigiastra che, alla fine, trasforma l'infarto in una cicatrice.

A livello istologico, la caratteristica diagnostica dell'infarto polmonare acuto è la necrosi ischemica del tessuto polmonare nella zona di emorragia.

Se l'infarto è causato da un embolo infetto, infine, vi sono una maggiore essudazione neutrofila ed una maggiore reazione infiammatoria (infarti settici).
- Ipertensione polmonare (IP): il circolo polmonare è normalmente un circolo a bassa resistenza e la pressione polmonare è solitamente 1/8 di quella sistemica. Si parla di ipertensione polmonare quando la pressione raggiunge 1/4 di quella sistemica

- Classificazione
 - Ipertensione arteriosa polmonare
 - IP secondaria a malattie del cuore sinistro
 - IP associata a pneumopatie e/o ad ipossiemia
 - IP dovuta a malattie trombotiche e/o emboliche
 - Altre condizioni con IP
- Eziologia: l'IP è solitamente associata a condizioni strutturali che aumentano il flusso e/o la pressione polmonare, a resistenze vascolari polmonari aumentate od alla resistenza al flusso ematico del cuore sinistro. Tali condizioni comprendono:
 - BPCO e pneumopatie interstiziali
 - Precedenti cardiopatie, congenite od acquisite
 - Tromboembolie ricorrenti
 - Collagenopatie vascolari
 - Apnee notturne ostruttive
- Aspetti istopatologici:
 - Ipertrofia mediale delle arterie elastiche e muscolari
 - Ateroma dell'arteria polmonare e delle sue ramificazioni principali
 - Ipertrofia ventricolare destra

Par. II: Polmoniti

Polmoniti acute comunitarie

Possono essere batteriche o virali: spesso l'infezione batterica segue un'infezione virale del tratto respiratorio superiore. L'invasione batterica del parenchima polmonare determina la formazione di essudato infiammatorio all'interno degli alveoli, con addensamento ("consolidamento") del tessuto polmonare.

Agenti batterici eziologici sono: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *L. pneumophila*.

- Aspetti istopatologici: la polmonite batterica presenta due quadri principali di distribuzione anatomica:
 - Polmonite lobare: è caratterizzata da addensamento fibrinoso suppurativo di gran parte di un lobo o di un intero lobo. È caratterizzata da 4 stadi della risposta infiammatoria:
 - Congestione: il polmone è pesante, edematoso e di colore rosso. La malattia si caratterizza per:
 - Congestione vascolare
 - Presenza di un essudato intralveolare con pochi neutrofili
 - Frequente presenza di numerosi batteri
 - Epatizzazione rossa: è caratterizzato da essudazione massiva con globuli rossi, neutrofili e fibrina all'interno degli spazi alveolari. All'esame macroscopico, il lobo appare distintamente rosso, duro, provo d'aria, di consistenza epatica (da qui il termine)
 - Epatizzazione grigia: è caratterizzato da progressiva disgregazione dei globuli rossi e persistenza di un essudato fibrinoso suppurativo, che conferisce al polmone un colore marrone-grigiastro

- Risoluzione: l'essudato all'interno degli spazi alveolari evolve progressivamente per digestione enzimatica fino a produrre una sostanza granulosa, riassorbita tramite fagocitosi dai macrofagi ed espettorata od organizzata dai fibroblasti che si moltiplicano al suo interno
 - Broncopolmonite lobulare: è caratterizzata da addensamento parcellare del polmone. Vi sono aree addensate di infiammazione suppurativa acuta. L'addensamento può essere a chiazze in un lobo, ma è in genere multilobare e spesso bilaterale, per lo più basale, a causa della tendenza delle secrezioni a gravitare nei lobi inferiori.
 - MA: le lesioni sono ben sviluppate, lievemente sporgenti, asciutte, granulari, di colore dal grigio-rossastro al giallo, con margini poco delimitati
 - MI: la reazione, in genere, evolve formando un essudato purulento, ricco di neutrofili, che ricolma i bronchi, i bronchioli e gli spazi alveolari adiacenti
- Complicanze
 - Danno e necrosi tissutale con formazione di un ascesso
 - Diffusione dell'infezione alla cavità pleurica, con reazione fibrinoso-suppurativa intrapleurica (empiema)
 - Disseminazione batteriemica: valvole cardiache, pericardio, cervello, reni, milza, articolazioni

Polmoniti comunitarie atipiche

Il termine indica una malattia respiratoria acuta febbrile, caratterizzata da infiltrati infiammatori diffusi nei polmoni, limitati soprattutto ai setti alveolari ed all'interstizio polmonare.

Il termine atipica si riferisce alla modesta quantità di escreato, alla mancanza di reperti obiettivi di addensamento, ad un moderato aumento della conta leucocitaria ed all'assenza di un essudato alveolare.

- Agenti eziologici
 - Agenti batterici: Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumoniae, Coxiella burnetii (febbre Q)
 - Agenti virali: virus influenzali A e B, virus respiratori sinciziali, adenovirus, rinovirus, morbillo, virus della varicelle
- Aspetti istopatologici: tutti gli agenti causali provocano quadri morfologici essenzialmente simili. L'interessamento polmonare può essere piuttosto diffuso oppure interessare interi lobi bilateralmente od unilateralmente
 - MA: le aree colpite sono di colore rosso-bluastro e sono congeste. La pleura è liscia e la pleurite ed i versamenti pleurici sono rari
 - MI: la natura interstiziale della reazione infiammatoria è predominante ed, in pratica, localizzata dentro le pareti alveolari. I setti alveolari sono allargati ed edematosi e, di solito, presentano in infiltrato infiammatorio mononucleare di linfociti, macrofagi ed, occasionalmente, plasmacellule.

L'eradicazione dell'infezione è seguita dalla ricostituzione della normale architettura del polmone. Sovrainfezioni batteriche, infine, modificano il quadro istologico, causando bronchite ulcerativa, bronchiolite e polmonite batterica

Altre polmoniti

- Polmoniti nosocomiali: sono infezioni polmonari contratte durante la degenza ospedaliera, comuni nei pazienti con gravi malattie croniche, immunocompromessi, dopo prolungata terapia antibiotica o portatori di accessi o cateteri intravascolari. I pazienti in ventilazione meccanica sono a rischio particolarmente elevato. I batteri Gram⁻ (Enterobacteriaceae e Pseudomonas) e lo S. Aureus sono quelli più frequentemente isolati.
- Polmonite da aspirazione: si verifica in pazienti fortemente debilitati o per aspirazione di contenuto gastrico dovuta allo stadio di incoscienza (ad esempio dopo un ictus) o per episodi di vomito ripetuti. Questi pazienti hanno riflessi di deglutizione anomali, che favoriscono quindi l'aspirazione di materiale gastrico. La polmonite che ne consegue è in parte chimica, a causa dell'effetto estremamente irritante del succo gastrico acido, ed in parte batterica, per la presenza di batteri del cavo orale.
Questo tipo di polmonite è spesso necrotizzante, ha un decorso clinico fulminante ed è una frequente causa di morte. Gli ascessi, infine, sono una complicanza frequente.
- Polmoniti croniche: sono molto spesso lesioni localizzate nel paziente immunocompetente, con o senza coinvolgimento di linfonodi regionali.
Generalmente si ha una reazione infiammatoria di tipo granulomatoso, dovuta a batteri (M. tuberculosis) o funghi (Histoplasma capsulatum)

Ascesso polmonare

È un processo suppurativo focale dei polmoni, caratterizzato da necrosi del tessuto polmonare:

- **Eziologia:** streptococchi aerobi ed anaerobi, S. aureus, batteri Gram⁻
- **Patogenesi**
 - Aspirazione di materiale infetto (causa più frequente)
 - Infezioni polmonari precedenti
 - Embolia settica: emboli infetti possono provenire da tromboflebiti o da vegetazioni di endocardite batterica
 - Neoplasia: in caso in cui essa ostruisca un bronco od un bronchiolo
 - Cause criptogenetiche: un meccanismo eziopatogenetico non è definibile
- **Aspetto istopatologico**
 - MA: il diametro delle cavità ascessuali varia da alcuni mm a grandi cavità, di diametro compreso tra 5 e 6 cm. Possono interessare qualsiasi parte del polmone ed essere singole o numerose. Gli ascessi dovuti ad aspirazione sono più frequenti nel polmone destro, più verticale, e singoli. Quelli dovuti ad infezioni polmonari precedenti sono solitamente multipli, basali e diffusi
 - MI: la cavità ascessuale può essere riempita da detriti suppurativi. In caso di comunicazione con una delle vie aeree, l'essudato contenuto può essere parzialmente drenato, creando una cavità contenete aria. Soprattutto in questo caso sono frequenti le sovrainfezioni saprofitiche. Il quadro caratteristico è quello di gangrena del polmone, in cui macroscopicamente sono visibili cavità multiloculari grandi, di colore verde nerastro, fetide e dai margini scarsamente delimitati.
L'aspetto istopatologico principale in tutti gli ascessi è la distruzione suppurativa del parenchima polmonare entro la zona centrale di cavitazioni
Nei casi cronici, la notevole proliferazione di fibroblasti, provoca la formazione di una parete fibrosa.

Par. III: Carcinoma polmonare

Caratteristiche generali

Il carcinoma polmonare è estremamente frequente: è la seconda neoplasia per incidenza sia nel maschio che nella femmina; considerato nel complesso, invece, risulta il carcinoma più frequente nell'uomo. Inoltre, ha una mortalità molto elevata, risultando la prima neoplasia per mortalità nel maschio e nella femmina dopo i 50 anni (prima dei 50 anni è il tumore della mammella la neoplasia con la più elevata mortalità). Anche in questo caso, in una valutazione complessiva, risulta la prima causa di morte per carcinoma nell'uomo in ogni età.

Altre caratteristiche generali sono:

- Fattori di rischio
 - Fumo: benzopirene, nitrosamine, fenoli, metalli pesanti (cadmio, arsenico, piombo, plutonio)
 - Inquinamento urbano
 - Radon
 - Asbesto
 - Familiarità
 - Fibrosi polmonare diffusa
- Principali geni coinvolti: k-ras, EGFR, c-myc, bcl-2, p53
- Sede: può essere centrale o periferica in base all'istotipo. Quella centrale è più frequente, risultando tipica di carcinoma squamoso e microcitoma, e provoca atelettasia (con clinica e diagnostica evidenziabili primi)
- Metastasi: i carcinomi polmonari hanno la caratteristica di diffondersi ampiamente a tutto l'organismo ed in uno stadio precoce, ad esclusione del carcinoma squamocellulare, che metastatizza tardivamente all'esterno del torace:
 - Ematiche: surreni, fegato, cervello, tessuto osseo
 - Linfatiche

Lesioni preneoplastiche

- Displasia squamosa: il carcinoma squamoso rappresenta spesso il punto terminale di una serie di tappe di trasformazione dell'epitelio bronchiale:
 - Iperplasia a cellule basali
 - Metaplasia squamosa: queste prime due tappe sono reattive e reversibili
 - Displasia (G1-lieve, G2-moderata, G3-severa)
 - Carcinoma in situ
 - Carcinoma invasivo
- Iperplasia adenomatosa atipica: è una lesione focale o multifocale di diametro massimo di 5 mm, in sede bronchiolare. Gli alveoli ed i bronchioli respiratori sono rivestiti da cellule cubiche o colonnari basse, con minime atipie citologiche. Può progredire verso l'adenocarcinoma
- Iperplasia diffusa idiopatica delle cellule neuroendocrine: è una proliferazione lineare di cellule neuroendocrine nell'epitelio od a piccoli noduli. Il rapporto con i NET è incerto, ma l'80% dei carcinoidi si associa a questa lesione

Classificazione

- Carcinoma squamoso

- Papillare
- A cellule chiare
- A piccole cellule
- Adenocarcinoma
 - Papillare
 - Acinare
 - Solido con formazione di muco
 - Mucinoso con cellule ad anello con castone
 - Bronchiolo-alveolare
 - Misto
 - A cellule chiare
 - Fetale ben differenziato
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma sarcomatoide
 - A cellule fusate
 - A cellule giganti
 - Pleomorfo
 - Carcinosarcoma
 - Blastoma polmonare
- Carcinoma a grandi cellule
 - Basalioidi
 - Linfoepitelioma-like
 - A cellule chiare
 - Rabdoide
- NET
 - Carcinoide: tipico ed atipico
 - Microcitoma
 - A grandi cellule
- Tumori tipo ghiandole salivari
 - Adenoideo-cistico
 - Muco-epidermoide

Aspetti morfologici

- Squamocellulare (30-35%): nel 98% dei casi insorge in soggetti fumatori
 - Sede: centrale peri-ilare
 - MA: si presenta come massa parailare, di colorito bianco-grigiastro, stellata e mal delimitata, con sviluppo endo- o peribronchiale
 - MI: è un tipico carcinoma squamoso, quindi caratterizzato da cheratinizzazione e/o dalla presenza di ponti intercellulari. La cheratinizzazione può assumere la forma di perle cornee o di cellule individuali con citoplasma diffuso notevolmente eosinofilo: ovviamente, queste caratteristiche sono più evidenti nelle forme ben differenziate. Metaplasia squamosa, displasia epiteliale e focolai di un vero e proprio carcinoma in situ possono essere osservati nell'epitelio adiacente alla massa tumorale
 - I: CK a basso PM (incostante quella ad elevato PM), CEA

- Adenocarcinoma: è un tumore epiteliale maligno con differenziazione ghiandolare o produzione di mucina da parte delle cellule tumorali; si presenta più frequentemente nelle donne e nei non fumatori
 - Sede: periferica
 - MA: si presenta come massa solida ben delimitata, tondeggiante o policiclica (“a macchie”), spesso con necrosi centrale. È generalmente più piccole di quello a cellule squamose
 - MI: si hanno formazioni di struttura ghiandolare, con produzione di muco. Si riconoscono diverse varianti:
 - Acinare: struttura ad acini e tubuli
 - Papillare: architettura papillare
 - Solido: ha un’architettura solida, con muco intracitoplasmatico
 - Misto
 - Bronchiolo-alveolare: come suggerisce il nome, si sviluppa nelle regioni terminali bronchiolo-alveolari del parenchima polmonare. Si presenta, solitamente nelle regioni periferiche del polmone, come un nodulo singolo o, più frequentemente, come noduli molteplici diffusi. L’architettura polmonare non è alterata, le cellule neoplastiche colonnari si stratificano nella superficie interna degli alveoli senza infiltrare lo stroma né i vasi: dunque, la caratteristica peculiare è la crescita lungo strutture preesistenti senza distruzione dell’architettura alveolare. Inoltre, sarebbe preceduto dall’iperplasia adenomatosa atipica, che progredirebbe a carcinoma bronchioloalveolare e poi a carcinoma invasivo. Può essere:
 - Mucinoso: presenta muco nel citoplasma e spesso gli alveoli risultano pieni di muco. Tendono a diffondersi per via aerogena, formando tumori satelliti (prognosi peggiore)
 - Non mucinoso: si caratterizza per l’eosinofilia del citoplasma. Si presentano solitamente come nodulo singolo e con scarsa diffusione aerogena (prognosi migliore)
 - Mucinoso: si caratterizza per la presenza di laghi mucoidi con dentro cellule neoplastiche
 - A cellule con anello a castone
 - I: CK, TTF1
 - Mutazioni
 - Più frequenti nell’adenocarcinoma: k-ras
 - Ugualmente frequenti nell’adenocarcinoma e nel carcinoma squamocellulare: p53, RB1, p16
- Adenosquamoso
 - Sede: solitamente periferica
 - MI: si caratterizza per la contemporanea presenza di aspetti di tipo carcinoma squamoso e di tipo adenocarcinoma. La componente minoritaria deve essere almeno del 10%
- Sarcomatoide: ha sede prevalentemente periferica e può presentarsi in diverse forme:
 - A cellule fusate: è molto simile ad un sarcoma
 - A cellule giganti: le cellule sono poco coese, giganti, multinucleate e con molte mitosi. Si ha, inoltre, un infiltrato di neutrofili tra le cellule
 - Pleomorfo: si ha la presenza di una componente squamosa od adenocarcinomatosa e di un componente sarcomatoide. Le due componenti possono essere ben distinte o frammiste

- Blastoma: è un tumore bifasico, composto da strutture ghiandolari e mesenchimali maligne con aspetto di tipo embrionario
- Carcinosarcoma: è un tumore bifasico composto di epitelio e mesenchima di aspetto maligno e di tipo adulto
- Carcinoma a grandi cellule: è un tumore epiteliale maligno indifferenziato, privo delle caratteristiche citologiche del carcinoma a piccole cellule e della differenziazione ghiandolare o squamosa
 - Sede: periferica
 - MA: massa necrotica
 - MI:
 - Assenza di differenziazione squamosa o ghiandolare
 - Cellule di grandi dimensioni con nuclei grossi e nucleoli prominenti
 - Scarso citoplasma
 - Varianti
 - A cellule chiare: hanno ampio citoplasma chiaro (per la presenza di glicogeno, ma non di lipidi)
 - Basaloide: è formato da noduli di cellule con necrosi centrale e “palizzata” periferica
 - Linfoepitelioma-like: si hanno cordoni solidi di grandi cellule immersi in stroma con denso infiltrato linfocitario
 - Con fenotipo rabdoide: si hanno globuli citoplasmatici eosinofili
 - I: CK, vimentina
- Carcinoidi (NET): insieme al microcitoma, costituiscono i tumori polmonari a derivazione dalle cellule neuroendocrine
 - Sede: centrale, ma anche periferica
 - MA: hanno colore giallo-bruno e sviluppo peri- (più frequente) od endobronchiale. La maggior parte è confinata al ramo bronchiale principale. Altri, tuttavia, formano una piccola massa intraluminale, ma penetrano la parete bronchiale fino ad emergere nel tessuto peribronchiale, producendo le cosiddette lesioni “a bottone di colletto”
 - MI: le cellule sono abbastanza regolari, con nuclei rotondi uniformi ed una modesta quantità di citoplasma eosinofilo
 - Pattern variabile: trabecolare, cordonale, insulare, papillare, solido
 - Stroma fibroconnettivale ricco di vasi (aspetto carcinoideo)
 - Possibile deposito di amiloide
 - Tipico (< 2 mitosi per 10 campi) od atipico (> 2 mitosi per campo)
 - Presenza di granuli elettrondensi caratteristici dei NET
 - I tipica dei NET
- Microcitoma (o carcinoma a piccole cellule): questo tumore altamente maligno presenta un tipo cellulare caratteristico. Le cellule epiteliali, infatti, sono relativamente piccole, con scarso citoplasma, a bordi cellulari ben definiti, con cromatina nucleare finemente granulare (a “sale e pepe”) ed assenza di nucleoli appariscenti (vedi dopo). Ha un’elevata correlazione con il fumo di sigaretta ed è il tipo di carcinoma polmonare più aggressivo, metastatizzando ampiamente
 - Sede: centrale, ma anche in periferia
 - MA: le cellule si dispongono in gruppi irregolari senza formare strutture ghiandolari o squamose, con aumento della densità cellulare, necrosi frequente ed estesa. Le cellule

hanno nuclei “sale e pepe” e molte mitosi. È possibile una variante combinata, con presenza di un'altra variante di carcinoma

- MI: la comparsa di granuli neurosecretori, la capacità di alcuni di questi tumori di secernere ormoni polipetidici, la presenza di marcatori neuroendocrini (cromogranina, sinaptofisina, CD57), indicano che questo tumore ha origine dalle cellule progenitrici neuroendocrine del rivestimento dell'epitelio bronchiale. Inoltre, si associa spesso a produzione ormonale ectopica (sindromi paraneoplastiche). Altri aspetti microscopici importanti sono:
 - Cellule linfocito-simili, piccole e monomorfe
 - Frequenti aree di necrosi con incrostazione di materiale cromatinico perivasale
 - Nuclei con aspetto “a sale e pepe” (vedi anche sopra)
 - Sagomatura (smoulding): indica la deformazione di un nucleo per l'accostarsi ad un altro nucleo (aumento dell'elasticità delle membrane nucleari con conseguente fragilità)
 - Effetto “crash”: il materiale nucleare va in frantumi (per l'accelerato processo mitogeno)
- I: come i NET, ma TTF1⁺
- A grandi cellule NET
 - Sede: sia centrale che periferico
 - MI: ha un pattern simile al carcinoide, ma con cellule molto pleomorfe, di grandi dimensioni, ricche di citoplasma, con grandi nuclei e nucleoli prominenti. Si caratterizza anche per le numerose mitosi e per la frequenza a necrotizzare
 - I: come i NET

Stadiazione

- T
 - T1: tumore uguale o inferiore a 3 cm senza interessamento della pleura viscerale e/o del bronco principale.
 - T2: tumore di dimensioni maggiori a 3 cm oppure di qualunque dimensione che però sia localizzato a 2 cm dalla carena tracheale, o che coinvolga la pleura viscerale, o provochi atelettasia polmonare.
 - T3: qualunque dimensione purché infiltri la parete toracica, il diaframma, la pleura mediastinica, dia atelettasia di un intero polmone o sia entro 2 cm dalla carena tracheale.
 - T4: qualunque tumore che invada il mediastino, il cuore o i grossi vasi, la trachea o il corpo vertebrale, la carena, che presenti noduli multipli in uno stesso lobo e/o versamento pleurico.
- N
 - N0: non evidenza di metastasi linfonodali.
 - N1: metastasi a carico dei linfonodi bronchiali o ilari omolaterali al tumore primitivo.
 - N2: metastasi a carico dei linfonodi mediastinici e carinali omolaterali.
 - N3: metastasi a carico dei linfonodi ilari, mediastinici e carinali controlaterali o sovraclaveari.
- M
 - M0: non evidenza di metastasi a distanza.

- M1: presenza di metastasi a distanza: vengono considerati M1 anche le neoplasie con noduli in lobi polmonari omolaterali diversi da quello in cui è localizzato il tumore, nonché presenza di linfonodi laterocervicali.

Par. IV: Mesotelioma pleurico

Caratteristiche generali

È un tumore raro, caratteristico nei Paesi occidentali per l'elevato uso dell'asbesto (o amianto). Ha una mortalità elevatissima, con sopravvivenza media di 12 mesi.

L'eziopatogenesi, come accennato, è intimamente legata all'esposizione all'asbesto, in particolare alle fibre maggiori di $8\mu\text{m}$ ed quelle di crocidolite.

Il tempo di latenza, tra l'esposizione e l'insorgenza del mesotelioma, è lungo (per l'accumularsi di danni genetici), ma poi, una volta insorto, il mesotelioma, come detto, progredisce molto rapidamente.

Le fibre inalate giungono nel tessuto sottopleurico, dove evocano una risposta macrofagica e granulomatosa, con rilascio di ROS; l'amianto contiene Fe^{3+} e, pertanto, determina produzione di ROS. I ROS sono poi responsabili, a lungo termine, di danni genetici che portano al mesotelioma.

Aspetti anatomopatologici

- MA:
 - Forma diffusa: tutta la pleura diviene come una cotenna grigia rigida, determinando "incarcerazione" del polmone. Si estende ampiamente nella cavità pleurica ed è di solito associata a cospicui versamenti pleurici
 - Forma localizzata
- MI
 - Forma epitelioidica (60%)
 - Pattern: papillare, tubulare, tubulo-papillare
 - Cellule epitelioidi poligonali, con citoplasma ampio, nucleo tondo centrale ed un solo nucleolo
 - Stroma mixoide
 - Diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma polmonare (il pattern infatti simula un adenocarcinoma):
 - Immunistoichimica:
 - Mesotelioma: CK 5 e 6 (perinucleari piuttosto che periferiche), calretinina
 - Adenocarcinoma: TTF1, CEA
 - Microscopia elettronica: presenza di lunghi microvilli ed abbondanti tonofilamenti
 - Forma sarcomatoide (20%): si caratterizza per la presenza di cellule fuse molto pleomorfe
 - Diagnosi differenziale con il sarcoma: CK positiva nel mesotelioma, ma non nel sarcoma
 - Varianti
 - Desmoplastica: è caratterizzata da una forte reazione stromale (desmoplasia stromale)

- Linfoistiocitoide: è caratterizzata dalla presenza di cellule di tipo istiocitoide in un contesto di linfociti, plasmacellule ed eosinofili. La diagnosi differenziale va posta con il linfoma
- Forma mista (20%)

Stadiazione

- T
 - 1:
 - a: confinato nella pleura parietale senza coinvolgimento di quella viscerale
 - b: foci isolati nella pleura viscerale
 - 2: coinvolta la pleura viscerale e presenza di una delle condizioni di cui sotto:
 - coinvolto il diaframma
 - coinvolta la pleura viscerale ed estensione al parenchima polmonare
 - 3: tumore localmente avanzato resecabile: coinvolgimento sempre ipsilaterale più le condizioni sotto:
 - coinvolta la fascia endotoracica
 - tumore completamente resecabile che coinvolge i tessuti molli e la parete toracica
 - non coinvolgimento trasmurale del pericardio
 - 4: tumore avanzato non resecabile
- N
 - X: linfonodi metastatici non identificabili
 - 0: assenza di metastasi linfonodali
 - 1: coinvolti i linfonodi ipsilaterali broncopolmonari e dell'ilo polmonare
 - 2: metastasi ai linfonodi sottocarenali o toracici ipsilaterali (inclusi i mammari interni)
 - 3: coinvolgimento linfonodale esteso oltre le predette sedi
- M
 - X: non determinabili
 - 0: assenti
 - 1: presenti metastasi a distanza.

Sez. IX: Sistemi vari

Cap. 1: Sistema nervoso

Par. I: Istopatologia generale

I neuroni

Sono cellule postmitotiche incapaci di divisione, caratterizzate da:

- Markers
 - Neurofilamenti
 - Enolasi neurone specifica (SNE)
 - Sinaptofisina
- Lesioni dei neuroni
 - Lesione cellulare acuta (neurone rosso): è conseguenza di un insulto ischemico/ipossico irreversibile o di insulti tossici ed infettivi, che portano a morte cellulare. È visibile in ematossilina-eosina 12-24 ore dopo l'evento lesivo. Si caratterizza per contrazione del corpo cellulare, picnosi nucleare, scomparsa del nucleolo, citoplasma intensamente eosinofilo e microvacuolizzazioni
 - Atrofia neuronale semplice (degenerazione): consegue a processi patologici di lunga durata
 - Degenerazione neuronale trans-sinaptica: consegue ad un processo distruttivo, che interrompe la maggior parte delle afferenze ad un dato gruppo di neuroni. Come la precedente, conduce alla perdita di neuroni, che spesso coinvolge selettivamente gruppi neuronali funzionalmente correlati, ed alla gliosi reattiva
 - Reazione assonale: a seguito di un danno, si ha rigenerazione assonale per gemmazione. È caratterizzata da pericario rigonfio e rotondeggiante, nucleo dislocato in periferia, nucleolo ingrossato e dispersione della sostanza di Nissl verso il centro (cromatolisi centrale). Questi sono segni di aumento di sintesi proteica, tipici nei neuroni delle corna anteriori del midollo spinale
 - Inclusioni neuronali:
 - Lipofuscine: sono corpi residui di derivazione dalla degradazione lisosomiale di carboidrati, proteine e lipidi complessi. Sono tipici dell'invecchiamento
 - Deposizione anomala di lipidi od altre sostanze in malattie metaboliche geneticamente determinate
 - Inclusioni virali
 - Intranucleari: corpi di Cowdry nell'herpes simplex
 - Citoplasmatiche: corpi di Negri nella rabbia
 - Entrambi: CMV
 - Depositi intra- od extracellulari di aggregati o proteine fibrillari resistenti alla degradazione, associati a malattie degenerative: ad esempio i depositi neurofibrillari e le placche neuritiche dell'Alzheimer

Le cellule della glia

- Derivate dal neuroectoderma
 - Astrociti: sono disposti in tutto il SNC e possiedono aspetto stellariforme per la presenza di processi citoplasmatici multipli e ramificati. Sono visibili mediante impregnazione metallica tipo Golgi e caratterizzati, all'immunoistochimica, dalla proteina gliale fibrillare acida (GFAP). Inoltre, hanno nuclei rotondi od ovali, con cromatina pallida e finemente dispersa. Hanno funzioni di:
 - Tamponi metabolici e detossificanti
 - Fornitori di substrati metabolici
 - Isolanti elettrici
 - Barriera sangue/encefalo (barriera ematoencefalica)
 - Riparazione e cicatrizzazione: gliosi: gli astrociti reagiscono al danno del SNC con ipertrofia ed iperplasia
 - Oligodendrociti: rivestono gli assoni neuronali per formare la mielina nel SNC (analogamente alle cellule di Schwann nel SNP) e non partecipano alla risposta al danno. Hanno nucleo piccolo e rotondeggiante con cromatina densa ed omogenea
 - Ependimociti: rivestono il sistema ventricolare e neanche essi partecipano al danno. Sono cellule colonnari similepiteliali, con la porzione ciliata/microvillosa che si affaccia sulla superficie ventricolare e nucleo chiaro e vescicoloso al polo opposto al lume
- Derivati dal mesoderma (dal midollo osseo)
 - Microglia: sono parte del sistema macrofagico fisso ed esprimono CD3, CD4 e CD68 (comuni al sistema macrofagico); partecipano, inoltre, al danno con la neuronofagia. Sono caratterizzati da nuclei allungati a bastoncino, irregolari e con cromatina a zolle

Par. II: Patologia non neoplastica del SNC

Edema cerebrale

È caratterizzato da circonvoluzioni appiattite, solchi ridotti, ventricoli compressi e possibili erniazioni. Può essere:

- Vasogenico: è dovuto all'interruzione della BEE o ad aumento della permeabilità, con passaggio di liquidi e proteine negli spazi intercellulari encefalici. Il riassorbimento è lento per la scarsità di vasi linfatici in questo distretto. Può essere localizzato o generalizzato
- Citotossico: è causato da aumento del fluido intracellulare a seguito di danni cellulari ischemici od ipossici

Idrocefalo

È dovuto all'accumulo di un eccesso di liquor nel sistema ventricolare encefalico con aumento della pressione endocranica:

- Cause
 - Rallentato riassorbimento liquorale
 - Iperproduzione di liquor (come da tumore dei plessi corioidei)
- Tipi
 - Comunicante: coinvolge il sistema ventricolare in toto
 - Non comunicante: ne coinvolge solo una porzione

Ematoma

- Epidurale: è un accumulo di sangue tra dura e teca cranica con compressione del parenchima cerebrale, causato da rottura di un'arteria meningea, in genere associata a frattura cranica
- Subdurale: si ha accumulo di sangue tra dura ed aracnoide, con compressione del parenchima cerebrale, causato da rottura delle vene a ponte tra cervello e seno sagittale superiore. Il sanguinamento venoso si autolimita, ma può essere anche ripetuto (ematomi subdurali cronici).
L'organizzazione dell'ematoma si compone di:
 - Lisi del coagulo (una settimana)
 - Crescita fibroblastica dalla superficie durale all'interno dell'ematoma (2 settimane)
 - Sviluppo di tessuto connettivo ialinizzato (1-3 mesi)

Malattie cerebrovascolari

- Cause di ridotto apporto cerebrale di ossigeno
 - Ipossia funzionale: bassa pO_2 , diminuzione della capacità di trasporto od inibizione dell'utilizzazione di ossigeno da parte dei tessuti
 - Ischemia transitoria o permanente
 - Da ostruzione di vasi (ischemia focale) conseguente a trombosi (specie su placche aterosclerotiche), embolia e vasculiti
 - Da riduzione generalizzata della perfusione cerebrale (ischemia globale) conseguente ad arresto cardiaco, shock od ipotensioni gravi
- Tipi
 - Ischemia globale: l'encefalo risulta rigonfio, con circonvoluzioni appiattite e solchi ristretti. Si distingue in:
 - Precoce (12-24 ore dopo l'insulto ischemico): lesione neuronale acuta (neurone rosso)
 - Subacuta (24 ore-2 settimane): necrosi tissutale, infiltrato macrofagico, proliferazione vascolare e gliosi reattiva
 - Riparazione (dopo 2 settimane): scomparsa di tessuto necrotico e gliosi
 - Ischemia focale
 - Infarti non emorragici (pallidi): sono associati a trombosi
 - MA:
 - 6 ore: scarse evidenze
 - 48 ore: tessuto pallido, soffice e rigonfio
 - 2-10 giorni: encefalo gelatinoso e friabile
 - 10 giorni-3 settimane: liquefazione e rimozione del tessuto, con formazioni di cavità a contenuto liquido
 - MI
 - 12 ore: neuroni rossi, edema vasogenico e citotossico, glia rigonfia e disgregazione di fibre mieliniche
 - 48 ore: infiltrato neutrofilo
 - Da 2-3 settimane fino a mesi od anni: scomparsa di neutrofili, infiltrato macrofagico e di microglia, ingolfato da prodotti di degradazione della mielina e da sangue; gliosi reattiva degli astrociti ai margini della lesione con formazione di un denso reticolo di fibre gliali commiste a capillari neoformati

- Infarti emorragici (rossi): sono emorragie petecchiali multiple, talora confluenti, dovute solitamente ad eventi embolici. L'emorragia è secondaria alla ri-perfusione dei vasi del tessuto danneggiato: la terapia anticoagulante è controindicata. Gli aspetti istopatologici sono simili al precedente, ma con stravasamento e riassorbimento ematico

Emorragia cerebrale

- Intraparenchimale: è dovuta alla rottura, traumatica o spontanea, di piccoli vasi intraparenchimali
 - Cause
 - Ipertensione: è la causa più comune, solitamente ad origine nel putamen
 - Turbe della coagulazione
 - Interventi chirurgici a cuore aperto
 - Neoplasie
 - Angiopatia amiloide
 - Vasculiti
 - Rottura di aneurismi
 - Malformazioni vascolari
 - Sedi
 - Gangliari: gangli della base e talamo
 - Lobali emisferiche: emisferi cerebrali
 - Aspetto
 - MA: stravasamento ematico, compressione del parenchima adiacente
 - MI: nucleo centrale di sangue coagulato rivestito da una rima di tessuto encefalico con alterazioni neuronali e gliali (neuroni rossi, edema). Segue le stesse fasi dell'infarto cerebrale
- Subaracnoidea
 - Causa: si origina per la rottura di un aneurisma "a bacca" (o sacculare) congenito. Quest'aneurisma è un'estroffessione a parete sottile in corrispondenza di punti di diramazione arteriosa lungo il circolo del Willis od in prossimità dei vasi maggiori.
 - Sedei
 - Arteria comunicante anteriore (40%)
 - Biforcazione arteria cerebrale media (34%)

Malformazioni vascolari

- Malformazioni artero-venose (MAV): si ha una rete aggrovigliata di canali vascolari tortuosi e con notevole shunt AV pulsante
- Angiomi cavernosi: sono canali vascolari fortemente distesi, con pareti sottili e senza tessuto nervoso inframezzato
- Teleangectasie capillari: sono canali vascolari dilatati a pareti sottili, con tessuto nervoso normale inframezzato

Par. III: Patologie infettive

Vie d'infezione

- Ematogena
- Impianto diretto: traumatico, iatrogeno
- Estensione locale da focolaio adiacente
- SNP

Meningiti acute

Sono infiammazioni delle leptomeningi e del LCR nell'ambito dello spazio subaracnoideo. Si distinguono:

- Meningite acuta piogena
 - Agenti eziologici
 - Neonati: e. coli, streptococchi di gruppo B
 - Lattanti e bambini: h. influenzae
 - Adolescenti e giovani adulti: n. meningitidis
 - Anziani: s. pneumoniae, l. monocytogenes
 - Clinica: fotofobia, irritabilità, obnubilamento del sensorio, rigidità nucale, sindrome meningea
 - Puntura lombare
 - LCR opaco e purulento (torbido)
 - Pressione aumentata
 - PMN > 90000/ mm³ (pleiocitosi)
 - Aumento della proteinorachia
 - Diminuzione della glicorrachia
 - Aspetto istopatologico
 - MA
 - Essudato sulla superficie encefalica
 - Vasi meningei congesti
 - MI
 - PMN (soprattutto neutrofili) nello spazio subaracnoideo
 - Presenza degli agenti infettivi
- Meningite acuta asettica (virale)
 - Agente eziologico: nel 70% sono enterovirus (echovirus, coxsackievirus, poliovirus)
 - Clinica: febbre, alterazioni del sensorio, irritazione meningea, cefalea
 - Puntura lombare
 - Aumento linfociti
 - Aumento moderato delle proteine
 - Glicorrachia normale
 - Aspetto istopatologico
 - MA: i caratteri sono poco evidenti (talvolta solo rigonfiamento)
 - MI
 - Scarse alterazioni
 - Infiltrazione linfocitaria da lieve a moderata delle meningi

Infezioni croniche

- **Ascesso encefalico:** è un'infezione suppurativa acuta focale, caratterizzata clinicamente da deficit focali ed aumento della PIC. Agenti eziologici sono soprattutto stafilococchi e streptococchi. Caratteristiche istopatologiche sono:
 - MA: sono lesioni ben definite, con necrosi colliquativa centrale e reazione circostante fibrosa con produzione di collagene ed edema
 - MI
 - Neovascolarizzazione intorno alle aree di necrosi
 - Edema vasogenico
 - Formazione di tessuto di granulazione che forma una capsula collagenica
 - Zona di gliosi reattiva esterna alla capsula
- **Tubercolosi**
 - LCR
 - Moderata pleiocitosi da cellule mononucleate o miste con PMN
 - Livello di proteine elevato
 - Zucchero normale o ridotto
 - Quadri
 - Meningoencefalite diffusa
 - MA: essudato gelatinoso o fibrinoso nello spazio subaracnoideo
 - MI: essudato composto da linfociti, plasmacellule e macrofagi; granulomi ben formati con necrosi caseosa e cellule giganti
 - Tuberculoma
 - MA: massa intraparenchimale circoscritta, singola o multipla
 - MI: porzione centrale di necrosi caseosa circondata da reazione granulomatosa
- **Neurosifilide:** è lo stadio terziario della sifilide, che insorge nel 10% dei pazienti con infezione non trattata
 - Neurosifilide meningovascolare: meningite associata ad endoarterite obliterativa, con reazione infiammatoria perivascolare
 - Neurosifilide paretica: invasione parenchimale da parte del Treponema, lesioni infiammatorie meninge, danno parenchimale alla corticale con perdita di neuroni, proliferazione della microglia e gliosi
 - Tabe dorsale: invasione del Treponema a livello dei nervi sensitivi delle radici dorsali (disturbi sensitivi, atassia, perdita della sensibilità), perdita degli assoni e della mielina con pallore ed atrofia delle radici del midollo spinale
- **Toxoplasmosi cerebrale:** si associa ad AIDS e si caratterizza per:
 - Presenza di ascessi multipli nella corteccia: focolai centrali necrotici circondati da infiltrato infiammatorio e proliferazione vascolare
 - Cisti e tachizoiti dimostrabili ai margini del focolaio necrotico mediante tecniche di immunistochemica
- **Meningoencefaliti virali**
 - Agenti eziologici
 - HSV1: colpisce soprattutto bambini ed adulti e si caratterizza per la presenza di corpi di Cowdry in neuroni e cellule gliali
 - HSV2: in neonati da madri affette

- VZV
- CMV: in feti ed immunocompromessi
- Poliovirus
- HIV: si caratterizza per la presenza di noduli microgliali e cellule giganti multinucleate
- Quadro istopatologico
 - Infiltrato perivascolare e parenchimale di mononucleati (linfociti, plasmacellule, macrofagi)
 - Gliosi reattiva
 - Neuronofagia: necrosi neuronale con fagocitosi dei tessuti degenerati
 - Presenza di inclusi virali

Encefalopatie spongiformi trasmissibili (malattie da prioni)

- Forme
 - Malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD)
 - Sindrome di Gerstmann-Strausser-Scheinker
 - Insonnia familiare fatale
 - Kuru
- Insorgenza
 - Sporadiche: la proteina muta spontaneamente, ma in maniera lenta (85% dei casi di CJD)
 - Familiari: la proteina muta a causa di varie mutazioni, in maniera rapida
- Clinica: progressiva demenza, morte in 6-7 mesi
- Quadro istopatologico: caratteristica principale è l'alterazione spongiforme dovuta a vacuolizzazione intracellulare delle cellule neurali e gliali. Nei casi avanzati vi è marcata perdita neuronale e gliosi reattiva. Non sono presenti infiltrati infiammatori.

Par. IV: Altre patologie

Sclerosi multipla

È una patologia demielinizzante, quindi con perdita delle guaine mieliniche con relativa preservazione dell'assone. Caratteristiche istopatologiche sono:

- MA: vi sono focolai di demielinizzazione superficiali del ponte o del midollo spinale (nell'encefalo, invece, la sostanza bianca è nascosta da quella grigia). Localizzazione tipica è, poi, a livello dei ventricoli laterali (placche brunastre periventricolari). Sono placche sclerotiche circoscritte, a margini irregolari, multiple, di aspetto vitreo-giallastro
- MI
 - Placche attive:
 - segni di degradazione della mielina con macrofagi abbondanti contenenti detriti ricchi di lipidi e PAS positivi
 - elementi infiammatori sia linfo- che monocitari come manicotti perivascolari
 - Placche inattive
 - mielina assente ed oligodendrociti scarsi
 - infiltrato infiammatorio e macrofagi scarsi
 - gliosi e proliferazione astrocitaria

Malattie degenerative

Sono malattie della sostanza grigia, caratterizzate da perdita neuronale progressiva di tipo selettivo, che interessa quindi uno o più gruppi di neuroni, lasciando intatti i rimanenti:

- Malattia di Alzheimer
 - MA:
 - Atrofia corticale con ampliamento dei solchi cerebrali
 - Ingrandimento ventricolare
 - Sedi: lobi frontali, temporali, parietali
 - MI
 - Ammassi neurofibrillari intracellulari: sono fasci di filamenti insolubili nel citoplasma di neuroni che dislocano ed avvolgono il nucleo (forma allungata “a fiamma”), basofili con colorazione EE (argentati con Bielschowsky). Dal momento che sono insolubili in vivo, restano come “pietre tombali” dopo la morte del neurone di origine. Sono composto da filamenti di forme anomale iperfosforilate di proteina tau, una proteina assonale associata ai microtubuli. Sono caratteristici, ma non specifici di MA
 - Placche senili (neuritiche): sono ammassi focali extracellulari, rotondeggianti, di processi neuritici, distrofici, ingrossati, tortuosi, argentofili, che circondano un nucleo centrale di amiloide. Derivano da un alterato metabolismo della proteina precursore dell’amiloide (APP)
 - Angiopatia amiloide
 - Markers
 - Colina-acetiltransferasi negativa
 - Sinaptofisina positiva
 - Amiloide (evidenziabile col rosso Congo)
- Malattia di Parkinson
 - MA: pallore della substantia nigra e del locus coeruleus
 - MI
 - Perdita dei neuroni pigmentati DA associata a gliosi
 - Corpi di Lewy in alcuni dei neuroni restanti: sono delle inclusioni acidofile rotonde od allungate con un nucleo centrale addensato ed un alone chiaro. Sono costituiti da α -sinucleina

Par. V: Tumori del SNC

Caratteristiche generali

Rappresentano il 2% di tutti i carcinomi, ma il 20% in età pediatrica.

L’OMS distingue:

- Tumori del tessuto neuroepiteliale
 - Astrocitomi
 - Oligodendrogliomi
 - Ependimomi
- Tumori delle meningi: meningioma
- Tumori scarsamente differenziati: medulloblastoma

- Tumori neuronali
 - Gangliocitomi
 - Gangliogliomi

Tutti i tumori del SNC subiscono un grading basato su 4 caratteristiche:

- Caratteristiche
 - Atipie
 - Mitosi
 - Necrosi
 - Proliferazione vascolare
- Grado:
 - G1: nessuna caratteristica
 - G2: 1 caratteristica
 - G3: 2 caratteristiche
 - G4: 3-4 caratteristiche

Astroцитomi

Si localizzano soprattutto agli emisferi cerebrali e colpiscono prevalentemente l'età adulta.

Si classificano in:

- Astrocitoma diffuso: è ben differenziato, ma può evolvere verso forme meno differenziate come l'astrocitoma anaplastico ed il glioblastoma multiforme
 - MA: è un tumore infiltrante, mal definito, grigiastro, che provoca distorsione ed espansione dell'area colpita. La lesione può essere piccola pochi cm o così grande da sostituire completamente un emisfero cerebrale. Al taglio appaiono aree di degenerazione cistica
 - MI: si ha accumulo di astrociti con lievi atipie e GFAP⁺. Si riconoscono forme:
 - Fibrillare: cellule simili agli astrociti fibrillari della sostanza bianca
 - Protoplasmatico: cellule simili agli astrociti corticali della sostanza bianca
 - Gemistocitico: cellule giganti, spesso polinucleate, con citoplasma abbondante
 - Comportamento: tende ad espandersi molto. È benigno, ma può subire modificazioni anaplastiche (vedi sopra)
- Astrocitoma anaplastico
 - MA: neoplasia infiltrante con presenza di vasi anomali e parete incompleta
 - MI: regioni densamente cellulate, pleomorfismo nucleare, mitosi e proliferazione vascolare, ma senza necrosi
- Astrocitoma pilocitico: è benigno e tipico di bambini e giovani adulti. È di basso grado, ma può evolvere in carcinoma anaplastico
 - MA:
 - aspetto cistico con nodulo tumorale nella parete della cisti
 - aumento dei vasi sanguigni a parete ispessita
 - MI: cellule bipolari caratterizzate da:
 - Fibre di Rosenthal: strutture ialine allungate, formate da prolungamenti astrocitari lunghi e sottili ("a capello") GFAP⁺
 - Corpi granulari: strutture sferiche eosinofile che contengono ubiquitina

- Astrocitoma subependimale a cellule giganti: insorge in sede subependimale (nella sostanza grigia periventricolare) ed è caratterizzato da astrociti eterogenei frammentati a cellule giganti ben nucleolate
- Glioblastoma multiforme
 - Forme
 - Primitive: ex novo, ha decorso più rapido
 - Secondario: insorto su di un preesistente astrocitoma
 - Geni implicati nel passaggio da basso ad alto grado
 - P53
 - PDGF e suo recettore
 - RB
 - P16
 - MA: ha un aspetto alquanto eterogeneo, con alcune aree consistenti e biancastre, altre più soffici e giallastre (per necrosi tissutale), altre ancora con degenerazioni cistiche o con zone di emorragia o di proliferazione vascolare
 - MI: è caratterizzato da una popolazione cellulare gliale multiforme, a seconda di quali prevalgono, si distinguono varianti:
 - Gigantocellulare
 - A piccole cellule
 - Gliosarcoma: si compone di cellule gliali spesso anaplastiche GFAP⁺ e di una componente di cellule fusate (che non sarebbero realmente sarcomatose, ma di derivazione gliale)

Oligodendrogliomi

Rappresentano il 5-15% dei gliomi ed hanno due picchi d'incidenza, uno in adolescenza e l'altro intorno ai 40-50 anni. Presentano una buona prognosi.

- Sede: nella sostanza bianca alla periferia degli emisferi cerebrali
- MA: masse ben circoscritte, gelatinose, grigiastre, spesso con cisti, emorragie focali (a causa della presenza di una delicata struttura di capillari anastomizzati) e calcificazioni (90%)
- MI
 - Aspetto a nido d'api
 - Microcalcificazioni
 - Cellule con nuclei tondi, scarso citoplasma e pochi prolungamenti cellulari (simili agli oligodendrociti normali)
 - Possibile evoluzione anaplastica

Ependimomi

Sono tipici dell'età infantile. Ben differenziati, hanno prognosi infausta per idrocefalo secondario o disseminazione liquorale.

- Sedi: periventricolari
 - Bambini: encefalo (IV ventricolo)
 - Adulti: midollo (cauda equina)
- MA: masse solide o papillari, ben definite
- MI:
 - cellule epiteloidee con nuclei tondi ed uniformi

- pseudorosette vascolari: strutture perivasali prive di nuclei e percorse da sottili prolungamenti cellulari fibrillari a deposizione radiale
- rosette ependimali veri: in una piccola percentuale di casi
- possibile ependimoma anaplastico
- possibile ependimoma mixopapillare: architettura papillare con aree mixoidi

Tumori neuronali

- Gangliocitomi: sono costituiti solo da neuroni
 - MA: masse ben circoscritte, con calcificazioni e piccole cisti
 - MI: cellule gangliari neoplastiche disposte in aggregati separati da uno stroma non molto cellulato
 - Markers
 - Proteine neuronali
 - Neurofilamenti
 - sinaptofisina
- Gangliogliomi: costituiti da neuroni e glia, sono più frequenti. Ha aspetto simile ad un glioma e, come il precedente, è di basso grado
- Paragangliomi: hanno sede intradurale nella cauda equina e sono caratterizzati da cellule principali con granuli argirofili e cellule di sostegno allungate
- Neurocitomi cerebrali: hanno comportamento benigno
 - Sede: sovratentoriale, nei ventricoli laterali o nel III ventricolo
 - MI: proliferazione uniforme di cellule di medie dimensioni con citoplasma scarso, alone perinucleare e microcalcificazioni
- Neuroblastomi centrali: sono aggressivi, tipici dei bambini e caratterizzati da cellule indifferenziate con tipiche rosette di Horner-Wright. Queste ultime sono rappresentate da cellule tumorali circostanti una regione centrale contenente un neuropilo
- Tumori disembrionari neuroectodermici: tipico dell'infanzia e non anaplastico, si compone di cellule gliali e neuronali

Medulloblastoma

È un tumore embrionario scarsamente differenziato, che esprime pochi o nessun marcatore fenotipico delle cellule mature del SN. Costituisce il 20% dei tumori cerebrali dell'età infantile e prevale nella linea mediana del cervelletto.

- MA: circoscritto, giallastro, friabile
- MI: estremamente cellulato, con cellule anaplastiche (nuclei ipercromici, scarso citoplasma, figure mitotiche) e rosette di Horner-Wright
- Complicanze: idrocefalo e disseminazione liquorale

Meningiomi

Insorgono dalle cellule meningoteliali dell'aracnoide, nell'adulto sono generalmente benigni ed a lento accrescimento:

- MA: masse rotondeggianti o polipoidi, che comprimono l'encefalo sottostante, da cui, tuttavia, vengono agevolmente staccati. Sono capsulati da un sottile tessuto fibroso e possono anche svilupparsi a placca lungo tutta la superficie della dura
- Varianti

- Sinciziale: aggregati vorticoidi con cellule compatte senza membrane cellulari visibili
- Fibroblastica: cellule allungate ed abbondante collagene tra esse
- transizionali: possiede caratteri sia sinciziali che fibroblastica
- psammomatosa: corpi psammomatosi da calcificazioni
- secretoria: goccioline intracitoplasmatiche PAS-positive
- microcistico: con aspetto lasso e spugnoso
- papillare: cellule pleomorfe disposte attorno ad assi fibrovascolari
- markers
 - EMA: antigene epiteliale di membrana
 - CK e CEA

Tumori delle guaine dei nervi periferici

- Schwannomi: sono benigni, spesso associati a neurofibromatosi 2, con sintomi da compressione del nervo interessato
 - Sede: VIII nervo (vestibolare) o grossi tronchi nervosi in periferia
 - MA: masse ben circoscritte, capsulate, attaccate al nervo
 - MI: processi citoplasmatici allungati e nuclei irregolari
- Neurofibromi
 - Cutanei: sono noduli benigni iperpigmentati nello spessore del derma, costituiti da masse ben delimitate, non capsulate, con cellule fusate
 - Solitari (o plessiformi): sono spesso associati a neurofibromatosi 1 ed a rischio di trasformazione maligna. Possono insorgere ovunque lungo il decorso di grossi tronchi nervosi. Il nervo è ingrossato e non è possibile separarlo dalla neoplasia (a differenza degli schwannomi)
- Schwannomi maligni: non insorgono mai, nonostante il nome, dalla trasformazione maligna di uno schwannoma; insorgono, invece, ex novo o dalla trasformazione di un neurofibroma plessiforme (infatti, risultano associati alla neurofibromatosi 1).
 - MA: masse mal definite, con infiltrazione del nervo e dei tessuti adiacenti, con necrosi
 - MI: figure mitotiche ed anaplastiche
 - Marker: S-100

Metastasi

Rappresentano circa il 50% dei tumori intracranici e provengono da:

- Polmoni
- Mammella
- Cute (melanomi)
- Reni
- Tratto gastro-intestinale

Cap. 2: Tessuto osseo

Par. I: Tumori ossei

Caratteristiche generali

I tumori primitivi dell'osso sono abbastanza rara (< 1% di tutti i carcinomi), molto più frequenti, invece, le metastasi ed i carcinomi che occupano il midollo (leucemie, linfomi).

Si classificano:

- Tumori formanti cartilagine
 - Encondroma
 - Condriblastoma
 - Osteocondroma (esostosi osteo-cartilaginea)
 - Fibroma condromixioide
 - Condrosarcoma
- Tumori formanti osso
 - Osteoma
 - Osteoma-osteoidi
 - Osteoblastoma
 - Osteosarcoma
- Tumori fibroistocitari
 - Istiocitoma fibroso benigno
 - Istiocitoma fibroso maligno
- NET: sarcoma di Ewing
- Stromali
 - Fibroma e fibrosarcoma
 - Lipoma e liposarcoma
 - Angioma ed angiosarcoma
 - Leiomioma e leiomiomasarcoma
- Altri
 - Tumori a cellule giganti
 - Cordoma
 - Neurilemmoma

Tumori condrogeni

- Condriblastoma
 - Epidemiologia (E): è raro, più frequente nei maschi e tipico del bambino (10 anni); ha un comportamento benigno
 - Sede (S): epifisi delle ossa lunghe, soprattutto ginocchio
 - MA: masse di cartilagine nel volume dell'osso
 - Rx: aree di osteolisi tondeggianti
 - MI:
 - Aspetto ipercellulato con condroblasti grossi e nuclei iperlobulati
 - Matrice ialina
 - Spesso depositi di calcio, a formare un reticolo intercellulare
- Condroma (encondroma)

- E: è il tumore delle ossa più frequente. Può colpire qualsiasi fascia d'età e, nel 30% dei casi, è multiplo. Ha un comportamento benigno, presentandosi a crescita lenta: tuttavia, in alcuni rari casi, può progredire in sarcoma
- S: metafisi e diafisi di ossa tubulari, soprattutto mani, piedi ed arti
- MA: massa di cartilagine nel volume dell'osso
- Rx: area osteolitica
- MI:
 - Condrociti privi di atipie (solo quelli della mano hanno un modesto pleomorfismo nucleare)
 - Matrice cartilaginea ialina
 - Spesso depositi di calcio
- Osteocondroma (esostosi osteo-cartilaginea): è un amartoma ad origine da cartilagine sottoperiosteale che produce osso
 - E: è frequente e tipico del periodo della crescita dell'osso, quindi del giovane adolescente. Ha solitamente un comportamento benigno, ma in circa l'1-2% dei casi può progredire in condrosarcoma. Smette di crescere quando finisce la crescita ossea
 - S: metafisi (vicino alla cartilagine di accrescimento) soprattutto di ginocchio e spalla
 - MA: escrescenza a fungo
 - Rx: escrescenza ossea, con cappuccio cartilagineo radiotrasparente
 - MI:
 - Ricoperto dalla corticale dell'osso da cui origina
 - Cappuccio di cartilagine ialina
 - Area centrale di metaplasia ossea
- Fibroma condromixoide
 - E: è un tumore raro, a comportamento benigno, che colpisce soggetti, in prevalenza maschi, di 10-30 anni
 - S: metafisi, soprattutto dell'arto inferiore
 - MA: aree di cartilagine nello spessore dell'osso
 - Rx: lesione osteolitica con margini di addensamento osseo
 - MI
 - Formazioni nodulari con parte centrale mixoide, più chiara e con cellule fuse e disperse nella matrice omogenea
 - Parte periferica ipercellulata
 - Maggiori atipie citologiche rispetto agli altri tumori benigni
- Condrosarcoma: è un tumore maligno dell'osso a differenziazione cartilaginea. È la terza neoplasia maligna più frequente nell'osso, dopo mieloma ed osteosarcoma, più frequente dopo i 40 anni e nei maschi
 - S: tronco e distretti prossimali degli arti, soprattutto anca e femore, ma anche a livello metafisario
 - Classificazione
 - Centrale: insorge nello spessore dell'osso
 - Periostale: insorge subito sotto il periostio
 - Periferico: insorge da un'esostosi
 - Comportamento: densità cellulare, atipie citologiche e mitosi aumentano secondo il grado
 - Grado 1: è un tumore di serie B e quindi a progressione lenta (10-20 anni)

- Grado 2: è già un tumore di serie A, ma con progressione meno rapida del grado 3
 - Grado 3: è estremamente maligno. Il periferico raramente raggiunge il grado 3
- MA
 - Centrale: massa di cartilagine nel volume dell'osso. Caratteristiche della cartilagine maligna sono:
 - Colorito grigio
 - Consistenza molle (dovuta all'edema)
 - Aspetto traslucido-trasparente
 - Foci di calcificazione/ossificazione
 - Foci emorragici
 - Periferico:
 - esostosi che riprende a crescere
 - caratteristiche della cartilagine maligna come sopra
 - aspetto di crescita verso l'osso: noduli che dalla superficie si approfondiscono
- Rx
 - Centrale
 - Area osteolitica a margini sfumati
 - Corticale interrotta od ispessita
 - Diagnosi difficile
 - Periferico
 - Esostosi irregolare
 - Calcificazioni con depositi granulari o ad anello
 - Diagnosi facile
- MI: tessuto cartilagineo maligno
 - A cellule chiare
 - Indifferenziato
 - Mesenchimale
 - Mixoide
- Prognosi: è migliore per il periferico rispetto al centrale per la presenza di una base d'impianto (che lo rende più facilmente asportabile) e per il minor raggiungimento del grado 3
- Terapia: chirurgia (radio- e chemioterapia sono scarsamente utili)

Tumori osteogeni

- Osteoma
 - E: è raro
 - S: ovunque, ma spesso in sede maxillo-facciale
 - MA: massa neoformata di tessuto osseo
 - Subperiostale: sessile
 - Subendostale: in profondità
 - Rx: area iperopaca
 - MI: osso lamellare maturo
- Osteoma osteoide

- E: non raro, colpisce la giovane età ed in prevalenza i maschi. Ha un comportamento benigno, ma è molto doloroso per il rilascio di PG (infatti, risponde bene alla terapia antinfiammatoria)
- S: parietale, tra diafisi e metafisi, di ossa lunghe, soprattutto femore e tibia
- MA: massa parietale, sempre minore di 2cm
 - Nucleo centrale ("nidus") rossastro, iperemico e friabile
 - Astuccio di iperostosi reattiva attorno al nidus
- Rx: nidus radiotrasparente con area centrale radiopaca ed iperostosi reattiva attorno
- MI
 - Nidus: tessuto osteoide, caratterizzato da:
 - Trabecole osteoidi calcificate (mature)
 - Ricca vascolarizzazione
 - Ricchezza di cellule: fibroblasti, osteoblasti, osteoclasti, cellule istiocitiche
 - Astuccio: osso molto compatto
- Osteoblastoma: molto simile all'osteoma osteoide, si distingue per:
 - Dimensioni >2 cm
 - Dolore meno intenso
 - S: anche sacro, vertebre, estremità
 - Rx: ampia osteolisi, senza iperostosi reattiva circostante
- Osteosarcoma: è un tumore maligno osseo a differenziazione osteoblastica
 - E: è la seconda neoplasia maligna ossea per frequenza, dopo il mieloma. Colpisce soprattutto giovani e bambini, in prevalenza maschi. Fattori di rischio sono la malattia di Paget e la terapia radiante pregressa
 - S:
 - "lontano dal gomito": spalle, metafisi distali di radio ed ulna
 - "vicino al ginocchio": metafisi distale del femore, metafisi prossimali di tibia e perone
 - Cranio
 - MA: è molto variabile: dipende dalla quantità di tessuto osseo, cartilagineo, fibroso, calcificato ed emorragico presente:
 - Da tessuto molle ad eburneo
 - Colore bianco-grigiastro, spesso con emorragie ed alterazioni cistiche
 - Infiltrazione dell'osso
 - Rx: variabile, da radiopaco e radiotrasparente. Immagini più tipiche sono:
 - "a dente di pettine"
 - "a sole radiante"
 - "a bulbo di cipolla"
 - MI
 - Organizzazione sarcomatosa
 - Disordine citoarchitetturale
 - Mitosi frequenti ed atipiche
 - Atipie cellulari
 - Invasione degli spazi midollari
 - Osteogenesi neoplastica: atipica, talora molto scarsa
 - Varianti

- Osteoblastica (45-50%)
- Condrioblastica (20-25%)
- Fibroblastica (20-25%): a piccole cellule, con teleangectasia
- Paraostale (<5%)
- Prognosi: ha il problema delle metastasi polmonari, anche tardive (dopo anni dall'asportazione). La sopravvivenza a lungo termine, in ogni caso, è buona

Altri tumori

- Istiocitoma fibroso maligno: è frequente e maligno, caratterizzato da:
 - Fibroblasti molto atipici
 - Cellule giganti multinucleate molto atipiche
 - Quadro ipercellulato con disposizione quasi vorticosa
 - Scarso stroma di collagene
- Tumore a cellule giganti: è un tumore benigno raro, localmente aggressivo. Contiene cellule mononucleate e numerose cellule giganti multinucleate simil-osteoclasti (osteoclastoma). Le cellule mononucleate esprimono il RANK-L: le cellule giganti osteoclastiche sarebbero prodotte dall'attivazione della via RANK- RANKL. L'aspetto macroscopico è quello di una massa grande, rosso-bluastro, con degenerazione cistica ed aree di necrosi e di emorragia
- Sarcoma di Ewing
 - E: non molto frequente, lo è di più nell'infanzia (dove è il secondo tumore osseo per frequenza, dopo il condrosarcoma). Ha un comportamento molto maligno
 - S: diafisaria (insorge nella cavità midollare) di tronco ed ossa lunghe
 - MI: è una "neoplasia a piccole cellule blu": il quadro è ipercellulato e costituito da piccole cellule tondeggianti
 - I: CD99, p30/32, vimentina e marcatori NET (come enolasi) positivi

Cap. 3: Infiammazione

Par. I: Istopatologia generale ed infiammazione acuta

Caratteristiche generali

L'infiammazione è la reazione di difesa agli agenti patogeni più comune ed è l'espressione più chiara dell'omeostasi, ossia della tendenza dell'organismo a mantenere costante l'ambiente interno rispetto alle variazioni di quello esterno.

Essa è quindi un processo reattivo, locale, in continua e progressiva evoluzione, caratterizzato da una sequenza dinamica di fenomeni fisiopatologici, coordinati tra loro ed in successione temporale ben definita, spazialmente limitati e con sede nel mesenchima (tessuto vascolo-connettivale).

Ha inizio in seguito ad un danno e può terminare con distruzione permanente dei tessuti, danno persistente o riparazione completa.

Sebbene l'infiammazione vada considerata come un unicum dinamico, possono distinguersi:

- **Infiammazione acuta:** rappresenta la prima reazione al danno, dura poco tempo (minuti, ore, giorni) ed è chiamata anche "essudativa". Si caratterizza per la prevalenza di fenomeni:
 - Vascolari: vasodilatazione, modificazione del flusso
 - Essudativi: alterazione della permeabilità ed essudazione fluida ricca di proteine
 - Migrazione cellulare prevalentemente di neutrofili
- **Infiammazione cronica:** è dovuta alla ripetizione od alla persistenza dello stimolo patogeno e dura settimane, mesi od anche anni. I fenomeni vascolari ed essudativi non regrediscono e comincia ad aumentare il numero di linfociti: nell'essudato c'è la prevalenza di mononucleati e dei fenomeni proliferativi su quelli essudativi

La distinzione tra infiammazione acuta e cronica può anche interpretarsi come distinzione tra:

- **Angioflogosi (infiammazione acuta):** è caratterizzata dall'imponenza dei fenomeni vasculo-essudativi, ossia dalle manifestazioni che fanno seguito alle modificazioni emodinamiche (variazioni di calibro e di flusso) del microcircolo, all'aumento della permeabilità dei capillari ed alla migrazione dei leucociti, in prevalenza PMN, dall'interno dei vasi nell'interstizio
- **Istoflogosi (infiammazione cronica):** i fenomeni sono molto attenuati e prevale la migrazione di cellule mononucleate (monociti e linfociti) nell'interstizio e la loro moltiplicazione e differenziazione in elementi morfologicamente e funzionalmente diversi (vedi dopo).

L'infiammazione acuta può esser dovuta a:

- Lesioni causate da microrganismi viventi: batteri, virus, parassiti, miceti, elminti
- Lesioni prodotte da azioni eccessive od improprie del sistema immunitario
- Traumi meccanici: ferite da taglio, abrasione
- Lesioni da sostanze chimiche: come quelle prodotte da acidi, alcali o fenoli
- Ustioni o congelamento
- Raggi UV o raggi X
- Lesioni dovute ad una riduzione dell'apporto di sangue arterioso, sufficiente a causare la morte dei tessuti ipoperfusi (necrosi ischemica)

Angioflogosi

- **Caratteristiche cliniche**
 - Rubor (arrossamento): è dovuto alla persistente dilatazione, nel distretto infiammatorio, del letto vascolare (arteriole, capillari, venule), dovuta al rilascio di mediatori chimici locali (istamina in primis)
 - Calor (aumento della temperatura locale): è conseguenza diretta dell'incremento del flusso ematico nel microcircolo
 - Tumor (turgore): consegue all'aumento di permeabilità dell'endotelio venulare e capillare ed all'accumulo nell'interstizio di componenti del plasma e di leucociti transmigrali per diapedesi con formazione di essudato
 - Dolor: deriverebbe dal rilascio di componenti endogeni capaci di causare il dolore (come la sostanza P)
 - Functio laesa: è la perdita della funzionalità dell'area colpita (specie se si tratta di un'articolazione) a causa del dolore e degli squilibri indotti dai meccanismi facilitatori dell'infiammazione (es. edema) sull'integrità delle strutture infiammate
- **Mediatori flogistici**
 - Derivati dal plasma
 - Sistema del complemento: C3a, C5a, complesso C5-6-7
 - Sistema delle chinina: callicreina, bradichinina, altri mediatori peptidici brevi
 - Sistema della coagulazione: fibrinopeptidi
 - Sistema fibrinolitico: plasmina
 - Derivati dai tessuti
 - Amine vasoattive: istamina (presente nei granuli dei mastociti), eparina, serotonina: provocano dilatazione vascolare ed aumento della permeabilità vascolare
 - Componenti liberati dai lisosomi: prostaglandine ed altri derivati dall'acido arachidonico (come i leucotrieni)
 - Fattore attivante le piastrine (PAF)
 - Mediatori proteici: citochine
- **Alterazioni dell'angioflogosi**
 - Modificazioni vascolari che riguardano il microcircolo: si manifestano con variazioni del tono e del calibro dei vasi e, di conseguenza, del flusso di sangue nel distretto capillare.
 - Modificazioni degli scambi sangue-interstizio con fuoriuscita dai vasi di una maggior quantità di acqua e Sali, nonché di macromolecole plasmatiche (essudato). Un aumento della pressione idrostatica dei vasi della microcircolazione fa aumentare il quantitativo di acqua e soluti che fuoriesce dai vasi. La perdita di proteine (dovuta all'aumento di permeabilità dei vasi) potenzia questo fenomeno, a causa della caduta della pressione osmotica intravascolare e dell'aumento di quella extravascolare
 - Migrazione degli elementi figurati dal sangue verso l'interstizio: la diminuzione dei liquidi intravasali determina un aumento della viscosità ematica, con formazione di rouleaux di eritrociti ed aumento della tendenza dei leucociti ad aderire alla superficie endoteliale delle venule post-capillari.
- **Il ruolo dei neutrofilo: i neutrofilo (in parte anche basofilo ed eosinofilo) sono le cellule che maggiormente migrano nei tessuti infiammati, tramite un processo che consiste delle seguenti fasi:**

- Chemiotassi: è il richiamo di neutrofili verso il focolaio flogistico
- Marginazione tramite adesione all'endotelio vasale
- Migrazione attraverso le cellule endoteliali (passando nelle giunzioni intercellulari)
- Diapedesi attraverso la parete vasale
- Fagocitosi: ingestione dei prodotti tossici, formazione di fagosomi, fusione di questi con i lisosomi e formazione di fagolisosomi
- Esocitosi e digestione del materiale inglobato

Essudato

- Tipi

- Sieroso: è caratterizzato dalla fuoriuscita di un liquido con contenuto proteico relativamente scarso, povero di fibrinogeno. Si determina così una scarsa formazione di tralci di fibrina polimerizzata. È rivestito da cellule mesoteliale ed è tipico di infiammazioni articolari o delle cavità mesoteliali (pleurite, pericardite)
- Fibrinoso: ha un elevato contenuto proteico e grandi quantità di fibrinogeno, che vengono convertite in fibrina. Si osserva sulla superficie delle cavità sierose, come pleura, pericardio e peritoneo. Il rivestimento mesoteliale coinvolto perde il suo aspetto liscio e lucente e diviene opaco ed irregolare, ricoperto da fibrina polimerizzata.

Le superfici tendono ad aderire fra loro e la fibrina non viene digerita, con formazione di ponti cicatriziali (ad esempio, stenosi post-infettiva delle valvole aortica e mitralica). Clinicamente si associa a dolore provocato dal movimento dei visceri.

- Emorragico: è un essudato fibrinoso in cui si è verificata un'alterazione dei piccoli vasi, che comporta la fuoriuscita di eritrociti dal lume valvolare nello spazio extracellulare. Si osserva nelle infezioni batteriche e nelle infezioni da Rickettsie (tifo, febbre maculata delle montagne rocciose), nonché in alcune infezioni virali
- Purulento: indica la presenza di un gran numero di neutrofili, che determina un colorito opaco. I microrganismi liberano tossine, che producono necrosi tissutale e gli enzimi lisosomiali provocano la colliquazione del tessuto necrotico: pertanto, il centro della lesione risulta costituito da materiale purulento (pus). Spesso si associa ad una componente fibrinosa (essudato fibrino-purulento)
- Catarrale: si osserva quando il processo infettivo interessa le membrane mucose. In fase iniziale questo essudato è sieroso, ma successivamente si verifica un'abbondante produzione di muco dalle ghiandole della mucosa, che converte l'essudato in un materiale viscoso ed appiccicoso.

Una comune infezione delle vie aeree superiori, come il raffreddore, rappresenta un chiaro esempio di questo tipo di reazione. Il tipo di tessuto in cui si verifica la lesione e la conseguente reazione infiammatoria influenzano il decorso della malattia e le modificazioni strutturali: se la lesione si verifica in un tessuto considerato solido (derma, fegato, rene, cervello) e l'agente patogeno è un microrganismo piogeno, è probabile che si verifichi suppurazione. Se, invece, il processo è localizzato, la lesione, con la raccolta purulenta centrale, è detta ascesso. Ancora, se si diffonde, il processo viene chiamato cellulite

- Fattori coinvolti nell'evoluzione dell'essudato

- Sede: l'essudato può formarsi in seno ai tessuti, nei connettivi o nei tessuti parenchimali, sotto forma d'infiltrazione diffusa, oppure può formare raccolte localizzate (infiammazione purulenta, pus d'ascesso) o diffuse (flemmone). Può altresì formarsi in cavità naturali

inserite nel contesto di parenchimi (ad esempio alveoli polmonari), in cavità mesoteliali (pleura, pericardio, peritoneo) o nelle mucose (infiammazione catarrale o purulenta del naso)

- Persistenza e natura: l'agente flogogeno può causare la progressiva prevalenza dei fenomeni proliferativi ed il passaggio alla fase cronica del processo (ad esempio, infiammazione tubercolare essudativo-granulomatosa)
- Tessuti: l'essudato abbondante e la contemporanea presenza di zone di tessuti necrotici stimolano la moltiplicazione dei fibroblasti (fibrosi), angioblasti e la formazione del tessuto di organizzazione, che evolve verso la cicatrice (sclerosi) e quindi la guarigione

Guarigione

- Risoluzione: determina il completo e normale ripristino strutturale e funzionale. L'essudato viene riassorbito ed il tessuto ritorna alla norma: ciò può accadere se il danno tissutale è stato lieve ed il tessuto interessato ha la capacità di compensare la perdita di cellule specializzate. Esempi sono la remissione delle ustioni solari e la polmonite lobare
- Rigenerazione: dipende dalla rigenerazione di una parte della cellula e non dalla creazione di nuove cellule. Esempio è la ricostruzione dell'epitelio alveolare dopo una polmonite o la rigenerazione dell'assone dei nervi periferici dopo un trauma
- Guarigione per cicatrizzazione: ha luogo in caso di danno notevole a carico delle strutture connettivali o di impossibilità di rimpiazzo delle cellule specializzate distrutte. Il tessuto necrotico e l'essudato infiammatorio acuto vengono rimossi da parte dei macrofagi e la perdita di sostanza viene sostituita mediante la formazione di un tessuto connettivo-vascolare specializzato, il tessuto di granulazione infiammatorio (organizzazione): il tessuto di granulazione produce collagene, che sostituisce il tessuto danneggiato con una cicatrice fibrosa (riparazione).

Par. II: Infiammazione cronica

Caratteristiche generali

Si verifica quando al persistere della noxa patogena, con continua distruzione tissutale, si associa il perdurare dell'infiammazione e dei processi di organizzazione e di riparazione.

L'infiammazione cronica, dunque, rappresenta una fase del processo infiammatorio, che segue sempre alla fase acuta, quando il processo non si risolve, e ne differisce, essenzialmente, per la durata.

La persistenza dell'agente lesivo produce, con meccanismi vari, l'ulteriore progresso di fenomeni infiammatori, tra i quali la partecipazione vascolare e l'essudazione fluida si attenuano; cominciano, invece, a manifestarsi fenomeni essudativo-proliferativi a carico dei mononucleati. Queste cellule, infatti, sono rappresentate da una parte dai monociti attivati e dai macrofagi, con i loro derivati, quali le cellule epiteloidi e le cellule giganti, che svolgono principalmente attività di secrezione e di fagocitosi. Dall'altra parte sono rappresentati da plasmacellule, linfociti e loro derivati, responsabili dell'immunità cellulare ed umorale.

Un ruolo svolgono anche i PMN (soprattutto neutrofili, eosinofili)

I caratteri dell'infiammazione cronica, quindi, sono:

- Fenomeni degenerativi fino alla necrosi
- Fenomeni proliferativi a carico dello stroma:

- Aumenti dei fibroblasti e della sintesi di collagene (fibrosi)
- Neoformazione di vasi
- Rigenerazione delle cellule parenchimali

Tipi di infiammazione cronica

- **Aspecifica (o interstiziale):** se prevalgono le difese dell'organismo, si realizzano i fenomeni riparativi, con retrazione e cicatrizzazione della lesione. Se invece prevalgono gli agenti nocivi, vi è necrosi, infiltrazione neutrofila e modestamente fibrosa, limitata a circoscritte e marginali zone della lesione che si va espandendo. Dunque, l'infiammazione interstiziale è caratterizzata dalla presenza di infiltrati parvicellulari: si possono associare estesi, diffusi, fenomeni proliferativi, che possono condurre alla sclerosi dell'organo sede del processo con atrofia del parenchima). Esempi sono l'ulcera peptica cronica, le bronchiectasie, la colite ulcerosa, le fibrosi polmonare ed il LES.
- **Specifica:** esistono patologie in cui, nella risposta dei tessuti agli agenti infettivi, prevalgono, sin dall'inizio, le cellule linfoidi, i macrofagi e la fibrosi, piuttosto che i quadri caratteristici della risposta infiammatoria acuta. Tra questa la più caratteristica è il granuloma

Infiammazione granulomatosa

In alcuni casi di flogosi cronica specifica si osserva una risposta immunitaria citotossica, mediata da linfociti T, che producono linfochine: queste, a loro volta, richiamano ed attivano i macrofagi. Questi si differenziano in cellule epitelioidi e si aggregano nei tessuti formando i granulomi epitelioidi.

Spesso, inoltre, le cellule epitelioidi si fondono tra loro a formare le cellule giganti multinucleate, di aspetto vario e caratteristiche di questo tipo di infiammazione.

Esempi di infiammazione granulomatosa sono: tubercolosi, lebbra, sarcoidosi, reazione da corpo estraneo e malattia di Crohn.

La patogenesi del granuloma riconosce le seguenti tappe:

- Arrivo dell'agente flogogeno
- Incapacità del tessuto a digerirlo
- Insuccesso della risposta infiammatoria acuta
- Persistenza dell'agente patogeno
- Risposta immune cellulo-mediata
- Richiamo di macrofagi, con formazione di cellule epitelioidi e giganti
- Formazione del granuloma

Dunque, la patogenesi inizia con l'ingresso nei tessuti di sostanze insolubili e scarsamente degradabili, capaci di permanere all'interno dei fagociti per lunghi periodi di tempo. Se la sostanza ha proprietà antigeniche, i linfociti T e B producono linfochine ed anticorpi.

In breve tempo, la lesione acquista i caratteri citoarchitetonici del granuloma maturo: scarsi neutrofili, eosinofili variabili, monociti e linfociti abbondanti: i monociti si trasformano in macrofagi, cellule epitelioidi e cellule giganti plurinucleate (vedi sopra).

I macrofagi e le cellule epitelioidi si dispongono concentricamente intorno all'agente lesivo e sono circondati, a loro volta, da un alone di linfociti: questa organizzazione cellulare isola l'agente estraneo dai tessuti circostanti e gli impedisce l'accesso al circolo.

Le cellule epiteliodi amplificano il processo, richiamando in loco altre cellule e determinando lesioni tissutali; le linfocine, inoltre, favoriscono la fusione dei macrofagi e delle cellule epiteliodi con conseguente formazione di cellule giganti plurinucleate.

Il continuo reclutamento di monociti circolanti e la loro proliferazione in situ consentono la sostituzione di quei macrofagi che, danneggiati dall'agente nocivo, sono andati incontro a morte, contribuendo alla creazione, al centro del focolaio, di una zona di necrosi caseosa.

Se l'agente lesivo è sprovvisto di proprietà antigeniche, i linfociti non vengono coinvolti nella reazione e la flogosi risulta sostenuta dai componenti dei granuli dei fagociti e dai mediatori chimici di fase fluida, generati dall'agente lesivo o dai fagociti.

In ogni caso si ha il sequestro dell'agente lesivo all'interno dei macrofagi a lunga vita, mentre la reazione fibrotica avviene per l'azione diretta dell'agente lesivo sui fibroblasti e per il rilascio, da parte dei macrofagi, di fattori stimolanti la sintesi del collagen.

Sez. X: Sistema cardiovascolare

Cap. 1: Il cuore

Par. I: Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca e dell'ipertrofia cardiaca

Fisiopatologia cardiaca

L'alterato funzionamento del cuore può verificarsi per:

- Insufficienza della pompa cardiaca: il muscolo danneggiato si contrae debolmente ed in maniera inadeguata e le cavità non riescono a svuotarsi completamente. In alternativa, il miocardio non riesce a rilasciarsi a sufficienza
- Ostruzione al flusso: lesioni che impediscono l'apertura di una valvola o che causano un aumento della pressione nella camera ventricolare (stenosi valvolare aortica, coartazione aortica), sovraccaricano la pompa cardiaca a monte dell'ostruzione
- Insufficienza della valvola aortica o mitralica: determina il flusso retrogrado di una parte del sangue espulso durante la sistole, con conseguente espulsione ripetuta della stessa quota di sangue ed aumento del lavoro ventricolare
- Alterazione della conduzione cardiaca: alcune aritmie (fibrillazione ventricolare) producono contrazioni muscolari inefficaci
- Interruzione della continuità del sistema circolatorio: ad esempio, una lesione dell'aorta toracica determina fuoriuscita di sangue

Insufficienza cardiaca congestizia

Il cuore non è in grado di pompare una quantità adeguata di sangue per le necessità metaboliche dei tessuti o riesce a farlo solo mantenendo un'elevata pressione di riempimento.

Il sistema cardiocircolatorio riesce a mantenere una normale pressione arteriosa e la perfusione di organi vitali, rispondendo alle alterazioni emodinamiche od ai disturbi della contrattilità tramite i seguenti meccanismi:

- Meccanismo di Frank-Starling: l'incremento del precarico, determinando una dilatazione, migliora il rendimento cardiaco grazie all'aumento della contrattilità
- Ipertrofia miocardica con o senza dilatazione delle camere
- Attivazione di sistemi neuronali

Nella maggior parte dei casi l'ICC deriva dal deterioramento della funzione contrattile del miocardio (disfunzione sistolica), come nei casi di ischemia, di sovraccarico pressorio o volumetrico, o nella cardiomiopatia dilatativa. Qualunque sia la causa, l'ICC è caratterizzata dalla riduzione della gittata cardiaca (insufficienza anterograda) e/o da stasi ematica nel sistema venoso (insufficienza retrograda).

Ipertrofia cardiaca

In condizioni patologiche, l'insorgenza dello scompenso cardiaco è preceduta dall'ipertrofia cardiaca, risposta compensatoria del miocardio ad un aumento del lavoro meccanico od a segnali trofici.

Questi stimoli aumentano:

- la sintesi proteica
- la quantità di proteine delle singole cellule
- le dimensioni dei miociti

- Il numero di sarcomeri e di mitocondri
- La massa ed il volume del cuore

La geometria, la struttura e la composizione delle cellule e della matrice extracellulari del cuore ipertrofico sono alterate: l'ipertrofia cardiaca è, quindi, il risultato di un equilibrio instabile fra meccanismi di adattamento e le alterazioni strutturali e molecolari biochimiche potenzialmente nocive, tra cui:

- Diminuito rapporto capillari/miociti
- Incremento del tessuto fibroso
- Sintesi proteica anomala
- Alterazioni funzionali

Di conseguenza, non deve sorprendere la frequente evoluzione dell'ipertrofia nell'insufficienza cardiaca. Inoltre, frequente in clinica è l'ipertrofia secondaria ad un aumento di lavoro:

- Sovraccarico da elevata pressione:
 - Cause: stenosi aortica, coartazione aortica, ipertensione sistemica
 - MA: l'ipertrofia del ventricolo sinistro si accompagna ad una cavità ventricolare sinistra di volume normale o ridotto
- Sovraccarico da elevato volume
 - Cause: l'aumentato lavoro deriva da un aumentato volume telediastolico, come nell'insufficienza aortica e mitralica
 - MA: oltre ad essere ipertrofica, la cavità ventricolare sinistra è molto dilatata

Aspetti istopatologici dell'ipertrofia cardiaca

- MA: il cuore mostra uno spiccato grado d'ipertrofia e risulta pesante in relazione al suo volume, per la combinazione di una parete ventricolare ispessita ed una normale o ridotta cavità ventricolare sinistra.

Vi è una variante che mostra un'ipertrofia asimmetrica (variante asimmetrica): il setto è maggiormente colpito. In questi casi, il rapporto tra setto e parete libera del ventricolo sinistro può essere maggiore di 2:1 e la superficie di taglio del setto interessato dalla malattia mostra un caratteristico aspetto "a spirale", simile ad un tumore a cellule muscolari lisce (leiomioma).

La parte superiore di un setto ipertrofico può sporgere al di sotto della valvola aortica, con conseguente e forzato contatto durante la sistole tra questa parte del setto ed il lembo anteriore della valvola mitrale: questo può determinare un ispessimento dell'endocardio con perdita della sua normale trasparenza e comparsa sulla sporgenza settale di una placca opaca biancastra.

- MI:
 - Disordine delle fibre muscolari cardiache:
 - All'interno dei singoli miociti: possono mostrare un elevato grado di disorganizzazione delle miofibrille
 - Intercellulare: si determinano, oltre a bizzarrie nella forma dei singoli miociti, anomale connessioni tra le cellule. Si determina, così, una caratteristica disposizione a spirale delle cellule muscolari cardiache attorno ad un'area fibrosa. In definitiva, nella cardiomiopatia ipertrofica, fibre muscolari anomale possono riscontrarsi in almeno il 30% del volume di miocardio esaminato
 - Aree di fibrosi
 - Associate a perdita focale di miocellule

- Interstiziale, non in relazione con la perdita di miocellule

Insufficienza cardiaca sinistra

- Cause
 - Cardiopatia ischemica
 - Ipertensione arteriosa
 - Malattie valvolari aortiche e mitraliche
 - Malattie miocardiche non ischemiche (cardiomiopatie)
- Clinica: gli effetti clinici sono dovuti alla progressiva stasi ematica nella circolazione polmonare ed alla diminuzione del flusso ematico periferico
- Istopatologia: il ventricolo sinistro è ipertrofico e dilatato. Spesso consegue una fibrillazione atriale, che può compromettere ulteriormente la gittata cardiaca e determinare stasi ematica, con possibile formazione di trombi (aumento del rischio di ictus cerebrale).
- Coinvolgimento di:
 - Polmoni: il continuo reflusso di sangue nel circolo polmonare aumenta la pressione nelle vene polmonari, trasmettendosi in via retrograda ai capillari
 - Conseguenze della congestione del circolo polmonare:
 - Sviluppo di trasudato perivascolare ed interstiziale, soprattutto nei setti interlobulari, evidenziabili alla radiografia come strie di Kerley
 - Progressivo ampliamento edematoso dei setti alveolari
 - Accumulo di liquido negli spazi alveolari
 - MA: il polmone è pesante e congesto. Il liquido fuoriesce dalla superficie di taglio in gran quantità
 - MI: la transferrina presente nel liquido edematoso e l'Hb contenuta negli eritrociti filtrati dai capillari congesti vengono fagocitate dai macrofagi e trasformate in emosiderina (cellule dell'insufficienza cardiaca o siderofagi). Il riscontro di queste cellule depone, appunto, per edema polmonare.
Gli alveoli contengono materiale rosaceo (il liquido dell'edema) ed i capillari alveolari sono distesi con aspetto a corona di rosario. Se la pressione dei capillari alveolari è molto alta, possono presentarsi microemorragie, che portano, come detto sopra, all'accumulo di ferro nei macrofagi (siderofagi)
 - Reni: la riduzione della gittata, conseguente all'insufficienza cardiaca sinistra, comporta un'ipoperfusione renale, che determina:
 - Attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
 - Ritenzione di acqua e Sali
 - Incremento del volume ematico ed interstiziale
 - Peggioramento dello scompenso
 - Encefalo: negli stati avanzati, si può causare un'encefalopatia ipossica, con irritabilità, perdita delle capacità di attenzione, irrequietezza, fino a stupor e coma

Insufficienza cardiaca destra

Si presenta in forma pura solo in alcuni casi: è più spesso, infatti, una complicanza dell'insufficienza sinistra, la quale, a causa dell'ipertensione polmonare, causa un sovraccarico pressorio al ventricolo destro.

L'insufficienza cardiaca destra pura si verifica, invece, in alcune malattie primitive del polmone e dei vasi polmonari: in questi casi, l'aumento delle resistenze polmonari sovraccarica il ventricolo destro, con dilatazione delle camere cardiache (atrio e ventricolo).

In tutti questi casi, si riscontrano alterazioni a carico di:

- **Fegato e sistema di drenaggio portale:** il fegato risulta aumentato di volume e di peso (epatomegalia congestizia) e mostra il tipico aspetto "a noce moscata", indice di congestione cronica passiva.
Questo quadro è caratterizzato da aree centrolobulari rossastre e congeste, circondate da zone pallide, talora giallastre, corrispondenti alla periferia lobulare: si determina, in taluni casi, necrosi centrolobulare intorno ai sinusoidi congesti.
Nei casi di vecchia data, le aree centrali possono divenire fibrotiche, portando alla sclerosi cardiaca o cirrosi cardiogena.
- **Milza:** la congestione della milza determina un aumento di dimensioni dell'organo (splenomegalia congestizia). Si osserva, inoltre, una marcata dilatazione sinusoidale, accompagnata da aree recenti di emorragia, con peso di 300-500g (piuttosto che di 150g, come di norma).
Può insorgere edema cronico delle pareti dell'intestino ed interferire con il normale assorbimento: l'abnorme accumulo di trasudato nella cavità peritoneale può dare ascite.
- **Reni:** la congestione renale è più marcata nell'insufficienza destra che in quella sinistra e si presenta con ritenzione di liquidi, edema periferico ed azotemia maggiori
- **Encefalo:** si determinano congestione venosa ed ipossia del SNC
- **Cavità pleurica e pericardica:** possono comparire versamenti nel cavo pleurico destro ed atelettasia parziale del polmone
- **Tessuti sottocutanei:** l'edema periferico dei distretti corporei può essere un segno distintivo d'insufficienza cardiaca destra

Par. II: Cardiopatia ischemica

Caratteristiche generali

Il termine "cardiopatia ischemica" (CI) si riferisce ad un insieme di condizioni patologiche conseguenti ad ischemia, ossia ad una condizione di squilibrio tra fabbisogno di sangue ossigenato del miocardio e la reale possibilità di apporto ematico mediante la circolazione coronarica.

L'ischemia comporta, non solo insufficiente apporto di ossigeno, ma anche una ridotta disponibilità di substrati nutritivi ed un'inadeguata eliminazione dei cataboliti.

Il 90% dei casi di CI si verifica a causa di una riduzione del flusso ematico coronarico: altri casi possono verificarsi per aumentata richiesta (ad esempio, tachicardia).

Manifestazioni cliniche di CI sono:

- Angina pectoris (NSTEMI, STEMI)
- Infarto miocardico
- CI cronica con insufficienza cardiaca congestizia
- Morte cardiaca improvvisa (MCI)

Come detto, le CI, nella maggior parte dei casi, sono dovute ad una perfusione coronarica insufficiente rispetto al fabbisogno. Si stabilisce una complessa interazione tra:

- Stenosi aterosclerotiche stabili delle coronarie epicardiche
- Placca ateromasica rotta o fissurata
- Trombosi intramurale
- Aggregazione piastrinica

- Vasospasmo coronarico

Il 90% dei pazienti con CI ha lesioni aterosclerotiche coronariche sclerosanti in stadio avanzato: pertanto, l'evoluzione morfologica della placca coronarica gioca un ruolo importante nella storia naturale della malattia.

L'evento iniziale della CI è la modificazione di una placca:

- Cause di modificazione di una placca
 - Emorragia all'interno dell'ateroma, con aumento di volume della placca (aumento della stenosi)
 - Rottura o fissurazione con conseguente esposizione dei componenti della placca altamente trombogeni
 - Erosioni od ulcerazioni con esposizione al flusso ematico di costituenti trombogeni della membrana basale
- Complicanze dell'ateroma
 - Rottura di una placca ateromasica
 - Conseguente aggregazione piastrinica
 - Formazione di trombi intramurali

Angina pectoris

L'angina pectoris (AP) è una sindrome clinica caratterizzata da attacchi parossistici di dolore toracico, a sede retrosternale o precordiale, causati da un'ischemia miocardica transitoria, insufficiente a provocare un infarto (ossia una necrosi del tessuto cardiaco).

Si riconoscono tre forme, tutte caratterizzate da una ridotta perfusione e da un aumentato fabbisogno miocardici:

- Angina stabile (o tipica o NSTEMI): è quella che si verifica sempre ad un determinato carico (sotto sforzo). La patogenesi sarebbe legata ad un'aterosclerosi coronarica cronica stenosante, responsabile appunto della riduzione della perfusione ad un livello critico. Dunque, si determina ischemia durante lo sforzo per uno squilibrio tra perfusione richiesta e perfusione possibile
- Angina instabile (o ingravescente o STEMI): gli attacchi di angina insorgono a riposo e tendono ad avere durata e gravità ingravescenti. È indotta da fissurazione, ulcerazione o rottura di una placca aterosclerotica, con sovrapposizione di una trombosi parietale (murale) e possibile embolizzazione
- Angina variante o di Prinzmetal: è una forma di angina che insorge a riposo ed è causata da un vasospasmo coronarico

Infarto: caratteristiche generali ed infarto miocardico

L'infarto si verifica quando in un tessuto si realizza un'interruzione dell'apporto ematico di gravità tale da provocare la necrosi del tessuto stesso.

Può essere:

- Arterioso: di solito prodotto dall'ostruzione completa di un'arteria per:
 - Trombosi: è solitamente una complicanza di un preesistente ateroma
 - Embolia: è più frequentemente di origine cardiaca, a partire da un trombo parietale (ad esempio, in caso di fibrillazione atriale) o insorto sulle valvole (ad esempio, su vegetazioni). Può insorgere anche a partire da trombosi o ateromi dei vasi arteriosi
- Venoso: consegue, di solito, ad una compressione sui vasi, specie negli organi provvisti di peduncolo vascolare. Questi organi possono andar incontro ad infarcimento emorragico od a

compressione: in tali casi, i tessuti vanno incontro ad un'aumentata congestione con ostruzione dei vasi arteriosi.

Con la prolungata ostruzione arteriosa da compressione può provocarsi ischemia tissutale e l'arresto della vascolarizzazione determina l'infarto.

L'infarto del miocardio ha due forme patologiche principali:

- Infarto transmurale: interessa a tutto spessore un tratto di parete ed è associato all'occlusione completa di un'arteria coronarica principale per trombosi sovrapposta ad un'area di stenosi aterosclerotica. In genere, causa della formazione del trombo è la fissurazione o l'ulcerazione di una placca ateromasica. In questi casi, le cause sono:
 - Trombosi: gli eventi si succedono in tal ordine:
 - Modificazione improvvisa della morfologia della placca ateromasica: emorragia, erosione, ulcerazione, fissurazione, rottura
 - Contatto delle piastrine con il collagene subendoteliale o con la parte necrotica della placca: le piastrine aderiscono, in questo modo, alla parete vasale, aggregandosi e rilasciando potenti aggregatori
 - Rilascio della tromboplastina tissutale: attiva la via estrinseca della coagulazione
 - Formazione del trombo con occlusione completa del vaso colpito
 - Emboli: possono provenire da trombi murali, da endocardite vegetante o da vene periferiche
 - Vasospasmo
 - Idiopatiche
- Infarto miocardico subendocardico: la necrosi del miocardio è limitata alle cellule del terzo interno della parete ventricolare e si associa ad una grave stenosi aterosclerotica di entrambe le coronarie, destra e sinistra. La patogenesi è legata alla riduzione del flusso nelle arterie terminali, che irrorano la parte più interna della parete ventricolare, piuttosto che alla completa occlusione dei principali tronchi arteriosi: la regione subendocardica, infatti, è quella meno perfusa e quella che risente di più, di conseguenza, della riduzione del flusso coronarico

Istopatologia dell'infarto miocardico

Le conseguenze dell'ostruzione dell'arteria coronarica si riflettono soprattutto nella perdita dell'apporto ematico al miocardio: di conseguenza, il miocardio ischemico va incontro a progressive modificazioni di tipo biochimico, funzionale e morfologico, correlate all'entità ed alla durata dell'interruzione del flusso.

La prima conseguenza biochimica dell'infarto è costituita dall'innescò della glicolisi anaerobica: si determina, così, l'accumulo di cataboliti nocivi, come l'acido lattico.

Entro pochi minuti dall'inizio dell'ischemia si sviluppano le alterazioni ultrstrutturali: rigonfiamento cellulare e mitocondriale, deplezione di glicogeno.

Il classico IMA con necrosi estesa si verifica quando la perfusione coronarica si riduce a livelli notevolmente inferiori a quelli necessari, per un periodo di tempo prolungato, ossia per qualche ora. In questa condizione, si determina la morte cellulare per necrosi coagulativa con conseguente danno funzionale permanente.

Se, invece, dopo 20 minuti di assenza del flusso ematico a livello del miocardio il flusso viene ristabilito, i miociti rimangono vitali.

Tutti gli infarti transmurali interessano una parte del ventricolo sinistro, comprendente anche il setto interventricolare. Solo l'1-3% dei casi si verifica nel ventricolo destro.

Nel 10% dei casi, inoltre, è possibile avere un infarto atriale, che tuttavia in genere si associa ad un esteso infarto della parete posteriore del ventricolo sinistro.

Gli infarti transmurali, inoltre, si estendono quasi all'intero territorio perfuso dalla coronaria occlusa.

Aspetti microscopici dell'infarto miocardico

La maggior parte delle cellule muscolari cardiache va incontro a necrosi coagulativa, dimostrata da una marcata eosinofilia. In 36-48 ore si ha la perdita della striatura trasversa; inoltre, singole miofibre cominciano a rompersi e si presentano come detriti granulari all'interno del sarcolemma.

Queste alterazioni sono accompagnate da un infiltrato di cellule infiammatorie acute, che possono aggravare il quadro per produzione di radicali liberi: un ruolo importante nella patogenesi del danno hanno i neutrofili.

La velocità con cui ha luogo la rimozione del tessuto necrotico e la sua sostituzione con tessuto fibroso variano se l'ischemia ha reso necrotiche solo le cellule muscolari cardiache o se la compromissione della perfusione è stata così grave da coinvolgere anche lo stroma connettivale ed i vasi sanguigni intramiocardici.

Quando anche quest'ultimi sono andati incontro a necrosi, il processo di riparazione del danno è ritardato: le fibre muscolari morte possono persistere al centro dell'infarto per settimane o mesi e la sostituzione dell'intera area può essere molto lenta.

La riparazione è, invece, molto più rapida in quelle lesioni in cui lo stroma non è divenuto necrotico.

In ogni caso, piccole aree di necrosi sono comuni, specie vicino ai margini di larghi infarti.

Alcune cellule miocardiche, inoltre, mostrano un aspetto di ingrandimento e vacuolizzazione, con scomparsa delle miofibrille (miocitolisi): in questo caso, i nuclei si colorano normalmente e le cellule mantengono gli enzimi intracellulari.

Aspetti microscopici fondamentali sono i seguenti:

- Il danno è invisibile al microscopio ottico fino a 4-8 ore dall'occlusione coronarica
- La prima caratteristica riconoscibile, già 4 ore dopo l'occlusione e con durata fino ad alcuni giorni, è la presenza di neutrofili
- I macrofagi cominciano ad infiltrare la zona ischemica dopo circa 4 giorni.
- Singole cellule muscolari vanno incontro a necrosi coagulativa e si colorano molto più intensamente con l'eosina: a ciò fanno seguito una picnosi nucleare e la perdita delle normali striature trasverse
- Entro 4-5 giorni le cellule morte scompaiono ed i detriti cellulari sono fagocitati dai macrofagi
- La riparazione del tessuto ischemico e la sua sostituzione con un tessuto fibroso dipende dalla invasione di capillari dal miocardio vitale alla periferia del tessuto ischemico
- Fibre collagene cominciano a comparire circa al nono giorno e la cicatrizzazione è completata entro 6 settimane

Complicanze dell'infarto miocardico

- Disfunzione contrattile in rapporto con le dimensioni dell'area lesa
- Aritmie: compaiono disturbi della conduzione o dell'eccitabilità cardiaca
- Rottura miocardica
- Pericardite fibrinosa o fibrino-emorragica localizzata nella regione sovrastante l'area necrotica
- Infarto del ventricolo destro (raro)
- Estensione dell'infarto: è dovuta ad un indebolimento del muscolo miocardico, che può andare incontro a stiramento della regione infartuata

- Trombo murale: può esser causato da:
 - Anomalie della contrattilità: determinano stasi
 - Danno endocardico: espone una superficie trombogena
- Aneurisma ventricolare: consegue ad un esteso infarto trans-murale antero-settale, il quale, durante il processo di guarigione, dà origine ad una cicatrice sottile, sede, inoltre, di movimento paradossoso durante la sistole
- Disfunzione del muscolo papillare
- Insufficienza cardiaca tardiva e progressiva

Cardiopatía ischemica cronica

La cardiopatía ischemica cronica (CIC) indica pazienti che hanno sviluppato un'ischemia miocardica cronica con danno miocardico ischemico progressivo. In molti casi, la malattia coincide con lo scompenso cardiaco post-infartuale, dovuto all'ipertrofia inadeguata del miocardio non infartuato e vitale, che lo rende a rischio di danno ischemico.

Un reperto morfologico dell'ICC è rappresentato dalla presenza di aderenze fra i foglietti pericardici, esiti cicatriziali di pericarditi associate a pregressi infarti miocardici.

Inoltre, è quasi sempre presente una stenosi coronarica moderata o severa, su base aterosclerotica: talvolta, si repertano, nelle coronarie coinvolte, tratti occlusi completamente in seguito a processi di organizzazione trombotica.

Nel miocardio, in aggiunta, sono evidenti aree grigio-biancastre fibrose, esiti cicatriziali di pregressi infarti. L'endocardio parietale è generalmente normale, ma a volte presenta degli ispessimenti fibrosi superficiali e sparsi.

Gli aspetti istopatologici, invece, son rappresentati da:

- Ipertrofia miocardica
- Atrofia muscolare diffusa
- Vacuolizzazione subendocardica
- Cicatrici ampie
- Esiti di pregressi infarti acuti

Par. III: Cardiopatía ipertensiva

Ipertensione cardiaca sistemica

La cardiopatía ipertensiva rappresenta, in generale, la risposta del cuore all'aumento del carico lavorativo, conseguente all'ipertensione sistemica.

I criteri per la diagnosi di cardiopatía ipertensiva sistemica sono ipertrofia ventricolare sinistra e storia di ipertensione.

Poiché l'ipertensione sistemica determina sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro, l'aspetto morfologico della cardiopatía ipertensiva in fase di compenso è costituito dall'ipertrofia senza dilatazione (ipertrofia concentrica) del ventricolo sinistro. L'ispessimento della parete ventricolare sinistra è simmetrico, con aumento del rapporto tra lo spessore della parete ed il raggio della camera ventricolare: in sostanza, il peso del cuore aumenta in maniera sproporzionata rispetto alle dimensioni.

Col tempo, poi, l'ispessimento del ventricolo sinistro sviluppa una rigidità parietale, ostacolando il riempimento diastolico ed aumentando il volume anche dell'atrio sinistro.

L'alterazione morfologica caratteristica è rappresentata dall'ipertrofia dei miociti nel diametro trasverso. Nel tempo, l'aumento di dimensioni delle cellule e dei nuclei diviene più irregolare con perdita delle miofibrille ed aumento della fibrosi interstiziale

Cardiopatía ipertensiva polmonare destra

È anche detta "cuore polmonare" e consiste nell'aumento di volume del ventricolo destro, con dilatazione ed insufficienza secondari ad ipertensione polmonare, causate da patologie che colpiscono i polmoni, a livello sia parenchimale che vascolare. Si distinguono:

- Cuore polmonare acuto: fa seguito ad embolia polmonare massiva. La morfologia si caratterizza per una marcata dilatazione del ventricolo destro senza ipertrofia: la normale forma "a falchetto" del ventricolo destro viene sostituita da un aspetto ovoidale di questa camera cardiaca
- Cuore polmonare cronico: l'ipertrofia ventricolare destra (che rende il ventricolo destro simile per spessore a quello sinistro) e la successiva dilatazione, secondarie a sovraccarico pressorio prolungato, come da ostruzione delle arterie e delle arteriole polmonari o per compressione od obliterazione dei capillari settali (ad esempio, nell'enfisema e nell'ipertensione polmonare primitiva), caratterizzano il quadro

Par. IV: Altre patologie

Endocarditi infettive

Sono processi infettivi dovuti alla colonizzazione od all'invasione delle valvole cardiache e dell'endocardio parietale da parte di microrganismi (soprattutto batteri), con formazione di vegetazioni infette, di consistenza friabile, composte da detriti trombotici e microrganismi e spesso associate a distruzione del sottostante tessuto cardiaco. Possono essere acute o subacute.

La lesione caratteristica è la vegetazione, una massa friabile di trombo adesa all'endocardio: le vegetazioni sono spesso grandi e facilmente distinguibili da quelle piccole, grigio-brunastre e sessili osservate in corso di febbre reumatica acuta.

A livello delle valvole atrio-ventricolari le vegetazioni in genere si sviluppano sul versante atriale, mentre le valvole semilunari sono più frequentemente colpite nel versante ventricolare.

Le vegetazioni possono essere masse trombotiche irregolari, singole o multiple, sessili o polipoidi: in ogni caso, spesso ricoprono gran parte della superficie della valvola colpita.

In casi avanzati di endocardite mitralica, le vegetazioni possono estendersi in alto, ad interessare la parete posteriore dell'atrio sinistro, mentre in altri casi possono diffondere verso il basso, coinvolgendo il setto interventricolare o il lembo anteriore della valvola mitrale.

Inoltre, le vegetazioni possono scavare in profondità nei tessuti adiacenti, provocando ascessi paravalvolari, che possono rendere in questi casi difficile e rischioso l'intervento di sostituzione valvolare.

Nei casi in cui il microrganismo causale sia altamente virulento, può aversi la distruzione della sostanza vascolare, probabilmente come risultato del rilascio di enzimi proteolitici da parte dei neutrofili.

Tale distruzione può tradursi in una perforazione di una cuspidè o, nel caso di una valvola mitralica, in una "rottura di corde".

La guarigione dal processo endocardico porta a cicatrizzazione; raramente, possono formarsi sacche simil-aneurismatiche nelle cuspidi aortiche o nel lembo anteriore della valvola mitralica.

Riguardo gli aspetti microscopici, le vegetazioni risultano costituite da diverse zone distinte:

- Zona superficiale: il materiale irregolare sulla superficie luminale è eosinofilo e finemente granuloso. Consiste prevalentemente di piastrine e fibrina: è da qui che si staccano piccoli emboli.
- Zona intermedia: è la zona in cui sono visibili gli ammassi di microrganismi. Le cellule infiammatorie sono rare in questa zona
- Zona valvolare: sono presenti cellule infiammatorie. La valvola sottostante è chiaramente infiammata e contiene numerosi vasi neoformati e fibroblasti proliferanti, insieme, appunto, ad un florido infiltrato infiammatorio attivo

L'embolia coronarica può conseguire alla frammentazione di piccole parti della vegetazione, specialmente in pazienti con endocardite della valvola aortica. Questi piccoli emboli possono causare microaree di necrosi miocardica, particolarmente a livello dei muscoli papillari.

Nella maggior parte dei casi, infine, è visibile, un infiltrato infiammatorio nel tessuto interstiziale miocardico.

Pericarditi

Il sacco pericardico che circonda il cuore è costituito da due strati di tessuto connettivo (tessuto viscerale e parietale), ciascuno rivestito da un singolo strato di cellule mesoteliali. Come per tutte le cavità sierose, le manifestazioni patologiche della malattia sono riconducibili a:

- Accumuli di liquido all'interno del sacco: danno luogo a tamponamento cardiaco, acuto o cronico
- Infiammazione acuta: è caratterizzata da essudati fibrinosi, sierofibrinosi, purulenti od emorragici
- Infiammazione cronica: è solitamente dominata dalla fase di riparazione, che dà origine ad uno spesso strato di tessuto fibroso che ostacola il riempimento cardiaco (pericardite costrittiva)

Cause di pericarditi sono:

- Agenti infettivi
- Fattori autoimmunitari: febbre reumatica, LES, sclerodermia
- Miscelanea: infarto miocardico, uremia, neoplasie, traumi

Miocarditi

La miocardite rappresenta un gruppo di disordini del muscolo cardiaco, in cui il danno delle miocellule è associato alla presenza di un significativo infiltrato interstiziale di cellule infiammatorie.

Si dividono in:

- Miocardite acuta non specifica
- Miocardite granulomatosa
 - Tuberculosa
 - Sifilitica
 - Fungina
 - Reumatica
 - Sarcoidosa
 - Idiopatica (a cellule giganti)

Cause sono rappresentate da:

- Agenti infettivi
- Reazioni autoimmunitarie: anche ipersensibilità a farmaci e rigetto nei trapianti
- Idiopatiche

Riguardo la morfologia, durante la fase acuta, il cuore può avere un aspetto normale o dilatato e può essere presente ipertrofia. Le lesioni, inoltre, possono avere distribuzione diffusa o focale.

Il miocardio ventricolare ha una tipica consistenza flaccida ed un aspetto variegato per l'alternarsi di aree pallide e di piccoli focolai emorragici.

L'endocardio parietale e valvolare è generalmente indenne, tranne che per la presenza di trombi murali. Nelle fasi acute, l'infiltrato infiammatorio interstiziale è costituito prevalentemente da linfociti ed è associato a necrosi, in genere focale e di tipo non ischemico, a carico dei miociti adiacenti alle cellule infiammatorie.

L'aspetto istologico della reazione all'invasione batterica e fungina dipende in gran parte dall'agente patogeno in causa: in genere, inoltre, rispecchia le alterazioni che lo stesso agente comporta in siti extracardiaci (ad esempio, reazioni suppurative focali o la formazione di microascessi).

Le reazioni da ipersensibilità portano alla costituzione di infiltrati infiammatori interstiziali, a sede prevalentemente perivascolare e composti da linfociti e macrofagi, con elevata percentuale di eosinofili. Nella miocardite a cellule giganti (idiopatica) c'è un esteso infiltrato infiammatorio, costituito da cellule giganti multinucleate frammiste a linfociti, eosinofili, plasmacellule e macrofagi, associato a necrosi miocitarie, focali od estese.

Le cellule giganti hanno origine macrofagica, ma in alcuni casi miocitaria.

La malattia di Chagas, infine, è caratterizzata dalla presenza del parassita all'interno delle miofibre cardiache, associata da un infiltrato flogistico costituito da neutrofili, linfociti, macrofagi ed eosinofili.

Cap. 2: I vasi sanguigni

Par. I: Istopatologia generale

Caratteristiche dei vasi

Le anomalie vascolari sono cause di patologie evidenti clinicamente e dovute, in genere, ad uno dei due meccanismi:

- Restringimento o completa ostruzione del lume vasale: determinano ischemia nei tessuti irrorati in questi vasi in maniera:
 - Progressiva: aterosclerosi
 - Improvvisa: trombosi
- Indebolimento della parete stessa del vaso, con conseguente dilatazione o rottura

Componenti della parete vascolare sono:

- Cellule endoteliali: formano uno strato singolo che riveste il sistema vascolare. Hanno forma poligonale od allungata e formano complessi giunzionali con altre cellule. Hanno l'importante funzione di mantenere l'omeostasi all'interno dei vasi e l'equilibrio funzionale della circolazione
- Cellule muscolari vascolari lisce: in stato di quiescenza hanno forma fusata e nucleo allungato, risultando simili ai fibroblasti. Hanno il compito di regolare il calibro del lume.

Malattie vascolari sono:

- Aterosclerosi
- Malattie infiammatorie (ad esempio, le vasculiti)
- Anomalie congenite

Par. II: Aterosclerosi

Aspetti istopatologici

Il termine aterosclerosi deriva da due parole greche: "athera", che vuol dire "poltiglia" (indica il materiale grasso, poltaceo, contenuto nelle placche), e "sclerosis", che vuol dire "indurimento".

Dunque, il termine "aterosclerosi" indica 3 particolari condizioni patologiche, che hanno in comune la perdita di elasticità e l'ispessimento della parete arteriosa:

- Aterosclerosi classica: quadro caratterizzato dalla formazione di placche intimali fibrose che presentano un nucleo centrale ricco di lipidi
- Sclerosi calcifica mediale di Monckeberg: è caratterizzata dalla calcificazione delle arterie muscolari di media taglia, che possono andare incontro ad ossificazioni nella media ad anelli trasversali
- Variante ialina ed iperplastica a carico delle arterie di piccolo calibro e delle arteriole: determina ispessimento della parete vascolare, con stenosi del lume e conseguente danno ischemico

Il quadro morfologico si caratterizza per:

- MA: di colorito bianco-giallastro, tende a protrudere nel lume dell'arteria
- Alterazioni tipiche
 - Ispessimento dell'intima: al danno vascolare segue la ricostruzione della parete danneggiata, con formazione di una "neointima", costituita da:

- Proliferazione e migrazione dalla tonaca media all'intima delle cellule muscolari lisce
- Moltiplicazione delle cellule intime
- Sintesi e deposizione delle proteine della matrice extracellulare (ECM)
- Accumulo di lipidi (colesterolo e suoi esteri), ricoperto da un cappuccio fibroso: strie lipidiche: sono considerate i precursori della placca aterosclerotica. Le lesioni iniziano come macchie giallastre multiple, con diametro di 1 mm, che confluiscono a formare strie allungate di dimensioni maggiori del cm. Sono costituite da cellule schiumose che hanno fagocitato i lipidi (macrofagi ripieni di lipidi)
- Componenti principali
 - Cellule muscolari lisce, macrofagi e linfociti
 - Tessuto connettivo della ECM formato da fibre elastiche e proteoglicani (PG)
 - Depositi lipidici intra- ed extracellulari

Patogenesi

L'ipotesi più sostenuta è l'ipotesi della reazione al danno, che considera l'aterosclerosi una risposta infiammatoria della parete vascolare ad un danno dell'endotelio. La patogenesi sarebbe:

- Danno cronico endoteliale con disfunzione endoteliale ed aumento della permeabilità a vari costituenti del plasma ed a leucociti
- Accumulo di lipoproteine ricche di LDL e VLDL nella parete vasale con modifiche dovute all'ossidazione
- Adesione di monociti ematici e di altri leucociti all'endotelio, seguito dalla loro migrazione all'interno dell'intima e dalla trasformazione dei monociti in macrofagi e cellule schiumose
- Adesione di piastrine ad aree di denudazione della parete
- Rilascio di vari fattori da parte delle piastrine, dei macrofagi o di altre cellule vascolari: questi fattori stimolano la migrazione delle cellule muscolari lisce dalla media all'intima
- Proliferazione delle cellule muscolari lisce nell'intima e sintesi dei componenti dell'ECM (collagene e PG)
- Aumento dell'accumulo di lipidi sia nelle cellule (macrofagi e cellule muscolari lisce) che nello spazio E

Lesioni

- Gli ateromi vanno sempre incontro a calcificazioni, sia focali che diffuse: le arterie risultano simili a tubi rigidi
- La rottura e l'ulcerazione della superficie luminale delle placche possono causare l'esposizione di sostanza trombogeniche, con formazione di trombi od emboli di colesterolo:
- Possono verificarsi emorragie, per rottura del cappuccio fibroso superficiale: ne risulta una rottura della placca
- Nelle arterie di maggior calibro la tonaca media va incontro ad un processo di atrofia, di natura ischemica o da compressione, con perdita della componente elastica ed indebolimento della parete stessa: ne consegue l'aneurisma del vaso, con rischio di rottura

Conseguenze dell'ateroma

- Stenosi: il restringimento del lume arterioso produce un ostacolo parziale o totale al flusso ematico, con ischemia e possibile infarto dei tessuti colpiti
- Trombosi: l'ulcerazione endoteliale, come detto, stimola la formazione di un'apposizione trombotica (trombo di agglutinazione), che può occludere il vaso nella sede della trombosi e dal quale possono staccarsi frammenti embolici in grado di occludere vasi a distanza
- Aneurisma: la distruzione della componente leiomuscolare e dell'elastina della tonaca media produce indebolimento della parete vascolare, con dilatazione circoscritta

Fattori di rischio

- Età: a più di 40 anni inizia l'aumento del rischio di eventi avversi nel maschio, a 50 nelle femmine (per un certo ruolo protettivo degli estrogeni)
- Sesso: gli uomini sono più a rischio
- Fattori genetici e predisposizione familiare
- Dieta e stili di vita
- Iperlipidemia ed ipercolesterolemia
- Ipertensione
- DM
- Iperomocisteinemia: causa disfunzioni endoteliali per l'aumentata formazione di ROS
- Alterazione dei fattori dell'emostasi e della coagulazione

Par. III: Vasculiti

Caratteristiche generali

Le vasculiti sono lesioni infiammatorie dei vasi sanguigni, che si caratterizzano per:

- Clinica: febbre, mialgia, artralgia e malessere generale
- Istopatologia generale: danno della parete vasale (con possibili necrosi, trombosi, aneurisma) provocato da agenti infettivi e da processi infiammatori mediati immunologicamente
- Cause
 - Infettive
 - Immunologiche
 - Idiopatiche
- Classificazione
 - Dei grandi vasi
 - Arterite gigantocellulare (temporale di Horton)
 - Arterite di Takayasu
 - Dei vasi di medio calibro
 - Poliarterite nodosa
 - Malattia di Kawasaki
 - Tromboangioite obliterante
 - Granulomatosi di Wegener
 - Dei vasi di piccolo calibro
 - Porpora di Schonlein-Henoch
 - Poliangerite microscopica

Si analizzano ora le principali vasculiti:

- **Arterite gigantocellulare:** è la più comune delle vasculiti. È un processo infiammatorio granulomatoso, che colpisce arterie elastiche e muscolari, di grandi, medie e piccole dimensioni, con sedi preferenziali nei vasi cranici (temporali, vertebrali ed oftalmici)
 - Clinica: cefalea, disturbi visivi
 - Patogenesi: sarebbe probabilmente dovuta ad una reazione autoimmunitaria diretta contro l'elastina
 - MA: ispessimento nodulare dell'intima con:
 - Riduzione del lume
 - Deposizione di trombi
 - MI
 - **Arterite granulomatosa classica:** vi è un processo infiammatorio, spesso focale, di solito confinato alla tonaca media, in particolare a livello della membrana elastica interna. C'è un infiltrato infiammatorio cellulare misto, dominato da linfociti, plasmacellule e macrofagi. Le cellule giganti, sia di tipo da corpo estraneo che tipo Langhans, si trovano tipicamente nella regione di confine fra intima e media e si raggruppano attorno a zone di rottura delle lamine elastiche. Potrebbero rappresentare una reazione non specifica al danno del tessuto elastico.
 - **Arterite atipica (non granulomatosa):** i granulomi sono rari od assenti, mentre è presente una panarterite non specifica con infiltrato infiammatorio misto, costituito da linfociti e macrofagi, con frammenti neutrofili ed eosinofili, ma non cellule giganti. Possono riscontrarsi aree di necrosi fibrinoide
 - **Arterite a cellule giganti guarita con spiccato ispessimento intimale e nessuna flogosi della tonaca media, ma con cicatrizzazione fibrosa di questa:** la sostituzione della media col collagene si propaga fra le frammentazioni delle lamine elastiche, con un marcato grado di ispessimento intimale fibromuscolare, innescato dalla secrezione di fattori di crescita e citochine liberate dai macrofagi, che si accumulano nella media durante la fase di flogosi attiva
- **Arterite di Takayasu (o aortite o sindrome dell'arco aortico):** è una malattia infiammatoria cronica, che può coinvolgere sia la circolazione sistemica che quella polmonare. È una vasculite granulomatosa, che colpisce arterie di grosso e medio calibro, descritta da Takayasu come "sindrome caratterizzata da disturbi oculari, indebolimento dei polsi delle estremità superiori (malattia senza polsi) ed ispessimento fibroso dell'arco aortico associato a stenosi od obliterazione virtuale degli osti dei grossi rami, che originano dall'arco stesso"
 - MA: la sede classica è rappresentata dall'arco aortico, in un terzo dei casi possono essere colpiti altri rami dell'aorta od anche l'arteria polmonare e le sue ramificazioni. Le alterazioni macroscopiche sono costituite da:
 - Ispessimento irregolare della parete vasale
 - Raggrinzimento dell'intima
 - MI:
 - **Stadi attivi:** vi è una panarterite granulomatosa con aree focali di distruzione delle cellule muscolari lisce e delle lamelle elastiche della tonaca media. L'infiltrato cellulare è costituito principalmente da linfociti e plasmacellule con cellule giganti plurinucleate

- Fase di cicatrizzazione: vi è una fibrosi avventiziale e periavventiziale, con marcato ispessimento fibromuscolare intimale. Alla fine il segmento vascolare affetto risulta trasformato in un tubo rigido con associata stenosi, ma si possono sviluppare anche aneurismi
- Poliarterite nodosa: si manifesta con un'inflammazione necrotizzante transmurale delle arterie di medio e piccolo calibro, che colpisce i vasi viscerali e quelli renali, ma risparmia quelli polmonari. Le lesioni sono segmentali, interessando una porzione della circonferenza del vaso, e prediligono i punti di biforcazione e di ramificazione. Il processo infiammatorio, inoltre, può causare erosioni segmentali, indebolimento della parete arteriosa e formazione di aneurismi (con possibile rottura).
 - Fasi precoci: il quadro è dominato dalla necrosi focale della parete arteriosa. La necrosi colpisce le arteriole e può estendersi e coinvolgere l'intero spessore della parete. La necrosi è caratterizzata da materiale intensamente eosinofilo, indistinto, che somiglia a fibrina (necrosi fibrinoide). Il danno risulta associato ad un intenso infiltrato flogistico cellulare, nel quale sono presenti neutrofili
 - Fase attiva: se l'arterite è pigmentata, si nota un'estroflessione della parete della circonferenza coinvolta, che rappresenta il primo stadio della formazione di aneurisma. A questo stadio si accompagna trombosi sia murale che occlusiva
 - Fase di riparazione: la parete vascolare infiammatoria e necrotica viene infiltrata da fibroblasti; aumentano anche macrofagi e linfociti. Inoltre, i fibroblasti e le proteine della ECM, che essi producono, si accumulano intorno ai vasi colpiti, dando un aspetto nodulare (da qui il termine "nodosa"). Infine, la progressione del processo è caratterizzata, non solo dalla cicatrizzazione della tonaca media del vaso, ma anche dalla proliferazione intimale fibromuscolare (ispessimento intimale)
- Malattia di Kawasaki (sindrome muco-cutanea linfonodale): è un'arterite che coinvolge le arterie di piccole, medie e grandi dimensioni (spesso le arterie coronarie) e spesso si associa alla sindrome muco-cutanea linfonodale che colpisce neonati e bambini (caratterizzata da eriteme congiuntivale orale e palmo-plantare e da linfadenite laterocervicale). La patogenesi non è nota: in ogni caso, si ha un difetto dell'immunoregolazione, con attivazione dei linfociti T e dei macrofagi, con secrezione di citochine, iperattivazione policlonale dei linfociti B e formazione di autoanticorpi diretti contro le cellule endoteliali e muscolari lisce.

Da un punto di vista microscopico, è caratterizzata da una necrosi fibrinoide dei segmenti coinvolti e da una reazione flogistica cellulare acuta, con coinvolgimento esclusivamente dell'intima. Entri 2-4 settimane dall'inizio dei sintomi, si possono sviluppare aneurismi coronarici, che si possono associare a stenosi o trombosi segmentaria delle arterie coronarie, con conseguente infarto del miocardio.
- Poliangiiti microscopiche (poliarteriti microscopiche, angioiti da ipersensibilità o leucocitoclastiche): sono vasculiti necrotizzanti che colpiscono vasi più piccoli di quelli colpiti da PAN. Le lesioni, in questo caso, potrebbero rappresentare una reazione da ipersensibilità ed interessano: cute, membrane mucose, polmoni, encefalo, cuore, tubo gastroenterico, reni e muscoli

Riguardo gli aspetti microscopici, la lesione è simile a quella della PAN, ma le arterie di grosso e medio calibro sono risparmiate. La necrosi fibrinoide è presente a livello della tonaca media ed, in alcune lesioni, l'alterazione si limita ad un infiltrato costituito da neutrofili, che si frammentano man mano che si diffondono attraverso la parete arteriosa (fenomeno della leucocitoclasia: frequente soprattutto nelle venule post-capillari)

- Granulomatosi di Wegener:
 - Aspetti caratteristici
 - Lesioni granulomatose necrotizzanti che coinvolgono vie aeree superiori ed inferiori
 - Vasculite necrotizzante o granulomatosa, che colpisce vasi di piccole e medie dimensioni di polmoni, vie aeree superiori ed altre sedi
 - Malattie renali: GN variabili da una lesione glomerulare necrotizzante focale associata ad ematuria, ad una GN proliferativa a semiluna, rapidamente progressiva che conduce ad IRC
 - MA:
 - Lesioni del tratto respiratorio superiore: variano da sinusiti infiammatorie dovute allo sviluppo di granulomi a lesioni ulcerative a carico di naso, palato o faring, circondate da granulomi necrotizzanti, che si accompagnano a vasculiti
 - Lesioni granulomatose polmonari: variano da pochi mm a parecchi cm di diametro. La parete centrale della lesione consiste di materiale grigiastro molle e friabile, talora emorragico, con periferia più solida
 - MI: l'esame istologico mostra aree di necrosi coagulativa centrali, circondate da tessuto di granulazione. I granulomi hanno distribuzione a carta geografica, con necrosi circondata da linfociti, plasmacellule, macrofagi ed un gran numero di cellule giganti. In associazione a tale lesione è presente una vasculite necrotizzante o granulomatosa delle piccole vene e delle arterie: queste aree sono generalmente circondate da una proliferazione fibroblastica, con cellule giganti ed infiltrato leucocitario, e, se vanno incontro a cavitazione, divengono molto simili a quelle della tubercolosi. Una comune caratteristica è, poi, la trombosi nei segmenti vascolari colpiti, che può portare ad aree infartuali.
 - Alterazioni renali
 - Nelle forme più lievi e precoci: lesioni proliferative acute focali e necrosi dei glomeruli, con trombosi in anse capillari glomerulari isolate (GN focale necrotizzante)
 - Nelle forme più avanzate: necrosi diffusa, proliferazione e formazione di semiluna (GN proliferativa diffusa)
- Tromboangiote obliterante (malattia di Buerger): è un processo infiammatorio, acuto o cronico, a distribuzione segmentale
 - Caratteristiche cliniche
 - Ischemia degli arti inferiori che progredisce a gangrena
 - Più frequente nei maschi di 20-45 anni
 - Correlazione positiva con fumo di sigaretta
 - Associazione con tromboflebite migrante
 - Coinvolgimento di arterie e vene di medio calibro nella parte colpita del letto vascolare
 - MA: i campioni di vasi, nella maggior parte dei casi, provengono da amputazioni e, di conseguenza, il processo infiammatorio è in gran parte spento. A questo stadio, comunque, i segmenti affetti dei vasi sanguigni appaiono come cordoni fibrosi ed il tessuto cicatriziale può formare una guaina all'interno del fascio vascolare

- MI: i vasi colpiti contengono trombi molto cellulati, nei quali possono esser visibili microascessi. Le pareti dei vasi, sia delle arterie che delle vene, mostrano una flogosi a tutto spessore, con un'infiltrazione di leucociti PMN in tutti gli spazi della parete vasale e con trombosi murale ed occlusiva del lume. Non si evidenzia rottura della membrana elastica interna e la presenza di microascessi all'interno del trombo la differenzia dall'aterosclerosi.

Spesso avviene la ricanalizzazione dei trombi occlusivi ed i trombi residui vanno incontro a riorganizzazione, che li trasforma in una massa di tessuto connettivo lasso, che restringe marcatamente il lume vascolare.

- **Sindrome di Churg-Strauss:** si caratterizza per la presenza di un'infiltrazione granulomatosa ricca di eosinofili nel tratto respiratorio, con vasculite necrotizzante nei vasi di medio e piccolo calibro, associata ad asma ed eosinofilia
- **Porpora di Schonlein-Henoch:** è una vasculite dei piccoli vasi, caratterizzata dalla presenza di depositi di IgA in cute, sistema gastrointestinale, muscolo scheletrico e glomeruli

Altre patologie dei vasi non vasculitiche

- **Arteriti infettive:** sono dovute all'invasione diretta della parete vasale da parte di microrganismi. Spesso si associano a polmonite batteriche o si localizzano in sedi adiacenti a reazioni tubercolari caseose, nelle vicinanze di ascessi o nei vasi cerebrali superficiali in corso di meningiti
- **Malattia di Raynaud primitiva:** si manifesta con pallore parossistico o cianosi all'estremità delle dita, dovuta a vasospasmo localizzato alle piccole arterie ed alle arteriole. Nelle pareti dei vasi arteriosi, negli stadi tardivi, può osservarsi una proliferazione intimale.
- **Fenomeno di Raynaud secondario:** è un'insufficienza arteriosa delle estremità, secondaria ad una stenosi arteriosa provocata da diverse condizioni (LES, sclerosi sistemica, aterosclerosi, malattia di Berger). In ogni caso, il fenomeno di Raynaud segue tre fasi: ischemica, cianotica, iperemica reattiva.

Par. IV: Tumori dei vasi

Caratteristiche generali

Le neoplasie vascolari comprendono:

- Emangiomi benigni
- Lesioni con grado intermedio di malignità
- Lesioni aggressive localmente, ma raramente metastatizzanti
- Rari angiosarcomi ad elevato grado di malignità

I tumori di questo gruppo presentano cellule con differenziazione endoteliale (emangioma, linfangioma, angiosarcoma) o cellule di derivazione dalle cellule di supporto (tumore glomico, emangiopericitoma).

Inoltre, i tumori primitivi dei grossi vasi, come l'aorta e la vena cava, sono rari: in genere, si tratta di sarcomi del tessuto connettivo.

Negli angiomi benigni ben differenziati i canali vascolari sono ripieni di emazie e, nel caso di coinvolgimento di vasi linfatici, vi è trasudato.

Il rivestimento di questi canali è costituito da un unico strato di cellule endoteliali ben differenziate senza atipie. Nei tumori maligni, infine, esiste una proliferazione cellulare solida, con caratteri citologici anaplastici, mitosi e pochi canali vascolari abortivi.

Emangiomi

Sono neoplasie caratterizzate dall'aumento del numero dei vasi normali o anormali; sono circoscritti ed a volte interessano porzioni estese del corpo, superficiali o degli organi interni. Si distinguono:

- **Emangioma capillare:** è formato da vasi sanguigni che somigliano a capillari, con lume ristretto, a parete sottile, rivestiti da un endotelio relativamente piatto:
 - Sedi: cute, tessuto sottocutaneo, mucose delle cavità orali e delle labbra, fegato, milza, reni
 - MA: ha dimensioni variabili, colore rosso vivo o bluastro. È sopraelevato con epitelio di rivestimento indenne
 - MI: è costituito da proliferazione ben demarcata, ma priva di capsula, con capillari a parete sottile, ripieni di sangue e separati da scarso stroma connettivale. I lumi sono parzialmente o completamente trombizzati e possono essere in via di organizzazione
- **Emangioma cavernoso:** si distingue per la presenza di ampi canali vascolari dilatati, più grandi, meno circoscritti e più profondi:
 - MA: la lesione si presenta come una massa spugnosa, molle, di colorito rosso-bluastro, del diametro di 1-2 cm
 - MI: la neoformazione appare delimitata, ma non incapsulata, e costituita da ampi spazi vascolari cavernosi, ripieni di sangue fluido e separati da scarso stroma connettivale
- **Granuloma piogenico (emangioma capillarelobulare)**
 - MA: si presenta come un nodulo esofitico di colore rossastro, localizzato sulla cute o sulle mucose orali (solitamente gengivali) ed ulcerato
 - MI: si osserva una proliferazione di capillari, frammista ad abbondante edema e ad un infiltrato flogistico acuto necrotico, con un tessuto di granulazione molto imponente
 - Altre caratteristiche
 - Non recidivano dopo asportazione
 - Se insorgono in gravidanza, regrediscono dopo il parto

Linfangiomi

Rappresentano il corrispettivo linfatico degli emangiomi e sono rappresentati da:

- **Linfangioma semplice (capillare):** è formato da piccoli canali linfatici e si localizza nel tessuto sottocutaneo della testa e del collo. Istologicamente, è costituito da una rete di spazi linfatici, rivestiti da endotelio, differenziati dai capillari sanguigni solo per l'assenza di cellule ematiche
- **Linfangioma cavernoso (igroma cistico):** tipico dei bambini, è costituito da spazi linfatici cavernosi. Istologicamente, il tumore appare costituito da spazi cistici molto dilatati, rivestiti da cellule endoteliali e separati da scarso tessuto connettivo interposto

Tumore gliomico (glomangioma)

È una lesione rara, derivante dal glomo neuromioarterioso (recettore sensibile alle variazioni di temperatura, col compito di regolare il flusso ematico arteriolare) e consistente in un complesso sistema di canali anastomotici tra arteriole e venule.

Le cellule normali del glomo circondano questi canali vascolari e, poiché contengono miosina e vimentina, sono probabilmente di origine muscolare liscia. Le lesioni, inoltre, sono singole e sporadiche, con isolati noduli di color rosa di dimensioni variabili (1-20 cm) ed appaiono frequentemente agli arti, soprattutto nel letto ungueale.

Istologicamente, la lesione presenta dei canali vascolari dilatati, circondati da file di cellule di glomi cuboidali.

Angiomatosi baccillare

Tipica di persone immunocompromesse, induce la proliferazione non neoplastica di piccoli vasi sanguigni di cute, encefalo ed altri organi:

- MA: è caratterizzata dalla presenza di papule e noduli di colore rosso, singoli o multipli, o da masse sottocutanee rotondeggianti
- MI: l'aspetto è quello di una crescita simil-tumorale, con proliferazione di capillari, costituita da cellule endoteliali epitelioidi prominenti, con nuclei atipici ed in mitosi frequenti. Si caratterizza, inoltre, per la presenza di numerosi neutrofili, di materiale nucleare e di materiale granulare di color porpuro, che testimoniano la natura batterica di questa patologia

Angiosarcoma

È una rara neoplasia endoteliali, la cui struttura può variare da forme ben differenziate e forme con aplasia totale:

- MA: si presenta sotto forma di noduli rossi asintomatici, spesso multipli, demarcati, che successivamente si trasformano in grosse masse carnose di tessuto soffice e di colorito bianco-giallastro pallido. Sono, inoltre, presenti aree di rammollimenti centrale, di necrosi e di emorragia
- MI: sono possibili vari gradi di differenziazione: da neoplasie in gran parte vascolari, con cellule rigonfie ed anaplastiche, ma riconoscibili come endoteliali, a tumori del tutto indifferenziati, spiccatamente atipici, che non formano strutture vasali ben definite. Le forme più maligne presentano un quadro solido con cellule fuse

Emangiopericitoma

Deriva dai periciti: le cellule si dispongono lungo i capillari e le vene. Si sviluppa come massa non dolente a lenta crescita, che può insorgere in qualsiasi parte del corpo.

Raffaele Vanacore

Grazie a Iacopo Panarese per la maggior parte del materiale

Grazie a Pietro Paolo Vitiello per la revisione dagli appunti