

## ESAME PATOLOGIA

### Introduzione

- **Decorso della malattia:** storia naturale. Dal momento in cui il nostro organismo è entrato in contatto con il patogeno fino alla presenza dei sintomi e alla loro scomparsa. La loro scomparsa non necessariamente indica soggetto sano.
- **Fattori causali:** eziologia-la causa che porta ad una determinata malattia è l'evento/fattore eziologico.
- **Insulto:** evento dannoso/lesione acuta- causa alterazione dello stato fisiologico
- **Meccanismi di malattia:** patogenesi- processo morboso che provoca anomalie strutturali e funzionali- sintomi e segni.
- **Effetti delle malattie:** sequenze o complicazioni di una malattia

Capire una malattia= saperla diagnosticare e trattare terapeutamente

- Salute: condizione dinamica che consente l'adattamento alle condizioni ambientali perturbanti mantenendo l'equilibrio omeostatico e quindi la fisiologia.
- Omeostasi: capacità di un sistema di mantenere costanti le proprie caratteristiche.

---

### Cause di malattia:

- Genetiche
- Acquisite- congenite
- Chimiche- sostanze esogene
- Sostanze endogene- derivate da reazioni metaboliche
- Fisiche- temperatura, radiazioni, onde elettromagnetiche, elettricità, accelerazioni, pressione, traumi
- Biologiche
- Carenze ed eccessi
- Iatrogene: azione diretta dei farmaci
- Possono essere:
  1. Primarie determinanti e sufficienti- bastano solo quelle a determinare l'evento patologico
  2. Coadiuvanti, predisponenti o promuoventi- un secondo agente patogeno può attivare la malattia
  3. Scatenanti- un'altra azione patologica stimola quello che è avvenuto in precedenza e si presenta la malattia
  4. Multifattoriali: l'insieme di più eventi scatena la malattia

### L'organismo che viene colpito può essere:

- Recettivo
- Refrattario- non acquisisce la malattia per mancanza di recettori adeguati o perché geneticamente presenta delle alterazioni tali per cui non entra in contatto comunque con l'agente patogeno
- Resistente
- Reattivo – capacità di reazione del sistema immunitario

### Eventi susseguenti insulto:

- L'insulto porta ad un'alterazione molecolare->alterazione attività cellulari-> adattamento o alterazione della funzione. Entrambe le vie possono correggere l'alterazione, se ciò avviene in maniera corretta si torna ad un nuovo stato di equilibrio. Se l'alterazione non viene corretta i danni possono portare a morte cellulare. La necrosi cellulare comporterà una patologia d'organo che portando ad alterazioni dell'organismo
- 

### Adattamento

- Ipertrofia: aumento del volume dell'organo- aumento del volume cellulare
  - Ipotrofia: diminuzione del volume di un organo- diminuzione volume della cellula
  - Iperplasia: aumento del volume di un organo- aumento numero di cellule
  - Ipoplasia: diminuzione organo diminuzione numero di cellule.
- 

### Malattia

- Turbamento della funzione di uno o più organi che modifica la condizione omeostatica fisiologica ed induce uno stato di reattività dell'organismo.
  - Stato di reattività: adattamento cellulare e tissutale in seguito ad insulto e processi infiammatori a seguito di esso.
  - Un tessuto può essere **riparato**- formazione di tessuto cicatriziale-fibrotico- oppure **rigenerato**- sostituzione cellule perdute con cellule dello stesso tipo.
  - Il sistema rigenerazione/riparazione viene messo in atto in seguito all'insulto no alla fine dell'evento patologico.
  - Se il processo è acuto e si risolve velocemente avremo riparazione/rigenerazione piccola che altera di poco la fisiologia del tessuto
  - Se il danno persiste per molto tempo e cronicizza- le parti riparate aumenteranno fino a causare perdita della funzionalità dell'intero tessuto.
- 

### Tipi di cellule

- Perenni: non hanno capacità mitotica fanno parte di tessuti che possono solo essere riparati- neuroni, cellule muscolari scheletriche e cardiache, adipociti
  - Stabili- capacità mitotica limitata in risposta ad alcuni stimoli- possono rigenerarsi solo parzialmente- epatociti, cellule muscolari, fibroblasti, endoteli
  - Labili- notevole capacità rigenerativa
- 

### Cellule staminali:

- Formano cellule differenziate in grado di svolgere specifiche funzioni. Hanno una divisione cellulare asimmetrica in cui una cellula figlia sarà identica alla madre mentre l'altra potrà specializzarsi.
  - Sono usate nella terapia di diverse patologie
-

## **PATOLOGIA MOLECOLARE- PATOLOGIE DNA**

- Si parla di patologie che coinvolgono- DNA, RNA, proteine, zuccheri, lipidi, molecole biologiche, ioni e metalli, membrane, organelli, cromosomi, cromatina, citosol, citoscheletro. Le più importanti saranno quelle a DNA poiché un danno a suo carico viene convertito in mutazione.
- Meccanismi epigenetici- sono i controlli trascrizionali, e sono alla base di molte patologie. I meccanismi fondamentali per accendere e spegnere la trascrizione sono l'acetilazione e la metilazione.
- Riparazione DNA- alterazione viene tagliata in due punti dalle endonucleasi, elicasi poi stacca il frammento e infine una DNA polimerasi aggiunge la sequenza corretta eliminando il danno. Questo deve avvenire prima della fase S in cui si duplica poiché successivamente diventerà una mutazione.

### **Alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA: sindromi familiari**

- Sono legate a mutazioni nei geni della riparazione del DNA- coinvolgono le cellule che sono in continua proliferazione- linfomi o turn over elevato.
- Xeroderma pigmentosum- non coinvolge necessariamente tessuti proliferanti
- In un contesto di danno cronico- cellule in proliferazione continua- i meccanismi di riparazione possono essere sovraccaricati e la cellula può dividersi prima di completare la riparazione del DNA- fissazione di mutazioni
- I difetti dei meccanismi di riparazione interessano spesso: sistema emopoietico e tessuti soggetti a invecchiamento

### **Crispr/ cas9**

- È una tecnologia che permette la modifica mirata di DNA , permettendo la correzione di mutazioni
- È un sistema che deriva dai batteri- formato da una sequenza di DNA guida che riconosce la sequenza bersaglio del nostro DNA, e una proteina Cas9 che agisce come una endonucleasi e taglia il DNA nel punto riconosciuto. Il doppio filamento si rompe e successivamente si può inserire una nuova sequenza, eliminare la sequenza difettosa o correggere la mutazione puntiforme. Processo efficace per mutazioni piccole e specifiche.
- Applicazione difficile in mutazioni genetiche ereditarie sistemiche poiché tutte le cellule saranno mutate, più facile applicarlo in ambito oncologico per intervenire su clone tumorale specifico.
- Distrofia muscolare di Duchenne: in animali è stato possibile correggere la mutazione. E fibrosi cistica.

### **Organoidi**

- Strutture tridimensionali create in laboratorio partendo da cellule staminali. Possono rappresentare frammenti di tessuti o parti di organi e in alcuni casi organi interi.
- Vengono usati per testare la risposta alle terapie dei pazienti tramite l'utilizzo di staminali del paziente.
- Gli organoidi cerebrali sono uno strumento prezioso per studiare il cervello umano, la risposta alle terapie e lo sviluppo di trattamenti personalizzati.

### **Dna mitocondriale**

- Circolare presente nei mitocondri e codifica per un piccolo gruppo di geni, tra cui quelli coinvolti nella fosforilazione ossidativa- produrre atp. La sua trasmissione avviene solo per via materna.
- Non ha sistemi di riparazione
- I mitocondri sono siti di reazioni di fosforilazione ossidativa che genera ROA che possono facilmente danneggiare DNA.
- La mutazione accumulata nel DNA può ridurre la funzione associata anche ad un aumento dell'invecchiamento cellulare.

---

## **PATOLOGIA MOLECOLARE- PATOLOGIE RNA**

- Derivano da mutazioni o difetti che colpiscono i vari tipi di RNA, le conseguenze sono variabili in base all'RNA coinvolto.

### **Rna- messaggero**

- L'RNA non maturo tramite splicing diventa mRNA. Mutazioni o errori nella sintesi del trascritto primario, ad esempio difetti dovuti alla RNA polimerasi 2, portano ad un mRNA anomalo che produce proteine mutate.
- Il gene originale è normale ma la mutazione dell'RNA fa sì che la proteina risultante sia difettosa. Fortunatamente hanno emivita breve e non si evidenziano effetti patologici evidenti.

### **Rna- transfer**

- È fondamentale per la traduzione del codice genetico, legano il codone di mRNA con l'amminoacido corrispondente.
- Le sue mutazioni possono alterare il riconoscimento codone-anticodone
- Può quindi avvenire un inserimento errato di amminoacidi nelle proteine e creazione di codoni di stop prematuri
- Queste mutazioni si traducono in errori costitutivi, persistenti in tutte le proteine che contengono quel codone- è causa di gravi danni cellulari e può portare a morte cellulare e dell'intero organismo.

### **RNA-ribosomiale**

- È un componente strutturale e funzionale dei ribosomi e regola la traduzione dell'mRNA.
- Le sue alterazioni rendono i ribosomi inefficienti o causare errori nella lettura dell'mRNA- mutazioni costitutive

### **Altre alterazioni legate all'RNA**

- Assenza del trascritto: causa delezioni geniche, codoni di stop prematuri o instabilità dell'RNA
- Mutazioni- colpire sequenze importanti per la funzione o per lo splicing- immaturità o instabilità dell'mRNA
- Errori di trascrizione- occasionali e generalmente poco rilevanti perché l'mRNA mutato viene degradato facilmente e poche proteine mutate vengono prodotte.

### **Micro RNA**

- Non codificano per proteine ma regolano l'espressione genica legandosi alla regione 3' UTR degli mRNA
- L'RNA polimerasi II sintetizza un lungo RNA chiamato pri-microRNA, che assume una forma a forcina. Nel nucleo, questo pri-microRNA viene riconosciuto e tagliato da proteine come Drosha, trasformandosi in un pre-microRNA più corto, sempre con struttura a forcina. Questo pre-microRNA viene quindi trasportato fuori dal nucleo nel citoplasma

grazie all'esportina 5. Nel citoplasma, un enzima chiamato Dicer lo taglia ulteriormente, producendo un microRNA maturo a doppia elica di circa 22 nucleotidi. Una delle due eliche viene eliminata, mentre l'altra forma il microRNA attivo. Infine, il microRNA si lega al complesso RISC, che lo guida a riconoscere e legare la regione 3' UTR degli mRNA target per regolarne l'espressione.

- Sono cruciali nel controllo quantitativo delle proteine nelle cellule. livelli elevati di microRNA specifico-> forte inibizione dell'mRNA target- meno proteine. Poiché guidano RISC all'mRNA target portando alla degradazione dell'mRNA oppure inibiscono la traduzione bloccando il legame del ribosoma.
- In oncologia alcuni di questi micro rna-Oncomi RS- promuovono la formazione e la crescita tumorale, altri invece. Tumor suppressor miRS- sopprimono la crescita tumorale.
- Alcuni nel liquor possono servire come biomarcatori per diagnosi precoce di Alzheimer. Alcuni possono regolare l'ipertensione e rappresentano bersagli terapeutici.
- miR-25- in infarto miocardico aumenta e si lega a molti m-RNA che codificano per proteine importanti inibendone la produzione. Questo contribuisce al danno cardiaco

---

## **PATOLOGIA DELLE PROTEINE**

- oltre 3000 malattie ereditarie dovute a mutazioni geniche che portano alla produzione di proteine alterate. Inoltre, ci sono anche malattie complesse dovute all'interazione tra polimorfismi genetici e ambientali.
- La struttura primaria è centrale nelle malattie genetiche-una singola mutazione può alterare la funzione della proteina.
- La struttura secondaria può creare patologie come l'amiloidosi- raggruppamento di foglietti beta pieghettati che diventano indigeribili e tendono ad accumularsi portando ad eventi patologici di compressione tissutale.
- La struttura terziaria è fondamentale per la funzione attiva della proteina- le sue alterazioni compromettono: sacche enzimatiche, siti di legame per ligandi e siti di fosforilazione/interazione con altre molecole.
- Struttura quaternaria- ad esempio emoglobina o p53- mutazione della struttura portano a patologie ematologiche (anemia, talassemie) o tumorali.
- Struttura sovra molecolare- le interazioni con altre molecole sono fondamentali per la funzione fisiologica delle proteine- la loro assenza può causare malfunzionamenti patologici.
- Le proteine destinate all'esterno della cellula vengono sintetizzate nel RE e modificate nel Golgi, inserite poi in vescicole che le indirizzano alla membrana per la secrezione- il trasporto vescicolare dipende da proteine motorie e citoscheletro. Alterazioni di quest'ultimo oltre a impedire il trasporto, provoca accumulo di vescicole che può diventare patologico.

## **Alterazioni del gene codificante**

- Derivano da mutazioni del DNA. Possono essere alterazioni da assenza del gene, micro o macro-delezioni, introduzione prematura del codone di stop o la sua perdita, mutazioni puntiformi o inserzioni
- Possibili conseguenze:
  - a) Nessuna patologia evidente: gene mutato può essere vicariato da un'altra proteina con funzione simile oppure non ha una funzione essenziale per le attività fisiologiche.

- b) Aumentata suscettibilità a patologie: la mutazione aumenta il rischio di sviluppare una malattia in presenza di un fattore scatenante.
- c) Comparsa della patologia in forma grave e manifesta: alcune mutazioni portano a malattie gravi: anemia falciforme, sindrome emorragica, osteogenesi imperfetta

### **Alterazioni della trascrizione**

- Compromettono la produzione di mRNA influenzando la sintesi proteica
- Mutazioni nei promotori che impediscono il corretto avvio della trascrizione
- La trascrizione inizia in un punto sbagliato generando proteina non funzionale o anomala
- Interruzione prematura della sintesi formando proteine tronche.
- Se i fattori di trascrizione sono costitutivi e mutati causano difetti nella trascrizione di numerosi geni e portano spesso a morte cellulare per incapacità di sintetizzare proteine essenziali.
- Errori RNA polimerasi. Eventi continui, transitori e non gravi

### **Alterazioni dello splicing**

- Processo che elimina gli introni e unisce gli esoni- alterazioni di questo processo possono causare malattie genetiche: distrofia di Duchenne e distrofia di Becker.
- Mutazioni che creano nuovi siti di splicing non fisiologici e l'mRNA viene tagliato male: proteine tronche o modificate
- Mutazioni che impediscono il riconoscimento del sito di splicing- possono essere transitorie o permanenti
- Alterazioni delle proteine regolatrici dello splicing

### **Alterazioni post-traduzionali**

- Alterazioni post-traduzionali o mutazioni possono compromettere questo ripiegamento con la formazione di strutture mal piegate.
- Le proteine mal piegate possono aggregarsi e non vengono degradate dalle proteasi: accumulo tossico
- Le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, encefalopatie prioniche sono causate da accumuli proteici mal ripiegati che provocano morte neuronale spesso per apoptosi.
- Accumuli proteici nei tessuti cardiaci come nell'amiloidosi senile portano ad un indurimento, compressione e alterazione della funzionalità cardiaca.
- Alpha 1- antitripsina: proteina plasmatica che controlla l'attività delle proteasi. Mutazioni genetiche nell'esone 4 comportano una sua mancata glicosilazione e accumulo intracellulare negli epatociti: cirrosi epatica. La sua mancata secrezione invece porta a deficienza plasmatica: enfisema polmonare poiché non inibisce le elastasi polmonari.
- Il ripiegamento è influenzato da: temperatura elevata, pH, presenza/assenza di chaperonine che aiutano il folding, alterazione nei processi di maturazione
- Mieloma multiplo: forma tumorale, produzione eccessiva di immunoglobuline- formano i corpi di Russel: accumuli intracellulari, e presenza della proteina bence-jones nelle urine
- Beta talassemia: deficit della catena beta dell'emoglobina ed eccesso della catena alpha- la proteina non riesce a rimanere solubile e precipita dentro al globulo rosso che viene danneggiato. Viene eliminato per emocateresi. L'aumento dell'emocateresi porta ad accumulo di bilirubina.
- Beta fibrille: in condizioni patologiche delle proteine abnormi vengono secrete all'esterno delle cellule e polimerizzano nello spazio extracellulare formando beta fibrille resistenti

alla degradazione delle proteasi. Ad esse sono associate l'Alzheimer (formazione di placche amiloidi nel cervello), encefalopatie spongiformi (malattie prioniche), diabete di tipo II (accumulo di amilina a livello peripancreatico che porta un danno e degenerazione del pancreas con ridotta produzione di insulina), carcinoma midollare della tiroide, amiloidosi atriale.

- Le beta fibrille sono importante segno patologico e spesso un bersaglio diagnostico e terapeutico.

### Alterazioni qualitative

- Modifiche conformazionali che portano la proteina ad avere nuove proprietà che potrebbero essere tossiche.
- **Proteina p53:** è una proteina che se muta in eterozigosi porta all'inattivazione della forma normale della proteina stessa. È omotetramerica: 4 proteine formano una struttura quaternaria. Se anche solo una delle 4 viene alterata le normali vengono sequestrate da questa. E non svolgono il loro ruolo di controllo della qualità del genoma: questo porta a cancerogenesi.
- Mutazioni con localizzazione aspecifica. Ad esempio, cellule in cui cambia la disposizione dei canali ionici.
- Anemia falciforme: mutazione puntiforme che porta alla sostituzione di valina con acido glutammico nel codone 6 della  $\alpha$  di entrambi le catene beta dell'emoglobina, portando ad una ridotta affinità per l'ossigeno. Questo avviene poiché Hb precipita in presenza di una riduzione della pressione parziale di ossigeno. Torna in sospensione ad elevate pressioni parziali, ma non tutta, rimanendo piano piano sempre più molecole precipitate e la forma del globulo rosso diventa a falce. I globuli rossi tenderanno a legarsi e creare ostruzioni a livello vascolare.

### Recettori

- Sia alterazioni qualitative che quantitative
- Es: soggetto con assenza di acquaporine- non risponderà più allo stimolo di ADH- diabete insipido.
- Ipotiroidismo genetico: mutazione a livello della trasduzione del segnale- proteina G. il TSH si lega al recettore ma la proteina G non comunica il segnale e non vengono prodotti gli ormoni tiroidei.
- Spill over- traboccamento ormonale- gli ormoni possono legarsi ad altri recettori intraprendendo vie che danno origine a risposte patologiche diverse e quindi patologie diverse.

### Canali di trasporto

- Alterazioni trasporto di sodio: miopatie miotoniche-patologie muscolari che portano ad un mantenimento dello stimolo riflesso- contrazione a lungo termine. Le miopatie miotoniche distrofiche portano a lungo termine ad un danneggiamento tissutale che verrà sostituito con quello cicatriziale con conseguente perdita di sensibilità. Quelle non distrofiche possono presentarsi come paralisi se viene interessato il gene *SNC4A*, o classiche se interessano il canale del cloro.
- Alterazioni del canale del potassio: aritmie cardiache poiché porterebbe a iperstimolazione o ipostimolazione del sistema neuro-muscolare. Può portare anche a sordità, atassia, epilessia ed ipotensione.

### **Canali ABC**

- Alterazione canale ABCC7- CFTR è responsabile della fibrosi cistica. È un recettore che lega il cloro, altri anioni e GSH. La fibrosi cistica determina il blocco del passaggio del cloro dal citoplasma verso l'esterno della cellula e conseguentemente anche di sodio e acqua. Questo determina a livello digerente, pancreatico e polmonare un muco viscoso difficile da eliminare. Il muco provocherà eventi ostruttivi, polmonari, testicolari, pancreatici e ghiandolari. Darà origine ad un processo infiammatorio importante a livello respiratorio dove il muco non riuscirà più a svolgere la sua funzione.

### **Enzimi**

- Alterazioni che coinvolgono la tasca enzimatica possono aumentare o inibire l'attività enzimatica.
- Ogni enzima usato nella via metabolica può essere mutato e presenta delle caratteristiche patologiche. In tutti questi casi è l'accumulo di substrato ad essere patologico.

### **Citoscheletro**

- Proteina maggiormente coinvolta nelle patologie del citoscheletro è la distrofina. Le sue alterazioni producono un codone di stop prematuro.
- Morbo di Duchenne
- La forma più lieve sindrome di Becker- alterazioni dello splicing dovuto a lievi alterazioni del codice di lettura.

---

### **PATOLOGIA DEGLI ZUCCHERI**

- Mutazioni sito di glicosilazione di alfa1 antitripsina- accumulo di questa all'interno degli epatociti- danno consistente alla cellula che può andare in necrosi.
- Assenza di zuccheri in alcuni contesti si presenta con alterazioni e conseguenti processi cirrotici epatici dal momento in cui non viene correttamente glicosilata alfa1.
- Pz con diabete di tipo 2 ha talmente glucosio in eccesso che spesso va a legarsi a proteine libere provocando glicosilazione non enzimatica incontrollata- le proteine diventano insolubili e precipitano. Aterosclerosi, neuropatie diabetiche, danni visivi e renali.

---

### **PATOLOGIE DEI LIPIDI**

- Quando si legano ad una proteina in maniera fisiologica permettono a quest'ultima di agganciarsi alle membrane citoplasmatiche.
  - Lipoperossidazione: durante stress ossidativo i radicali liberi entrano in contatto con i lipidi ed alterano la permeabilità o il metabolismo del calcio e può essere alla base di processi necrotici importanti.
  - Accumulo di acidi grassi nel tessuto adiposo: alterazione quantitativa.
-

## PATOLOGIE GENETICHE

- Studia le malattie causate da alterazioni del genoma
- Malattie genetiche: condizioni patologiche a carico del patrimonio genetico ereditarie e non
- Malattie ereditarie: derivano dai genitori e sono trasmesse dalle cellule germinali. Non tutte si manifestano al momento della nascita. Esempio corea di Huntington
- Malattie congenite: "nato con". I sintomi sono riscontrabili al momento della nascita. non tutte sono ereditarie o determinate geneticamente (toxoplasmosi). Derivano da fattori patogeni di natura fisica, chimica, biologica che agendo durante la vita intrauterina inducono alterazioni organiche.
- Si suddividono in base al tipo di mutazione:
  - a) Mutazioni geniche: a carico di un singolo gene. Delezioni, inserzioni, mutazioni puntiformi, espansioni di triplette. Possono seguire una trasmissione mendeliana o non mendeliana.
  - b) Mutazioni cromosomiche: alterazioni nella struttura dei cromosomi come delezioni e traslocazioni
  - c) Mutazioni genomiche: alterazioni nel numero dei cromosomi- sindrome di Down
- Database OMIM- online mendelian inheritance in man. È un database aggiornato quotidianamente che raccoglie tutte le patologie genetiche conosciute, i geni correlati e informazioni cliniche, biochimiche, ereditarietà, diagnosi e management.
- Oggi si usa il sequenziamento rapido per identificare rapidamente mutazioni in più geni contemporaneamente- utile in diagnosi parentale.
- Sindrome di down: genetica, ereditaria e congenita
- Corea di Huntington: genetica ed ereditaria, non congenita- sintomi tardivi
- Toxoplasmosi: congenita ma non genetica. Infezione intrauterina.
- Sono eventi negativi poiché modificano un patrimonio genetico normalmente stabile e funzionale. Le cause principali sono fattori ambientali o errori biologici. Spesso le mutazioni derivano da errori nella riparazione del DNA prima della mitosi. Ci sono DNA polimerasi a bassa fedeltà che introducono errori con frequenza più alta, ma hanno anche contribuito alla variabilità genetica.
- Mutazione: variazione genetica presente in <1% della popolazione solitamente associata ad un effetto patologico
- Polimorfismo: variazione genetica >1% della popolazione. Non necessariamente patologica, può influenzare la risposta ai farmaci o predisposizione a malattie. Questa distinzione non dipende dal fenotipo ma dalla frequenza nella popolazione.
- Insorgenza di mutazioni: fattori ambientali- radiazioni, raggi cosmici, composti chimici, e una non perfetta efficienza di riparazione dei danni al DNA. Possono però anche insorgere spontaneamente. Non tutte le mutazioni sono alla base di una malattia.
- Meccanismo di infezione HIV: ingresso del virus nei leucociti avviene grazie all'interazione tra GP120 e GP41-protine di superficie virale e CD4 e CCR5 recettori presenti sulla membrana cellulare leucocitaria. Il legame determina un cambiamento conformazionale che consente di far aprire GP120, inserimento del peptide fusogenico GP41 e la fusione della membrana virale con quella cellulare, infettando la cellula.
- La mutazione delta32 nel gene CCR5 situato sul cromosoma 3 impedisce a questa di raggiungere la superficie cellulare ed impedisce l'interazione con la GP120 impedendo l'infezione. Gli individui omozigoti sono protetti, gli eterozigoti hanno maggiore resistenza.

- Il gruppo sanguigno è determinato dagli antigeni presenti sulla superficie dei globuli rossi. In caso di mutazione puntiforme, l'enzima A o B perde funzionalità e l'antigene non sarà presente: si manifesta gruppo sanguigno 0.
- Malattie genetiche ereditarie: trasmesse dalle cellule germinali, mendeliane o non, che si presentano fin dalla nascita o prima infanzia.  
Malattie genetiche non ereditarie: non sono trasmesse dai genitori, sono mutazioni somatiche avvenute dopo il concepimento
- Fattori ambientali che favoriscono mutazioni somatiche:
  - a) Radiazioni
  - b) Sostanze chimiche
  - c) Virus oncogeni
  - d) Inquinamento
  - e) Fumo- alimentazione scorretta- sedentarietà- stress cronico
- Tipologie di eredità genetica:
  - a) Mendeliana: coinvolge i singoli geni con modalità autosomica dominante/recessiva o X-linked. Es. emofilia, talassemia.
  - b) Atipica: non mendeliana. Imprinting, ripetizioni di triplette, mosaicismo gonadico, mutazioni mitocondriali.
  - c) Poligenica: coinvolge più geni, fattori ambientali ed effetti adattativi. Come il diabete di tipo 2, schizofrenia e ipertensione.
- Gene recessivo: genotipo eterozigote- ho 1 allele sano e 1 mutato- il 50% della proteina prodotta è funzionante quindi la funzione è normale e la quantità è sufficiente per sostenere il metabolismo o la funzione cellulare. Non ci sarà una malattia visibile. Quando entrambi gli alleli sono mutati, non si produce abbastanza proteina funzionante e compare la malattia.  
Gene dominante aploinsufficiente: ho sempre 1 allele sano e uno malato ma il 50% di proteina prodotta non è sufficiente per la funzione. La mutazione si manifesta già in eterozigosi- aploinsufficienza.  
Gene dominante negativo: proteina mutata interferisce attivamente su quella sana. Esempio chiave p53.  
Gene dominante gain of functions: l'allele mutato produce una proteina con funzione nuova o esagerata- spesso tossica o iperattiva. Anche se la proteina sana sarà presente quella mutata altera l'equilibrio. Ad esempio, le mutazioni dei recettori tirosinchinasici che portano a tumori.
- L'espressività descrive quanto una malattia genetica si manifesta in un individuo che ha la mutazione. Tutti i portatori manifestano qualche segno della malattia ma con intensità o forma diversa.
  - a) Espressività quantitativa: la stessa caratteristica patologica si manifesta con gradi diversi di gravità
  - b) Espressività qualitativa: la stessa mutazione causa fenotipi diversi.Non si può quindi con certezza prevedere la forma o la gravità della malattia.

## Tipi di mutazione

Possono avvenire nelle regioni codificanti e influenzare direttamente la sequenza proteica, mutazioni nelle regioni regolatorie come promotori, enhancer o silencer e alterare l'espressione genica oppure mutazioni nei siti di splicing e compromettere il corretto processamento dell'mRNA.

- **Puntiforme:** sostituzione di una singola base. Può avvenire una sostituzione di amminoacido (mutazione missenso), codone di stop prematuro (mutazione non senso), o essere silente.
- **Frame shift:** inserzione o delezione NON multipla di 3 nucleotidi. Cambia completamente la sequenza proteica. Malattie genetiche gravi e spesso letali.
- **Delezione/inserzione:** inserimento o perdita di multipli di 3 nucleotidi. Fibrosi cistica.
- **Mutazioni nei siti regolatori:** promotori, silencer, splicing. Alterata espressione genica o splicing anomalo.
- **Espansione di triplette:** ripetizioni anomale di sequenze, causano malattie dinamiche con gravità legata al numero di ripetizioni- malattie neurodegenerative o dello sviluppo.
  - **X fragile:** ritardo mentale dismorfismi facciali
  - **Corea di Huntington:** neurodegenerativa-esordio adulto
  - **Distrofia miotonica:** debolezza muscolare, miotonia

## Mutazioni puntiformi

- **Mutazione silente-** è la sostituzione di una base che non altera l'amminoacido codificato. Il codice genetico è degenerato (più codoni possono codificare per lo stesso amminoacido). Ad esempio, UUU e UUC codificano entrambi per la fenilalanina, non avviene nessun cambiamento nella proteina.
- **Mutazione missenso-** sostituisce una base che porta alla sostituzione di un amminoacido con un altro, con possibile alterazione strutturale o funzionale della proteina. Ad esempio, UUU a UUG che codifica per una leucina anziché fenilalanina. Questo tipo di mutazione causa l'anemia falciforme- muta il gene beta globinico da glutammato a valina.
- **Acondroplasia:** è la forma più comune di nanismo genetico, ed è una malattia autosomica dominante. Non è dato da un difetto del GH ma da un difetto di crescita delle ossa lunghe. È una mutazione a livello del gene FGFR3. Il recettore dell'FGF (fibroblast grow factor) non funziona correttamente e impedisce la crescita- mutazione puntiforme in cui una glicina è sostituita da un'arginina. È una mutazione de novo, i genitori non sono portatori. L'età paterna avanzata aumenta il rischio di mutazione. Il paziente ha una bassa statura 131 cm uomini e 124 donna. Ha gli arti corti, torace relativamente lungo, mani tozze e megalocefalia. Ha problemi scheletrici e neurologici per compressione del midollo spinale, anche respiratori. La crescita muscolare è normale e in disarmonia con lo sviluppo osseo. Sono frequenti interventi chirurgici correttivi. La diagnosi è clinica e radiologica- si evidenziano disproporzioni scheletriche evidenti. In casi particolari come gemelli monocoriali discordanti solo uno presenta la mutazione.
- **Ipocondroplasia:** forma clinicamente simile ma di gravità inferiore all'acondroplasia. I segni clinici sono più sfumati e la patologia può non essere diagnosticata nel corso della vita. È sempre data da una mutazione del gene FGFR3 in cui l'asparagina viene sostituita da una lisina. Presenta un interessamento più lieve in cui le proporzioni corporee possono sembrare quasi normali, non essendo sempre diagnosticata può portare ad una sottostima della reale incidenza. Questo dimostra che la stessa mutazione può manifestarsi in modo diverso a seconda del contesto molecolare ed individuale, ed un gene può presentare un altissimo numero di possibili mutazioni.

- **Emoglobinopatie:** gruppo di malattie genetiche che interessano la struttura o la quantità di catene globiniche che formano l'emoglobina. È composta da 4 catene organizzate in due coppie, ciascuna catena è associata ad un gruppo eme. Nell'adulto abbiamo 3 tipi di emoglobina:
  1. Emoglobina A- è la forma più abbondante ed è composta da due catene alpha e due catene beta.
  2. Emoglobina fetale: è presente nel feto e presenta due catene alpha e due catene gamma, ha una maggiore affinità per l'ossigeno necessaria per l'ambiente uterino.
  3. Emoglobina A2: è presente in piccolissime quantità nell'adulto, composta da due catene alpha e due delta. La sua funzione è simile alla prima ma viene prodotta in quantità minori.

Le catene alpha e beta hanno una lunghezza simile ma la loro sintesi è regolata da geni diversi.

Le emoglobinopatie si classificano in:

- a) emoglobinopatie strutturali- catena globinica viene sintetizzata ma strutturata in modo anomalo- **anemia falciforme**
- b) **talassemie**- ridotta o assente sintesi di una delle catene globiniche, la struttura non è alterata.
  - **Anemia falciforme:** mutazione puntiforme missense nel gene che codifica per la catena beta. Avviene una mutazione da A a T- codone da GAG a GTG che codifica per la valina anziché acido glutammico. Questo causa un cambiamento nella conformazione tridimensionale dell'emoglobina. In bassa ossigenazione tenderà a polimerizzare deformando i globuli rossi in una forma a falce. Questi saranno rigidi, appiccicosi e più fragili andando in contro a emolisi, possono anche andare ad ostruire i capillari. Inoltre, tendono ad aderire alle pareti dei vasi, soprattutto in corrispondenza delle diramazioni. Possono causare crisi dolorose, ischemie e danni ai vari organi. È una malattia patologica genetica a trasmissione autosomica recessiva che si manifesta in modo grave nei soggetti omozigoti, negli eterozigoti tende a rimanere più lieve. Uno degli organi più colpiti è la milza, può andare incontro a infarti ripetuti con conseguente perdita funzionale. A livello polmonare si può sviluppare una sindrome toracica acuta caratterizzata da edema e difficoltà respiratorie, il midollo osseo in caso di infarto può compromettere la produzione delle cellule ematiche inclusi ovviamente i leucociti. I globuli rossi verranno riconosciuti dai macrofagi soprattutto a livello splenico e vengono fagocitati ed eliminati prematuramente. Questo processo porta alla distruzione accelerata dei globuli rossi, che sarà più veloce della loro produzione. Nei soggetti omozigoti l'anemia è grave e spesso accompagnata da sintomi sistemici come affaticamento, dolore muscolare, danno d'organo e suscettibilità ad infezioni. Si ricorrerà spesso a trasfusioni di sangue per compensare l'anemia, ma queste frequenti trasfusioni comportano altri problemi come la mancata eliminazione del ferro provocandone un accumulo che andrà a depositarsi in sedi anomale e può inoltre portare alla reazione di fenton che porta alla distruzione di radicali liberi.
  - **Talassemie:** talassemia alpha quando la sintesi di questa catena è ridotta, e talassemia beta quando è ridotta la sintesi di quest'altra. Sono sempre causate da mutazioni a livello dei geni globinici, portano a disequilibrio tra catene alpha e beta che genera emoglobina instabile con distruzione dei precursori eritroidi- anemia cronica. Questa mutazione comporta la formazione di un codone di stop prematuro che interrompe la traduzione dopo solo 38 amminoacidi ma la talassemia può derivare anche da alterazioni dei promotori. I pazienti con entrambe le catene silenti sono quelli con talassemia major, la

forma più severa che si presenta già dalla nascita. Le talassemie beta in forma omozigote si manifestano solo dopo la transizione da emoglobina fetale ad adulta, poiché quella fetale non ha catene beta. Questo impedirà la formazione dell'emoglobina adulta e provoca anemia grave fin dalle prime settimane. Nei casi più gravi si manifesta idrope fetale: accumulo massivo di liquidi nei tessuti- porta spesso alla morte in utero. Le talassemie gravi provocano anemia profonda poiché i globuli rossi non funzioneranno correttamente, in assenza della catena beta le catene alpha in eccesso si aggregano in modo anomalo formando HbH che precipita all'interno del globulo rosso che verrà degradato precocemente dalla milza. Il midollo osseo viene iper-stimolato per produrne di nuovi e andrà in iperplasia: espansione abnorme che provocherà anche deformazioni scheletriche visibili a livello cranico e facciale. I pazienti con talassemia major saranno trattati con infusioni sin dai primi mesi di vita, l'accumulo di ferro verrà trattato con i farmaci chelanti che ne facilitano l'eliminazione. Terapia curativa definitiva è il trapianto di midollo osseo da donatore compatibile.

**Patologia genetica-** studio di quelle poche patologie genetiche strettamente correlate a geni noti.

- **Sferocitosi ereditaria- malattia di Minkowsky-Chauffard:** è una patologia piuttosto diffusa 1/5K in Europa e stati uniti. Nella maggior parte dei casi è trasmessa con modalità autosomica dominante (75%), il restante per trasmissione recessiva oppure è data da mutazioni de novo. Non è causata da un singolo difetto genetico ma da mutazioni in diversi geni che codificano per le proteine del citoscheletro della membrana eritrocitaria. Il globulo rosso perderà la sua forma caratteristica diventando sferico. Il citoscheletro è formato da spectrina, proteina banda 3, proteina 4.1 e la glicoforina. La spectrina è composta da due catene, alpha e beta, che forma un dimero elicoidale. Questi dimeri si assoceranno tra loro per formare una rete elastica che da struttura e flessibilità alla membrana del globulo rosso. In questa patologia le mutazioni colpiranno principalmente la spectrina che conferirà la forma sferica. Questa forma sarà meno deformabile e meno adatta a passare nei piccoli vasi, soprattutto attraverso la polpa della milza. Questi sferociti verranno riconosciuti come anomali dal SI splenico e verranno fagocitati dai macrofagi per essere eliminati: emolisi extravascolare. Il segno clinico più evidente è la splenomegalia data dall'intensa attività fagocitaria. Con il tempo può portare a anemia emolitica cronica: pallore, ittero, affaticamento, aumento bilirubina indiretta e rilascio dei calcoli biliari da pigmento. Nei casi più gravi la risoluzione è la splenectomia.
- **Fibrosi cistica:** malattia antica tra le più comuni nella popolazione, con un'incidenza che varia tra 1/1.5k -1/4k. La patologia si trasmette con modalità autosomica recessiva: individuo presenterà la malattia se eredita da entrambi i genitori il gene difettoso. È data da mutazioni a carico del gene CFTR- che codifica per una proteina canale presente sulla membrana delle cellule epiteliali. Questo canale è attivato da c-AMP che fosforila PKA e regola il trasporto degli ioni cloruro fuori dalla cellula. Il movimento del cloro è seguito passivamente dal sodio e dall'acqua contribuendo alla corretta idratazione delle secrezioni mucose, ad esempio nel tratto respiratorio. La mutazione più frequente è  $\Delta F508$ - delezione di tre nucleotidi CTT che comporta la perdita di una fenilalanina. Questo impedisce la maturazione della proteina CFTR e raggiungere la membrana cellulare. C'è quindi un difetto nel trasporto di cloro che resterà all'interno della cellula, data la conseguente minore escrezione di sodio e acqua le mucose saranno dense e visose. Questa condizione ha effetti drammatici soprattutto a livello respiratorio dove il muco trattiene i patogeni e ostacola la clearance mucociliare predisponendo a infezioni

respiratorie ricorrenti e infiammazione cornica. Interesserà anche le ghiandole esocrine come pancreas, fegato, intestino e apparato riproduttivo. Nei neonati è rilevabile tramite il test del sudore che misura la concentrazione di cloruro nel sudore dopo stimolazione con pilocarpina. Abbiamo altre mutazioni di questo gene sia missense che nonsense con effetti variabili sulla proteina prodotta. La mutazione del gene 551 porta alla produzione della proteina non funzionante, 117 o 445 provocano una sintesi ridotta a causa di splicing alterato. In alcuni casi più lievi si presenta come infertilità maschile dovuta a agenesia o ostruzione dei dotti deferenti, si presenta anche in assenza di sintomi respiratori o intestinali. Approcci innovativi nelle terapie: terapie geniche basate su correzione diretta del DNA mutato tramite sistemi come CRISPR-Cas9, modulatori della proteina CFTR che ripristinano parzialmente la sua funzione o trattamenti che riducono l'infiammazione cornica e migliorano il drenaggio del muco. Il quadro clinico comprende: infezioni polmonari ricorrenti, steatorrea e malnutrizioni, insufficienza pancreatica, cirrosi biliare, ostruzione intestinale e infertilità maschile.

- **Morbo di Tay-Sachs:** è causato dalla mutazione del gene HEXA che codifica per l'enzima beta-esosaminidasi A, idrolasi lisosomiale essenziale per la degradazione del ganglioside GM2-glicolipide abbondante nelle membrane neuronali. Nelle persone affette da questa patologia c'è un'assenza totale o parziale dell'enzima e il GM2 non viene degradato accumulandosi all'interno dei neuroni. Questo accumulo porterà a gonfiore e degenerazione progressiva delle cellule nervose. Dal punto di vista istologico si osserverà i lisosomi neuronali molto ingrossati e pieni di gangliosidi. Manifestazioni cliniche: nei primi mesi di vita gradualmente compaiono ritardo psicomotorio severo, ipotonia muscolare e paralisi progressiva, cecità e disturbi della vista- macchia rosso ciliegia sulla macula retinica, convulsioni, ipersensibilità ai rumori, astenia. Morte sopraggiunge tra 3 e 5 anni di età. La diagnosi viene fatta mediante test enzimatico, analisi genetica, screening prenatale e neonatale, non c'è ancora una terapia risolutiva, sono in corso studi sperimentali su terapie geniche, enzimatiche sostitutive o farmaci chaperoni che stabilizzano la proteina mutata e recuperano parzialmente la funzione.

#### **modalità di trasmissione delle mutazioni genetiche**

- Autosomico dominante: una copia mutata per sviluppare la malattia
- X-linked recessivo: patologie legate al cromosoma X
- X-linked dominante o mutazioni de novo
- **Distrofia muscolare di Duchenne:** malattia genetica più grave e frequente tra quelle a trasmissione X-linked recessiva. È legata al cromosoma X e colpisce quasi esclusivamente i maschi, che manifestano la malattia in presenza della mutazione. Le femmine sono generalmente portatrici sane poiché una copia non mutata del gene è sufficiente a compensare quella mutata. I sintomi si manifestano intorno ai 3-5 anni con una debolezza muscolare progressiva, soprattutto agli arti inferiori. Uno dei segni clinici più caratteristici è la pseudoipertrofia del muscolo gastrocnemio con aumento di volume per sostituzione del tessuto muscolare con adiposo e connettivo. A partire da 10-12 anni i pazienti perdono la capacità di deambulare autonomamente e diventano dipendenti da una sedia a rotelle. Negli anni successivi, la debolezza progredisce fino a coinvolgere la muscolatura respiratoria e cardiaca portando a insufficienza respiratoria e /o scompenso cardiaco. L'aspettativa di vita è intorno a 20/30 anni. È causata da mutazioni del gene DMD localizzato nel braccio corto del cromosoma X. Codifica per la proteina distrofina, componente fondamentale del complesso di stabilizzazione della membrana muscolare. Fa da ponte tra actina e un complesso di glicoproteine associate al sarcolemma, ancorate anche alla matrice extracellulare. Questo collegamento stabilizza le fibre muscolari

durante la contrazione e protegge da lesioni meccaniche. Nella DMD le mutazioni più frequenti sono delezioni di uno o più esoni che interrompono il corretto codice di lettura portando alla produzione di una proteina troncata e non funzionale. L'assenza di distrofina rende le fibre muscolari instabili e suscettibili al danno, questo porta a necrosi ed apoptosi delle cellule muscolari. Queste verranno quindi progressivamente sostituite da tessuto fibrotico e adiposo compromettendo la funzione muscolare.

- **Distrofia muscolare di Becker:** clinicamente più lieve ma clinicamente correlata alla distrofia di Duchenne. È legata anch'essa al gene DMD ma le mutazioni non alterano il codice di lettura. Si tratta di delezioni anche ampie ma che mantengono il corretto allineamento delle triplette consentendo la sintesi di una distrofina più corta ma parzialmente funzionale. Ha una progressione più lenta e una maggiore variabilità fenotipica, alcuni soggetti rimangono asintomatici o mostrano solo debolezza lieve. L'aspettativa di vita può essere normale o parzialmente ridotta.

### Patologie genetiche associate a numerose mutazioni in uno specifico gene

- **Atassia teleangectasia:** malattia genetica rara a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da neuro degenerazione progressiva con perdita di coordinazione motoria che inizia dopo il primo anno di vita, teleangectasie- dilatazione dei piccoli vasi visibili soprattutto nella congiuntiva oculare e sulla pelle del viso e deficit immunitari. Inoltre, è caratterizzata anche da elevata predisposizione tumorale-leucemie e linfomi. Il gene ATM è situato sul cromosoma 11 e codifica per una chinasi ad attività serina/treonina chinasi fondamentale per la sorveglianza genomica e la risposta al danno del DNA. Sono state identificate oltre 270 mutazioni associate a questa malattia: delezioni, mutazioni missense o nonsense, mutazione a livello di splicing e mutazioni frame shift. Tutte coinvolgono in modo più o meno grave la funzionalità della proteina ATM. Questa proteina è attivata principalmente in risposta a rotture del doppio filamento di DNA, rileva e ripara il DNA danneggiato, in particolare fosforila p53 che può portare all'arresto del ciclo cellulare, apoptosi o all'attivazione della riparazione. Controlla il ciclo cellulare bloccandolo in presenza di danno per evitare la replicazione di DNA mutato, è coinvolta nella replicazione e nella stabilità genomica e collabora nel mantenimento dei telomeri e partecipa alla replicazione corretta del DNA. Attiva la chinasi ATR che agisce su rotture a singolo filamento e stress replicativo. I pazienti con questa patologia sono estremamente sensibili alle radiazioni ionizzanti poiché non riparano efficacemente i danni al DNA. Il rischio di sviluppare tumori ematologici è estremamente elevato, anche i portatori eterozigoti hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie, seppur in modo contenuto. L'incapacità della proteina ATM di rilevare e riparare le lesioni porta a instabilità genomica con frequenti traslocazioni e mutazioni non corrette.
- **Neurofibromatosi NF1 e NF2:** sono malattie genetiche a trasmissione autosomica dominante, causate da mutazioni in geni oncosoppressori. La loro espressività è variabile, sia interindividualmente sia intra-familiare cioè due pz con la stessa mutazione possono presentare quadri clinici diversi. NF1 Ha un'incidenza di 1/ 2.5k-3k, è coinvolto il gene NF1 del cromosoma 17, le mutazioni che lo interessano possono essere non senso, missenso, splicing o delezioni di grandi segmenti. Questo gene codifica per la neurofibromina, proteina GAP che inibisce la via di ras bloccando la proliferazione cellulare incontrollata, è un gene oncosoppressore. è espressa in moltissimi tessuti, in particolare le SNC e SNP. La diagnosi clinica si basa su criteri definiti e ne servono almeno 2: >= macchie caffelatte di almeno 5mm nei bambini o 15 mm negli adulti, lentiggini ascellari o inguinali, += neurofibromi cutanei, glioma del nervo ottico, += noduli di Lisch, displasia ossea o

parente di 1 grado con diagnosi di NF1 on gli stessi criteri. Le complicanze frequenti di questa patologia sono: gliomi del nervo ottico, neurofibromi multipli- benigni ma possono trasformarsi in neuro fibrosarcomi, disabilità intellettiva, scoliosi e alterazioni scheletriche. Iperensione secondaria o stenosi dell'arteria renale. NF2 è molto più rara 1/40k, le mutazioni anche in questo caso possono essere di vario tipo e colpiscono il gene NF2 nel cromosoma 22. Questo gene codifica per la Merlina, proteina citoscheletrica coinvolta nella regolazione della forma e del movimento cellulare. Serve a mantenere l'architettura cellulare e nel controllo della proliferazione- anch'essa è un oncosoppressore. Si manifesta dopo i 20 anni ed è caratterizzata da schwannomi bilaterali del nervo vestibolo-acustico con ipoacusia neurosensoriale, acufeni e vertigini, meningiomi multipli, ependimomi del midollo spinale, cataratta giovanile. Tra le complicanze abbiamo perdita dell'udito progressiva, problemi di equilibrio, compromissione neurologica per compressione da tumori endocranici o spinali e possibile trasformazione maligna.

### Difetti genetici della sintesi di collagene

- È un processo biologico complesso che può essere compromesso da mutazioni genetiche che colpiscono i geni strutturali che codificano per le catene del collagene e geni enzimatici che codificano per gli enzimi necessari alla maturazione post traduzionale.
- Questi difetti comportano alterazioni delle fibre di collagene determinando conseguenze sistemiche.
- I tessuti principali coinvolti sono le ossa, la cute, le articolazioni, i grandi vasi arteriosi, la valvola mitralica e l'occhio, in particolare il cristallino.
- **Osteogenesi imperfetta:** 1/20K, è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che coinvolge i geni COL1A1 e COL1A2. Sono coinvolte mutazioni missenso, non senso, splicing e delezioni. La mutazione determina una produzione quantitativamente o qualitativamente alterata del collagene di tipo 1 che è essenziale per l'ossificazione e la resistenza ossea. Le fibre difettose portano alla fragilità ossea ma coinvolgono anche la sclera blu (trasparenza dei tessuti oculari), denti opalescenti e sordità. Può essere di tipo I- lieve- fratture multiple in età pediatrica, statura normale o lievemente ridotta. Di tipo II- grave/letale- deformità scheletriche gravi. Insufficienza respiratoria e morte neonatale. Di tipo III- grave non letale- con fratture multiple, deformità ossee evidenti e bassa statura. Di tipo IV- moderata- fratture e deformità variabili, sclere normali.
- **Sindrome di Ehlers-Danlos:** gruppo eterogeneo di malattie che comporta lassità tissutale legata ad alterazioni del collagene. È a trasmissione prevalentemente autosomica dominante, alcune forme sono recessive o X-linked. L'incidenza è di 1/5k. La mutazione colpisce i geni COL3A1, COL5A1 e COL5A2 che comportano mutazioni negli enzimi del collagene: lisil-idrossilasi e prolin-idrossilasi, lisil ossidasi. Il paziente presenta una cute iperestensibile, morbida e fragile che si lacera facilmente, le articolazioni sono ipermobili con frequenti lussazioni, formazione spontanea di ematomi, rottura di organi interni o grandi vasi e prolasso della valvola mitralica. È classificata in classico- coinvolto il collagene di tipo V, autosomica dominante, ipermobilità articolare, cute fragile e iperestensibile. Tipo ipermobile- autosomica dominante, ipermobilità articolare, dolori articolari cronici. Tipo vascolare- collagene di tipo III, autosomica dominante, fragilità vascolare, rottura arterie/ organi e prognosi severa. Tipo cifoscoliotico, autosomica recessiva che comporta fragilità oculare e muscolare. Tipo artrocalasica- autosomica dominante- dislocazione articolare congenita, ipermobilità estrema.

- **Sindrome di Marfan:** malattia genetica del tessuto connettivo che coinvolge principalmente le fibre elastiche, è la più comune tra le patologie connesse a difetti strutturali del connettivo. Incidenza 1/5k, trasmessa come autosomica dominante e il 25% dei casi deriva da mutazioni ex novo. È coinvolto il gene FBN1 sul cromosoma 15. Codifica per la proteina fibrillina, componente strutturale dei microfibrilli della matrice extracellulare, questa collabora con l'elastina per formare fibre elastiche. È presente cristallino oculare, aorta e grandi vasi, cute, legamenti e scheletro. Oltre 500 mutazioni del gene FBN1 portano ad una ridotta funzionalità o quantità di fibrillina 1. Ha come conseguenza alterazioni dell'architettura delle fibre elastiche con fragilità tissutale soprattutto nei distretti ad alta pressione o sollecitazione meccanica. Viene alterata anche la regolazione del TGF beta che contribuisce alla degenerazione dei tessuti. Nell'occhio comporta lussazione del cristallino e miopia elevata, a livello cardiaco: prolasso mitrale, dilatazione aorta ascendente con rischio di dissezione, aneurismi; apparato scheletrico: aracno dattilia, braccia e gambe lunghe, scoliosi, cifosi, ipermobilità articolare, pneumotorace spontaneo o dilatazione spazi aerei.

### Malattie da deficit funzionale dei lisosomi

- Gruppo di malattie genetiche rare causate da mutazioni che portano a difetti degli enzimi lisosomiali o proteine coinvolte nel trasporto, degradazione o maturazione del loro contenuto.
- Il lisosoma non riesce a degradare substrati specifici che si accumulano all'interno della cellula provocando tossicità e danno cellulare.
- In condizioni normali il lisosoma degrada le macromolecole tramite enzimi, ognuno dei quali agisce in una catena sequenziale, blocchi in uno dei passaggi causano accumulo del substrato precedente. In caso di deficit enzimatico si interrompe la degradazione e quindi si accumula materiale non metabolizzato, le cellule si gonfiano, danneggiano e muoiono.
- Sono caratterizzate da accumulo intracellulare, grave danno neuronale, malattie progressive e spesso letali. Sono a trasmissione autosomica recessiva.
- I sintomi principali sono ritardo nello sviluppo psicomotorio, neuro degenerazione, cecità e sordità, splenomegalia e epatomegalia, ritardo mentale e fisico e bassa statura, difetti cardiaci e atrofia tissutale.
- **Malattia Niemann-Pick:** è causata da una mutazione del gene per l'enzima sfingomielinasi acida, il quale malfunzionamento porta ad un accumulo di sfingomielina. Si trasmette con modalità autosomica recessiva e l'accumulo avviene nel sistema reticolo-endoteliale in milza, fegato e linfonodi e sistema nervoso centrale. Abbiamo due tipi clinici A e B. Il tipo A- infantile- è la forma più grave che si manifesta con epatosplenomegalia, alterazioni neurologiche e ritardo psicomotorio. I bambini affetti muoiono intorno ai 3 anni. Tipo B- viscerale- non coinvolge il SNC. Il quadro clinico è più lieve e i pazienti possono vivere fino ad età adulta. Si osservano lisosomi con forma a cipolla, tipico dell'accumulo lipidico.
- **Malattia di Gaucher:** è provocata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima glucocerebrosidasi, il cui compito è degradare il glucocerebroside. Questo substrato si accumula specialmente nei macrofagi che diventano cellule di Gaucher. Malattia di tipo I- non neuronopatica- è la più comune e meno grave, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, alterazioni ossee ma senza danni neurologici. Di tipo II- neuronopatica acuta- è molto più severa e colpisce il sistema nervoso, compare già dai primi anni di vita e porta a morte precoce. Tipo III- è una forma intermedia, con danni neurologici meno gravi e progressivi nel tempo. Ha trasmissione autosomica recessiva.

- **Mucopolisaccaridosi:** gruppo di malattie in cui l'accumulo riguarda i GAG, ogni forma di MPS è causata da una mutazione di un enzima specifico. Tipo I- epatosplenomegalia, malformazioni ossee, opacità corneale, ritardo mentale, aspetto simile a gargoyle. Tipo II- è l'unica a trasmissione X-linked recessiva, ha sintomi simili ai precedenti ma senza opacità corneale. Tipo III- gravi danni neurologici, spesso con sintomi psichiatrici. Il quadro somatico è attenuato. Tipo IV- gergalismo e alterazioni scheletriche ma l'intelligenza è normale. Tipo V- molto rara, sintomatologia simile alla I.

### Glicogenosi

- Malattie metaboliche ereditarie causate da difetti nel metabolismo del glicogeno. I difetti possono avvenire durante la sintesi o durante la sua degradazione.
- I principali siti di accumulo sono il fegato e il muscolo. Quando un enzima coinvolto in queste vie è difettoso o assente si verificano accumulo di glucosio nelle cellule in forma anomala o in eccesso e ridotto rilascio di glucosio nei momenti del bisogno con conseguente carenza energetica nei tessuti.
- **Malattia di pompe-** glicogenosi di tipo II- la maltasi acida lisosomiale è carente e vengono colpiti organi come cuore, muscoli scheletrici e fegato. L'enzima dovrebbe degradare il glicogeno nei lisosomi ma non funziona causando un accumulo di questo soprattutto nei muscoli. Le conseguenze sono grave ipostenia muscolare, debolezza progressiva e cardiomiopatia, i muscoli senza adeguata energia non funzioneranno correttamente.
- **Malattia di Von gierke-** glicogenosi di tipo I- è carente l'enzima glucosio 6 fosfatasi, gli organi principalmente colpiti sono fegato e reni. Il glucosio 6 fosfato che deriva dalla degradazione del glicogeno non viene trasformato in glucosio libero e non può uscire dalle cellule epatiche per rifornire il sangue. Le conseguenze sono ipoglicemia severa, accumulo di glicogeno nel fegato con epatomegalia e aumento di acido lattico, trigliceridi e acido urico.

### Fenilchetonuria

- È una delle malattie ereditarie più comuni legata al metabolismo degli amminoacidi. È così frequente da essere inclusa nello screening neonatale. Difetto dell'enzima fenilalanina idrossilasi che normalmente converte questo amminoacido in tirosina, il processo richiede tetraidrobiopterina. Se l'enzima o il cofattore non funzionano abbiamo un accumulo di fenilalanina nel sangue e nei tessuti, e viene convertita in acido fenilpiruvico, sostanza tossica per SNC. Dato che non verrà prodotta in quantità sufficiente la tirosina avremo deficit nella sintesi di melanina, dopamina, noradrenalina e adrenalina. Se non trattata causa ritardo mentale severo, crisi neurologiche, microcefalia. Cute e capelli chiari x mancanza di melanina. Trattamento: dieta povera di fenilalanina e integrazione di tirosina, se iniziata precocemente il bambini vive normalmente.

### Tirosinemia

- Mancanza dell'enzima fumarilacetoacetasi, i metaboliti tossici derivati dalla degradazione della tirosina si accumulano. Epatomegalia, cirrosi epatica, insufficienza renale tubulare.

### Alcaptonuria

- Enzima omogentisato ossidasi è difettoso e il suo mancato funzionamento provoca un accumulo di acido omogentisico che si ossida e si scurisce. Urine scure, artropatia degenerativa, colorazione blu-nera della cartilagine.

### Albinismo

- Mutazioni della tirosinasi- enzima che converte tirosina in melanina. A seconda del tipo di mutazione può essere totale (tipo I) con grave compromissione visiva o più lieve (forma II).

Pelle e capelli chiari, iride traslucida e problemi visivi importanti, maggiore rischio di tumori cutanei per scarsa protezione dai raggi UV

### **Galattosemia**

- Malattia metabolica ereditaria dovuta a difetto dell'enzima galatto 1 fosfato uridil transferasi, essenziale per il metabolismo del galattosio. Se l'enzima non funziona abbiamo un accumulo di galattosio 1 fosfato e derivati tossici che provocano danni al fegato, cervello, cristallino e reni. I sintomi nei primi mesi di vita sono ittero e vomito, epatomegalia e cirrosi epatica precoce, cataratta, ritardo psicomotorio e danni neurologici. Dieta priva di galattosio fin dai primi giorni di vita.

### **Malattie genetiche multifattoriali**

- Causate da alterazioni genetiche o fattori ambientali, come dieta, stile di vita, esposizione a sostanze nocive.
- Non dipendono da una sola mutazione ma dalla combinazione di predisposizione genetica e fattori esterni.
- **Ipercolesterolemia familiare:** malattia genetica multifattoriale più comune, 1/500 persone. È una condizione ereditaria che porta ad un aumento eccessivo dei livelli di colesterolo LDL nel sangue. È legata ad una mutazione del gene che codifica per il recettore delle LDL locato sulla membrana degli epatociti. Questo recettore è fondamentale per la rimozione delle LDL dal circolo sanguigno. È un recettore fondamentale per la rimozione delle LDL dal circolo ematico. Quando questo recettore è difettoso non vengono assorbite correttamente dal fegato e rimangono in circolo per tempo prolungato subendo modificazioni (ossidazione), rendendosi ancora meno riconoscibili dai pochi recettori funzionanti. In risposta all'eccesso di LDL i macrofagi cercano di rimuoverle fagocitandole formando cellule schiumose che si accumulano nei vasi formando placche aterosclerotiche. Questo porterà alla formazione di Xantomidepositi di colesterolo visibili sotto la pelle-, ateromi- placche che possono ostruire i vasi sanguigni e creare infarto o ictus. La situazione può aggravarsi in presenza di una dieta ricca di grassi saturi, sedentarietà o altre predisposizioni genetiche. La malattia può non presentarsi nei soggetti geneticamente predisposti se seguono una dieta sana, fanno attività fisica regolare e non presentano altri fattori di rischio ambientale.
- **Malattia di Parkinson:** è una patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata principalmente da perdita di neuroni dopaminergici situati nella substantia nigra, regione del mesencefalo coinvolta nel controllo motorio. A livello cellulare è osservabile inclusioni ialine nel citoplasma- corpi di Lewy- composti da proteine aggregate. Può avere una base genetica specialmente in forme familiari. Le mutazioni genetiche coinvolte riguardano diversi geni: SNCA che codifica per alpha sinucleina-proteina neuronale che normalmente regola la neurotrasmissione dopaminergica, in presenza di mutazioni missenso assume una struttura anomala aggregata difficilmente degradabile che tende ad accumularsi dentro e fuori le cellule generando stress ossidativo e contribuendo alla morte neuronale. Questa è il principale componente dei corpi di Lewy. Possono esserci mutazioni del gene PARK2 per la Parkina- funzione di eliminare proteine non funzionali, la sua mutazione impedisce questo contribuendo al loro accumulo tossico nei neuroni. Ha trasmissione autosomica recessiva ed è una delle principali cause di Parkinson giovanile. Le conseguenze cliniche sono tremore a riposo, bradicinesia, rigidità muscolare, instabilità posturale soprattutto nelle fasi avanzate. La perdita di dopamina a questo livello compromette il funzionamento dei circuiti motori dei gangli della base rendendo difficoltosi i movimenti volontari.

- **Malattia di Alzheimer familiare:** patologia neurodegenerativa multifattoriale caratterizzata da progressiva atrofia cerebrale con allargamento dei solchi corticali e perdita della massa neuronale. È una delle principali cause di demenza senile ma può insorgere precocemente nelle forme familiari a trasmissione genetica. Uno dei principali meccanismi patologici coinvolti è l'accumulo extracellulare di placche amiloidi composte da fibrille di beta-amiloide che derivano dal clivaggio anomalo della proteina APP- proteina di membrana dei neuroni la cui funzione fisiologica è ancora poco chiara. In condizioni normali la proteina APP viene tagliata da una alfa-secretasi producendo frammenti solubili e non tossici, in condizioni patologiche intervengono le beta e gamma secretasi che producono frammenti di beta amiloide insolubili che tendono ad aggregarsi in foglietti beta pieghettati resistenti alla degradazione e quindi tossici per i neuroni. Le forme autosomiche dominanti familiari sono causate da mutazioni in geni che regolano la produzione e il clivaggio di APP: gene APP-cromosoma 21- le mutazioni aumentano la produzione della forma più aggregante e tossica; gene PSEN1-cromosoma 14- mutazioni favoriscono il clivaggio patologico dell'APP ed è la causa più frequente di Alzheimer familiare a esordio precoce; PSEN2-cromosoma 1- meno frequente ma con meccanismo simile a PSEN1. Un altro fattore importante è l'APO E, trasportatrice di colesterolo e sostanze amiloidi che può influire sul loro smaltimento, esiste in 3 isoforme: 2,3 e 4. Quest'ultima aumenta il rischio di sviluppare l'Alzheimer ed è presente nel 50-70% dei pazienti, la 2 sembra avere un effetto protettivo e la 3 è neutra o intermedia. Un altro elemento patologico è la proteina TAU iperfosforilata- in condizioni normali stabilizza i microtubuli negli assoni mentre in presenza di stress ossidativo e radicali liberi viene iperfosforilata, si distacca dai microtubuli e forma aggregati intracellulari: grovigli neurofibrillari che compromettono il trasporto assonale e induce apoptosi neuronale.

### Malattie da triplette ripetute

- Le malattie da espansione di triplette sono patologie genetiche causate da un numero eccessivo di ripetizioni di sequenze nucleotidiche spesso formate da triplette di DNA. A volte si tratta anche di espansioni più lunghe.
- Se il numero di queste ripetizioni cresce oltre una certa soglia può causare problemi: il gene non funzionerà più correttamente oppure produce una proteina tossica per la cellula.
- Quando le triplette si estendono troppo il DNA diventa instabile, il gene può spegnersi o produrre una proteina alterata che danneggia le cellule.
- Mutazioni in regioni non codificanti: causano ridotta espressione del gene con perdita di funzione della proteina codificata
- Mutazioni in regioni codificanti: il gene viene trascritto ma la proteina risultante ha funzioni alterate o tossiche. L'mRNA contiene triplette ripetute che portano alla sintesi di proteine difettose spesso con attività tossica o inibitoria.
- **Sindrome dell'X fragile:** malattia genetica causata dall'espansione anomala della tripletta CGC nel gene FMR1 situato sul cromosoma X. Colpisce soprattutto i maschi perché hanno una sola X, le femmine sono spesso portatrici e non sempre manifestano sintomi. È la seconda causa più frequente 1/1500 di ritardo mentale (dopo la Sindrome di Down). È caratterizzata da ritardo mentale di grado variabile, faccia allungata con mandibola prominente, grandi orecchie e macrorchidismo. Il gene FMR1 ha da 6 a 46 triplette CGC, in pre-maturazione ne ha da 50 a 230 e funziona ancora ma c'è il rischio che queste si espandano alla generazione successiva, quindi oltre le 230 ripetizioni il gene viene silenziato e non viene più prodotta la proteina FMRP che porterà allo sviluppo della

malattia. Questa proteina è necessaria a trasportare i complessi rna-proteina nei dendriti assoni dei neuroni e favorire lo sviluppo nervoso, senza questa abbiamo problemi di collegamento tra neuroni e quindi ritardo mentale e sviluppo anomalo. Le femmine portatrici possono trasmettere la pre-mutazione o la mutazione completa. In particolare, nelle donne durante la meiosi l'allineamento tra due cromosomi X con un numero diverso di triplette può risultare incompleto. Questo favorisce errori nella replicazione e ulteriore espansione delle ripetizioni. Maggiore è la lunghezza della pre-mutazione, maggiore è il rischio di espansione. Gli errori di DNA polimerasi durante la replicazione contribuiscono al fenomeno.

- **Corea di Huntington:** malattia neurologica ereditaria che compare tipicamente tra i 30 e 50 anni. È trasmessa con modalità autosomica dominante: basta una sola copia del gene mutato per sviluppare la malattia. I sintomi principali sono movimenti coreici: involontari irregolari, improvvisi e asimmetrici, difficili da controllare; demenza progressiva, disturbi psichici come ansia, tendenza al suicidio e depressione. I movimenti coreici tendono a diminuire con il sonno o a basse temperature. Il gene coinvolto è localizzato sul cromosoma 4 e codifica per una proteina Huntingtonina. Nella forma normale del gene il numero di ripetizioni CAG è tra 11 e 34, in quella patologica è superiore. La proteina mutata tende ad accumularsi nel nucleo delle cellule nervose anziché nel citoplasma. Questo comporta la formazione di frammenti tossici che interferiscono con la funzione cellulare e portano alla morte neuronale. Le aree più colpite sono la corteccia cerebrale, i gangli della base in particolare il corpo striato. Possibilità di effettuare il test genetico predittivo nei figli di persone affette comporta il sapere in anticipo se si svilupperà una malattia per cui non c'è cura.

### Malattie da alterazioni dell'imprinting genomico

- Non seguono le classiche regole mendeliane poiché dipendono da quale genitore le trasmette: dipende da meccanismi epigenetici in particolare metilazione del DNA.
- È un fenomeno epigenetico in cui solo uno dei due alleli di un gene è attivo mentre l'altro è silenziato tramite metilazione: il silenziamento dipende dal sesso del genitore.
- **Malattia di Angelman:** delezione sul cromosoma 15 di origine materna. È coinvolto il gene UBE3A attivo solo sul cromosoma materno a livello del sistema nervoso. FQ: 1/ 10k-20k. L'unico allele attivo, quello materno, è cancellato mentre quello paterno, anche se presente, è silenziato per imprinting: non viene espresso. Caratteristiche cliniche: microcefalia, ritardo mentale e difficoltà del linguaggio, riso frequente e immotivato, mascella prominente e diastemia, assenza di coordinazione nei movimenti.
- **Sindrome di Prader-Willi:** delezione sul cromosoma 15 dello stesso tratto ma di origine paterna. È coinvolto il gene SNRPN, attivo solo sul cromosoma paterno. Se questo è mutato o mancante, l'unico allele attivo è perso e si manifesta la sindrome. Caratteristiche cliniche: ipotonia neonatale, ritardo nello sviluppo, bassa statura, iperfagia, difficoltà cognitive. Il trattamento con GH può migliorare la qualità di vita e lo sviluppo.
- La metilazione silenzia i geni impedendone la trascrizione, in quelli soggetti ad imprinting, solo uno dei due alleli è attivo, se questo viene cancellato non c'è compensazione e compare la malattia.
- Situazione normale: cromosoma materno UBE3A attivo e SNRPN metilato- cromosoma paterno SNRPN attivo e UBE3A metilato. Entrambi i geni funzionano e c'è sempre una copia attiva. Il soggetto è sano

### Malattie con eredità mitocondriale

- Malattie legate a mutazioni del DNA mitocondriale situato nei mitocondri. Ha forma circolare ed è a doppia elica, contiene un numero ristretto di geni. Codifica per 13 proteine, 22 tRNA e 2 rRNA- elementi fondamentali per la produzione di energia.
- Viene trasmesso esclusivamente dalla madre perché in fecondazione solo l'ovocita trasmette i mitocondri allo zigote, lo spermatozoo li perde al momento della penetrazione.
- È molto più soggetto a mutazioni rispetto al DNA nucleare a causa della sua vicinanza a reazioni che producono radicali liberi ed hanno meno meccanismi di riparazione e protezione.
- Le mutazioni possono accumularsi facilmente ed essere causa di malattie che colpiscono in particolar modo cervello, muscoli e cuore- tessuti ad alta produzione di energia.
- **Poliplasmia:** ogni cellula ha tanti mitocondri che contengono a loro volta molte copie di mtDNA- una mutazione può quindi essere presente solo in alcune copie lasciando le altre ancora funzionanti.
- **Eteroplasmia:** nella stessa cellula possono coesistere mitocondri sani e mutati. La malattia si manifesta solo quando i mitocondri mutati superano una certa quantità.
- **Effetto soglia:** se la mutazione è in modo lieve potrebbe non dare sintomi, se viene superata la soglia critica iniziano a manifestarsi dei segni critici.
- **Segregazione mitotica:** ogni volta che una cellula si divide, la distribuzione mitocondriale alle cellule figlie è casuale- questo fa sì che nello stesso individuo alcune cellule possano essere più compromesse di altre.
- Queste malattie si trasmettono solo dalla madre, che se ha mitocondri mutati li trasmetterà a tutti i figli, maschi e femmine. Potranno a loro volta essere trasmesse SOLO dalle figlie femmine.
- Se la maggior parte dei mitocondri nell'ovulo al momento della fecondazione è mutata- forma grave della patologia, se c'è una proporzione equilibrata- moderata se la maggioranza dei mitocondri invece è sana- non si manifesterà la malattia.
- Sono spesso puntiformi o piccole delezioni ma il risultato sarà sempre un malfunzionamento della catena respiratoria mitocondriale con conseguente riduzione della produzione di energia.

### Malattie da alterazioni cromosomiche- genomiche

- Alterazioni dei cromosomi: cambiamento del numero o nella loro struttura.
- Diagnosi: cariotipo e amniocentesi. Prelievo di liquido amniotico durante la gravidanza, che contiene cellule fetali- successivamente verranno coltivate in laboratorio, stimolate a dividersi e bloccate in metafase grazie alla colchicina che impedisce la formazione del fuso mitotico. Vengono poi fissate e osservate al microscopio per analizzare la morfologia dei cromosomi. Il cariotipo permette di osservare trisomia, monosomie, delezioni o duplicazioni visibili di interi tratti cromosomici.
- **Sindrome di Down - trisomia 21:** i cromosomi umani sono numerati in base alla loro dimensione, dal più grande al più piccolo, più i due cromosomi sessuali. Questa Sindrome è causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 21. La causa più comune è un errore durante la mitosi: disgiunzione. Se entrambi i cromosomi 21 si dirigono verso lo stesso polo si formeranno gameti con un numero anomalo di cromosomi. Alcuni ne avranno n+1, altri n-1. Se un gamete con n+1 si unisce ad uno normale avremo tre copie del cromosoma 21. Se n-1 si unisce ad un cromosoma normale non è compatibile con la vita. In un 10% dei casi la traslocazione è la causa: traslocazione robertsoniana tra

cromosoma 21 e 14- si formerà un cromosoma ibrido tra i due con perdita dei bracci corti non funzionali. A seconda della disposizione cromosomica durante la meiosi si possono formare oculi con diverse combinazioni. Il rischio di avere un figlio con la sindrome di down aumenta con l'età della madre a causa del blocco meiotico femminile- dallo sviluppo fetale alla pubertà gli ovuli sono soggetti a danni ambientali e errori accumulati nel tempo favorendo anomalie come la non disgiunzione- e per il mancato rinnovamento delle cellule germinali. I segni più comuni osservati nei soggetti con sindrome di down sono: ritardi mentale, collo corto con pelle in eccesso, difetti cardiaci congeniti, stenosi intestinale, lipotonia muscolare e tratti facciali tipici come occhi a mandorla, ponte nasale appiattito e macroglossia.

**Incidenza in base all'età materna:**

- < 25 anni: 1 caso ogni 2.000 nati
- 30-34 anni: 1 caso ogni 1.000 nati
- 39-40 anni: 1 caso ogni 500 nati
- 40 anni: circa 3 casi ogni 500 nati

- **Sindrome di Edwards - trisomia 18:** quantità di materiale genetico del cromosoma 18 maggiore a quella del 21 poiché il primo è più grande dell'altro. I bambini affetti nascono vivi ma hanno una vita piuttosto breve e presenteranno malformazioni renali, difetti congenici del cuore, ritardo mentale importante e micrognatia.
- **Sindrome di Patau - trisomia 13:** manifestazioni fenotipiche condivise con Edwards, si aggiungono palatoschisi, microftalmia e microcefalia.
  - In altri cromosomi non sono presenti trisomie poiché non sarebbero compatibili con la vita.
  - Le monosomie autosomiche sono letali perché la perdita di un intero cromosoma porta alla perdita di centinaia di geni. Più grande è il cromosoma mancante più gravi saranno le conseguenze.
  - Anche i cromosomi sessuali possono andare incontro ad alterazioni. Le anomalie dei cromosomi sessuali possono essere compatibili con la vita anche se comportano effetti più o meno gravi sulla sessualità e sulla fertilità.
  - Possiamo trovare sia trisomie dei cromosomi sessuali: l'unica monosomia compatibile con la vita e la sindrome di Turner, mentre le trisomie più conosciute sono quelle legate alla sindrome di Klinefelter, ma possono arrivare a che a configurazioni più complesse come XXXY o XXXXY. Più cromosomi sono presenti, più aumenta il rischio di ritardo mentale; tuttavia, queste sindromi non sono sempre evidenti alla nascita e spesso si manifestano in adolescenza e in età adulta soprattutto attraverso problemi di fertilità.
- **Sindrome di Turner:** 45 X. Colpisce solo individui di sesso femminile ed è causata dalla presenza di un solo cromosoma X: monosomia. A livello cellulare normalmente nelle femmine uno dei due cromosomi viene inattivato: mosaicismo, per evitare un eccesso di espressione genica. In teoria un solo X potrebbe bastare, tuttavia, ci sono geni importanti soprattutto per lo sviluppo sessuale che devono essere presenti su entrambi i cromosomi quindi l'assenza completa del secondo cromosoma comporta problematiche cliniche. Caratteristiche: bassa statura, o vai alterate, amenorrea e infertilità, possono sviluppare coartazione dell'aorta, è frequente anche un collo corto e largo chiamato oteriglio del collo dovuto ad alterazioni muscolari. A volte si notano intolleranza al glucosio e ipertensione arteriosa, nonostante ciò, lo sviluppo cognitivo è normale.
- **Sindrome di Klinefelter:** 47 XXY. Questa sindrome riguarda individui di sesso maschile che oltre al cromosoma Y possiedono due cromosomi X. Il primo è responsabile della determinazione del sesso maschile grazie ad un gene chiamato SRY che attiva il processo di formazione dei testicoli, ma la presenza di due X porta con sé tratti femminili più accentuati e una serie di problematiche. Caratteristiche: statura molto alta e arti lunghi leggera ginecomastia, distribuzioni dei peli simili a quella femminile, testicoli atrofici e

fertilità molto ridotta o assente. Nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene in età adulta quando si indaga la causa di infertilità.

- Esistono forme ancora più rare come XXXY o XXXXY che si individuano sempre impazienti maschi ma il numero elevato di x causa ritardo mentale grave compromissione dello sviluppo fisico e cognitivo.
- Il gene, situato sul cromosoma Y, è essenziale per avviare il differenziamento sessuale maschile ed in sua assenza all'embrione segue lo sviluppo femminile che è di default punto il gene SHOX è presente sul cromosoma x ed è importante per la crescita staturale, la sua mancanza porta a bassa statura punto una sua duplicazione invece può causare eccessiva altezza.

## PATOLOGIE CONGENITE

- Patologia presente alla nascita non necessariamente genetica, può essere dovuta a fattori ambientali intrauterini o extrauterini che colpiscono il feto durante la gravidanza.
- 70% dei casi la causa è sconosciuta, per il 20% sono malattie genetiche ereditarie e il 10% sono patologie congenite non ereditarie causate da agenti fisici o chimici, infezioni materne, fattori metabolici materni, traumi da parto o anomalie uterine.
- Il 5% di tutti i neonati presentano qualche difetto congenito: strutturale o funzionale metabolico. Queste condizioni non sono sempre visibili alla nascita ma sono permanenti e richiedono spesso trattamenti medici.
- Per capire quali organi o sistemi vengano colpiti dalla patologia congenita va considerato il momento preciso in cui il feto viene esposto all'agente. Durante lo sviluppo embrionale ogni organo una finestra temporale specifica di formazione, se il danno avviene in quella finestra l'organo sarà colpito. Ad esempio, il sistema nervoso centrale è molto sensibile tra la seconda e la quinta settimana di gestazione, se invece il danno avviene tra la settima e l'ottava settimana potrebbero essere colpiti gli arti, gli occhi, i genitali esterni o altri organi. I geni non agiscono tutti insieme, si attivano in momenti diversi, se uno di questi entra in funzione in una fase precisa e risulta assente o mutato il danno si manifesterà lì in quel momento.
- Nel caso in cui il danno sia causato da un agente esterno il DNA del feto rimane intatto ma si sviluppano comunque anomalie per effetto diretto sull'organismo informazione.
- **Embriopatie:** il danno avviene durante il primo semestre
- **Fetopatie:** il danno avviene nel secondo terzo trimestre.
- Fattori ambientali che causano embrio-fetopatie:
  - a) Agenti infettivi: virus, batteri, protozoi, che possono arrivare al feto per via transplacentare o per infezione del liquido amniotico.
  - b) Agenti chimici: farmaci e sostanze tossiche come piombo, mercurio, benzene, alcool, tabacco, droghe, ossido di carbonio, chinino- assunti in modo accidentale o volontario in gravidanza.
  - c) Agenti fisici: radiazioni ionizzanti, traumi meccanici
  - d) Anomalie dell'ambiente uterino: come alterazioni del liquido amniotico, placenta o cordone ombelicale. Possono causare problemi circolatori, infiammazioni o compressioni sul feto.

### Classificazione delle malformazioni congenite

- Agenesia: assenza completa di un organo, di parte dello stesso, o di alcune cellule specifiche
  - Aplasia: organo solo abbozzato, non completamente sviluppato
  - Ipoplasia: ridotto sviluppo di un organo (es. micrognazia, microcefalia, etc.)
  - Iperplasia: organo più grande del normale
  - Anomalie disrafiche: difetti nella saldatura di strutture contigue
  - Difetti di involuzione: persistenza di strutture embrio-fetali (es. dotto tireoglossa)
  - Difetti di divisione (es. sindattilia)
  - Atresia: formazione incompleta del lume di un organo cavo (es. esofago)
  - Displasia: istogenesi anomala, ossia anormale sviluppo cellulare del parenchima di un organo o di un tessuto (es. sclerosi tuberosa dell'encefalo)
  - Ectopia: organo situato al di fuori della sua sede fisiologica
  - Distopia: ritenzione di un organo nella sede dello sviluppo
- A seconda del tipo di esposizione del momento in cui avviene un agente può causare:
    - a) effetto politopico: vengono colpiti più organi contemporaneamente, soprattutto se l'esposizione avviene in una fase molto delicata dello sviluppo
    - b) effetto monotopico: l'anomalia colpisce un solo organo ma da lì inizia una catena di eventi che danneggia anche altri apparati
    - c) anomalie di sequenza: il danno iniziale altera il Norm ordine di sviluppo di varie strutture punto un esempio importante è la sequenza di Potter in cui la ridotta produzione di liquido amniotico porta ad un insieme anomalie caratteristiche.
  - Esempio: farmaco talidomide. Usato negli anni 60 contro la nausea gravidica fu associato a gravi malformazioni come focomelia- assenza o iposviluppo di arti.
  - La teratogenesi è il processo attraverso cui un agente esterno altera lo sviluppo del feto portandolo a malformazioni. Lo stesso agente esterno può avere effetti diversi a seconda della specie o del patrimonio genetico. Può avere una risposta diversa a seconda dello stadio di sviluppo, prima del concepimento o il danno è letale o non ha effetti, durante organogenesi è il periodo più critico e il rischio di malformazioni è massimo, nell'ultimo trimestre gli organi sono già formati si può avere quindi un rallentamento funzionale o della crescita ma non malformazioni gravi. L'esito possibile è: malformazione fisica, difetti funzionali o morte del feto
  - le carenze nutrizionali possono essere teratogene: ad esempio il deficit di acido folico o vitamina B12 può portare a difetti dello sviluppo del sistema nervoso come la spina bifida, malformazione della colonna vertebrale.
  - **Eritroblastosi fetale:** grave forma di anemia emolitica che colpisce il feto quando il SI della madre produce anticorpi contro i globuli rossi del bambino a causa di incompatibilità del fattore RH. Può accadere quando una donna Rh negativa concepisce un figlio RH positivo. Durante la prima gravidanza il sangue materno e quello fetale non si mischiano in modo significativo fino al momento del parto quando avviene una commistione di sangue e il sistema immunitario della madre viene sensibilizzato iniziando a produrre anticorpi anti RH. Nella prima gravidanza non ci sono conseguenze cliniche ma il problema emerge durante una seconda gravidanza poiché gli anticorpi anti RH già presenti nel sangue materno attraversano la placenta e attaccano i globuli Rossi fetali provocando emolisi. Questo causa grave anemia fetale, aumento della bilirubina che può attraversare le barriere cellulari e danneggiare il sistema nervoso centrale causando ittero nucleare, stimolazione dell'eritropoiesi che avviene in modo accelerato con il rilascio nel sangue fetale di cellule immature chiamate eritroblasti, compromissione del trasporto di ossigeno che porta scompenso cardiaco ed ha un aumento della pressione idrostatica nei tessuti fetali si sviluppa l'idrope fetale con edema diffuso e versamenti. A causa della progressiva ipoventilazione della scarsa perfusione polmonare il feto va incontro a ipossiemia e ritenzione di CO<sub>2</sub> con conseguente acidosi respiratoria. L'acidosi genera una serie di meccanismi fisiopatologici riflessi non controllati tra cui vasocostrizione

polmonare, ipoperfusione polmonare e alterazioni dell'endotelio vascolare causando danni polmonari permanenti che compromettono gravemente l'inspirazione post-natale. L'eritroblastosi fetale può essere prevenuta somministrando anticorpi anti RH dopo il primo parto o aborto di RH positivo, che neutralizza nei globuli Rossi fetali prima che il sistema immunitario possa riconoscerli e attivarli.

- **Complesso di Potter:** è una condizione congenita grave legata ad una marcata riduzione del liquido amniotico ma non necessariamente dovuto a cause genetiche. In gravidanza normale è fondamentale per il corretto sviluppo fetale poiché inghiottendo lo assorbe nel tratto digerente e lo filtra attraverso i reni che lo rimette nel sacco amniotico come urina, questo ciclo mantiene costante la quantità di liquido. Quando ci sono malformazioni renali o ostruzioni delle vie urinarie il feto non riesce a produrre abbastanza urina, di conseguenza la quantità di liquido amniotico si riduce progressivamente. Il feto privo del cuscinetto protettivo del liquido viene compresso dal sacco amniotico che causa deformazioni fisiche soprattutto a livello degli arti, ridotto sviluppo polmonare con conseguente insufficienza respiratoria, ischemie da compressione ovvero zone del corpo dove la pressione esterna ostacola la perfusione sanguigna provocando necrosi tissutale e lesioni gravi. Queste alterazioni sono incompatibili con la vita del neonato se non si interviene precocemente, in molti casi portano alla morte intrauterina o subito dopo la nascita.
- **Ipotesi di Barker:** teoria che afferma che esiste una connessione tra la vita intrauterina e lo sviluppo di patologie in età adulta. Si pensava che i danni subiti dal feto durante la gravidanza si manifestassero solo alla nascita e che le malattie croniche dell'età adulta fossero legate ad altri fattori, Barker invece, ipotizzò che esperienze e condizioni vissute nel grembo materno potessero lasciare un'impronta tale da influenzare la salute a distanza di decenni. In Scozia osservò persone povere con uno stile di vita sobrio e senza eccessi alimentari che presentavano un'incidenza altissima di malattie cardiovascolari, diabete, aterosclerosi, ipertensione e obesità: patologie solitamente associate a persone ricche in sovrappeso. Analizzando i registri anagrafici scopri un elemento ricorrente: i soggetti colpiti da sindrome metabolica in età avanzata erano nati con un basso peso alla nascita. All'inizio la sua teoria venne ascoltata con scetticismo ma gli anni successivi vennero pubblicati migliaia di studi a supporto della sua tesi. Questi dimostrano che durante lo sviluppo embriofetale possono avvenire modificazioni epigenetiche che predispongono a malattie metaboliche in età adulta. Una volta escluse le cause genetiche come polimorfismi o malattie genetiche ad esordio tardivo, Barker, formulò l'ipotesi del **fenotipo risparmiatore**: la teoria si basa sul fatto che quando il feto si trova in un ambiente uterino sfavorevole, ad esempio per malnutrizione materna, stress, infezioni, fumo o alcol, adatta il proprio sviluppo per sopravvivere distribuendo in modo strategico le poche risorse disponibili e privilegiando quasi sempre il cervello a discapito di altri organi. La conseguenza di questo adattamento è una crescita non omogenea degli organi: alcuni si sviluppano normalmente altri rimangono ipotrofici. Questo squilibrio in età adulta predispone ad una serie di disturbi asseconda di quali organi siano stati coinvolti si svilupperanno patologie diverse. Se sono coinvolte le isole pancreatiche ci sarà un aumento del rischio di diabete per insufficiente produzione di insulina, se sono coinvolti i reni si potrà sviluppare per tensione arteriosa per alterata regolazione del volume ematico, se lo sviluppo è inadeguato al livello del tessuto muscolare o adiposo ci sarà una predisposizione a obesità e insulino resistenza tipici della sindrome metabolica. Anche il professor Brancorsini in collaborazione con neonatologi di Perugia ha condotto uno studio che conferma queste osservazioni: su circa 50-60 neonati con basso peso alla nascita il

40-50 %presentava alterazioni nelle dimensioni dei reni e delle camere ventricolari cardiache entrambi ridotte questi erano figli di madri con diabete gestazionale obesità pregravidica e confermano il legame tra condizioni materne sfavorevoli in gravidanza e sviluppo anomalo degli organi fetali.

## MORTE CELLULARE

- È un fenomeno fondamentale sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Processo irreversibile, complesso e ordinato che segue una sequenza di eventi biochimici e morfologici che può avvenire per:
  - a) Reazioni difensive- azione citotossica dei linfociti T e cellule NK
  - b) Danno tissutale: agenti lesivi esogeni o endogeni
  - c) Eventi fisiologici: sviluppo embrionale, rinnovamento tissutale, controllo immunitario
- I principali tipi di morte cellulare sono apoptosi e necrosi
- **NECROSI:** è la morte cellulare patologica dovuta da un danno irreversibile con degradazione enzimatica delle strutture e denaturazione delle proteine. È causata da: ischemia, ustioni, radiazioni, infezioni, sostanze tossiche, agenti chimici o fisici. In una cellula che sta andando incontro a necrosi si osservano alterazioni progressive: il citoplasma perde la sua organizzazione, diventa più eosinofilo, si formano vacuoli di digestione e depositi anomali come le figure mieliniche e Sali di calcio. Gli organelli intracellulari si rompono e i lisosomi rilasciano enzimi digestivi che auto digeriscono la cellula. La cromatina nel nucleo inizialmente si addensa poi si frammenta e scompare. La necrosi a livello molecolare è accompagnata da riduzione o assenza di atp a causa del danno mitocondriale, accumulo di calcio intracellulare che attiva enzimi distruttivi, danno alle membrane cellulari e degli organelli e formazione di radicali liberi che peggiorano il danno. Una delle cause più comuni di necrosi è l'ischemia, ovvero l'interruzione del flusso sanguigno e dell'ossigeno al tessuto. la mancanza di ossigeno impedisce la produzione di ATP, attiva la glicolisi anaerobica e altera il funzionamento delle pompe ioniche, la cellula così si rigonfia e muore rapidamente. Un fenomeno pericoloso è il danno da riperfusione: quando il flusso sanguigno viene ripristinato bruscamente dopo un'ischemia, l'arrivo massiccio di ossigeno porta alla formazione di radicali liberi altamente tossici che danneggiano ancora di più le cellule aggravando la situazione.
- **Necrosi coagulativa:** è la più frequente e si verifica soprattutto in seguito a ischemia o anni provocati da tossine, ustioni o batteri. La denaturazione delle proteine è così rapida da inibire l'azione degli enzimi litici, normalmente deputati alla digestione della cellula. La cellula muore ma non viene completamente degradata e le sue strutture rimangono visibili per un certo tempo anche se il nucleo scompare. È osservabile materiale proteico che si colora facilmente di eosina, assenza di nucleo, architettura tessutale conservata, presenza di macrofagi infiammatori che fagocitano i detriti- es. infarto del miocardio o renale
- **Necrosi colliquativa:** gli enzimi litici non vengono inibiti e rimangono attivi. Questo comporta la completa dissoluzione delle cellule attraverso il coinvolgimento sia di enzimi interni che esterni. Il tessuto si trasforma in una massa liquida priva di struttura. Il tessuto istologicamente appare rammollito con perdita della struttura cellulare. I contorni cellulari non risultano riconoscibili. Si verifica nelle ischemie cerebrali, in caso di infezioni batteriche purulente, ad esempio, con ascessi o empiemi.
- **Necrosi caseosa:** materiale necrotico bianco, friabile e simile al formaggio. Sottotipo di necrosi coagulativa in cui è evidente la calcificazione del materiale morto. È osservabile quasi esclusivamente nella TBC, all'interno dei granulomi. È legata ad una risposta di

ipersensibilità cellulo-mediata e può evolvere in incapsulamento fibroso, colliquazione e confluenza, calcificazione o cicatrizzazione.

- **Steatonecrosi**- necrosi del tessuto adiposo: è spesso legata a pancreatite acuta (enzimi pancreatici degradano i grassi) o traumi diretti, ad esempio, alla mammella o vagina post partum. Il grasso necrotico può interagire con il calcio formando saponificazione- depositi simili a gesso.
- **Necrosi gangrenosa**: la gangrena è una forma avanzata e grave di necrosi- può colpire diversi tessuti e si osserva spesso in persone diabetiche o con problemi vascolari. Può essere
  - a) **Gangrena secca**: parti periferiche degli arti- dita dei piedi- è simile alla necrosi coagulativa poiché prevalgono fenomeni di degradazione proteica. Il tessuto appare secco, nero e mummificato a causa della perdita di acqua ed emolisi. Il colore scuro deriva dalla liberazione di emoglobina dai globuli rossi, che viene trasformata in pigmenti scuri da batteri saprofiti. Es: anziani con aterosclerosi o paziente diabetico- piede diabetico.
  - b) **Gangrena umida**: prevalgono fenomeni colliquativi, digiamento enzimatico dei tessuti. Il tessuto diventa una massa molle, maleodorante con perdita dell'architettura cellulare. Si sviluppa in zone umide del corpo come polmoni, bocca, intestino, cervice uterina. Anche le piaghe da decubito possono essere considerate una forma di gangrena umida. Il rischio maggiore è che le tossine batteriche passino nel sangue causando setticemia e morte.
  - c) **Gangrena gassosa**: forma più pericolosa e veloce- causata da batteri anaerobi- *Clostridium perfringens*- che infettano ferite profonde e poco ossigenate. Questi batteri producono gas ( $CO_2$ ) e tossine, che andranno a distruggere rapidamente i tessuti molli. Il gas diffonde facilmente ai tessuti sani rendendo l'infezione un'emergenza medica. Si può osservare in ferite contaminate, carbonchio sintomatico, edema maligno. Il tessuto colpito è gonfio e scuro con muscoli esposti e distrutti; senza intervento immediato porta rapidamente a sepsi, tossicemia e morte.
- **APOPTOSI**: è un tipo di morte cellulare diverso dalla necrosi. È un processo molecolare finemente regolato e programmato. L'apoptosi fa parte di un programma biologico fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento dell'organismo. Ad esempio, è necessaria per la scomparsa della membrana interdigitale nel feto, che non può avvenire per necrosi poiché causerebbe infezione. È fondamentale anche per la regolazione degli ormoni come la regressione della mammella dopo l'allattamento o dell'endometrio durante il ciclo mestruale. È coinvolta nel normale turn over delle cellule, corretto funzionamento del SI (linfociti T citotossici eliminano cellule infette attivando meccanismi apoptotici). Agisce anche nella perdita di contatto tra cellule: importante in oncologia poiché una cellula tumorale che si stacca dal tessuto spesso va incontro ad apoptosi. È attivata anche da fattori dannosi come radiazioni, sostanze tossiche, infezioni virali, ostruzioni dei dotti escretori negli organi, alterazioni mitocondriali, progressione di tumori, perdita di fattori di crescita necessari per la sopravvivenza cellulare e malattie neurodegenerative come l'Alzheimer. La cellula apoptotica cambia morfologia in modo caratteristico: rimpiccolisce e perde peculiarità del tessuto in cui si trova, il nucleo si condensa in modo controllato, la cellula si frammenta in corpi apoptotici racchiusi da membrane integre, questi vengono poi fagocitati dalle cellule vicine o dai macrofagi senza scatenare infiammazione. A differenza della necrosi dove la cellula si rompe liberando il suo contenuto e attivando una forte risposta infiammatoria, nella apoptosi la membrana resta intatta e l'eliminazione più ordinata e silenziosa poiché nella cellula apoptotica si osserva la presenza di un vacuolo

autofagia che inizia a degradare il materiale danneggiato all'interno contribuendo al processo di riciclaggio cellulare.

- Nella necrosi il nucleo si frammenta in modo casuale, la cromatina fuoriesce dalla membrana nucleare e la cellula appare bucherellata. In apoptosi il nucleo si condensa ordinatamente, la cromatina resta all'interno e la membrana cellulare rimane intatta.
- Caratteristiche biochimiche dell'apoptosi: a differenza della necrosi, dove proteasi degradano casualmente le proteine, nella apoptosi sono coinvolte proteasi specifiche chiamate che riconoscono la sequenza specifica di amminoacidi e clivati le proteine in modo preciso. Questo avviene in corrispondenza di sequenze contenenti una cisteina seguita da un acido aspartico. Le caspasi non sono attive fin dall'inizio, esistono all'interno della cellula come precursori inattivi- pro-caspasi-e vengono attivate in risposta a segnali precisi, una volta che questo avviene danno inizio a una cascata enzimatica a catena dove ognuna attiva altre caspasi amplificando il segnale apoptotico in modo irreversibile. Un'altra caratteristica della apoptosi è la degradazione controllata del DNA. Nella necrosi la sua rottura viene in modo caotico portando al danneggiamento incontrollato del materiale genetico, nella apoptosi invece la frammentazione del DNA è un evento estremamente ordinato. Le endonucleasi tagliano il DNA in corrispondenza delle regioni tra gli stoni creando frammenti irregolari e lunghi circa 182 100 paia di basi o multipli di essi. Se si osservasse il DNA apoptotico in elettroforesi si vedrebbe un'immagine a scala con bande distinte una chiara dimostrazione del fatto che la degradazione non è casuale. Questo processo è accompagnato da una condensazione controllata della cromatina che resta confinata all'interno del nucleo o dei corpi apoptotici che si formano successivamente. Quando una cellula sta morendo per apoptosi avvisa l'ambiente circostante del suo stato: alcuni fosfolipidi che normalmente si trovano sul lato interno del doppio strato fosfolipidico vengono esposti sulla superficie esterna, questo fenomeno è regolato da enzimi specifici come le flippasi e prende il nome di flip-flop. Questi cambiamenti nella membrana fungono da veri e propri segnali di riconoscimento per i fagociti che riconoscono la cellula apoptotica come "da eliminare". In questo modo la cellula viene fagocitata e smaltita senza che si attivi la risposta infiammatoria.
- Le caspasi non hanno tutte lo stesso ruolo si dividono infatti in due gruppi: iniziatrici ed effettrici. Le iniziatrici da non via al processo apoptotico attivando le caspasi effettrici punto le più importanti sono la caspasi 8, attivata principalmente dalla via estrinseca ovvero da segnali che arrivano dall'esterno della cellula come i recettori di morte Fas e TNF, e la caspasi 9 attivata dalla via intrinseca ovvero da segnali interni alla cellula come danni al DNA, stress ossidativo o segnali mitocondriali. Le caspasi effettrici eseguono la distruzione cellulare punto la più importante è la caspasi tre che attiva le endonucleasi per degradare il DNA, stimola le flippasi a riorganizzare la membrana, e degrada il citoscheletro per facilitare la frammentazione della cellula in corpi apoptotici.
- La via estrinseca si attiva quando segnali esterni stimolano la trimerizzazione del recettore a cui si legano, questo porta all'attivazione del Death Domain che si lega a proteine adattatrici come FADD o TRADD. Se si attiva il primo, viene attivata la pro-caspasi 8 che avvia l'apoptosi, se si attiva il secondo, vengono attivate le vie infiammatorie perché il TNF può agire anche come citochina pro-infiammatoria.
- La via intrinseca è legata a stimoli interni e alla risposta a danni cellulari, spesso è controllata dalla proteina p 53 chiamata guardiano del genoma. In presenza di gravi danni questa attiva le proteine pro-apoptotiche della famiglia BCL2. Vanno ad agire sulla membrana mitocondriale provocando il rilascio del citocromo c nel citoplasma che

insieme ad altre proteine forma l'apoptosoma un complesso che attiva la caspasi 9 dando inizio alla cascata delle caspasi effettrici. Le due vie non sono completamente separate ma esistono molti punti di interconnessione, ad esempio, un segnale esterno che attiva la caspasi 8 può stimolare anche il rilascio del citocromo c rafforzando la via intrinseca e accelerando la morte cellulare.

- Alla fine del processo, la cellula si frammenta in corpi apoptotici, piccole vescicole che contengono materiale cellulare ancora integro. Questi corpi vengono rapidamente fagocitati dai macrofagi senza lasciare tracce o causare infiammazione. Anche qui la modifica dei fosfolipidi di membrana è fondamentale per riconoscere i corpi da smaltire.
- I mitocondri non sono soltanto centrali energetiche ma veri e propri arbitri della vita o morte cellulare. Sono in grado di orientare il destino della cellula attraverso l'azione di molecole pro apoptotiche o anti apoptotica. A seconda della situazione, possono decidere se avviare un processo di apoptosi o spingere la cellula verso la necrosi. La scelta tra le due dipende da diversi fattori: tipo di danno, natura del patogeno, stato energetico della cellula e la sua composizione molecolare. Se una cellula ha una forte espressione di proteine anti apoptotiche sarà più probabile che venga spinta verso la necrosi. Se al contrario prevalgono le proteine pro apoptotiche il rilascio del citocromo C da parte del mitocondrio attiverà la cascata apoptotica.
- **AUTOFAGIA:** è il terzo meccanismo di risposta cellulare allo stress. È fondamentale per la sopravvivenza cellulare soprattutto in condizioni di carenza di nutrienti o danno intracellulare. Consiste nella formazione di vescicole intracellulari che inglobano materiale danneggiato come proteine alterate o mitocondri malfunzionanti e lo trasportano ai lisosomi per essere degradato. In questo modo la cellula smaltisce rifiuti e riutilizza i materiali di base per la sintesi di nuove molecole. Esistono due modalità di autofagia: generica-indotta da mancanza di nutrienti-e selettiva-la cellula riconosce e degrada specifici componenti danneggiati. Il tutto è finemente regolato da una rete di segnali molecolari come il complesso mTOR, e da proteine specializzate come quelle da shock termico che riconoscono quali componenti sono danneggiati e devono essere eliminati. Dal punto di vista patologico l'autofagia ha un ruolo ambivalente: in alcune situazioni può permettere alla cellula di sopravvivere o di entrare in uno stato di senescenza se è sufficiente a ristabilire l'equilibrio cellulare; invece, se questa è insufficiente i componenti danneggiati, come mitocondri, possono accumularsi e generare una grande quantità di radicali liberi che andranno a danneggiare il DNA e il promuoveranno la trasformazione neoplastica della cellula. Entreranno quindi in gioco anche geni oncosoppressori e oncogeni come p 53, HIF, ERK e il sistema RAS, che regolano il destino della cellula. Se questi geni sono mutati o mal regolati l'equilibrio si rompe la cellula può andare incontro a trasformazione tumorale. Dal punto di vista terapeutico potremmo stimolare l'autofagia in una cellula a rischio per evitare che si trasformino in cellule tumorali oppure favorire la senescenza cellulare, ma questa può essere un'arma a doppio taglio poiché può rallentare il danno cellulare ma può anche favorire la sopravvivenza di cellule alterate contribuendo indirettamente alla crescita tumorale. Le terapie che mirano a modulare l'autofagia devono essere estremamente precise e personalizzate poiché ciò che funziona in una popolazione cellulare potrebbe non funzionare in un'altra.
- Esistono altri tipi di morte cellulare programmata: necroptosi, piroptosi e ferroptosi.
- **Necroptosi:** è un tipo di morte cellulare programmata che presenta caratteristiche simili alla necrosi come rilascio di contenuti intracellulari e attivazioni di una risposta infiammatoria. Non è né così poiché non è un evento casuale ma viene regolato da

specifici geni: RIPK3 e MLKL. Quando questi vengono attivati la cellula va incontro a necroptosi, se vengono mutati o silenziati questa viene bloccata. È una forma alternativa di apoptosi ma con esito infiammatorio ed è spesso attivata quando la caspasi 8 viene inibita. Poiché quando è assente o inattiva forma un necrosoma che attiva la via necroptinica.

- **Piroptosi:** è un tipo di morte cellulare fortemente pro-infiammatoria, associata tipicamente alla risposta immunitaria innata. È caratterizzata dall'attivazione degli inflammasoma-complesso proteico presente in cellule del sistema immunitario. Questo complesso serve a maturare e rilasciare citochine infiammatorie come: IL-1 beta e IL-18, fondamentali nelle risposte infiammatorie. Le principali classi coinvolte sono la 1 e la 4/5. Quando una cellula entra in questo processo rilascia grandi quantità di citochine infiammatorie provocando una forte attivazione del sistema immunitario. Può essere attivata da segnali come DAMPs o da LPS che tramite recettori come TLR4 portano all'attivazione del complesso inflammasoma.
- **Ferroptosi:** è una forma di morte cellulare dipendente dal ferro è fortemente legata allo stress ossidativo. È causata dall'accumulo delle specie reattive dell'ossigeno che derivano da reazioni chimiche mediate dal ferro in particolare la reazione di Fenton. Gli enzimi come lipossigenasi partecipano alla formazione di lipidi ossidati che danneggiano la membrana plasmatica. È diversa dalle altre morti cellulari perché non coinvolge caspasi e non attiva l'inflammasoma. Può essere inibita da antiossidanti come il tocoferolo ovvero la vitamina E, che neutralizza i radicali liberi. È particolarmente studiata nel contesto di malattie neurodegenerative e tumori dove la regolazione dello stress ossidativo è fondamentale.

### **PATOLOGIE DA RADICALI LIBERI**

- Molecole o atomi instabili perché contengono un elettrone spaiato nel loro orbitale più esterno. Questo li rende altamente reattivi poiché cercano di tornare alla stabilità prendendo elettroni ad altre molecole. Questo determina una reazione a catena che può danneggiare gravemente le strutture cellulari, a partire da membrane, proteine e DNA.
- I più noti sono i radicali dell'ossigeno: anione superossido, perossido di idrogeno, radicale idrossilico, perossinitrico e acido ipocloroso.
- Il nostro corpo li produce in maniera naturale. Questo avviene soprattutto all'interno dei mitocondri durante la respirazione cellulare e la produzione di energia. Il trasporto degli elettroni e la fosforilazione ossidativa lavorano insieme per produrre energia ma devono rimanere ben coordinati poiché se l'equilibrio si rompe, ad esempio in assenza di ossigeno, la catena respiratoria non riesce più a funzionare correttamente, i protoni si accumulano, non vengono utilizzati e si blocca la produzione di atp: disaccoppiamento, ovvero il trasporto di elettroni la sintesi di atp non sono più sincronizzati. Così l'energia che doveva diventare atp si trasforma in calore e forma radicali liberi in eccesso. Ci sono anche sostanze che provocano questo effetto in modo artificiale come la tiroxina che può aumentare la temperatura corporea per questo motivo, o sostanze tossiche che si assumono in dosi elevate provocano febbre per lo stesso meccanismo.
- Una fonte importante di radicali liberi e il burst ossidativo usato dal nostro sistema immunitario. Durante i processi infiammatori i neutrofili e i macrofagi producono radicali liberi attraverso enzimi come nadph ossidasi e superossido dismutasi. Questo serve a distruggere i patogeni ma se la risposta è prolungata o incontrollata può causare danni anche alle cellule sane.

- Il corpo ha dei sistemi antiossidanti che servono a neutralizzarli ma se la loro produzione supera la capacità di difesa può andare incontro a danni cellulari seri: distruzione delle membrane cellulari, modifica delle proteine che perdono la loro funzione o si aggregano, possono insorgere mutazioni e instabilità genomica causate dal danno al DNA, danneggiano i lisosomi che rilasciano enzimi digestivi e porteranno alla necrosi cellulare.
- Alcune reazioni chimiche specifiche aumentano la loro produzione. La reazione di fenton in cui il perossido di idrogeno in presenza di ferro produce il radicale idrossile che è uno dei più dannosi. L'azione di Haber Weiss che coinvolge l'unione superossido e il perossido di idrogeno e genera anch'essa radicali altamente tossici.
- Oltre al normale metabolismo abbiamo altre fonti di radicali liberi: terapie con ossigeno in cui se l'ossigeno è troppo si rischia l'effetto dannoso, processi infiammatori cronici, danno da riperfusion dopo un'ischemia ovvero quando il sangue torna in un tessuto dopo un'interruzione poiché viene prodotta una grande quantità di ROS, esposizione a radiazioni ionizzanti, sostanze chimiche tossiche o cancerogeni ambientali, attività mitocondriale alterata o eccessiva.
- Meccanismi antiossidanti:
  - a) La superossido dismutasi è uno degli enzimi chiave nella difesa antiossidante. La sua funzione principale è trasformare l'azione superossido in perossido di idrogeno. Esiste sia una forma mitocondriale sia una forma citoplasmatica a seconda della localizzazione intracellulare.
  - b) La catalasi si trova in particolare nei perossisomi ed ha il compito di convertire il perossido di idrogeno in acqua e ossigeno molecolare evitando che si trasformi in radicale attraverso la reazione di fenton.
  - c) Il glutathione è un piccolo peptide formato da tre aminoacidi: acido glutammico, cisteina e glicina. Grazie al gruppo della cisteina ha la capacità di donare elettroni ai perossidi per ridurli ad acqua, quando avviene questo, il glutathione si ossida ma può essere riciclato in forma ridotta grazie ad enzimi specifici.
- I meccanismi antiossidanti agiscono nel mitocondrio: qui nasce l'anione superossido ed agisce la super ossido dismutasi mitocondriale seguita dalla glutathione perossidasi. Nel citoplasma agisce la forma citoplasmatica della superossido dismutasi che trasforma l'anione perossido che viene poi gestito dal glutathione. Nei perossisomi invece il perossido di idrogeno viene degradato direttamente dalla catalasi.
- Oltre agli enzimi la cellula si difende con altre molecole che bloccano la formazione di radicali o li neutralizzano. Alcuni radicali liberi si formano a causa della presenza di ioni metallici liberi come ferro e rame. Abbiamo quindi delle proteine che li legano impedendo che partecipino a reazioni pericolose: transferrina, lattoferrina, ferritina, emopessina, ceruloplasmina e albumina.
- Gli **scavenger** sono molecole antiossidanti soprattutto esogeni che agiscono neutralizzando direttamente i radicali liberi. Di questi fanno parte la vitamina C che dona elettroni ai radicali diventando acido ascorbico ma essa diventa un radicale instabile. La vitamina E protegge i lipidi di membrana dall'ossidazione e quando reagisce con un radicale lipidico si trasforma in tocoferilchinone una forma non più tossica. I carotenoidi come licopene del pomodoro bloccano i danni ai lipidi, proteine e DNA. La melatonina e l'acido urico sono antiossidanti endogeni prodotti direttamente dall'organismo la prima neutralizza il radicale idrossile e protegge soprattutto la pelle dai danni e dai raggi uv.
- Il bilancio tra la produzione dei radicali liberi e la capacità di neutralizzarli determina lo stato ossidativo della cellula, quando la produzione supera le difese si parla di stress ossidativo.

- L'attività fisica intensa senza adeguato apporto di antiossidanti, il fumo, l'inquinamento, le radiazioni e la luce aumentano la produzione di ossidanti. La luce UV provoca invecchiamento cutaneo per danneggiamento delle fibre elastiche del derma.
- Patologie associate allo stress ossidativo: invecchiamento precoce, diabete, ipertensione, aterosclerosi, tumori, artrite reumatoide, asma, Alzheimer, insufficienza renale. Lo stress ossidativo è un processo cumulativo il più lungo persistono i radicali liberi, più aumenta il danno.
- Lipoperossidazione: è il danno ai lipidi di membrana, soprattutto quelli polinsaturi. La presenza del radicale idrossile innesca una reazione a catena di perossidazione lipidica con formazione di aldeidi tossiche come la malondialdeide che è usata anche come marcatore di danno ossidativo. Questa reazione si propaga distruggendo la membrana cellulare e portando a necrosi infiammazione danno tissutale.
- Proteine: il radicale idrossile può frammentarle, denaturarle e formare legami anomali cross link. Se le proteine danneggiate sono fondamentali la cellula non può sopravvivere, ad esempio le proteine per la sintesi proteica, il citoscheletro o il controllo del DNA. Se invece i danni sono più contenuti o colpiscono proteine meno essenziali la cellula può ripararsi o sostituirle.

---

## **RADIAZIONI IONIZZANTI**

- Possono essere estremamente pericolose, questo dipende da diversi fattori: tipo di radiazione, modalità di esposizione, penetrazione nei tessuti e la possibilità che interagiscono con molecole biologiche essenziali come DNA.
- Radiazioni Alfa: sono particelle composte da due protoni e due neutroni-atomi di Elio-a causa della loro struttura relativamente grande hanno una scarsa capacità di penetrazione e non riescono ad attraversare nemmeno l'epidermide, ma se ingeriti o inalati diventano estremamente pericolosi. In questi casi possono superare le barriere più deboli delle mucose del tratto gastrointestinale o respiratorio raggiungendo organi e tessuti profondi e provocando gravi danni potenzialmente mortali.
- Ad esempio, questo è ciò che si è verificato nei disastri nucleari di Chernobyl o Fukushima, grandi quantità di elementi radioattivi come radio, torio e polonio, che emettono radiazioni Alfa, sono stati dispersi nell'ambiente. Queste si diffondono nell'atmosfera e ricadono al suolo contaminando acqua, suolo e colture. È per questo che le aree circostanti un'esplosione nucleare restano inabitabili per lungo tempo e richiedono massicci interventi di bonifica.
- Radiazioni beta: corpuscolate. Sono elettroni ad alta velocità e con carica negativa. Queste radiazioni possono penetrare nei tessuti ma sono facilmente deviate poiché hanno una massa più bassa rispetto a protoni e neutroni che invece riescono a penetrare più profondamente.
- Radiazioni elettromagnetiche: raggi gamma o raggi X che hanno una capacità di penetrazione elevatissima.
- Quando una di queste radiazioni ionizzanti colpisce un atomo può fornire un'energia superiore ai 10 elettronvolt, riuscendo a strappare un elettrone dall'atomo colpito innescando una reazione a catena: l'energia residua, elevata, colpirà altri atomi generando uno sciame radioattivo. Questi elettroni espulsi possono ionizzare altri atomi a loro volta amplificando il danno iniziale.
- Nelle cellule l'interazione con le radiazioni può generare tre fenomeni principali:
  - a) effetto fotoelettrico: il fotone colpisce l'atomo e ne espelle un elettrone. L'evento più semplice ma il meno frequente.

- b) Effetto Compton: il più comune, avviene quando un fotone colpisce un elettrone, espellendolo, ma la radiazione continua il percorso con una diversa lunghezza d'onda.
- c) Annichilazione: è un evento raro e molto energetico in cui due elettroni vengono espulsi ma durante l'atto uno diventa positivo.
- L'effetto di queste radiazioni dipende dalla durata e dell'intensità dell'esposizione ma anche dalla capacità delle cellule di attivare i meccanismi di riparazione. Questo adattamento può essere un'arma a doppio taglio poiché se le cellule danneggiate entrano in uno stato di quiescenza possono mantenere la lesione latente, quando successivamente una nuova esposizione stimola queste cellule il danno si riattiva e può degenerare portando alla trasformazione tumorale.
- Effetti a livello cellulare:
  - a) Effetto diretto: la radiazione colpisce direttamente il DNA causandone una rottura. Avviene nel 20-30% dei casi, se non viene riparato prima della divisione cellulare- quindi prima della fase S o durante i checkpoint, può degenerare in mutazioni permanenti.
  - b) Effetto indiretto: è molto più frequente, 70-80% dei casi, avviene quando la radiazione colpisce una molecola d'acqua, che è la maggior parte del contenuto cellulare, e ne provoca radiolisi generando radicali ossidrilici altamente reattivi che possono danneggiare molecole biologiche incluso il DNA.
- Il rischio maggiore si ha quando la radiazione colpisce le cellule in divisione come quelle staminali. Se una mutazione interessa una cellula somatica può dare origine a un tumore, se colpisce una cellula germinale la mutazione può essere trasmessa alla progenie causando malattie genetiche ereditarie.
- Effetti diretti a livello molecolare:
  - a) Alterazioni della distribuzione delle cariche e riassetamenti funzionali e strutturali
  - b) Rottura di legami covalenti con espulsione di un elettrone conseguente formazione di radicali liberi
  - c) Letalità per virus e organismi unicellulari poiché non hanno meccanismi di riparazione
  - d) Teoria dell'urto: vengono colpite più volte le stesse strutture poiché quando una radiazione colpisce direttamente una macromolecola si crea uno sciame ed altre macromolecole vengono colpite. Molto spesso la macromolecola può essere colpita più volte poiché se si forma un radicale libero su una macromolecola tenderà ad alterare la macromolecola colpita o quelle simili che si trovano in vicinanza. Questo è importante quando una radiazione ionizzante colpisce ad esempio i fosfolipidi di membrana: da un fosfolipide alterato partirà uno sciame che andrà a colpire tutti i fosfolipidi nelle vicinanze andando a determinare un'alterazione della struttura di tutta la membrana-questo effetto decade quando tende a ridursi l'energia della radiazione ionizzante per effetto Compton fino addirittura a scendere sotto i 10 elettronvolt.
  - e) Sugli acidi nucleici e proteine difficile discriminare effetti indiretti e diretti per la presenza di acqua-essendo molecole ricche non è chiaro se la radiazione vada a colpire la molecola o l'acqua provocando radiolisi e formazione di un radicale libero.
  - f) Effetti sulle proteine: rottura dei legami a idrogeno e formazioni ponti intra e inter molecolari. Possono denaturare con estrema facilità perdendo la propria funzione.
  - g) Acidi nucleici: rottura delle molecole, danneggiamento delle basi alterazioni del meccanismo di complementarità, degradazione del DNA, cross linking, alterazioni segregazioni cromosomi in mitosi. Nel caso in cui ci sia una rottura bicatenaria si creano delle sticky ends ovvero estremità appiccicose che tendono a legarsi ad altre estremità appiccicose che possono essere o quella più vicina o appartenenti ad altri

cromosomi nella stessa situazione-questo determina alterazioni cromosomiche che possono portare anche a segregazioni decisamente alterate nel processo della mitosi. Ci sono anche situazioni di rottura di una sola catena, se l'ossigeno è assente, si possono trovare aberrazioni cromosomiche cross linking che possono portare ad alterazioni nel processo di mitosi. In presenza di ossigeno invece si ha un'estremità della rottura monocatenaria alla quale si legherà l'ossigeno creando un'estremità molto reattiva con il rischio di formare un radicale e quindi di portare ulteriori danni alla stessa catena sia ad altre molecole.

- Effetti indiretti a livello molecolare:
  - a) Radiolisi dell'acqua e formazione del radicale ossidrilico. Quest'ultimo in presenza di un altro radicale ossidrilico va a formare il perossido di idrogeno-catalasi e perossidasi danno origine ad acqua o ossigeno. Se il radicale colpisce una proteina determina una formazione o una rottura dei ponti di solfuro dando origine a radicali atomici altamente reattivi. L'elettrone che viene spiato entra in contatto con uno ione idrogeno e forma un radicale idrogeno fortemente reattivo il quale può portare danni importanti alle strutture cellulari. Se questo processo è controllato dai meccanismi di controllo dello stress ossidativo ma nel momento in cui la radiazione colpisce le molecole d'acqua di una cellula, la quantità di radicale libero liberata è talmente importante che questi fattori non sono sufficienti.
  - b) In ambito diagnostico per misurare lo stato ossidoriduttivo e il danno dei radicali liberi sul DNA si utilizza questo test: misurazione dell'8idrossiguanosina. Il radicale ossidrilico formatosi per radiolisi dell'acqua colpisce il deossiribosio in posizione 8 formando l'8idrossiguanosina, questa formerà due legami idrogeno anziché tre perdendo la complementarietà. Avrà una predilezione per la citosina anziché per adenina, questo fenomeno darà origine a mutazione puntiforme che verrà trasmessa in divisione cellulare nelle replicazioni successive alle cellule figlie.
  - c) Lipoperossidazione: per ossidazione degli acidi grassi insaturi con conseguente rottura delle membrane cellulari-negli acidi grassi la perossidazione si muove attraverso i doppi legami.
- Le sostanze protettive sono in grado di agire solo preventivamente e sull'azione indiretta: riducenti- ricche di SH, glutatione, cisteina, antiossidanti: come propilgallato, butilidrossianisolo, vitamina K, E, A, glutatione e vitamina C.
- Dal punto di vista biologico l'effetto diretto o indiretto della produzione di radicali liberi porta ad un danno genomico sul DNA o sui cromosomi: se c'è un sistema di riparazione il processo o si ferma o rallenta la divisione cellulare, altrimenti la cellula mantiene il danno che può portare alla morte cellulare. Se quest'ultima risulta alterata ci può essere la conversione in una cellula con mutazione che può dare origine a un processo tumorale.
- Effetti a livello cellulare e subcellulare: le radiazioni a livello cellulare danno lesioni al nucleo e al citoplasma. Quelli al nucleo possono essere effetti anche latenti, in base ai meccanismi di riparazione- si verificano effetti primari, intermedi e secondari con conseguenze come la morte cellulare in necrosi o apoptosi, se i danni permettono la sopravvivenza della cellula questa può affrontare una trasformazione neoplastica. Le alterazioni del citoplasma possono portare ad alterazioni mitocondriali, metaboliche del glucosio e eventualmente a rottura della membrana e rilascio di enzimi- processo necrotico.
- La sensibilità delle cellule alle radiazioni è direttamente proporzionale alla loro attività riproduttiva e inversamente proporzionale al loro grado di differenziazione- non tutte le cellule sono ugualmente sensibili al danno da radiazione. Le cellule altamente sensibili

sono quelle con elevata capacità di divisione cellulare un basso grado di differenziazione: linfociti, cellule del sistema immunitario, cellule intestinali, cellule degli occhi, della tiroide, cellule giovani, tessuti fetali, cellule che sono altamente inattività mitotica e cellule staminali. Quelle mediamente sensibili hanno medio grado di differenziazione media capacità di replicazione come le cellule endoteliali, gli osteociti e i fibroblasti. Quelle a bassa sensibilità sono altamente differenziate e poco o nulla capaci di riprodursi: muscolari, nervose e cartilaginee.

- È importante conoscere questi effetti perché spesso si procede all'utilizzo terapeutico di radiazioni come molte terapie tumorali. Qui il concetto è che la radiazione colpisce cellule siano normali che tumorali e queste vengono indirizzate al processo di morte che molto spesso è necrotica con attivazioni di processi infiammatori.
- Le radiazioni ionizzanti hanno anche la capacità di aumentare l'iperemia nelle zone irrorate dalla radiazione. Questa è data dal fatto che nello sciame di radiazioni superiori a 10 elettronvolt ci sono situazioni in cui atomi eccitati, una volta tornati ad uno stato normale, rilasciano calore che determina aumento dell'iperemia nella zona interessata.
- **Panirradiazione:** irradiazione totale e interessa tutto l'organismo, radiazioni basse portano mutazioni che possono essere presenti sulle cellule staminali che predispongono ai tumori o interessano le gonadi e parliamo di aumentata probabilità di trasmettere una malattia genetica.
- Se aumentiamo l'intensità della radiazione osserviamo il **"male da raggi"** a questo punto inizia a presentarsi una riduzione dei neutrofili e dei linfociti transitoria poiché in quel periodo di radiazione l'individuo presenta un blocco dell'attività, del midollo, emopoietica e aumentata mortalità cellulare.
- **Sindrome emopoietica:** aumento della radiazione- il midollo diventa ipoplastico (più piccolo), ci sarà un'evidente e permanente carenza di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi. 50% casi morte da anemia e predisposti a infiammazioni.
- **Sindrome gastrointestinale-** intensità molto più alte. Porta la morte delle cellule epiteliali dell'intestino e conseguentemente nausea, diarrea a poche ore dall'esposizione. Si muore in pochi giorni per la grave perdita di fluidi causata dalla morte di tutte le cellule epiteliali dell'intestino.
- **Sindrome cerebrale:** valori molto elevati. Necrosi emorragica cerebrale con convulsioni, delirio e coma in pochissimo tempo-alcune ore dall'esposizione.

### Effetti della panirradiazione

<math>< 0.5\text{ Gy}</math>	<math>0.5-2\text{ Gy}</math>	<math>2-6\text{ Gy}</math>	<math>3-10\text{ Gy}</math>	<math>10\text{ Gy}</math>
nessun effetto generale	stato letargico, nausea o anoressia	ipoplasia del midollo osseo	morte delle cellule epiteliali dell'intestino	necrosi emorragica cerebrale
può causare mutazioni delle cellule staminali, predisponendo a neoplasie	riduzione transitoria dei neutrofili e dei linfociti	leucopenia, trombocitopenia e anemia entro due settimane	caduta dei capelli	morte entro poche ore dall'esposizione
	non è mortale	morte in circa il 50% dei casi per infezione conseguente al danno immunologico	nausea e diarrea entro poche ore dall'esposizione	convulsioni, delirio e coma
		caduta dei capelli	dose: 3-4 Gy: la funzione intestinale può normalizzarsi dopo mesi 3-5 Gy: si può avere morte nel giro di settimane 8-10 Gy: la morte può sopraggiungere in giorni per grave perdita di fluidi	

### Radiazioni eccitanti

- Sono radiazioni che hanno energia inferiore a 10 elettronvolt, non ionizzano l'atomo ma lo eccitano con conseguente rilascio, da parte dell'atomo tornato allo stato normale, di energia a più bassa frequenza che si sposta verso il calore.
- Quando un atomo viene colpito da una radiazione con lunghezza d'onda molto corta e particolarmente energetica, può accadere che uno degli elettroni del suo guscio esterno passi ad uno stato eccitato-salta quindi temporaneamente a un'orbita più esterna. Dopo un brevissimo intervallo ritorna la posizione originaria restituendo l'energia ricevuta, che avrà una lunghezza d'onda più lunga rispetto alla iniziale e spesso nell'infrarosso, che si

manifesta sotto forma di calore. Questo è il meccanismo per cui in estate quando siamo colpiti dai raggi uv percepiamo un aumento del calore corporeo.

- Le radiazioni infrarosse sono solo una parte dello spettro elettromagnetico, ha lunghezze d'onda maggiori troviamo un microonde e onde radio.
- Dal punto di vista medico le onde infrarosse hanno particolare importanza poiché vengono assorbite in modo selettivo da corpi scuri e melanina con un effetto essenzialmente termico. La loro capacità di penetrare fino al tessuto sottocutaneo, ricco di vasi sanguigni, è sfruttata anche in campo terapeutico, ad esempio, nella diatermia usata in fisioterapia per stimolare la circolazione e il metabolismo tissutale.
- Le radiazioni ultraviolette sono particolarmente rilevanti poiché vengono assorbite dal DNA intorno a due 2650 ampere di lunghezza d'onda, e dalle proteine a circa 2800 ampere. All'interno dello spettro distinguiamo tre categorie:
  - a) UVA: sono le meno pericolose delle tre ma comunque in grado di penetrare più in profondità e contribuire al foto invecchiamento
  - b) UVB: sono meno energiche delle c, ma sono comunque eccitanti e responsabili di una buona parte dei danni cutanei inclusi i tumori della pelle.
  - c) UVC: sono le più pericolose poiché hanno energia prossima a 10 elettronvolt e sono capaci di avere effetti quasi ionizzanti. Fortunatamente l'ozono atmosferico li assorbe quasi completamente impedendo che raggiungano la superficie terrestre.
- Effetti diretti dei raggi UV: le radiazioni non hanno energia sufficiente a rompere direttamente i legami covalenti come fanno le radiazioni ionizzanti ma possono alterare chimicamente le basi azotate del DNA. Un effetto tipico è la formazione dei dimeri di timina: quando due molecole di timina adiacenti sulla stessa catena di DNA assorbono radiazione uv, i loro doppi legami si eccitano e si formano nuovi legami anomali tra di loro che deforma la struttura a doppia elica. Se i sistemi di riparazione cellulare funzionano correttamente la cellula riconosce la distorsione e rimuove il tratto danneggiato sostituendolo. Ma se la riparazione fallisce e la cellula entra in replicazione la DNA polimerasi interpreta erroneamente il dimero, inserendo una base sbagliata. Questo porta a mutazioni permanenti che possono trasmettersi alle cellule figlie e favorire lo sviluppo di patologie come il melanoma. Gli UV possono colpire anche i mitocondri alterando la fosforilazione ossidativa e facendoli gonfiare, possono colpire i lisosomi aumentando la permeabilità e rilasciando enzimi che possono danneggiare la cellula fino a fenomeni di necrosi e possono danneggiare le membrane cellulari ossidando i gruppi SHE acidi grassi insaturi con danni simili, ma meno gravi, di quelli indotti dalle radiazioni ionizzanti.
- Effetti indiretti: sono legati alla fotodinamica: alcune sostanze naturali e artificiali assorbono radiazioni o vi è la riemettono come luce visibile o come energia chimica, questo può generare specie reattive dell'ossigeno come il singoletto di ossigeno che può ossidare acidi grassi, rompere anelli aromatici o altre basi nucleiche. Tuttavia, questi fenomeni sono sporadici di solito meno pericolosi degli effetti sul DNA.

### Malattie fotodinamiche

- **Porfiria cutanea**: è causata da un'alterazione nel metabolismo della sintesi del gruppo eme, in particolare nel passaggio dalla porfirina al gruppo eme. A causa di un blocco anomalo della produzione si accumulano nel corpo sostanze fotosensibili come l'uro e la coproporfirina sia a livello midollare che periferico. Queste porfirine esposte alla luce ultravioletta si eccitano e generano una serie di danni: necrosi estesa e deturpante, formazione di bolle, mutilazioni e danni agli organi interni. Questo si manifesta con un quadro clinico grave e i pazienti presentano spesso una colorazione rossastra intorno agli occhi e alle mucose dovuta all'accumulo di queste sostanze nei tessuti periferici.

- **Pellagra:** è un'altra malattia collegata all'accumulo di porfirine nei tessuti causata da una carenza dietetica di vitamina PP. Questo è fondamentale per la sintesi del gruppo eme. La pellagra si manifesta con sintomi di ipercheratosi e dermatite soprattutto in soggetti che si espongono molto alle radiazioni luminose.
- Sono patologie che riguardano principalmente l'epidermide.
- La nostra pelle si difende dai danni degli uv grazie ai melanociti, cellule che contengono la tirosina. In presenza dell'enzima tirosinasi, la tirosina viene trasformata in e infine melanina, sostanza che funge da filtro naturale per la radiazione ultravioletta. L'esposizione agli U i stimola l'attività della tirosinasi aumentando la produzione di melanina e dando origine all'abbronzatura, questo meccanismo è una protezione naturale contro i danni dei raggi solari.
- Le radiazioni, soprattutto quelle ionizzanti e quelle con effetto diretto sul DNA come alcune radiazioni ultraviolette, sono agenti fisici capaci di causare danni al materiale genetico. Questo danno può avere due esiti: riparazione corretta in cui viene ristabilito il DNA e la cellula mantiene la stabilità genetica o riparazione incompleta o difettosa in cui si creano mutazioni che possono portare a gravi patologie, tra cui il cancro o malattie ereditarie. Questo processo di danno e riparazione ha anche un ruolo evolutivo fondamentale poiché è la base della divergenza genetica che consente la diversificazione delle specie animali e vegetali.
- Nel contesto oncologico le radiazioni ionizzanti ed eccitanti svolgono un ruolo chiave nella trasformazione di cellule normali in cellule tumorali, questo effetto pro-oncogeno si manifesta in modo particolare a livello della pelle data la sua costanza esposizione raggi UV.

## PATOLOGIE DA CALORE

- Il calore e la cessione di energia termica da un corpo a temperatura più alta verso un corpo a temperatura più bassa. Le lesioni da calore si possono manifestare sia per ipertermia che per ipotermia.
- Il trasferimento di calore avviene in tre modi principali: conduzione, convezione o irradiazione.
- Le ustioni sono lesioni da calore che possono derivare da: fiamme, liquidi ad alta temperatura, vapore, sostanze chimiche caustiche, ustioni elettriche e radiazioni ionizzanti. I fattori che influenzano il danno da calore sono il tipo di calore-un vapore a 250 °C è più dannoso di un solido la stessa temperatura perché impedisce la traspirazione e quindi la dispersione termica aumentando il danno, durata del contatto-maggiore è il tempo di esposizione maggiore sarà il danno, spessore e cheratinizzazione della pelle-la pelle del palmo è più resistente rispetto a quella del dorso della mano o del gomito.
- Ad esempio, a 49 °C servono circa 10 minuti per causare lesioni mentre a 50 °C bastano circa 5 minuti. A 54 °C servono solo 30 secondi mentre a 60 si verificano microlesioni quasi immediatamente.
- Per valutare la gravità dell'ustione si misura la percentuale di superficie corporea interessata usando la regola del 9 di Wallace. Ogni parte del corpo colpita corrisponde a multipli di 9% circa. Lesioni oltre il 10% possono iniziare a causare squilibri sistemici soprattutto nei bambini. Lesioni gravi sono quelle che superano il 27% della superficie corporea mettendo a rischio la vita se non curate tempestivamente.
- La classificazione delusioni si basa sulla profondità del danno:

I. **ustioni di primo grado:** interessano solo lo strato superficiale dell'epidermide con arrossamento e dolore ma senza formazioni di vesciche. Nell'immagine vediamo un'ustione di primo grado che si presenta con eritema evidente dovuto alla vasodilatazione causata dal calore che vaso dilata le arteriole e una quantità di sangue aumentato confluisce a livello della zona interessata. È una tipica risposta infiammatoria acuta dove c'è liberazione di istamina da parte dei mastociti, la quale stimola la vasodilatazione. Dopo tre giorni al massimo si ha una regressione completa dell'eritema con restituito ad integrum.



II. **ustioni di secondo grado:** coinvolgono l'epidermide il derma spesso con formazioni di bolle e dolore intenso. Oltre ad essere presente un iperemia, si ha la formazione di bolle- flitteni-dovuta alla raccolta di liquido fra gli strati epidermici o fra epidermide e derma. C'è un distacco dello strato corneo con inserimento di liquido a formare l'edema poiché il liquido esce in grandissime quantità in quanto è interessato anche il derma con i suoi capillari arteriole che vaso dilatano in maniera molto più importante rispetto al primo grado. Questa base o dilatazione aumenta la pressione idrostatica creando un edema importante che riempie tutto il derma, questo non riesce a trattenerlo e per capillarità tende a salire verso l'alto determinando la flittene. Essendo la base dilatazione è importante si parla di essudato infiammatorio: materiale ricco di liquido ma anche di proteine, se la bolla dovesse aprirsi e rompersi aumenta il rischio di infezioni.



III. **ustioni di terzo grado:** sono estese anche agli strati sottostanti del derma come tessuto adiposo e muscolare. In queste aree la pelle spesso insensibile perché i nervi sono distrutti. La profondità raggiunge il tessuto adiposo e muscolare e quello che si osserva è un essiccamento del tessuto morto e tutto il liquido tende ad evaporare, si osserva una situazione in cui si ha una notevole perdita di liquido. Nel primo caso la guarigione consiste nella restituito ad integrum, nel secondo caso si può avere o restituito ad integrum o una lieve cicatrizzazione in alcuni casi quasi impercettibile. Nel terzo caso non si ha niente di tutto ciò ma si ha un'evidente cicatrice. Molto spesso il tessuto cicatriziale fibrotico tende ad essere prodotto in misura superiore alle reali esigenze di riparazione, perciò, fuoriesce dalle lesione e dà origine ad un cheloide. Questo è frequente nelle popolazioni africane piuttosto che nelle europee per motivi non chiari- Non possono essere rimossi chirurgicamente perché tendono a riformarsi in seguito stimolo dato dal bisturi.



IV. **Ustioni di quarto grado:** non sono sempre incluse nelle classificazioni tradizionali-carbonizzazione completa dei tessuti con trasformazione in anidride carbonica e residui carboniosi.

- I rischi per un paziente con un ustione di terzo grado e con una percentuale di estensione del 26-27% sono principalmente due: essendo la superficie corporea interessata dal danno estesa la perdita di liquidi sarà così importante da determinare shock ipovolemico, il secondo rischio è l'infezione.

- Il rischio di shock viene compensato dal cuore aumentando la gittata e la frequenza, il paziente tende ad essere pallido tachicardico e il cuore inizia a soffrire perché sta pompando un sangue più viscoso a causa della mancanza di liquidi. Un soggetto sano risponde meglio a un rischio di shock mentre un soggetto anziano con problemi di ipertensione o cardiopatico può avere problemi severi legati ad un'ustione. Nel caso in cui il paziente non vada in shock ipovolemico c'è il problema della risposta renale: il rene compensa l'ipovolemia trattenendo sodi acqua ma al tempo stesso produce eritropoietina che a livello midollare stimola la produzione di globuli Rossi per evitare il rischio di ipossia, l'aumento di questi non fa altro che peggiorare la situazione e formare un sangue più viscoso. Acquistato si aggiunge il fatto che il paziente può avere inalato gas o fumi sia derivanti da un incendio sia prodotti dall'ustione che dal tessuto stesso determinando polmoniti.
- Il primo intervento da fare ad un paziente ustionato è somministrare liquidi e non fare trasfusioni perché siamo già in una situazione di sangue viscoso. I liquidi non devono essere somministrati sotto forma di soluzione fisiologica poiché risulterebbe pericolosa data la percentuale di sale abbastanza alta, il rene identificherà una ipersodemia e invece di richiamare sodio e acqua tenderà ad espellerlo con le urine e espellerà anche il sodio che stiamo mettendo dentro oltre all'acqua. È meglio utilizzare la soluzione Ringer lattato con metaboliti come lattato e glucosio e una soluzione in grado di mantenere una pressione colloidale osmotica alta nel sangue e addirittura aumentarla, così tutti i liquidi dell'organismo vanno nel sangue ed evitano lo shock ipovolemico.
- In secondo luogo, il paziente arriverà con una temperatura elevata che deve essere abbassata lentamente, verrà quindi coperto. Se la temperatura viene abbassata velocemente il microcircolo va in costrizione la vasocostrizione periferica aumenta le resistenze aumentando il lavoro del cuore già in difficoltà. In questo modo si favorisce anche la termodispersione, altro meccanismo importante per permettere il ripristino della temperatura corporea in maniera ottimale.
- Ci sono altre situazioni che determinano alterazioni che possiamo classificare tra ustioni ma che in realtà non sono: sbalzi di calore, colpi di calore, colpi di sole e situazione con una umidità e temperatura tale per cui si possono presentare alterazioni vasomotorie. Queste situazioni si presentano perché noi abbiamo meccanismi ben precisi che controllano la termoregolazione del nostro organismo e quando questa si altera andiamo incontro a situazioni di sbalzi di calore che possono interessare il sistema nervoso centrale, alterazioni ormonali o eventi che non sono drammatici come un'ustione di terzo grado ma possono essere pericolosi e in alcuni casi portare a coma e a morte.
- Nell'ipotalamo e nella pelle abbiamo termorecettori che regolano la temperatura a livello ipotalamico troviamo il centro termoregolatore che precede e utilizza diversi sistemi per gestire la temperatura corporea. Il meccanismo di gestione della temperatura per noi consiste nella generazione termica attraverso le vie metaboliche del nostro organismo - calore prodotto dai mitocondri, e nella termodispersione - il controllo del confine tra l'esterno e l'interno che ci permette di stabilire se dobbiamo cedere più o meno calore. Se dobbiamo cedere calore all'esterno avremo vasodilatazione periferica, se invece dobbiamo trattenerlo noi dobbiamo avere vasocostrizione in modo che il sangue rimanga prevalentemente nella parte centrale del corpo. Dobbiamo mantenere la temperatura ottimale perché siamo organismi omeotermi.
- Quando si parla di dolori alla cervicale o alle articolazioni questi sono dovuti in realtà a delle ernie, poiché per il freddo i muscoli scheletrici vanno in contrazione per produrre più energia e calore - i muscoli sono così potenti che deformano le strutture ossee e danno

origine molto spesso a ernie perché le vertebre tendono leggermente a spostarsi. Se non vi asciugate i capelli non succede niente, se è per il caldo vi bagnate la Tessa la temperatura corporea andrà invece ad alzarsi perché coprite una superficie corporea e non gli permettete di traspirare.

- Noi siamo una situazione di 36-37 ° se la temperatura corporea aumenta a 41 ci possono essere danni ai tessuti e morte cellulare per il fatto che l'aumento della temperatura corporea blocca la fosforilazione ossidativa, se la attività mitocondriale bloccata le cellule non hanno ATP e vanno in necrosi, si ha poi interessamento epatico e viene stimolata la via apoptotica anche a livello del sistema nervoso centrale. Se si abbassa la temperatura corporea 33-35 °C non ci sono danni ma inizia ad esserci confusione e perdita di coscienza. Sotto i 26 °C c'è l'arresto di tutte le funzioni soprattutto a livello cerebrale e quindi diventa difficile gestire i passaggi dei segnali chimico-elettrici tra le sinapsi.
- **Colpo di calore:** è la conseguenza di un'esposizione prolungata al caldo che porta all'esaurimento dei meccanismi termoregolatori dell'organismo, se non viene trattato può portare alla morte. Il corpo aumenta la sudorazione per disperdere calore ma se questo non è sufficiente la temperatura corporea aumenta.
- **Colpo di calore tropicale:** è tipico dei climi caldo umidi soprattutto nei soggetti che fanno lavori pesanti. Si ha una sudorazione profusa ma l'umidità impedisce la dispersione del calore, la temperatura corporea può salire fino a 43 e 44 °C causando danni a vari tessuti compreso il cervello con rischio di morte. La sudorazione intensa porta perdita d'acqua aumento della concentrazione di cloruro di sodio nel liquido interstiziale. Si verifica un richiamo di acqua dalle cellule causando disidratazione cellulare e alterazioni ioniche con sintomi neuromuscolari come crampi, convulsioni e delirio. Il paziente deve essere trasportato in un ambiente ventilato, e devono essere fatti impacchi di acqua fredda per favorire la vasocostrizione e ridurre lo shock.
- **Colpo di calore comune:** frequente in condizioni caldo umide ma meno grave. I sintomi sono soprattutto cardiovascolari come il collasso per vasodilatazione periferica e conseguente calo pressorio, tachicardia, perdita di coscienza da lieve ischemia cerebrale. La temperatura corporea può rimanere normale. Anche in questo caso il paziente va spostato in un ambiente fresco e ventilato.
- **Colpo di sole:** disturbo da esposizione prolungata alla radiazione solare sul capo. Principalmente problema neurologico dovuto a dilatazione del liquido cefalorachidiano e dei vasi cerebrali che comprimono il sistema nervoso centrale. I sintomi sono cefalea, vertigini e scarsa sudorazione. Il paziente va messo all'ombra in un ambiente fresco, vanno evitati impacchi freddi direttamente sulla testa per non bloccare la sudorazione.
- **Patologie da congelamento:** si verificano quando si perde calore a contatto con un ambiente a temperatura inferiore. Può interessare solo una parte del corpo o l'intero organismo, in quest'ultimo caso si chiama assideramento. Intorno a -5 °C si formano cristalli di ghiaccio extracellulare che sottraggono acqua dalle cellule per mantenere la loro integrità.
- **Congelamento lento:** l'acqua si congela principalmente nell'interstizio aumentando la pressione osmotica esterna. Le cellule perdono acqua e si disidratano aumentando la concentrazione dei soluti intracellulari.
- **Congelamento veloce:** si formano cristalli sia extracellulari sia intracellulari con alterazioni morfologiche cellulari senza danni immediati e importanti.
- **Congelamento molto rapido:** formazione di cristalli intracellulari grandi e pericolosi con danno meccanico agli organelli e necrosi cellulare.

- In laboratorio nella crioconservazione il congelamento deve essere controllato per evitare danni: se il congelamento è troppo lento si causerà disidratazione e alterazione cellulare, se invece troppo rapido avremo danno meccanico in necrosi.
- Le lesioni da congelamento hanno un'evoluzione generalmente più lenta rispetto alle ustioni e una volta instaurate guariscono con tempi più lunghi. Questo avviene perché il congelamento comporta danni ai vasi che può persistere più a lungo estendendo la lesione. Le zone più colpite sono le estremità, naso orecchie dita, poiché maggiormente esposte al freddo e hanno una minore capacità di vasodilatazione e vasocostrizione. Le lesioni possono essere superficiali o profonde e presentare eritema, flittene o necrosi. Il congelamento può anche evolvere in gangrena, complicanza non tipica dell'ustione che può portare infezioni gravi. Il danno tissutale da freddo si sviluppa in più fasi:
  - I. vaso costrizione: è indotta dall'attivazione simpatica e dal rilascio di catecolamine che provoca pallore per riduzione del flusso sanguigno locale.
  - II. Vaso paralisi con iperemia passiva: quando gli sfinteri arteriolarari, dopo essersi contratti, non riescono a ripararsi. Il sangue ristagna nei tessuti causando arrossamenti difficoltà a ristabilire una perfusione normale.
  - III. Stasi ematica: con ridotta ossigenazione dei tessuti
  - IV. edema e cianosi: dovuti alla fuoriuscita di liquidi dai capillari per aumento della pressione idrostatica e alla presenza di emoglobina ridotta
- In base alla gravità abbiamo 3 gradi di congelamento.
  - I. Primo grado: interessa solo lo strato superficiale della pelle con semplice eritema e senza danni permanenti
  - II. secondo grado: la paralisi e la stasi provocano un edema marcato che si estende fino al derma. Se il liquido supera una certa quantità si formano flittene talvolta emorragiche per la rottura dei vasi fragili.
  - III. Terzo grado: il tessuto diventa cianotico e privo di ossigeno andando incontro a necrosi. In questi casi si può sviluppare gangrena secca in cui la parte colpita mantiene la sua forma ma va incontro a mummificazione. Se subentrano infezioni il processo può evolvere in gangrena umida o nei casi più gravi in gangrena gassosa, estremamente pericolosa perché può estendersi a tessuti circostanti. Quando è presente la gangrena l'unico trattamento risolutivo e spesso l'amputazione chirurgica della parte colpita per evitare la diffusione dell'infezione e preservare la vita del paziente.
- Assideramento: è una condizione causata da un abbassamento marcato della temperatura corporea, al punto di rendere inefficaci i meccanismi di termoregolazione in seguito a esposizione prolungata freddi intensi. In un primo momento l'organismo reagisce attivando al massimo la produzione e riducendo la dispersione. Queste risposte non possono essere mantenute a lungo, infatti, col passare del tempo la capacità di mantenere la temperatura interna diminuisce, e la temperatura centrale continua a scendere. Quando raggiungi circa 24 °C il centro respiratorio smette di funzionare portando all'arresto respiratorio. L'assideramento si manifesta più facilmente in condizioni ambientali rigide e colpisce in particolare anziani, bambini, persone denutrite, traumatizzate o con patologie che compromettono la termoregolazione. Il quadro clinico evolve in più fasi: la fase iniziale si manifesta con debolezza, disorientamento, movimenti impacciati, cefalea e pallore marcato-la fase intermedia si manifesta con un progressivo torpore psichico, difficoltà di concentrazione e gravi alterazioni sensoriali-la fase terminale presenta ipotensione marcata, polso piccolo e frequente, dispnea fino all'arresto cardiaco.

## PATOLOGIE DA CORRENTE ELETTRICA

- È il flusso di elettroni e può essere di diversi tipi, con caratteristiche e rischi differenti:
  - a) corrente continua: monodirezionale, ha intensità costante ed è più pericolosa per il corpo umano perché provoca effetti elettrochimici marcati.
  - b) Corrente alternata: varia direzione più volte al secondo oscillando secondo una sinusoidale. La frequenza domestica è di 50 60 Hz e tensione di 220 volt, scelta per ridurre alcuni danni biologici rispetto alla corrente continua.
  - c) Corrente faradica: prodotta per induzione elettrica.
- L'intensità della corrente che attraversa il corpo è regolata dalla legge di ohm in cui  $I=V/R$ . La resistenza della pelle è bassa su aree umide o sottili come il dorso della mano e le ferite favorendo il passaggio della corrente, è invece alta su aree più cheratinizzate come il palmo, generando maggiore calore o ustioni più importanti.
- Abbiamo tre modalità di contatto: quella in cui il corpo chiude il circuito elettrico, quella in cui il corpo è interposto tra un conduttore e la terra è quella che avviene in vicinanza di un conduttore con formazioni di Arco elettrico e scintilla.
- Effetti lesivi della corrente elettrica:
  - I. **effetto termico-effetto joule:** il calore prodotto è proporzionale a tempo, intensità e resistenza. Nei punti di entrata e uscita, la gravità dell'ustione dipende dalla resistenza locale: se si ha a bassa resistenza le ustioni saranno lievi se invece la resistenza è alta le ustioni saranno profonde.
  - II. **Effetto elettrochimico:** in corrente continua la mano si comporta da anodo-quando abbiamo un accumulo di anioni cloruro o  $SO_4$  che formano acidi forti portando a necrosi coagulativa per disidratazione; la mano si comporta invece da catodo quando si ha un accumulo di cationi sodio potassio che formano basi forti e porteranno a necrosi colliquativa. In presenza di una corrente alternata in versioni rapide di polarità impediscono la migrazione ionica significativa e i danni rimangono più locali con formicolio e riflesso di distacco.
  - III. **Effetto biologico:** la corrente può interferire con la polarizzazione di muscoli scheletrici e cardiaci. A basse frequenze o in corrente continua si presenterà tetania muscolare con impossibilità di staccarsi dalla fonte aggravando i danni, in presenza di frequenze alte lo stimolo è breve e si ha un riflesso di rilascio. Se si ha un passaggio attraverso il cuore c'è il rischio di fibrillazione ventricolare, si aggrava se la corrente attraversa il percorso mano torace o mani piedi. La gravità dipende dal tragitto nel corpo: il tragitto mano sinistra-torace, mano destra-torace o mani-piedi ha alta probabilità di coinvolgere il cuore e il sistema nervoso centrale. Se vengono percorsi solo gli arti inferiori invece si ha minor rischio cardiaco. Inoltre, la pelle bagnata riduce la resistenza aumentando la corrente la gravità dei danni.
- Folgorazione: è il contatto con corrente di altissima intensità come un fulmine. Gli effetti diretti sono ustioni, necrosi, tetania e fibrillazioni. Gli effetti indiretti sono esplosione dell'area circostante, proiezione del corpo, fratture, lesioni traumatiche e danni agli organi interni.

## PATOLOGIE DA PRESSIONE

- Quando il nostro corpo è esposto a valori di pressione molto diversi da quelli abituali, sia che si tratti di pressioni elevate- iperbaropatie, sia di pressioni basse- ipobaropatie.
- **Iperbaropatie:** tipiche di ambienti in cui la pressione è superiore a quella atmosferica-immersioni subacquee. Sott'acqua oltre alla pressione d'aria che grava, si aggiunge il peso della colonna d'acqua. Ogni 10mt di profondità, aumenta 1atm di pressione. Il problema

delle iperbaropatie è proprio l'azoto. Per la legge di Boyle la pressione di un gas è inversamente proporzionale al suo volume mentre per la legge di Henry più alta è la pressione +1 gas tende a sciogliersi nei liquidi. L'aria che respiriamo è composta per circa il 78% da azoto e quando ci immergiamo a grandi profondità la pressione elevata fa sì che una maggiore quantità di azoto si dissolva nei nostri liquidi corporei. Il problema si presenta al ritorno in superficie troppo velocemente. Durante la risalita la pressione diminuisce e l'azoto disciolto ritorna allo stato gassoso-se ciò avviene in maniera rapida si formano bolle di gas nel sangue: embolia gassosa. Queste bolle possono ostruire i vasi sanguigni e se raggiungono il cuore accumularsi nell'atrio destro. Essendo i gas comprimibili non vengono spinti via dal flusso sanguigno come avviene con i liquidi. Quando la quantità di gas è eccessiva il riempimento dell'atrio si riduce drasticamente compromettendo la circolazione verso i polmoni e causando una mancanza di ossigenazione. Per evitare ciò la salita deve essere lenta e graduale in modo che l'azoto possa lasciare i liquidi corporei senza formare bolle. Oltre a ciò, l'azoto disciolto nei tessuti nervosi può provocare alterazioni del comportamento: necrosi da azoto. Si manifesta con ebbrezza, sonnolenza, confusione mentale ridotta capacità di coordinare le azioni-e questo può causare incidenti anche in sub esperti. Per ridurre il rischio si possono utilizzare miscele con minor contenuto di azoto ma la risalita deve comunque rimanere lenta e controllata. L'aumento della pressione esterna può provocare sovradistensione polmonare o **barotrauma polmonare** che si presenta in due forme principali:

- I. **forma polmonare pura:** l'aria penetra nello spazio pleurico provocando pneumotorace e riduzione volumetrica del polmone
- II. **forma encefalica:** l'aria entra nei vasi sanguigni e può raggiungere il cervello causando sintomi neurologici anche gravi.

Le alte pressioni possono inoltre danneggiare l'orecchio medio colpendo il timpano e nei casi più severi gli ossicini. A pressioni elevate anche l'ossigeno può diventare pericoloso, infatti, una sua elevata pressione parziale aumenta la produzione di radicali liberi favorendo la perossidazione lipidica e danni cellulari. Un'altra conseguenza dell'ossigeno ad alta pressione è un riflesso ipoventilatorio: durante l'immersione la frequenza respiratoria può ridursi causando un accumulo di CO<sub>2</sub>. Questa abbassa il pH del sangue esposta a destra la curva di dissociazione dell'emoglobina, facilita il rilascio di ossigeno ai tessuti ma provoca vasodilatazione aumento del flusso ematico. I sintomi della tossicità da ossigeno possono includere disturbi visivi, alterazioni dell'udito, nausea, tremori facciali o delle estremità, irritabilità, vertigini e danni retinici.

- **Ipoaropatie:** quando si sale a quote elevate, la pressione atmosferica diminuisce progressivamente. A 5500 6000 M si registrano valori di pressione intorno a 350 mil. Metri di mercurio, con una conseguente pressione parziale dell'ossigeno dimezzata rispetto al livello del mare. Questa è la massima quota a cui popolazioni stabili possono vivere in modo permanente. In alcune regioni del Cile, comunità locali, riescono a svolgere attività quotidiane a queste altitudini grazie ad adattamenti genetici sviluppati nel tempo. Il limite di sopravvivenza si aggira intorno ai 6000 M, oltre a questa compaiono letargia, stanchezza estrema e intorno agli 8000 m il rischio di collasso diventa imminente. Manifestazione iniziali dell'ipossia ad alta quota: I primi sintomi includono mal di testa, insonnia, disturbi respiratori, dispnea, perdita di appetito e disturbi gastroenterici. Adattamenti a breve termine: Iperventilazione-Aumento del numero di atti respiratori per compensare la ridotta disponibilità di ossigeno. Ciò comporta una perdita eccessiva di anidride carbonica e quindi un aumento del PH sanguigno; Tachicardia, aumento della frequenza cardiaca per incrementare la gittata cardiaca e migliorare l'apporto di ossigeno ai tessuti.

A lungo termine, invece, i reni compensano l'alcalosi trattenendo ioni  $H^+$  più ed eliminando bicarbonato, questo processo richiede alcuni giorni. La frequenza cardiaca rimane moderatamente elevata per aumento della noradrenalina, mentre la gittata cardiaca tende a normalizzarsi grazie a una riorganizzazione della curva di saturazione dell'emoglobina favorita dalla produzione di 2,3 difosfoglicerato - riduce l'affinità per l'ossigeno e ne facilita il rilascio ai tessuti. Il volume plasmatico si riduce e aumenta la produzione di eritropoietina con incremento di Globuli Rossi, Emoglobina ed ematocrito. Questo migliora il trasporto di ossigeno, ma un ematocrito eccessivamente alto può aumentare la viscosità del sangue e favorire eventi trombotici.

### Patologie da alta quota

- **Mal di montagna acuto:** compare entro i primi giorni, prima che i reni abbiano tempo di compensare alcalosi. Sintomi: emicrania, nausea, stipsi, vomito, oliguria, disturbi visivi, insonnia e debolezza. È più comune oltre i 3000 metri in individui che vivono abitualmente a livello del mare.
- **Edema polmonare e cerebrale ad alta quota:** entro 12-96 ore dall'ascesa rapida. È dovuto al passaggio di liquido dal microcircolo ai tessuti interstiziali per ipossia e alterazioni della permeabilità capillare. L'edema polmonare compromette gli scambi gassosi, l'edema cerebrale può causare disturbi visivi, alterazioni della minzione ed evacuazione, perdita di coordinamento, emiparesi, perdita di riflessi fino al coma e alla morte.
- **Mal di montagna cronico:** insorge in caso di permanenza prolungata ad alta quota. È caratterizzato da respiro periodico - alternanza tra iperventilazione e pause respiratorie, policitemia, aumento dell'emoglobina e rischio trombotico. In quota elevata si osserva una minore produzione di lattato durante sforzi intensi, per ridotta sensibilità alle catecolamine dovuta alla stimolazione cronica. Il metabolismo si sposta così verso l'utilizzo di acidi grassi, motivo per cui la dieta deve essere bilanciata e ricca di lipidi.

### PATOLOGIE DA ENERGIA MECCANICA

- si verificano quando un corpo in movimento, dotato di energia cinetica, entra in collisione con una persona, oppure, quando un individuo in movimento urta contro un oggetto, fermo o anch'esso in movimento.
- Questi impatti possono provocare lesioni che interessano la cute, i tessuti molli e, nei casi più gravi, gli organi interni.
- Tra le ferite più comuni troviamo abrasioni, escoriazioni, ferite da punta o da taglio, lesioni lacere o lacero-contuse e ferite da arma da fuoco. La classificazione avviene in base a profondità, estensione, sede e cause, considerando anche la vicinanza a strutture vascolari importanti.
- Traumi articolari possono determinare lussazioni, mentre fratture ossee si verificano quando la forza dell'urto supera la resistenza dell'osso, provocandone la discontinuità. Le fratture possono essere chiuse o esposte, composte o scomposte.

### PATOLOGIE DA ACCELERAZIONI/ DECELERAZIONI

- Accelerazioni positive, come quelle sperimentate in aereo o su un razzo, spostano rapidamente il sangue verso gli arti inferiori: fino a 2,5 g l'effetto è tollerabile, ma oltre i 4-5 g per più di 15 secondi si può avere ipossia cerebrale, mentre sopra i 6 g si aggiunge la paralisi dei muscoli respiratori. Le accelerazioni negative, dirette verso il basso, concentrano invece il sangue verso la testa: sopra i 3 g per 15 secondi possono provocare ipertensione venosa cerebrale e microemorragie; valori di 4-5 g comportano eccessivo ritorno venoso al cuore,

scompenso cardiaco ed edema polmonare. Gli effetti di entrambi i tipi possono essere mitigati da accelerazioni trasversali, tollerabili anche oltre 8-9 g.

- L'assenza di gravità provoca effetti immediati come disfunzioni vestibolari, disidratazione, riduzione della gittata cardiaca e ipotrofia muscolare; a lungo termine compaiono affaticamento, stanchezza e osteoporosi per mancata stimolazione muscolare.

## PATOLOGIE AMBIENTALI PER CAUSE CHIMICHE

- Danno diffuso o selettivo
- I **danni diffusi**, legati a dose e durata dell'esposizione, sono tipici di sostanze come acidi e basi forti, solventi lipidici, soluzioni ipertoniche o ipotoniche e detergenti. Gli acidi forti provocano necrosi coagulative con escare secche, mentre le basi causano necrosi colliquative con escare molli. I solventi lipidici disorganizzano le membrane, le soluzioni ipertoniche causano plasmolisi, quelle ipotoniche lisi osmotica. Alcune sostanze, come i detergenti anfipatici, alterano direttamente le membrane cellulari; altre denaturano le proteine rendendole inattive.
- I **danni selettivi** l'agente chimico colpisce un bersaglio cellulare specifico, come una via metabolica particolare. Veleni e tossine rientrano in questa categoria: bloccano funzioni vitali, con effetti biochimici evidenti prima di alterazioni morfologiche. La tossicità dipende dalla dose, che può determinare forme **acute** (esposizione singola) o **croniche** (accumulo nel tempo)
- L'organismo contrasta le sostanze tossiche tramite: Reazioni di fase 1: modificazioni chimiche (es. idrossilazione, demetilazione) spesso operate dal sistema del citocromo P450. Reazioni di fase 2: coniugazioni con acido glucuronico, solfato, aminoacidi, gruppi metilici o acetili, rendendo il composto inattivo ed eliminabile. Questi processi agiscono su sostanze esogene (esterne) ed endogene (es. bilirubina). Talvolta, però, la biotrasformazione produce composti più tossici, come radicali liberi o intermedi elettrofili, capaci di danneggiare DNA, proteine e membrane.
- Altri meccanismi di protezione includono: vomito e diarrea per espellere rapidamente il tossico. Sequestro in tessuto adiposo (utile per sostanze liposolubili, come il DDT). Reazioni con molecole non vitali, riducendo il danno alle strutture essenziali. Sistemi tampone dei liquidi biologici. Antiossidanti endogeni. Risposte immunitarie (anticorpi neutralizzanti).
- Metalli come piombo, mercurio, arsenico, cadmio, cromo e nichel possono causare gravi patologie, soprattutto in ambito professionale.
- **Piombo (Saturnismo)**: L'esposizione può avvenire per inalazione o ingestione, soprattutto in ambito professionale o nei bambini (ad esempio con vernici smaltate al piombo). Il piombo si lega a enzimi come ferrochelatasi e  $\delta$ -aminolevulinico deidratasi, bloccando la sintesi dell'eme. Compete con calcio e ferro, interferendo con ossificazione, neurotrasmissione e metabolismo della vitamina D.  
Effetti: anemia, distrofia ossea, encefalopatia (nei bambini), acidosi tubulare renale, coliche intestinali e neuropatie periferiche (più frequenti negli adulti).
- **Mercurio** Può essere inalato o ingerito. I sali inorganici danneggiano fegato e reni, mentre il metilmercurio attraversa barriera ematoencefalica e placenta, causando grave neurotossicità. La malattia di Minamata è un classico esempio di intossicazione da metilmercurio attraverso la catena alimentare marina.  
Effetti: disturbi motori, uditivi, visivi e del linguaggio, alterazioni renali e gastrointestinali.
- **Altri metalli**: **Arsenico**: presente anche in alcune falde acquifere, tossico per numerosi organi. **Cadmio**: tossicità renale, storicamente diffusa tra i lavoratori dell'acciaio. **Cromo e nichel**:

associati a tumori del polmone e delle cavità nasali, soprattutto in ambienti industriali.  
Berillio, cobalto, tungsteno: patologie legate a esposizioni professionali specifiche.

---

## FARMACI

- qualsiasi farmaco è una sostanza potenzialmente tossica per l'organismo. Infatti, ogni composto con cui entriamo in contatto, incluso ciò che viene prodotto dal nostro stesso corpo, può essere pericoloso se presente in determinate condizioni o quantità.
  - La prescrizione di un farmaco si basa su una valutazione rischio-beneficio: il medico lo indica quando l'effetto terapeutico atteso supera nettamente il possibile danno per il paziente.
  - Un individuo in perfetta salute non dovrebbe assumere farmaci (integratori compresi) senza una reale indicazione medica, poiché anche sostanze prodotte a livello industriale e considerate "comuni" possono causare effetti avversi.
  - Tra le possibili reazioni indesiderate si annoverano insufficienza midollare, lupus, sanguinamenti, aplasia midollare, necrosi e insufficienza epatica (quest'ultima possibile, ad esempio, con uso prolungato di paracetamolo).
  - Contraccettivi orali: combinazioni estroprogestiniche. Questi ormoni inibiscono l'ovulazione, ma possono comportare rischi significativi, soprattutto nelle donne sopra i 55 anni che li utilizzano per controllare dolori e disturbi legati alla menopausa. Il rischio principale è la formazione di trombi in vari distretti: vene profonde (con possibile embolia polmonare), vena mesenterica, vena epatica (sindrome di Budd-Chiari), coronarie (infarto), arterie cerebrali (ictus), arteria retinica. Si possono inoltre osservare alterazioni epatiche, come ittero, tumori benigni e formazione di calcoli biliari. In questi casi, la sospensione del contraccettivo è la misura primaria; in alternativa, è necessario un monitoraggio vascolare regolare e controlli ecografici delle vene epatiche.
  - Tossicità del paracetamolo: Il paracetamolo viene metabolizzato principalmente (circa il 95%) attraverso reazioni di fase 2, coniugandosi con acido glucuronico o solfato, generando composti non tossici che vengono eliminati con le urine. Tuttavia, una piccola quota (circa il 5%) subisce una reazione di fase 1 tramite il citocromo P450, producendo NAPQI (N-acetil-p-benzochinone imina), un metabolita altamente reattivo. In condizioni normali, il NAPQI viene neutralizzato dal glutatone, ma un eccesso di paracetamolo può saturare i meccanismi di detossificazione, permettendo al NAPQI di legarsi a proteine e lipidi di membrana. Questo innesca processi di perossidazione lipidica, con necrosi cellulare e danno epatico acuto. Negli Stati Uniti, dove l'uso di paracetamolo è spesso eccessivo anche in assenza di reale necessità, l'epatotossicità da sovradosaggio rappresenta una causa comune di insufficienza epatica acuta.
- 

## DEGENERAZIONI CELLULARI

- alterazioni metaboliche e strutturali delle cellule che portano ad accumulo di sostanze anomale al loro interno
- si distinguono in: degenerazioni cellulari epiteliali, degenerazioni connettivali. Molte sono reversibili, cioè la cellula può tornare alla normalità se si rimuove il patogeno. Altre sono irreversibili con danno tale da condurre inevitabilmente ad apoptosi o necrosi.
- Il termine "degenerazione" indica uno stato degenerativo cellulare: un danno biochimico provocato da un agente patogeno che altera il metabolismo cellulare. Agenti patogenetici diversi possono dare alterazioni morfologiche simili.

- La cellula può reagire: Recuperando la funzione fisiologica (reversibile), aumentando la propria attività, riducendo la propria attività in modo permanente, attivando il programma di morte cellulare (apoptosi)
- Gli agenti patogeni che inducono degenerazioni possono essere:
  - Fisici: traumi, temperature estreme, radiazioni
  - Chimici: tossine, farmaci
  - Infettivi: virus, batteri, parassiti
  - Ipossia: carenza di ossigeno
  - Immunologici: ipersensibilità, autoimmunità
  - Genetici: mutazioni congenite
  - Nutrizionali: carenze o eccessi (es. obesità, deficit vitaminici)
- **Reversibile** (se l'agente viene rimosso): Rigonfiamento cellulare, vacuolizzazione del citoplasma, autofagia con eliminazione degli organelli danneggiati, alterazioni della membrana con perdita di microvilli e formazione di blebs
- **Irreversibile**: Perdita di nucleoli, disaggregazione dei ribosomi (blocco sintesi proteica), rigonfiamento diffuso e danni irreparabili ai mitocondri, condensazione e frammentazione del nucleo, formazione di pori e rottura della membrana cellulare, rottura della membrana lisosomiale con liberazione di enzimi digestivi.
- Il danno è sempre legato a lesioni biochimiche, spesso dovute a: Blocco dell'attività enzimatica, difetti genetici congeniti e alterazioni della permeabilità selettiva delle membrane  
Eventi chiave:
  1. **Perdita di ATP**
    - Inattivazione delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-dipendenti → accumulo di  $\text{Na}^+$  e acqua intracellulare, perdita di  $\text{K}^+$
    - Aumento del fabbisogno di ossigeno e glucosio
    - Attivazione della glicolisi anaerobica → ↓ pH intracellulare, ↑ lattato e piruvato
    - Riduzione della sintesi di macromolecole
  2. **Danno mitocondriale**
    - Ingresso e rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  → aumento permeabilità mitocondriale
    - Alterazione del gradiente protonico → riduzione produzione di energia
    - Formazione di pori → fuoriuscita di proteine pro-apoptotiche (es. citocromo C)
  3. **Aumento calcio intracellulare**
    - Attivazione di proteasi, fosfolipasi e endonucleasi → degradazione strutture cellulari
  4. **Danno di membrana**
    - Radicali liberi e lipoperossidazione
    - Perdita di componenti citoplasmatici
    - Rilascio di enzimi lisosomiali → digestione cellulare
  5. **Ripiegamento difettoso delle proteine**
    - Accumulo di proteine mal ripiegate → risposta da stress (ubiquitina) → se il danno persiste, morte cellulare

## DANNO CELLULARE REVERSIBILE

- Quando una cellula è esposta a uno stimolo lesivo, ma riesce ancora a recuperare se l'agente dannoso cessa o viene rimosso in tempo.
- La risposta della cellula dipende da diversi fattori, come la natura dello stimolo, la sua intensità, la durata dell'esposizione e il tipo di cellula coinvolta. Alcuni sistemi cellulari sono particolarmente vulnerabili, in particolare la membrana cellulare, la respirazione aerobica (ossia la produzione di energia tramite ossigeno), la sintesi delle proteine e la

conservazione del materiale genetico. Quando uno di questi sistemi viene danneggiato, la cellula inizia a mostrare alterazioni morfologiche visibili.

- Uno dei primi segni di danno reversibile è l'accumulo di acqua all'interno della cellula, che provoca il cosiddetto **rigonfiamento torbido**. Questo nome deriva dal fatto che, osservando al microscopio ottico, la cellula appare "torbida" per via della granulosità dovuta ai mitocondri gonfi e all'ingresso di acqua. Tale rigonfiamento porta ad un aumento del volume cellulare e, di conseguenza, anche degli organi interessati come fegato e rene, che appaiono più grandi e pallidi. Nei tessuti muscolari, come il miocardio, i mitocondri gonfi possono addirittura causare la separazione delle fibrille muscolari, danneggiando ulteriormente la cellula. Le cause di questo rigonfiamento sono varie: tossine chimiche, tossine batteriche, oppure condizioni in cui la cellula è chiamata a un maggior lavoro, come nel caso di un fegato o di un rene che devono compensare una perdita parziale del tessuto (per esempio dopo un intervento chirurgico). In tutti questi casi, la produzione di ATP (energia) diminuisce perché i mitocondri sono compromessi, e questo porta all'alterazione del bilancio idrico della cellula. Gli organi appaiono pallidi, grigiastri e aumentati di volume. I limiti cellulari risultano indistinti per sovrapposizione delle cellule, il nucleo tende ad aumentare di volume. Nel miocardio, i mitocondri tendono a far dissociare le fibre tra di loro. nel fegato l'aumento volumetrico cellulare comprime spazi di disse e i sinusoidi, alterando la perfusione sanguigna.
- Un altro tipo importante di degenerazione è la **degenerazione vacuolare**, spesso associata a situazioni di ipossia, cioè ridotto apporto di ossigeno. Qui si formano all'interno della cellula numerosi vacuoli (piccole cavità delimitate da membrana) che contengono acqua e proteine plasmatiche, facendo aumentare il volume cellulare. Anche in questo caso, fegato, rene e cuore sono gli organi più colpiti. Le cause possono essere molteplici, da infezioni a intossicazioni, fino a danni da funghi velenosi come l'amanita phalloides. Quando l'ipossia è molto severa o si trasforma in ischemia (assenza totale di flusso sanguigno), il danno diventa più rapido e grave.
- Vi sono poi altre forme di degenerazione con accumulo di materiali diversi. Ad esempio, nella **degenerazione ialina-epiteliale** si accumulano proteine alterate che si aggregano all'interno della cellula, dando origine a strutture caratteristiche come i corpi di Mallory nel fegato alcolico o i corpi di Russell nelle plasmacellule. Nel rene, l'accumulo di proteine può ostruire i tubuli, e la presenza di questi aggregati può essere anche rilevata nelle urine.
- Un'altra forma di degenerazione molto comune è la **steatosi**, o degenerazione grassa, in cui le cellule accumulano grandi quantità di lipidi, specialmente trigliceridi. Questo accade soprattutto nel fegato, organo centrale nel metabolismo dei grassi. La steatosi può derivare da cause esterne come l'alcol o da fattori genetici che alterano il metabolismo lipidico. Questi accumuli di grassi possono essere dannosi perché interferiscono con il normale funzionamento cellulare e possono portare a malattie più gravi.
- Infine, la cellula può andare incontro ad altre degenerazioni particolari, come la **degenerazione palloniforme**, tipica delle cellule epidermiche che si gonfiano di liquido fino a rompersi, evento che si osserva in alcune infezioni virali come herpes o vaiolo.

### STEATOSI EPATICA

- Accumulo eccessivo di grassi, principalmente trigliceridi, all'interno degli epatociti.
- Si parla di steatosi quando più del 5% degli epatociti contiene questi depositi lipidici

- È importante distinguere la steatosi dalla **steatoepatite**: quest'ultima è una condizione più grave, in cui i grassi si accumulano ma in più le cellule epatiche vanno incontro a necrosi (cioè muoiono) e si attivano processi infiammatori.
- Nel caso della steatosi, i grassi possono accumularsi in due modi principali: **Macrovescicolare**: grandi gocce di grasso che spingono il nucleo verso il bordo della cellula, creando l'effetto "castone"; **Microvescicolare**: molte piccole goccioline intorno al nucleo, che spesso indicano un danno più serio.
- Le cause principali della steatosi epatica possono essere raggruppate in tre categorie:
  1. Aumento dell'apporto di lipidi al fegato: può succedere se si mangiano molti grassi o se il tessuto adiposo rilascia troppi acidi grassi liberi nel sangue, che poi il fegato assorbe. Ad esempio, situazioni di stress, consumo di caffeina o condizioni come il diabete di tipo 2 possono far aumentare questo rilascio.
  2. Aumento della sintesi endogena di trigliceridi: il fegato stesso produce troppi grassi, spesso a causa di un eccesso di zuccheri nella dieta o di alterazioni metaboliche.
  3. Ridotta capacità di esportare i grassi: il fegato usa le lipoproteine per trasportare i grassi nel sangue; se non riesce a produrre abbastanza lipoproteine o se queste non funzionano bene, i grassi restano accumulati dentro le cellule.
- Un discorso a parte riguarda il diabete di tipo 2 e l'obesità, che sono spesso associati alla steatosi epatica. Nel diabete di tipo 2, c'è una resistenza all'insulina: il corpo produce insulina, ma i tessuti non rispondono bene. Questa condizione porta a un eccesso di insulina nel sangue che stimola il fegato a produrre più grassi e blocca la capacità dei mitocondri epatici di smaltire gli acidi grassi, causando accumulo. L'obesità invece contribuisce aumentando la quantità di acidi grassi liberi rilasciati dal tessuto adiposo.
- Un fenomeno molto importante che si osserva nella steatosi epatica è il cosiddetto "doppio colpo" della NASH (steatoepatite non alcolica). Il primo colpo è proprio l'accumulo di grassi nel fegato. Il secondo è lo stress ossidativo: l'eccesso di acidi grassi porta alla produzione di radicali liberi, che danneggiano le cellule epatiche causando infiammazione e morte cellulare. Questo processo può portare nel tempo a una fibrosi e infine alla cirrosi, con la sostituzione del tessuto epatico sano con tessuto cicatriziale.
- Altre cause di steatosi possono essere legate a una dieta povera di acidi grassi polinsaturi, che sono importanti perché regolano la sintesi di grassi saturi e mantengono la membrana cellulare integra. Se mancano, il fegato produce più grassi saturi, la membrana si danneggia e il fegato non riesce a espellere i grassi accumulati. Anche una carenza di proteine può causare steatosi, perché servono per produrre le lipoproteine che trasportano i grassi.

### STEATOSI ALCOLICA

- è un accumulo di grassi nel fegato causato dall'assunzione eccessiva di alcol.
- Può manifestarsi in due forme principali: **acuta**, quando si beve una grande quantità di alcol in poco tempo, **cronica**, quando l'abuso è prolungato nel tempo.
- Quando il fegato metabolizza l'alcol, una parte viene processata dall'enzima alcol deidrogenasi. Questo enzima trasforma l'alcol in una sostanza chiamata acetaldeide, che è tossica. Durante questa reazione, avviene anche un aumento di alcune molecole chiamate NADH (forma ridotta di NAD), che modifica il normale equilibrio chimico della cellula. L'aumento di NADH rallenta la fosforilazione ossidativa, cioè la produzione di energia nella cellula, e soprattutto blocca la beta-ossidazione, che è il processo con cui i

grassi vengono “bruciati” per produrre energia. Di conseguenza, i grassi invece di essere smaltiti si accumulano nel fegato.

- Si aggiunge un altro problema: l'acetaldeide è molto reattiva e si lega alle proteine cellulari, modificandole e danneggiandole. In particolare, colpisce le proteine del citoscheletro, che serve a mantenere la struttura della cellula. Questi aggregati di proteine alterate formano i cosiddetti corpi di Mallory, che sono un segno caratteristico del danno epatico da alcol. L'acetaldeide inoltre danneggia il reticolo endoplasmatico ruvido (RER), riducendo la sintesi di nuove proteine, e danneggia anche altre parti della cellula. Questo porta a un circolo vizioso, perché: La sintesi di lipoproteine, che normalmente servono a trasportare i grassi fuori dalla cellula, diminuisce. Senza queste lipoproteine, i trigliceridi restano intrappolati negli epatociti e si accumulano ancora di più.
- l'alta concentrazione di NADH favorisce la produzione di glicerolo-3-fosfato, una molecola che serve per creare trigliceridi; quindi, si stimola ancora di più la formazione di grassi.
- L'alcol è molto calorico (1 grammo fornisce circa 7 calorie), e chi beve molto tende a mangiare meno cibo. Questo porta a carenze di nutrienti fondamentali, come proteine, vitamine, acidi grassi polinsaturi e colina (che è importante per produrre metionina e fosfatidilcolina). Queste carenze peggiorano ulteriormente la steatosi e il danno epatico.
- La necrosi degli epatociti si associa al rilascio di enzimi nel plasma, tra cui le transaminasi (GOT e GPT), la glutammicosalicylica, la lattato deidrogenasi e la  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasi. Quest'ultima è particolarmente elevata nei danni epatici da alcol. La necrosi cellulare induce una risposta infiammatoria chiamata epatite alcolica.
- Inizialmente, l'esposizione all'alcol porta a una steatosi reversibile, ma se il danno persiste e diventa cronico si sviluppa l'epatite alcolica, caratterizzata da necrosi degli epatociti, infiammazione, formazione di corpi di Mallory e ulteriore accumulo di grasso nel fegato. Questo ciclo di morte e rigenerazione cellulare è limitato biologicamente; quando la capacità rigenerativa delle cellule epatiche si esaurisce, il tessuto epatico viene sostituito da tessuto fibroso
- La fibrosi epatica, distinta da quella di altri tessuti, porta alla formazione di noduli iperplastici che bloccano la proliferazione cellulare: questa condizione è nota come cirrosi epatica. La cirrosi è un processo cronico di infiammazione e rigenerazione che può evolvere verso il carcinoma epatocellulare.
- Un altro aspetto importante della steatosi è la compromissione della sintesi e del trasporto delle lipoproteine, fondamentali per il trasporto degli acidi grassi e dei trigliceridi fuori dalla cellula. In condizioni di carenza proteica (come nella dieta carente di aminoacidi o nelle carenze di colina e metionina) o per blocchi nella sintesi proteica (ad esempio da tossine come l'amanitina dei funghi *Amanita phalloides* o l'aflatossina prodotta da funghi *Aspergillus*), la produzione di apolipoproteine è compromessa. Ciò impedisce la formazione e il rilascio delle lipoproteine, causando l'accumulo di grassi all'interno degli epatociti.
- Un altro agente tossico importante è il tetracloruro di carbonio ( $\text{CCl}_4$ ), usato come solvente industriale e che può essere assorbito per via inalatoria o transcutanea. Il  $\text{CCl}_4$  danneggia soprattutto le cellule epatiche pericentrali (centrolobulari), dove induce necrosi e cirrosi. Nel reticolo endoplasmatico liscio il  $\text{CCl}_4$  viene metabolizzato in radicali liberi altamente reattivi, come il clorometile, che danneggiano le proteine del citoscheletro (in particolare la tubulina) e le membrane cellulari tramite lipoperossidazione. Il danno al citoscheletro compromette il trasporto e la secrezione

delle lipoproteine, favorendo l'accumulo lipidico intracellulare. Inoltre, si osserva l'accumulo di pigmenti come lipofuscina e ceroli, segno di danno ossidativo e degenerazione cellulare.

- Alcuni farmaci, come la colchicina e la vinblastina, possono provocare effetti simili interferendo con la polimerizzazione della tubulina e la formazione dei microtubuli, essenziali per il trasporto intracellulare delle lipoproteine.
- Dal punto di vista macroscopico, un fegato sano ha un colore uniforme e una struttura compatta. Con la steatosi si osserva un aumento del volume epatico, cambiamenti nella colorazione e la presenza di cellule con accumuli lipidici che formano strutture macrovescicolari, spesso chiamate "cellule a castone". Questi accumuli possono iniziare come microvescicole per poi fondersi in grandi gocce lipidiche visibili al microscopio.

## DEGENERAZIONI CONNETTIVALI

- Le degenerazioni connettivali interessano il tessuto connettivo, quindi non sono processi intracellulari ma si manifestano nello spazio extracellulare. Questi fenomeni sono comunque patologici perché alterano l'ambiente in cui vivono le cellule, causando danni e portando, alla fine, anche alla morte cellulare.
- Le principali forme di degenerazione connettivale si dividono in quattro classi fondamentali: Degenerazione amiloide, Degenerazione ialina connettivale, Degenerazione fibrinoide, Degenerazione mucosa connettivale
- **Amiloidosi:** caratterizzata dall'accumulo extracellulare di una sostanza chiamata amiloide, che si deposita nel tessuto connettivo di vari organi. L'amiloide non è una singola proteina, ma un aggregato di proteine alterate che si formano a seguito di un'alterazione nella loro maturazione o digestione. Questi aggregati si raccolgono in placche amiloidiche, che aumentano progressivamente di volume per infiltrazione. Dal punto di vista clinico, l'amiloidosi si riconosce perché questi depositi comprimono tessuti, vasi sanguigni e nervi, ostacolando la normale circolazione di materiali e sostanze e causando danni funzionali importanti, fino alla distruzione del parenchima degli organi coinvolti. A livello molecolare, le proteine hanno una struttura tridimensionale dinamica che può aprirsi, chiudersi e riorganizzarsi. Normalmente, le proteine neoformate assumono una conformazione funzionale, ad esempio a  $\alpha$ -eliche, che le rende solubili e attive. Tuttavia, in alcune condizioni si possono formare stati intermedi e aggregati proteici disordinati che possono evolvere in fibrille amiloidiche insolubili. Questi aggregati intermedi sono reversibili: possono dissolversi e ritornare a forme funzionali o aggregarsi ulteriormente. Ma una volta che si formano le fibrille amiloidiche, la situazione diventa irreversibile perché queste fibrille sono resistenti alla degradazione da parte delle proteasi e si accumulano in modo permanente nei tessuti. Le fibrille amiloidiche sono caratterizzate da una struttura a foglietto  $\beta$  (beta), ripiegato in modo antiparallelo, che le rende insolubili e proteasi-resistenti. Questa conformazione è diversa dalle  $\alpha$ -eliche, che sono più solubili. L'accumulo di queste fibrille si osserva anche in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, dove si formano grandi depositi amiloidi nel tessuto cerebrale.

### Patologie associate ad amiloidosi

- Portano ad accumulo di questi materiali. E sono ad esempio: patologie degenerative come Alzheimer, malattie ereditarie del metabolismo proteico, patologie legate alla produzione eccessiva di proteine- mutate prodotte da cellule tumorali come il mieloma multiplo, gammopatie monoclonali, tumori solidi e malattie infiammatorie croniche.

- L'amiloidosi è una patologia progressiva che può portare a morte e per accumulo generalmente a livello renale, determina insufficienza renale.
- Caratteristiche tintoriali: per la diagnosi istologica si sfrutta una caratteristica fondamentale: la colorazione con rosso Congo, che in luce polarizzata mostra una tipica birifrangenza verde. Questo fenomeno è dovuto al legame del colorante con le fibrille proteiche a foglietto  $\beta$  ripiegato. Il materiale amiloide è fibrillare, rigido, non ramificato, con lunghezza variabile, e presenta un'organizzazione in foglietti  $\beta$  paralleli o antiparalleli. Questa conformazione lo rende resistente alla degradazione enzimatica, indipendentemente dal tipo di proteina che lo costituisce.
- Classificazione: Per maggiore precisione si preferisce parlare di "β-fibrillosi" anziché di "amiloidosi". Si suddivide in forme sistemiche e localizzate. Le forme sistemiche possono essere primarie: di origine genetica con trasmissione familiare oppure secondarie- comprendono le beta-fibrillosi reattive, legate a processi infiammatori cronici, e immunocitiche, correlate a patologie neoplastiche delle plasmacellule. Le forme localizzate interessano gli organi specifici e sono: β-fibrillosi da invecchiamento, come Alzheimer, encefalopatie prioniche e cardiopatia senile da transtiretina non mutata; abbiamo forme secondarie a tumori endocrini come accumuli di precalcitonina o amilina pancreatici e amiloidosi da emodialisi dovuta all'accumulo di beta2 microglobulina a livello perivascolare.
- Gli organi maggiormente colpiti sono: milza- zone biancastre rotondeggianti immerse nella polpa rossa, rene. A livello glomerulare abbiamo la zona corticale con macchie biancastre. Il fegato in cui il materiale si deposita negli spazi di Disse, nel cuore si deposita intorno alle arteriole del parenchima e nel cervello si trovano delle placche senili o nelle placche amiloidi nei malati di Alzheimer. È una indicazione patognomica specifica di questa malattia insieme a grovigli neurofibrillari.
- La classificazione può avvenire anche in base al tipo di amiloide che partecipa alla formazione delle placche. AA: deriva dalla proteina della fase acuta SAA, prodotta dal fegato in risposta ad infiammazione cronica. Queste proteine vengono prodotte in base a stimolo citochinico ed hanno la funzione di potenziare la risposta infiammatoria però in grande quantità nel sangue danno origine all'amiloide. AL: da catene leggere dell'immunoglobulina, tipica del mieloma multiplo e gammopatie monoclonali, AH: da catene pesanti, associata a macroglobulinemia di Waldenström (ottenuta da emodialisi, in cui si osserva un'alterazione della membrana di filtrazione del sangue, e questa tenderà a far accumulare nel plasma proteina β 2 microglobulina) che andrà ad accumularsi in corrispondenza del tunnel carpale e determina cisti ossee dopo 7-10 anni, ATTR: da transtiretina mutata o normale.
- Beta fibrillosi localizzate: Nella malattia di Alzheimer, la proteina precursore APP è normalmente clivata dall'α-secretasi, generando una proteina matura non patologica. Se invece prevale il taglio da parte di β e γ-secretasi, si libera un frammento β intatto che si accumula nello spazio extracellulare formando placche amiloidi. Parallelamente, la proteina TAU, iperfosforilata, forma grovigli neurofibrillari intracellulari, destabilizza i microtubuli e sembra aumentare l'attività delle β e γ-secretasi, amplificando la produzione di frammenti β. L'associazione di stress ossidativo, degenerazione citoscheletrica e placche amiloidi porta alla morte neuronale. Problematiche negli anziani: cardiache, depositi di amiloidi nel cuore che si presentano come cardiomiopatia restrittiva con insufficienza ventricolare destra, in questo caso c'è edema, perché c'è stasi sanguigna, le giugulari risulteranno gonfie per accumulo di sangue a livello della vena cava ed epatomegalia. I reni sono più coinvolti nella Beta amiloidosi di tipo AL e AA, ciò porta

sindrome nefrosica con perdita di proteine nelle urine a causa del danno indotto dalla Amiloide. Le caratteristiche cliniche che ci fanno sospettare l'amiloidosi sono la porpora periorbitale, macroglossia, distrofia ungueale, proteine monoclonali oppure problematiche cardiache. Si va a osservare poi la funzionalità renale, epatica, cardiaca e bisogna successivamente confermare la diagnosi con la colorazione rosso Congo con beta rifrangenza. È possibile anche fare un immunostochimica con gli anticorpi contro la proteina prodotta dal fegato. Il trattamento è chemioterapico poiché facilita la distruzione delle cellule che producono materiale amiloidico.

- Malattie prioniche: I prioni sono proteine infettive (PrPsc) resistenti alle proteasi, prive di acidi nucleici, capaci di trasmettere la propria conformazione patologica a una proteina prionica normale (PrPc) trasformandola a sua volta in forma a foglietto  $\beta$ . Questo processo innesca un'aggregazione progressiva con formazione di placche amiloidi a livello cerebrale, causando atrofia neuronale, vacuolizzazione e degenerazione spongiforme. Le principali malattie prioniche umane sono la malattia di Creutzfeldt-Jakob, l'insonnia familiare fatale, la malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker e il Kuru. Negli animali si osservano lo scrapie ovino e l'encefalopatia spongiforme bovina ("mucca pazza"), quest'ultima trasmessa anche all'uomo attraverso il consumo di carne contaminata.

### **Degenerazione ialina connettivale**

- È un accumulo nel tessuto connettivo di materiale di varia natura. Principalmente sono proteine con aspetto traslucido, vitreo e omogeneo. I connettivi colpiti da questa degenerazione non hanno struttura fibrillare ma granulare. La ialinosi può quindi trovarsi in qualsiasi tessuto non necessariamente vicino ai vasi, cosa che invece succede per la amiloidosi.
- La natura della ialina è principalmente eterogenea, formata da proteine, proteine plasmatiche, fibrina, albumina, frammenti di cellule. Le caratteristiche tintoriali non sono comuni alla amiloidosi, qui si utilizza eusina, fucsina.
- In ambito patologico è molto frequente perché si può osservare in processi cicatriziali, infiammatori cronici, ma anche in artriti reumatoidi, tumori benigni, processi aterosclerotici, nelle glomerulonefriti ma anche in situazioni fisiologiche. Infatti, l'accumulo di queste sostanze può rimanere presente per un periodo per poi scomparire, è quello che si osserva nelle situazioni fisiologiche, ad esempio nei processi regressivi della parete dei vasi e l'utero dopo la gravidanza, nel connettivo che sostituisce corpi lutei.
- La sostanza ialina è una glicoproteina con 70% di sostanza simile al Collagene e 30% sono proteine plasmatiche. La massa principale delle proteine è costituita da materiale affine al collagene. La patogenesi non è chiara. Sembra che la sostanza ialina derivi dalla precipitazione in un connettivo alterato di proteine del sangue filtrato attraverso dei vasi danneggiati. Un'altra ipotesi è data dalla produzione a livello locale. Un'altra ancora è una reazione immunologica, in particolare il fattore C3B, del complemento che si lega all'acido ialuronico, che in seguito può dare origine ad anticorpi che favoriscono la formazione di grovigli ialini.
- Gli organi colpiti sono milza, reni e cervello. La sua deposizione può essere la causa iniziale dell'arteriosclerosi, ovvero indurimento delle arterie, che perdono elasticità. L'arteriosclerosi associata a calcificazione ectopica può indurre le arterie di medio e grosso calibro a perdere la loro elasticità portando ad alterazioni del sistema pressorio, alterazioni a livello cardiocircolatorio generale. Nei glomeruli renali si osserva l'accumulo di materiale ialino. Inizialmente a livello delle membrane basali, poi a livello dei vasi

capillari e si estende poi alla parete dei piccoli vasi e spazi connettivali, tendendo ad unire i due foglietti della capsula di Bowman, portando alla chiusura dello spazio capsulare. La cellula inizia ad andare in atrofia, poi il tessuto perdendo cellule va incontro a fibrosi. La fibrosi è una via irreversibile di deposizione di materiale, perde la funzione di filtrazione e quindi va incontro a perdita di funzionalità. Il rene è quello che subisce molto di più di tutti gli altri organi la degenerazione ialina connettivale.

### Degenerazione- necrosi- fibrinoide

- In questa degenerazione la situazione è irreversibile. È dato dalla comparsa di materiale omogeneo, rifrangente, eosinofila, che inizia a depositarsi a livello del tessuto connettivo. Le caratteristiche tintoriali sono eosinofilia, pass positività, colorazione rosso brillante con il metodo Mallory e sono diverse rispetto a quelle della ialinosi, ma soprattutto da quelle della amiloidosi.
- Quando si osserva una necrosi Fibrinoide si osservano i processi infiammatori cronici nel Granuloma reumatico, nelle lesioni tissutali di varie malattie autoimmuni, nello stroma di tessuti neoplastici, nelle ulcere peptiche e nelle lesioni differiche.
- È dato dalla deposizione di proteine basiche, cioè istoni. Ovvero le proteine che avvolgono il DNA carico negativamente. Dagli istoni derivano dalle cellule necrotiche, oppure derivano da granuli dei neutrofili nei processi di infiammazione. Derivano anche dalla degradazione della fibrina che si trova in circolo come fibrinogeno e matura in fibrina per un clivaggio fatto dalla trombina coinvolta nella coagulazione.

### Degenerazione mucosa

- È data dall'accumulo di mucopolisaccaridi a livello del tessuto connettivo e si osservano in molti processi patologici, come nella atrofia gelatinosa del tessuto adiposo, in molte neoplasie, in alcune forme di tumori, nelle cisti mucose tendinee e sinoviali, nell'ipertiroidismo, nei muscoli e nel miocardio.

## IMMUNOPATOLOGIA

- **Immunità innata:** rapidamente in risposta a vari tipi di insulto, che possono essere di natura infettiva o un danno tissutale di altra origine e che ha come componente principale di molte cellule dell'organismo. Ne fanno parte le barriere fisiche, molecole solubili del complemento, molecole prodotte a livello locale e le cellule dell'immunità innata, fondamentalmente fagociti, macrofagi e neutrofili. La specificità è limitata perché il riconoscimento spetta ad una serie di strutture recettoriali. PRR e avviene a livello di componenti comuni a più microbi- generalmente strutturali, chiamati profili molecolari associati al patogeno PAMP o profili molecolari associati al danno DAMP, che si generano in seguito danno tissutale.
- **Immunità specifica:** si sviluppa in seguito all'attivazione dell'immunità innata e dipende dall'attività linfocitaria. Si producono ricettori o molecole solubili ad alta specificità per l'antigene e capaci di mantenere memoria. In questo caso i sistemi di riconoscimento sono i recettori TCR o BCR e proteine solubili che hanno un'elevata specificità, in quanto riconoscono strutture molecolari, chiamati antigeni, molto specifiche per un determinato microrganismo. Consiste in un'immunità umorale e una cellulo-mediata, e l'attivazione dell'una o dell'altra dipende dal microrganismo che la induce, rispettivamente: patogeni extracellulari e patogeni intracellulari. Le cellule centrali dell'immunità acquisita sono i linfociti, cellule circolanti sia nel tessuto ematico che linfatico, che migrano dagli organi linfoidei in periferia in maniera dipendente dallo stimolo. I linfociti B hanno un'origine midollare, i linfociti T si sviluppano nel timo e poi entrambi nei tessuti linfoidei periferici incontrano l'antigene. L'incontro tra antigene e linfocita permette l'attivazione e

l'espansione clonale dei linfociti in modo che ciascun linfocita che riconosce un determinato antigene produrrà un clone di cellule con la stessa specificità. Di questi cloni, una parte saranno cellule effettrici, un'altra parte cellule della memoria.

- I **linfociti T** rappresentano la maggioranza di linfociti circolanti e presentano il recettore TCR formato da una catena alpha e una catena beta, e costituisce una struttura che fa parte delle immunoglobuline. Le due catene generano insieme una regione costante, una regione variabile sporgente all'esterno. All'interno della regione variabile, poi, ci sono regioni iper-variabili che sono quelle che determinano l'elevato grado di specificità. Oltre a questi due catene, che in alcuni linfociti sono sostituite da catene gamma e Delta, si associano altre strutture che creano una porzione intracellulare dotata di sequenze ITAM. Queste sequenze traducono il segnale e sono formate da un omodimero di catene Zeta e un eterodimero CD3. A completare il TCR abbiamo i recettori CD4 e CD8 che indirizzano linfocita verso il tipo di antigene da riconoscere. In questo caso l'antigene non viene riconosciuto in forma solubile, ma è associato alle molecole di membrana MHC espresse sulle cellule presentanti dell'antigene e possono essere MHC I e MHC II.
- MHC I: derivano dalla trascrizione e traduzione di tre geni distinti localizzati sul locus specifico e insieme a quelli delle MHC di classe II, costituiscono il complesso HLA ovvero complesso degli antigeni leucocitari umani. Sono costituiti da due catene, una Alfa e una beta, e si localizzano sulla membrana di tutti i tipi cellulari. La catena Alfa è formata da vari domini che creano una tasca di legame per gli antigeni, che in questo caso sono peptidi intracellulari, ovvero derivano ad esempio da cellule infettate da virus o cellule tumorali, che vengono processati all'interno della cellula al livello del proteasoma.
- MHC II: derivano da tre distinti geni nel locus HLA. Sono formati da alcune catene che formano una tasca di legame per antigeni esclusivamente extracellulari. Verranno quindi endocitati dalla cellula, degradati dal sistema endosomiale e lisosomiale ed espressi in associazioni a MHCII esclusivamente sulla membrana di alcuni tipi cellulari: le cellule dendritiche, macrofagi e linfociti; ovvero cellule presentanti l'antigene.
- I linfociti, quindi, potranno riconoscere antigeni intracellulari associati agli MHC di classe I oppure antigeni extracellulari associati MHC di classe II. A favorire l'incontro con gli uni o con gli altri sono i corecettori. I linfociti TCD4+ riconoscono esclusivamente le molecole MHC di classe II, mentre corecettori CD8+ riconosceranno esclusivamente le molecole MHC di classe I. Questo permette che vengano attivati i linfociti differenti a seconda del tipo di antigene presente, in modo da esplicitare il miglior meccanismo di difesa. I linfociti CD8 hanno funzione di citotossicità diretta e quindi riconosceranno antigeni intracellulari, mentre CD4 hanno funzione di produrre citochine proinfiammatorie e riconosceranno antigeni extracellulari.
- I corecettori legano il complesso peptide-MHC ma il TCR riconosce la porzione specifica dell'antigene con le sue porzioni iper-variabili mentre il CD4 e CD8 riconoscono una porzione laterale dell'MHC.
- All'attivazione delle linfocita cooperano ulteriori segnali, ad esempio, recettori costimolatori, come il CD 28, che legano strutture sempre presenti sulla APC e le integrine che favoriscono l'avvicinamento delle due cellule. Ad esempio il CD28 lega molecole corecettoriali B7.
- I linfociti B hanno un'altra struttura recettoriale, il BCR. È un'immunoglobulina di membrana formata da due catene pesanti e due catene leggere, caratterizzata da una regione extracellulare deputata al riconoscimento dell'antigene e da una regione intracellulare poco sviluppata. Usa catene accessorie per trasdurre il segnale. Queste catene sono IG-Alfa, Ig-Beta che posseggono domini itam intracellulari e attivano linfocita

in seguito al riconoscimento dell'antigene. Abbiamo altre molecole di membrana che partecipano alla trasduzione del segnale. Il recettore CR2 riconosce una versione del complemento e coopera con il BCR nel riconoscere l'antigene. La funzione principale dei linfociti è l'evoluzione in plasmacellula, la produzione di anticorpi.

- Altri tipi cellulari sono le **cellule NK**, di origine linfocitaria, ma che fanno parte dell'immunità innata perché non hanno TCR o BCR, operano meccanismi di riconoscimento tipici dell'immunità innata. Non necessita di una prima fase di riconoscimento e di una successiva attivazione, ma agiscono direttamente con un meccanismo di lisi rivolto verso le cellule infettate da virus e cellule tumorali. Il loro funzionamento si basa su un bilanciamento tra recettori attivatori e inibitori. I recettori inibitori riconoscono le molecole MHC-I, normalmente espresse da tutte le cellule nucleate sane. Questo segnale inibitorio protegge la cellula dall'attacco delle Natural killer. Se una cellula perde o riduce l'espressione di MHC-I, il segnale inibitorio viene a mancare e prevale l'attivazione, quindi la cellula Natural killer eliminerà la cellula infettata tramite citotossicità. Alcuni recettori inibitori contengono sequenze ITIM che reclutano fosfatasi spingendo il segnale di attivazione, impedendo l'attacco a cellule sane.
- **Cellule dendritiche**-sono le principali cellule presentanti l'antigene. Si trovano nei tessuti periferici, soprattutto sotto gli epitelii, dove catturano agenti estranei. Dopo l'attivazione migrano ai linfonodi dove presentano l'antigene ai linfociti T, fungendo da ponte tra immunità innata e adattativa.
- **Monociti e macrofagi**- I monociti sono presenti nel sangue e vivono solo poche ore. I macrofagi invece derivano da monociti, ma vivono a lungo nei tessuti anche anni. Possono essere già residenti e differenziati in forme specifiche a seconda del tessuto. Nel fegato sono chiamati cellule di Kupfer, nel polmone macrofagi alveolari, mentre nella milza splenociti. Sono fagociti professionisti insieme a neutrofili e agiscono anche come cellule presentanti l'antigene. Hanno due vie di attivazione, la via classica M1, in cui macrofagi pro-infiammatori, sono attivati da interferone gamma e stimoli microbici e vanno a rilasciare mediatori proinfiammatori. L'attivazione con la via alternativa M2, invece, produce macrofagi antinfiammatori che favoriscono la riparazione di tessuti e ritorno l'omeostasi.
- **Basofili e mastociti**- i basofili circolano nel sangue, mentre mastociti sono la loro controparte tissutale, localizzati soprattutto sotto gli epitelii, vicino ai vasi sanguigni e alle terminazioni nervose. Hanno il compito di rilasciare mediatori contenuti nei loro granuli tramite degranolazione in seguito alla loro attivazione. Vengono attivati soprattutto dal legame delle IgE ai loro recettori, evento chiave nella reazione allergica di tipo I. Possono essere attivati anche da C3a, C5a, chemochine, farmaci o veleni. I mediatori rilasciati comprendono istamina, enzimi litici, proteoglicani, fosfolipidi che contribuiscono alla risposta infiammatoria ma anche al danno tissutale.
- **Neutrofili**- sono i granulociti più abbondanti tra i globuli bianchi e rappresentano i principali effettori della fase acuta dell'infiammazione. Sono i primi ad arrivare nei siti di infezione o da danno dove fagocitano microrganismi e rilasciano enzimi antimicrobici. Sono polimorfonucleati e si colorano poco con coloranti acidi o basici.
- **Eosinofili**- sono granulociti che hanno come principale funzione la difesa contro parassiti chiamati elminti. Ci difendono grazie alla liberazione di sostanze tossiche dai granuli. Anche questi sono implicati nelle reazioni allergiche, soprattutto nei soggetti atopici, dove si trovano in quantità elevate. I loro granuli si colorano di rosso con eosina poiché contengono proteine basiche.

## Risposta immunitaria cellulo-mediata

- Quando una cellula dendritica o un'altra cellula presentante l'antigene fagocita un microrganismo o una sua parte, l'antigene viene processato e presentato sulla superficie cellulare legato a molecole MHC. La cellula dendritica, nel frattempo, viene attivata dal contatto con prodotti microbici tramite recettori dell'immunità innata ad esempio TLR, aumentando la sua capacità di stimolare i linfociti T.
- Nei linfonodi il linfocita T specifico per quell'antigene riconosce il complesso MHC-peptide tramite il TCR. Se l'antigene presentato da MHC II vengono attivati i linfociti CD4+-Helper, se è presentato da MHC I, vengono attivati linfociti CD8+- citotossici.
- Il riconoscimento, insieme ai segnali costimolatori e citochine prodotte dall'APC, induce il linfocita ad attivarsi, proliferare e differenziarsi.
- I linfociti T Helper si specializzano in diversi sottotipi in base alle citochine presenti nel microambiente.
- TH1- in presenza di interferone gamma e IL12. Producono a loro volta interferone gamma e attiveranno i macrofagi nella via classica. Fondamentali contro i patogeni intracellulari- esempio micobatteri.
- TH2- stimolati da IL4. Producono IL4, IL5, IL13. Attivano gli eosinofili e favoriscono la produzione di IgE, utili contro le infezioni parassitarie.
- TH17- stimolati da IL1, IL6 e IL23. Producono IL17 e IL22. Reclutano neutrofili, importanti contro batteri extracellulari e funghi.
- In parallelo alcuni si differenziano in cellule della memoria, pronte a reagire rapidamente in caso di una nuova esposizione allo stesso antigene.
- I linfociti T citotossici una volta attivati uccidono direttamente le cellule bersaglio tramite rilascio di granzima e perforine inducendo apoptosi. Inoltre, l'interazione Fas-Fas-L attiva vie apoptotiche.
- C'è un forte collegamento anche alla componente umorale. I linfociti B riconoscono direttamente l'antigene tramite i BCR-immunoglobuline di membrana. Dopo la sua attivazione, processano l'antigene e lo presentano ai linfociti T Helper che stimolano i linfociti B con citochine e segnali di contatto tramite CD40-CD40L a differenziarsi in plasmacellule secernenti anticorpi o in cellule della memoria.
- Gli anticorpi prodotti hanno diverse funzioni: neutralizzazione- bloccano l'adesione di virus o tossine, opsonizzazione- marcano i patogeni per la fagocitosi da parte di macrofagi e neutrofili, citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente- anticorpi legati a cellule infette vengono riconosciuti dalle NK che le eliminano, attivazione del complemento- amplifica l'infiammazione, opsonizzazione e lisi diretta.

## IPERSENSIBILITÀ

- Molte malattie autoimmuni rientrano nello spettro delle reazioni di ipersensibilità. Questo accade perché in diversi casi il sistema immunitario non reagisce soltanto contro antigeni esterni, ma si può attivare in modo anomalo anche contro componenti proprie dell'organismo.
- Le reazioni di ipersensibilità sono classificate in quattro categorie a seconda del meccanismo patogenetico coinvolto. L'ipersensibilità di tipo I si identifica con le allergie mediate dalle IgE. L'ipersensibilità di tipo II o anticorpo, mediata e dovuta ad anticorpi diretti contro antigeni cellulari o di membrana. L'ipersensibilità di tipo III è caratterizzata dalla deposizione di complessi antigene anticorpo nei tessuti. L'ipersensibilità di tipo IV è sostenuta da linfociti T e dall'infiammazione cronica che ne deriva.

- **Ipersensibilità di tipo I**- immediata: è la forma più nota poiché coincide con la risposta allergica classica. Gli antigeni ambientali comuni come pollini, polveri, alimenti, farmaci e veleno di insetti, stimolano una risposta anomala nell'organismo. Si formano infatti anticorpi di tipo IgE, invece delle IgG che normalmente sono protettive. Nei soggetti predisposti, detti atopici, le IgE si legano ai mastociti che rimangono sensibilizzati. Quando l'allergene viene incontrato nuovamente, si scatena la degranulazione dei mastociti e la liberazione dei mediatori infiammatori come istamina, prostaglandine e leucotrieni, responsabili di vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e broncospasmo. Dal punto di vista clinico queste reazioni possono essere locali, come la rinite allergica, orticaria, dermatite atopica e asma bronchiale, o sistemiche. La manifestazione più grave è lo shock anafilattico, caratterizzato da caduta improvvisa della pressione edema laringeo e broncospasmo fino alla perdita di coscienza.
- **Ipersensibilità di tipo II**- anticorpo mediata: è un'ipersensibilità mediata da anticorpi contro antigeni esogeni o endogeni. Sono reazioni anormali del sistema immunitario, in cui l'effetto patologico principale è quello in cui un anticorpo riconosce delle strutture e determinano alterazione dell'antigene che va a legare. Il danno non è provocato dalle IgE, ma da anticorpi IgG o IgM diretti contro antigeni espressi sulla superficie delle cellule o contro componenti della matrice extracellulare. Il meccanismo principale è la distruzione della cellula bersaglio tramite opsonizzazione e fagocitosi, attivazione del complemento, citotossicità mediata da cellule come Natural killer. Degli esempi tipici sono la malattia di Basedow-graves, dove gli anticorpi stimolano in modo anomalo il recettore del TSH. Le anemie emolitiche autoimmuni e le trombocitopenie, dovute ad anticorpi che attaccano le cellule del sangue. Le reazioni da trasfusione incompatibile e la malattia emolitica del neonato. Un ruolo importante in queste reazioni è giocato dal complemento che amplifica l'infiammazione, può portare alla lisi diretta delle cellule tramite il complesso di attacco alla membrana.
- **Ipersensibilità di III tipo**- mediata da immunocomplessi: in questo caso il problema nasce dalla formazione di complessi antigene-anticorpo circolanti che si depositano in vari tessuti e vasi sanguigni. Una volta depositati, richiamano neutrofili e attivano il complemento, determinando infiammazione e danno locale. Le manifestazioni più tipiche sono le vasculiti, le glomerulonefriti e l'artrite da immunocomplessi. Anche la malattia da siero è un esempio classico, compare quando il sistema immunitario produce anticorpi contro proteine estranee indotte, e i complessi che si formano si depositano nei tessuti.
- **Ipersensibilità di tipo IV**- cellulo-mediata: Questa categoria non coinvolge gli anticorpi, ma è sostenuta dagli linfociti T. Il normale meccanismo di attivazione di una risposta di tipo CD4 o CD8 dà origine ad un quadro infiammatorio cronico in cui avviene la mancata risoluzione dell'infiammazione che si protrae e dà origine alla malattia. I primi produrranno citochine che promuovono l'infiammazione, richiamando monociti e neutrofili a seconda del differenziamento in TH1 o TH 17. I linfociti CD8 causeranno citolisi diretta delle cellule tissutali che esprimeranno antigeni. Il macrofago in una risposta infiammatoria cronica generale gioca un ruolo fondamentale, poiché l'agente che persiste continua a reclutare macrofagi ed attivarli. Un esempio classico è la reazione di Mantoux, test alla tuberculina, in cui l'inoculo di antigene provoca, dopo 24-48 ore, reazione cutanea con eritema, edema dovuti a linfociti e macrofagi. Anche molte reazioni avverse ai farmaci hanno una base di ipersensibilità cellulo mediata.

## Tolleranza immunologica

- Il sistema immunitario deve essere in grado di distinguere ciò che è self da ciò che è non-self. Quando questo meccanismo fallisce, il sistema immunitario può agire contro i propri tessuti, causando malattie autoimmuni. La tolleranza immunologica è l'insieme dei meccanismi che consente di eliminare attivare i linfociti autoreattivi.
- **Tolleranza centrale**- Si sviluppa durante la maturazione dei linfociti negli organi linfoidi primari. I linfociti T nel Timo: vanno incontro in primo luogo ad una selezione positiva, nella corteccia, in cui vengono mantenuti infatti solo linfociti che riconoscono le molecole MHC. Segue poi una selezione negativa nella midollare in cui i linfociti che riconoscono in modo troppo forte gli antigeni self vengono eliminati. Qui svolge un ruolo fondamentale il fattore di trascrizione AIRE, che permette alle cellule epiteliali timiche di esprimere antigeni tessuto-specifici così da insegnare ai linfociti a non reagire contro di essi. Alcuni linfociti autoreattivi non vengono eliminati ma si differenziano in cellule tREG, ovvero regolatori che avranno una funzione inibitoria. I linfociti B nel midollo osseo: Si riconoscono il self, vanno incontro ad apoptosi oppure subiscono un editing recettoriale, ovvero una riorganizzazione dei geni delle catene leggere per modificare la specificità del recettore.
- **Tolleranza periferica**: nonostante i meccanismi centrali, alcuni linfociti autoreattivi riescono comunque a sfuggire. Per questo esistono ulteriori meccanismi di controllo in periferia. **Anergia**: Si verifica quando linfocita ti riconosce un antigene self ma senza adeguata costimolazione, ovvero in assenza del segnale CD28-B7. In queste condizioni linfocita diventa anergia, ovvero riduce la propria sopravvivenza, la capacità di migrare nei follicoli e di produrre citochine e non riesce più ad attivare i linfociti B. Anche l'attivazione di recettori inibitori come CTLA4 contribuisce a indurre lo stato anergico. **Apoptosi**: Avviene tramite due vie, una estrinseca- mediata dai recettori di morte come FAS che attivano le caspasi, oppure intrinseca- regolata dalle proteine della famiglia BCL2, che controllano la permeabilità mitocondriale. Il rilascio di citocromo C porta all'attivazione delle caspasi e quindi alla morte cellulare, è un meccanismo di morte programmato non infiammatorio, fondamentale per eliminare le cellule potenzialmente pericolose. I linfociti T regolatori: solo linfociti CD4+, CD25+, FOXP3+ sviluppati sia a livello timico-naturalmente che periferico-indotti. La loro funzione è sopprimere l'attivazione linfociti autoreattivi attraverso diversi meccanismi. Producono citochine antinfiammatorie, come IL-10 e TGF beta, Tramite l'espressione di molecole come FASL o produzione di granzimi e perforine capaci di indurre morte cellulare. Tramite produzione di mediatori immunosoppressivi come AMP e Adenosina. Oppure tramite modulazione della cellule T che, tramite l'enzima ido che degrada il Tryptofano in chinurenine, blocca la proliferazione dei linfociti T.
- Quando questi meccanismi vengono meno o risultano inefficaci, la tolleranza immunologica si rompe e può instaurarsi una risposta autoimmune. Le malattie autoimmuni, infatti, hanno alla base sempre due componenti: predisposizione genetica e un fattore ambientale scatenante.
- **Fattori genetici**-Dal punto di vista genetico, il ruolo centrale è giocato dai geni HLA che codificano per le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità. Queste molecole sono fondamentali nella presentazione dell'antigene e mostrano un'enorme variabilità tra individuo e individuo. Alterazioni o varianti in alcuni alleli possono modificare il modo in cui i peptidi self vengono presentati, rendendo meno efficaci i meccanismi di selezione negativa durante lo sviluppo linfociti t, oppure alterando la generazione dei T regolatori. Ad esempio, nella spondilite la presenza dell'allele HLA B 27 aumenta di oltre 100 volte il

rischio di sviluppare la malattia. Nell'artrite reumatoide sono invece implicate alcune varianti degli alleli HLADRB1. Accanto ai geni HLA esistono anche fattori genetici non HLA che riguardano molecole cruciali. Per il Signaling Linfocitario o per il riconoscimento dei pump. Un esempio è la tirosinafosfatasi PTPN22, la cui mutazione altera la trasduzione del segnale linfociti T ed è associata all'artrite reumatoide. Un altro caso è NOD2, recettore intracitoplasmatico coinvolto nel riconoscimento di componenti batterici, la cui alterazione collegata al morbo di Crohn. Non bisogna dimenticare che molte malattie autoimmuni colpiscono più frequentemente le donne, questo si spiega con il ruolo del cromosoma X, che contiene i geni immunoregolatori, e con fattori ormonali che modulano la risposta immunitaria.

- **Fattori ambientali**- sul versante ambientale, diversi elementi possono fungere da fattori scatenanti. Le infezioni sono tra i più importanti e se possono aumentare l'espressione delle molecole che ho stimolatore come B7, normalmente assenti nei tessuti sani, impedendo quindi il mantenimento dell'energia dei linfociti autoreattivi. In alcuni casi i peptidi microbici possono assomigliare a quelli self, dando origine a fenomeni di mimetismo molecolare. I linfociti attivati contro l'antigene infettivo finiscono per riconoscere anche gli antigeni propri dell'organismo e innescano un danno tissutale, come avviene nella miocardite post streptococcica o nell'artrite della malattia di Lyme. Non sono però solo le infezioni a favorire la perdita di tolleranza, qualsiasi processo infiammatorio, anche sterile, può amplificare la risposta immunitaria e coinvolgere linfociti autoreattivi. Il danno cellulare porta, infatti, alla liberazione di antigeni self che normalmente non sarebbero accessibili o che a seguito di modificazioni diventano immunogenici. Questo è uno dei motivi per cui le malattie autoimmuni sono generalmente croniche e progressive, una volta innescate tendono ad autoalimentarsi.
- Negli ultimi anni si è scoperto il ruolo determinante del microbioma intestinale. La composizione della flora batterica, infatti, influenza profondamente la bilancia tra tolleranza e infiammazione. Alcune specie batteriche producono metaboliti che stimolano lo sviluppo di T regolatorie, mentre altre favoriscono la differenziazione di linfociti Th17, noti per la loro attività proinfiammatoria. Alterazioni dell'equilibrio del Microbioma possono quindi sbilanciare il sistema verso un'attivazione cronica incontrollata, predisponendo a malattie autoimmuni o infiammatorie intestinali.

## MALATTIE AUTOIMMUNI

- Sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dalla perdita della tolleranza immunologica verso componenti proprie dell'organismo. Il sistema immunitario non riesce più a distinguere correttamente tra il self e non self ed inizia ad attaccare tessuti ed organi dell'individuo.
- Si presentano in due forme principali: **autoimmunità sistemica**: coinvolti contemporaneamente più organi apparati, oppure **autoimmunità organo specifica**: in cui il danno si concentra su un singolo organo o tessuto, determinando un aumento o una riduzione della funzione a livello di quella sede. Esistono anche forme intermedie.
- Dal punto di vista clinico ed epidemiologico le malattie autoimmuni hanno un grande impatto, rappresentando una delle principali cause di morbilità, insieme alle malattie cardiovascolari e ai tumori. La loro incidenza è un aumento negli ultimi decenni, probabilmente per la combinazione di fattori genetici e ambientali e modificazioni dello stile di vita.
- **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO- LES**: è considerato il prototipo delle malattie autoimmuni sistemiche. Colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto di 9:1 con

gli uomini, con un picco di insorgenza tra i 30 e i 40 anni, ed è più frequente in alcune popolazioni, come quella afroamericana. Si tratta di una patologia da immunocomplessi, cioè ipersensibilità di tipo III. L'andamento è cronico, con fasi di remissioni alternate a riacutizzazioni. Gli organi più frequentemente interessati sono la cute, le articolazioni, i reni e le sierose. Le manifestazioni cliniche tipiche sono anemia e trombocitopenia, fotosensibilità che si presenta con lesioni cutanee dopo l'esposizione al sole, febbre, artralgie e poliartrite, glomerulonefrite da immunocomplessi, sierositi- pleurite, pericardite e endocardite, disturbi neuropsichiatrici, maggiore suscettibilità alle infezioni e aumentato rischio cardiovascolare. I meccanismi patogenetici principali: I fattori ambientali che contribuiscono alla patologia sono i raggi ultravioletti, ormoni sessuali, reazioni ad alcuni farmaci; tutti questi fattori favoriscono il danno cellulare e la ridotta eliminazione di cellule apoptotiche portando al rilascio di antigeni nucleari che diventano bersaglio del sistema immunitario. I fattori genetici che ne contribuiscono, invece, sono i polimorfismi nei geni HLA, in particolare HLA-DQ, alterazioni del sistema del complemento e dei geni che regolano la produzione di interferoni. Questi difetti contribuiscono sia all'iperattivazione dei linfociti B sia alla ridotta clearance degli immunocomplessi. Come risultato si ha la produzione di auto anticorpi diretti contro antigeni nucleari tra cui: anti-DNA a doppia elica, anti-istoni, anti-RNP e anti-nucleolo. Dal punto di vista diagnostico, la ricerca di anticorpi antinucleo rappresenta un esame fondamentale. Un altro gruppo di autoanticorpi importanti è quello degli anti-fosfolipidi, che possono alterare la coagulazione dando origine alla cosiddetta sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, caratterizzata da fenomeni trombotici e complicazioni ostetriche.

- **ARTRITE REUMATOIDE**-è una malattia infiammatoria cronica che colpisce principalmente le piccole articolazioni, come mani e piedi, in modo simmetrico. Si tratta di una patologia della membrana sinoviale che va incontro a infiammazione cronica e successivamente a erosione. I fattori di rischio sono la predisposizione genetica con mutazioni del gene PTPN 22, Mentre i fattori ambientali come il fumo e le infezioni possono modificare alcune proteine self attraverso la citrullinizzazione rendendole immunogeniche. La risposta autoimmune è complessa e coinvolge sia l'immunità cellulo mediata che quella morale. I linfociti TH1 e TH 17 producono grandi quantità di citochine proinfiammatorie come TNF, Interleuchina 1, interleuchina 17 e interferone gamma. Si formano infiltrati linfocitari organizzati in follicoli. La membrana sinoviale si ispessisce formando il cosiddetto panno sinoviale e vengono prodotti enzimi proteolitici che danneggiano la cartilagine e l'osso. Un ruolo importante svolto anche dagli autoanticorpi, come il fattore reumatoide, anticorpi diretti contro la porzione FC delle IgG e anticorpi anti-peptidici citrullinati. Le manifestazioni cliniche sono erosioni articolari e deformità, tra cui la caratteristica deviazione ulnare delle dita e noduli reumatoidi che istologicamente hanno una struttura granulomatosa, localizzati sia a livello cutaneo sia negli organi interni.
- **SINDROME DI SJOGREN**- è una malattia autoimmune che si colloca a metà tra le forme sistemiche e organo-specifiche. Colpisce principalmente le ghiandole esocrine, come lacrimali e salivari, ma può estendersi anche ad altri distretti come l'apparato respiratorio e gastrointestinale. Meccanismo patogenetico: si ipotizza che in soggetti geneticamente predisposti, un'infezione virale possa innescare la risposta autoimmune con attivazione dell'Infiniti T e B autoreattivi. Ne deriva la produzione di anticorpi, tra cui Anti SS-A e anti SS-B- marker diagnostici, fattore reumatoide e anticorpi antinucleo. Il danno alle ghiandole è dovuto all'infiltrazione linfocitaria, con conseguente distruzione del tessuto ghiandolare e sostituzione fibrotica. Le principali manifestazioni cliniche sono

cheratocongiuntivite secca, xerostomia- ovvero bocca secca, bronchiti e polmoniti ricorrenti, fibrosi polmonare; con il tempo, la persistenza dell'infiammazione può aumentare il rischio di sviluppare linfomi delle ghiandole salivari.

- **SCLERODERMIA**- è una malattia autoimmune sistemica che colpisce in particolare la cute, soprattutto nelle fasi iniziali, ma può estendersi anche ad altri organi interni. La caratteristica principale è la tendenza allo sviluppo di una fibrosi progressiva, ovvero un ispessimento, indurimento dei tessuti dovuto ad un'eccessiva deposizione di collagene. Le cause non sono del tutto note, si pensa che entrino in gioco sia i fattori genetici predisponenti, sia fattori ambientali ancora non ben identificati, che potrebbero causare delle lesioni dell'endotelio vascolare o dell'epitelio. Questo danno tissutale innescherebbe una risposta immunitaria anomala con l'attivazione di cloni autoreattivi di Linfociti T e B. Il risultato è la produzione di citochine fibrotiche, come il TGF beta che stimola i fibroblasti a produrre grandi quantità di collagene, portando al progressivo indurimento dei tessuti. Clinicamente la malattia spesso inizia dalle mani e dalle articolazioni dove si osserva ispessimento cutaneo. Col tempo può diventare più grave se colpisce gli organi interni. A livello gastrointestinale può causare disfagia per interessamento dell'esofago e malassorbimento per alterazioni dei villi intestinali. A livello renale può portare ipertensione maligna con insufficienza renale. E a livello polmonare, può determinare fibrosi interstiziale, insufficienza respiratoria.
- **SCLEROSI MULTIPLA**-La sclerosi multipla è una malattia autoimmune, cronica e degenerativa del sistema nervoso centrale. È caratterizzata dalla perdita della guaina mielinica che riveste gli assoni, essenziale per la trasmissione rapida ed efficace degli impulsi nervosi. In questa patologia gli antigeni della mielina vengono erroneamente riconosciuti come estranei dal sistema immunitario. Questo provoca l'attivazione sia dei linfociti T, soprattutto Th1e Th17, sia dei linfociti B che si differenziano in plasmacellule che producono anticorpi. Il processo porta demielinizzazione e danno degli assoni con formazione delle tipiche placche sclerotiche, visibili all'esame istologico e alla risonanza magnetica. Le conseguenze cliniche sono variabili, ma spesso comprendono deficit, motori, disturbi visivi, alterazioni della sensibilità e problemi di coordinazione e di equilibrio. La malattia tende a seguire un andamento cronico con ricadute e remissioni, anche se in alcuni casi può evolvere progressivamente.

---

## RIGETTO DEI TRAPIANTI

- Il sistema immunitario del ricevente tende a riconoscere come estranei gli antigeni del tessuto trapiantato, attivando una risposta immunitaria contro di esso.
- Per ridurre il rischio di rigetto è importante la valutazione della compatibilità tra donatore e ricevente che si basa in particolare sull'analisi dell'HLA: più alta è la compatibilità, più alto è il successo del trapianto. A questo si aggiunge la cross-matching ovvero la ricerca di anticorpi preformati nel paziente contro gli antigeni del donatore- è utile per evitare reazioni immediate di rigetto.
- Alla base del rigetto c'è il fenomeno della alloreattività- capacità dei linfociti T del ricevente di riconoscere come estranee le molecole di MHC del donatore. I linfociti T alloreattivi sono molto più numerosi di quelli che normalmente riconoscono gli antigeni self, è per questo che le reazioni di rigetto sono spesso particolarmente intense.
- Riconoscimento degli antigeni del trapianto:
  - a) Riconoscimento diretto- le APC del donatore migrano nel ricevente e presentano direttamente i loro MHC ai linfociti T del paziente, andranno ad attivare i CD8, che

distruggeranno le cellule del trapianto, sia i CD4 che stimolano l'infiammazione e la risposta immunitaria.

- b) Riconoscimento indiretto: le APC del ricevente fagocitano e processano i frammenti cellulari del trapianto presentando poi gli antigeni ai propri linfociti T, soprattutto CD4+, che a loro volta stimolano citochine e attivazione dei linfociti B con produzione di anticorpi.
- **Rigetto iperacuto:** in pochi minuti o ore dal trapianto. È causato dalla presenza di anticorpi preformati nel ricevente contro antigeni del donatore- trasfusioni, trapianti precedenti o gravidanze. Gli anticorpi si legano ai vasi del trapianto, attivano il complemento e determinano una grave infiammazione vascolare- angioflogosi- che porta rapidamente a necrosi dell'organo trapiantato. Grazie ai test di cross-matching questo tipo di rigetto è molto raro.
  - **Rigetto acuto:** dopo alcuni giorni o settimane. Può anche insorgere bruscamente in seguito alla sospensione della terapia immunosoppressiva. Può essere cellulo-mediato, tramite linfociti T citotossici che attaccano il parenchima del trapianto, sia anticopro-mediato con danno principalmente vascolare. Se non viene controllato, porta alla necrosi e perdita dell'organo trapiantato.
  - **Rigetto cronico:** si manifesta dopo mesi o anni. È dovuto sia ad una risposta immunitaria mista, sia cellulo-mediata che anticorpale che interessa principalmente i vasi sanguigni. Con il tempo si ha richiamo di fibroblasti, deposizione di collagene e fibrosi progressiva che riduce l'apporto sanguigno e compromette irreversibilmente la funzione dell'organo.
  - **GVHD- graft versus host disease:** è un caso particolare di reazione immunitaria che si verifica nei trapianti di cellule staminali emopoietiche. In questo caso non è tanto il paziente a rigettare il trapianto ma il contrario: i linfociti T presenti nel trapianto possono riconoscere gli antigeni del ricevente come estranei e attaccarne i tessuti. Questa condizione è favorita dal fatto che il paziente ricevente viene sottoposto a pesanti terapie immunosoppressive per evitare il rigetto, risultando quindi incapace di difendersi. La GVHD può colpire la cute con eruzioni, il fegato, e l'intestino peggiorando il quadro clinico già complesso.
  - **Terapie immunosoppressive:** per prevenire o ridurre il rigetto, i pazienti devono assumere a lungo termine farmaci immunosoppressori. Tra i più importanti abbiamo la ciclosporina e derivati che bloccano l'attivazione di NFAT, impedendo la produzione di IL2, necessaria ai linfociti T. rapamicina: agisce su mTOR, interferendo con la proliferazione linfocitaria. Anticorpi monoclonali: anti-CD3 e anti-CD25 che colpiscono molecole specifiche dei linfociti, e infine i corticosteroidi che riducono la produzione di citochine e agiscono come potenti antinfiammatori. L'immunosoppressione cronica espone i pazienti ad un aumentato rischio di infezioni, virus latenti o opportunisti come citomegalovirus o poliomavirus, e di sviluppare tumori virus-correlati- linfomi di Epstein barr o carcinomi da papilloma virus.

## IMMUNODEFICIENZA

- Sistema immunitario non funziona in modo adeguato e non garantisce protezione efficace contro infezioni. Spesso questi quadri sono associati a malattie autoimmuni.
- Possono essere primarie o secondarie. Le immunodeficienze primarie hanno una base genetica e compaiono quindi già nei primi anni di vita, sono rare ma spesso molto gravi- se non riconosciute e trattate tempestivamente possono portare rapidamente a conseguenze letali. Le immunodeficienze secondarie invece sono molto più frequenti e derivano da altre condizioni patologiche o da terapie come tumori ematologici come le

leucemie che compromettono la produzione di cellule immunitarie, infezioni virali come HIV che è il prototipo dell'immunodeficienza acquisita, malnutrizione severa, carenze vitaminiche o proteiche, e tutte quelle situazioni iatrogene in cui il paziente viene sottoposto a terapie immunosoppressive o mieloablativo.

- Nelle forme primitive il difetto può interessare diversi compartimenti del SI. Tra le più comuni riguardano l'immunità umorale, seguite da quelle che colpiscono l'immunità cellulo-mediata e infine i difetti dell'immunità innata.
- Tra i difetti dell'immunità innata abbiamo **LAD**- deficit di adesione leucocitaria- i globuli bianchi non riescono a raggiungere correttamente i siti di infezione- nel tipo 1 a causa di una malnutrizione che colpisce le integrine, nel tipo 2 per un difetto di fucosilazione. In entrambi i casi il risultato è la comparsa di infezioni batteriche ricorrenti a livello cutaneo e mucoso.
- **Sindrome di Chèdiak-Higashi**- dovuta a un difetto della proteina LYST che regola il traffico lisosomiale- in pratica, i fagociti non riescono a fondere correttamente i loro lisosomi con i fagosomi e quindi non possono uccidere i microrganismi. A questo si associa albinismo- alterazione dei melanosomi- difetti della coagulazione e anomalie neurologiche.
- **Malattia granulomatosa cronica**- mutazioni NADPH ossidasi in cui il problema è l'incapacità dei fagociti a produrre il burst ossidativo- scarica di radicali ossidanti che serve a uccidere i batteri ingeriti. I pazienti vanno incontro a infezioni ricorrenti e allo sviluppo di granulomi cronici.
- **Deficit del complemento**: sia riguardanti la via classica- C1q, C2, C4- che il C3 fondamentale per l'opsonizzazione, o le componenti terminali C5-C9- necessarie per il complesso litico. Un particolare caso è il deficit dell'inibitore di C1 che provoca angioedema ereditario a causa dell'eccessiva produzione di bradichinina.
- Tra i difetti dell'immunità acquisita, abbiamo deficit che intaccano sia linfociti T che B. Tra i più gravi abbiamo le **SCID**, nelle quali c'è un blocco completo della maturazione linfocitaria: i bambini colpiti sono estremamente suscettibili a qualsiasi infezione e senza trapianto di midollo la prognosi è infausta. Possono essere causate da una mutazione nella catena gamma comune dei recettori delle citochine-legata al cromosoma X, altre volte da deficit enzimatici come **l'ADA deficiency** o a mutazioni di proteine coinvolte nella ricombinazione dei geni dei recettori.
- **Sindrome DiGeorge**: delezione cromosomica che impedisce lo sviluppo del timo- i linfociti T non maturano e questo si associa a ipocalcemia poiché mancano anche le paratiroidi e a malformazioni cardiache. Sul versante dei linfociti B abbiamo la gamma globulinemia legata all'X, blocca la maturazione dei linfociti B immaturi, portando ad una completa assenza di immunoglobuline. Altre forme meno gravi sono la sindrome da iper-IgM- manca il ligando CD40L sui linfociti T helper e non avviene lo switch isotipico delle immunoglobuline. L'immunodeficienza comune variabile e il frequentissimo deficit selettivo IgA che colpisce soprattutto le difese mucose.
- Tra le immunodeficienze secondarie, la più rilevante è **l'AIDS**, provocata dal virus dell'HIV. Questo attacca i linfociti CD4, sfruttando la proteina gp120 per legarsi al recettore CD4 e co-recettori come CCR5 o CXCR4, e la proteina gp41 per penetrare nella cellula. Una volta dentro, il virus integra il suo genoma nel DNA dell'ospite e sfrutta l'attivazione linfocitaria per replicarsi. La progressiva distruzione dei linfociti T helper porta a uno stadio di grave immunodeficienza che si manifesta clinicamente con infezioni opportunistiche e tumori rari che in condizioni normali non comparirebbero.

## **INFIAMMAZIONE O FLOGOSI**

- È una risposta di difesa dell'organismo che si attiva quando un tessuto vascolarizzato subisce un danno dovuto a cause esogene, sia endogene come la necrosi.
- È un processo che appartiene a tutti gli organismi dotati di vasi sanguigni e rappresenta un meccanismo universale di protezione.
- Ha 2 funzioni principali: eliminare la causa del danno e avviare la riparazione tissutale- infatti, senza infiammazione non si attiverebbero i meccanismi di guarigione.
- Appartiene all'immunità innata poiché le prime cellule coinvolte, soprattutto nell'infiammazione acuta, sono proprio quelle dell'immunità innata.
- Segni caratteristici dell'infiammazione: arrossamento, aumento di calore, gonfiore ed edema, dolore e perdita della funzione- che dipendono dall'entità e dalla gravità della risposta infiammatoria.
- Fasi della risposta infiammatoria
  - a) Riconoscimento dello stimolo lesivo: cellule residenti, come macrofagi e cellule dendritiche, percepiscono la presenza di un agente dannoso.
  - b) Reclutamento leucocitario- attraverso modificazioni vascolari vengono richiamate cellule immunitarie dal sangue al tessuto.
  - c) Rimozione dell'agente nocivo: i leucociti eliminano microrganismi, tossine o cellule morte.
  - d) Regolazione e terminazione della risposta: entrano in gioco meccanismi di freno per evitare un'eccessiva infiammazione.
  - e) Risoluzione e riparazione del danno: i tessuti cercano di tornare allo stato ordinario, se il danno è lieve si ha restitutio ad integrum, mentre se è grave si forma tessuto cicatriziale- fibrosi.
- Sono fondamentali due componenti in questo processo: i vasi sanguigni che permettono l'uscita dei leucociti e il passaggio di mediatori, e i leucociti che arrivano alla sede del danno e svolgono la funzione effettiva di difesa.
- Le cause principali dell'infiammazione sono: infezioni, necrosi, corpi estranei, reazioni di ipersensibilità come allergie e malattie autoimmuni.
- L'infiammazione è suddivisa in acuta e cronica:
  - a) Infiammazione acuta: ha un inizio rapido e dura da poche ore a pochi giorni, è caratterizzata soprattutto da fenomeni vascolari e dall'arrivo di neutrofili. Di solito causa un danno tissutale lieve e completamente reversibile.
  - b) Infiammazione cronica: può derivare da un'infiammazione acuta non risolta oppure insorgere direttamente. Dura settimane, mesi o addirittura anni. È caratterizzata da un infiltrato cellulare diverso: macrofagi e linfociti, e da fenomeni prevalentemente tissutali. Coinvolge soprattutto i meccanismi dell'immunità adattativa e porta più facilmente a danno tissutale importante e fibrosi con formazione di cicatrici

## **FASE INIZIALE: MODALITA' DI RICONOSCIMENTO DELL'AGENTE CAUSALE**

- È la fase in cui l'immunità innata riconosce un agente dannoso- microrganismo o danno cellulare.
- L'immunità innata si serve di barriere epiteliali, cellule fagocitarie come macrofagi e neutrofili e di numerosi mediatori chimici. Usa meccanismi di riconoscimento preformati che si basano su recettori specifici chiamati PRR- pattern recognition receptor.
- PRR sono presenti soprattutto sulla superficie di membrana di macrofagi, cellule dendritiche, ma anche nel citoplasma e membrane interne. Riconoscono strutture molecolari tipiche dei microbi chiamate PAMPs- elementi essenziali per la vita dei

microrganismi e non facilmente eliminabili con mutazione. Possono essere proteine come la flagellina nei batteri, possono essere lipide come il lipopolisaccaride dei gram negativi, polisaccaridi o acidi nucleici virali come l'RNA a singolo o doppio filamento e DNA con molte sequenze CpG.

- Possono riconoscere anche i DAMP, ovvero molecole rilasciate dalle cellule dopo aver subito un danno.
- **TLR- toll like receptors:** sono PRR localizzati sia sulla superficie cellulare sia sugli endosomi e hanno una struttura tipica. Hanno una porzione extracellulare con domini ricchi di leucine- è la parte variabile adibita al riconoscimento, una porzione transmembrana ed un dominio intracitoplasmatico chiamato TIR. Quest'ultimo è fondamentale per la trasduzione del segnale. La capacità del TLR dipende dalla sequenza della porzione extracellulare ma anche dal fatto che funzionano come dimeri.
- TLR-4 riconosce il lipopolisaccaride, TLR5 riconosce la flagellina mentre combinazioni di TLR2 e TLR6 riconoscono lipoproteine batteriche. Altri TLR sono localizzati negli endosomi come TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 e riconoscono acidi nucleici virali.
- Una volta che il TLR lega il proprio ligando, avviene una cascata di eventi intracellulari che prendono il nome di trasduzione del segnale. In generale questo processo comporta modificazioni post traduzionali delle proteine, spesso fosforilazione, che portano all'attivazione di fattori di trascrizione, cioè proteine in grado di legare il DNA e modificare l'espressione genica. Il risultato finale la produzione di mediatori dell'infiammazione come citochine e chemochine.
- Molti TLR attivano una via che coinvolge la proteina adattatrice MyD88, la quale porta l'attivazione del fattore di trascrizione NF-KB. Quest'ultimo è uno dei principali regolatori della risposta infiammatoria. Una volta attivato, entra nel nucleo e promuove l'espressione dei geni che codificano per molecole proinfiammatorie come il TNF-Alfa, IL1, IL6 e altre citochine. NFKB però non è importante solo per l'infiammazione, svolge un ruolo importante anche nella sopravvivenza cellulare, nella rigenerazione dei tessuti e nei processi di apoptosi, spesso con un effetto opposto a quello del famoso p 53.
- Esiste un'altra via mediata da un adattatore, chiamato TRIF. Questo porta l'attivazione dei fattori IRF3 e IRF7. Questa via è particolarmente importante contro le infezioni virali perché stimola la produzione di interferoni di tipo uno, molecole che hanno un ruolo centrale nella difesa antivirale.
- Un recettore particolare, TLR4, è in grado di attivare entrambe le vie. Quella mediata da MyD88 che porta l'infiammazione, e quella mediata da TRIF che stimola la risposta antivirale. Questo recettore, per riconoscere correttamente il lipopolisaccaride, ha bisogno dell'aiuto di altre proteine. Il lipopolisaccaride, una volta liberato dalla membrana batterica, si lega dapprima a una proteina solubile chiamata LPS binding protein, che lo trasferisce poi a CD 14, recettore presente sia in forma ancorata alla membrana della cellula fagocitaria, sia in forma solubile. Sarà CD 14 a presentare l'LPS al TLR 4 che potrà così attivare la cascata di segnalazione.
- Esistono anche altre categorie di recettori che svolgono un ruolo cruciale nel riconoscimento dei patogeni o dei segnali di danno. Questi sono recettori citologici localizzati all'interno della cellula e che quindi hanno il compito di intercettare ciò che penetra si forma dentro al citoplasma. Un esempio molto importante è rappresentato dai recettori **NOD like receptor**. Si tratta di proteine presenti nel citosol, capaci di riconoscere diversi tipi di PAMP e DUMP. Alcuni hanno la funzione di attivare direttamente i fattori di trascrizione, mentre altri partecipano alla formazione di complessi multiproteici detti inflammasomi. L'inflammasoma è una vera e propria piattaforma di segnalazione

intracellulare che si forma quando la cellula percepisce un segnale di pericolo. Una volta assemblato, l'inflammasoma attiva una proteasi, la caspasi1, la quale a sua volta porta alla produzione di citochine proinfiammatorie fondamentali come IL-1beta e IL18. Queste molecole sono potenti mediatori della risposta infiammatoria e giocano un ruolo chiave nell'amplificare il reclutamento di altre cellule immunitarie.

- Un'altra famiglia fondamentale è quella dei recettori **RIG like receptor**. Sono recettori citosolici ma sono specializzati nel riconoscere acidi nucleici virali, in particolare l'RNA a doppio filamento o l'RNA a singolo filamento che si forma durante la replicazione dei virus. Quando questo recettore si attiva, innesca una cascata di segnali che porta all'attivazione dei fattori di trascrizione IRF3 e IRF7, stimolando così la produzione di interferoni di tipo 1, elementi indispensabili per la difesa antivirale.
- Un altro gruppo di recettori citosolici è rappresentato dai sensori di DNA. Un esempio è il recettore cGAS che riconosce DNA doppio filamento presente nel citoplasma, una condizione anomala perché il DNA dovrebbe trovarsi solo nel nucleo o nei mitocondri. Quando il recettore lega il DNA, attiva un adattatore chiamato STING, che a sua volta porta la produzione di interferone di tipo I, rafforzando così la difesa contro le infezioni virali e contro alcuni batteri intracellulari.
- I PRR esistono anche in forme solubili plasmatiche che riconoscono strutture microbiche. La loro funzione principale è l'attivazione del complemento alla promozione dell'infiammazione. Esistono di diversi tipi:
  - a) Pentrassine: sono proteine di fase acuta prodotte dal fegato durante l'infiammazione. Un esempio è la proteina C reattiva, dosata nei test clinici come indice di flogosi. Legano residui batterici come Fosforilacolina, Fosfatidiletanolamina o cellule apoptotiche. Ed hanno il compito di attivare il complemento.
  - b) Collectine: sono proteine solubili simili alle lectine. Riconoscono gli zuccheri microbici ed attivano il complemento per via lectinica. Ad esempio, le MBL, ovvero mannose binding lectin, legano il Mannosio sulle superfici microbiche.
  - c) Ficoline: hanno una struttura multimerica e riconoscono n-acetilglucosamina e acido lipoteicoico dei batteri, e attivano il complemento e la fagocitosi.
- Deficit dell'immunità innata: mutazioni del TLR4 aumentano la suscettibilità a infezioni batteriche e aterosclerosi. Mutazioni di IRAK4, componente della trasduzione del segnale NFkB, aumentano le infezioni batteriche. Mutazioni di MyD88, aumentano le infezioni batteriche. Polimorfismi di NOD1 o NOD2 aumentano il rischio di morbo di Crohn. Mentre mutazioni dei geni associati all'inflammasoma aumentano le malattie autoinfiammatorie.
- Le malattie autoinfiammatorie sono rare rispetto alle autoimmuni. Sono dovute a mutazioni genetiche rare che portano all'attivazione incontrollata dell'inflammasoma. Si manifestano con febbre periodica, crioprinoipatie, iperinfiammazione. Come terapia si usa Anakinra- antagonista del recettore per IL-1 quindi blocca la citochina pro-infiammatoria. È stato da poco approvato anche per il trattamento della polmonite da covid 19.

### **MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE**

- Sono molecole molto diverse tra loro. Abbiamo l'istamina, che è un'ammina vasoattiva, le prostaglandine e leucotrieni- derivati fosfolipidici, le citochine e le chemochine- piccole proteine fondamentali nel mediare gli aspetti dell'infiammazione, e altri fattori. Hanno anche origine diversa, alcuni vengono prodotti dalle cellule delle infiammazioni, altri sono fattori che stanno nel plasma e che vengono prodotti a livello epatico.
- Per quanto riguarda i mediatori cellulari, alcuni vengono liberati da cellule dell'infiammazione perché presenti già preformati in strutture citoplasmatiche come Granuli. L'istamina, ad esempio, è tipicamente preformata in granuli nei mastociti. Ci

sono poi dei mediatori di nuova sintesi prodotti dalle cellule dell'immunità. Questi vengono stimolati da tutte quelle vie di trasduzione e di trasmissione del segnale, a partire dai recettori dell'immunità. Un esempio di quest'ultime sono le prostaglandine, i leucotrieni, il fattore attivante le piastrine, radicali dell'ossigeno e dell'azoto, e citochine. Le citochine a partire da una trascrizione immediata da fattori come NF $\kappa$ B vengono prodotte da alcune cellule dell'immunità. Altri fattori hanno invece origine epatica e vengono liberati nel plasma dal fegato. Sono fattori che fanno parte di cascate, di fattori plasmatici proteici o peptidici, come quella del sistema della coagulazione o del complemento, che svolgono un ruolo importante nell'infiammazione.

- **Amine vasoattive:** quelle principalmente coinvolte sono la serotonina e l'istamina. Sono preformate e immagazzinate in granuli nelle cellule. L'istamina è il mediatore fondamentale rilasciato dai mastociti dopo l'attivazione in seguito al contatto con un allergene. L'attivazione di una cellula ad opera dell'antigene fa attivare non i recettori, ma le IgE che stanno sulla superficie della cellula e si avviano segnali che inducono la degranulazione. Questi mediatori sono importanti soprattutto nella fase iniziale del processo infiammatorio in cui abbiamo una reazione vascolare importante. La variazione del calibro dei vasi sanguigni attuata da questi mediatori svolge un ruolo centrale. L'istamina provoca infatti vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare agendo sui suoi recettori detti recettori H1 con azione pro-infiammatoria. Oltre a svolgere un ruolo dominante sui vasi sanguigni, ha anche la funzione di favorire le espressioni di alcune molecole, come ad esempio la selectina, che favoriscono la fase di reclutamento leucocitario. La serotonina, ruolo simile ma sicuramente l'istamina è il fattore dominante. Altri mediatori vasoattivi sono: prostaglandine, leucotrieni, paf, fattori del sistema del complemento, i prodotti del sistema della coagulazione e fibrinolitico.
- **Mediatori lipidici:** prostaglandine, leucotrieni, trombossani e lipossine. Sono prodotti che derivano dall'azione di enzimi che processano fosfolipidi di membrana. Il primo enzima ad agire è una fosfolipasi che produce acido arachidonico. Da questo, attraverso l'azione di due enzimi principali, ciclossigenasi e lipossigenasi, si producono una serie di fattori. La ciclossigenasi dà origine principalmente a prostaglandine, mentre le lipossigenasi produce leucotrieni e lipossine.
- La ciclossigenasi produce principalmente la prostaciclina PGI<sub>2</sub> che insieme a PGD<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub> costituisce una delle prostaglandine più importanti, che mediano la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vascolare nel processo infiammatorio. Anche i trombossani sono prodotti a partire da ciclossigenasi, sono fattori a sé stanti che costituiscono dei promotori dell'aggregazione piastrinica e svolgono un ruolo vasocontrittore. I leucotrieni sono LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. Il primo è un fattore che favorisce la chemiotassi, ovvero richiama le cellule dell'infiammazione nel sito in cui devono agire. Gli altri leucotrieni sono importanti per l'azione broncospastica. Sono mediatori dell'induzione della permeabilità vascolare, ma inducono anche broncospasmo. Sono anche coinvolti nella patogenesi dell'asma. Le lipossine LXA<sub>4</sub> e LXB<sub>4</sub> sono degli inibitori dell'infiammazione. Vengono prodotte nella fase di terminazione dell'infiammazione, che è una fase non molto chiara da un punto di vista molecolare. La rimozione della gente e patogeno costituisce un fattore che favorisce la riduzione di quelli proinfiammatori, ma all'avvio della risposta antinfiammatoria si svolge con meccanismi ancora poco conosciuti.
- Molti farmaci antinfiammatori in uso agiscono proprio sulla via di produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico. I corticosteroidi, ovvero antinfiammatori steroidei, ad esempio, sono quelli che inibiscono a monte tutta la via metabolica, agendo sulla

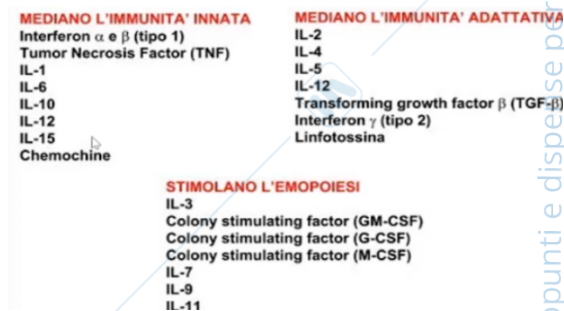
fosfolipasi A2 iniziale. Invece i fans, come l'acido acetilsalicilico, sono inibitori delle ciclossigenasi chiamate Cox1 e Cox2 e bloccano tutta la via di produzione delle prostaglandine. Alcuni farmaci che vengono utilizzati nel trattamento dell'asma, visto l'effetto dominante dei leucotrieni su broncospasmo, agiscono proprio bloccando direttamente la loro azione o inibendo il loro recettore.

- PAF: è il fattore attivante le piastrine. Ha derivazione lipidica e deriva dall'azione di una fosfolipasi A2 su un fosfolipide di membrana. La fosfolipasi a partire da Acilglicerofosfolipina produce un intermedio di questo fattore e poi, grazie a un'ulteriore reazione attraverso la acetil-coA, fa produrre il fattore biologicamente attivo. È uno stimolatore importante dell'aggregazione piastrinica, ma ha anche molte funzioni proinfiammatorie diverse. Agisce su vari tipi cellulari, inducendo da una parte vasocostrizione ed in altri momenti vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare, inoltre favorisce la chemiotassi. L'attivazione leucocitaria è la broncocostrizione. Anche il paf viene liberato dalle cellule in seguito ad attivazione all'arrivo di stimoli infiammatori e va a svolgere le diverse funzioni.
- Sistema del complemento: è una cascata di reazioni che produce fattori infiammatori. È un sistema costituito da piccole proteine con azione proteolitica presenti in forma inattiva nel plasma, che vengono attivate, e producono, come tutte le proteasi, tagli proteolitici a cascata sul fattore successivo nella reazione, con degli esiti finali di vario tipo. Il suo obiettivo è quello di agire nel processo infiammatorio o nella difesa dell'organismo da un patogeno. Abbiamo tre principali vie di attivazione: La via alternativa, in cui si attiva direttamente sulla superficie dei microrganismi. La via classica anticorpo mediata e la via mediata dalle MBL, ovvero le lectine leganti il mannosio. Tutte e tre le vie convergono nell'evento centrale della cascata, che consiste nel clivaggio della componente C3 ad opera della C3 convertasi con vari esiti. L'esito finale consiste nella formazione del MAC, complesso di attacco alla membrana, che provoca un'analisi diretta del microrganismo per alterazione della permeabilità della membrana e dell'equilibrio osmotico idrostatico. Può produrre anche altri effetti prodotti da piccoli mediatori solubili. Ad esempio, C3a e C5a sono proinfiammatori ed agiscono come anafilotossine, producendo vasodilatazione e aumentando la permeabilità vascolare. Un'altra azione importante è quella di indurre la fagocitosi ad opera di altri fattori, come il C3b, questi favoriscono l'opsonizzazione e quindi la successiva fagocitosi dei microrganismi. Il fattore C5a agisce come fattore chemiotattico, ovvero l'avvicinamento dei linfociti al sito di infezione.
- L'altro gruppo di mediatori plasmatici è quello che comprende fattori che derivano da varie vie enzimatiche che convergono insieme: via della coagulazione, la via della fibrinolisi e quella delle citochine. Quando queste vie vengono attivate vanno a produrre dei fattori importanti nell'infiammazione, a partire da un fattore comune, il fattore XII di Hageman, che è prodotto a livello epatico. È il fattore che dà inizio alla reazione nella via intrinseca della cascata della coagulazione. Viene attivato a contatto con collagene, membrana basale o piastrine attivate e dà origine a 2 eventi:
  - a) Attiva la via coagulativa con un meccanismo che porta sia nella via intrinseca sia la via intrinseca alla formazione della trombina. L'altra via agisce sul fibrinogeno formando la fibrina. Quindi la trombina taglia il fibrinogeno e lo trasforma in fibrina. Quest'ultimo, insieme alle piastrine già attivate nella fase precedente, darà origine al vero coagulo chiamato tappo coagulativo. Nel processo infiammatorio la trombina si lega ai recettori presenti sui monociti o sull'endotelio- PAR1-Questi saranno in grado di indurre l'espressione di molecole di adesione e chemochine. Ha quindi un ruolo pro-infiammatorio. È una via che deve essere controbilanciata, altrimenti non il

processo infiammatorio se avrebbe trombosi o eccesso di coagulazione. Quest'ultima è fondamentale nel caso in cui il processo infiammatorio si sviluppi in seguito a un taglio o ad una ferita, in quel caso la cascata coagulativa si attiva anche per riparazione del danno.

b) **Attiva la cascata delle chinine**-Questa cascata porta alla conversione della precalliecreina in callicreina. Questa è deputata alla produzione della bradichinina induttore della vasodilatazione e dell'aumento della permeabilità dei vasi sanguigni. La callicreina va a attivare il processo fibrinolitico- controbilancia la cascata coagulativa e va a produrre plasmina- favorisce la degradazione del coagulo di fibrina. La plasmina ha anche il ruolo di unire le vie proteolitiche alla cascata dl complemento. Aiuta la conversione del C3 in C3a+ C3b promuovendo l'attivazione del complemento.

- **Citochine:** prodotti delle cellule dell'immunità. Sono piccole proteine, peptidi o polipeptidi di basso peso molecolare che inviano segnali di vario tipo tra una cellula e l'altra. La trasmissione può essere locale ed agire sulla stessa cellula che l'ha prodotta o su quelle adiacenti, oppure possono agire a distanza. Hanno generalmente vita breve. Possiedono sistemi di controllo, tra l'altro, molto rigorosi nei casi di citochine infiammatorie. Sono anche pleiotropiche- una stessa citochina può agire su diversi tipi cellulari e svolgere funzioni diverse ma allo stesso tempo più citochine diverse possono svolgere una stessa funzione. C'è un'ampia ridondanza.
- Citochine pro-infiammatorie classiche sono TNF-alpha, IL1- beta, IL-6.
- Fanno parte delle citochine anche i fattori di crescita che stimolano l'emopoiesi.
- Tra le citochine che mediano l'immunità innata abbiamo: IL1, IL6, TNF, IL12, IL15. C'è anche IL10 che però è antinfiammatoria. È un mediatore dell'immunità innata ma che agisce nella fase di spegnimento dell'infiammazione. Anche gli interferoni di tipo I alpha e beta ne fanno parte e vengono prodotti a valle della cascata che attiva IRF e scatenano le risposte antivirali.
- Le citochine si distinguono anche in primarie e secondarie, in base a come si susseguono gli eventi che portano alla loro produzione. TNF e IL1 sono primarie, mentre IL6 è considerata secondaria, in quanto spesso è attivata dai primi due.
- TNF alpha e IL1-beta sono prodotti da macrofagi e cellule dendritiche.
- Una volta prodotte le citochine vengono rilasciate dalle cellule direttamente o con mediazione dell'inflammasoma come nel caso dell'IL1.
- La funzione principale di queste citochine è quella di favorire l'infiammazione favorendo il reclutamento leucocitario ed inducono un processo di attivazione endoteliale su cui i leucociti dovranno aderire per extravasare. Citochine come IL6 inducono una risposta sistemica- risposta della fase acuta- responsabile dei sintomi infiammatori come febbre, spossatezza, rilascio di proteine della fase acuta.
- **TNF-alpha:** inizialmente sintetizzata come proteina transmembrana, formata da tre catene e viene clivata da una metalloproteasi TACE e viene rilasciata come matura in circolo. È in forma trimetrica, quindi andrà a legare i recettori trimetrici TNFRI o TNFRII. Il legame del TNF al recettore causa l'aggregazione di più molecole recettoriali e l'attivazione delle cascate del segnale all'interno della cellula. TNFRI è presente in tutti i tipi cellulari, TNFRII è tipicamente presente sulle cellule dell'immunità. Questi recettori attivano anche le caspasi che inducono la morte cellulare. Fanno parte di una famiglia di recettori che possiedono domini intracellulari- domini di morte- che reclutano proteine



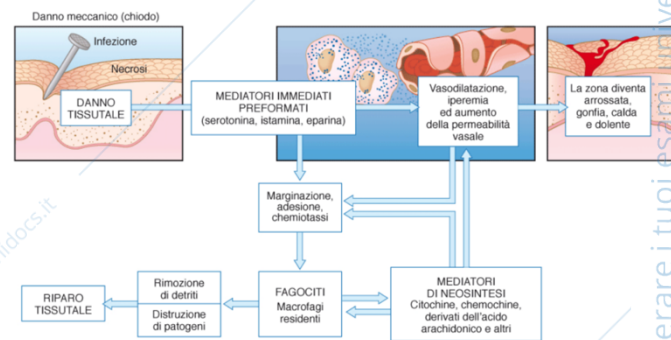
adattatrici che avviano la via delle caspasi inducendo apoptosi. L'effetto finale è quello di produrre altri mediatori. Il TNF prodotto da una cellula va quindi ad attivare le cellule adiacenti, inducendole a produrre a loro volta altre citochine e altri mediatori infiammatori. Esistono delle forme recettoriali solubili presenti in circolo che fungono da inibitori naturali per il TNF. Questi lo legano, lo sottraggono al legame con i recettori di membrana, essendo solubili, non avrà il sistema di trasduzione del segnale all'interno della cellula e quindi bloccherà l'eccesso di attivazione di TNF.

- **IL1:** è una famiglia di citochine costituite da IL1-alpha, beta e dall'antagonista recettoriale IL1ra. Queste citochine vengono trascritte da NFkB, ma nel caso della beta, deve essere processata dall'inflammasoma, per produrre la forma matura che viene poi liberata. La sua produzione è stimolata dai PAMP e dai DAMP. Anche un sistema di autostimolazione molto potente, ovvero una volta prodotta, lei stessa va ad agire sul suo recettore per produrre un'ulteriore quantità. Questo serve da stimolo per la produzione di nuove molecole di interleuchina 1. I recettori a cui si legano hanno una porzione extracellulare con domini IG e una porzione intracellulare con un dominio TIR. È un dominio condiviso dai recettori toll e dai recettori per l'interleuchina 1. È formato da una catena IL-1RI e da una catena accessoria AcP. L'IL1ra lega solo la catena dell'IL-1RI e non quella accessoria impedendo la formazione del complesso recettoriale e la conseguente trasduzione del segnale. La via si può spegnere anche con la produzione dei decoy receptor. Sono dei recettori che possono essere presenti in forma transmembrana o libera e non possono tradurre il segnale non avendo la regione TIR Intracellulare. Quindi sequestrano l'interleuchina uno dal legame al recettore funzionalmente attivo, senza produrre un effetto biologico. Gli effetti di IL1 sono molteplici: attivazione leucocitaria, espressione di molecole di adesione dell'endotelio che favoriscono reclutamento leucocitario, all'azione di altri mediatori dell'infiammazione, favorire la chemiotassi ed a indurre l'attivazione dell'infelicità aria. Possiamo avere degli effetti ascrivibili all'interno di IL1 ma mediati dall'IL6 chiamati effetti secondari. Tutti gli effetti sul sistema nervoso centrale, induzione della febbre, anoressia, astenia, in generale della sintomatologia infiammatoria sistemica. Ha anche la funzione di indurre il catabolismo proteico e attivare gli osteoclasti a livello osseo.
- **IL6:** agisce legandosi a recettori appartenenti alla famiglia dei recettori delle citochine di tipo 1 attivanti la via di segnale JAK-STAT- si attiva a valle di numerosi recettori per le citochine sia di tipo I che II. Media gli effetti di numerose citochine sia infiammatorie che altre. Le due catene del recettore non sono uguali, una è la gp130 deputata alla trascrizione del segnale, c'è poi una catena più piccola specifica-IL6Ralpha importante nel riconoscimento della citochina a livello extracellulare. Di quest'ultima catena esiste anche una forma che riconosce IL6 agendo come regolatore negativo dell'attivazione. I recettori che avviano JAK-STAT hanno delle chinasi associate in forma inattiva alla porzione intracellulare del recettore e quando arriva la citochina, il recettore, dimerizza. Questo induce JAK a fosforilare residui sulla catena del recettore, questo stimola l'arrivo delle proteine STAT- presenti in forma inattiva- si assemblano al recettore perché riconoscono i domini fosforilati. Successivamente JAK fosforila STAT che si stacca, dimerizza e diventa un fattore di trascrizione. Questo trasloca nel nucleo e induce la trascrizione dei geni di diverse proteine. Ha vari effetti, tra cui: febbre, produzione di proteine della fase acuta, attiva proteasi cellulari favorendo processi distruttivi a livello tissutale. Induce l'attivazione di Th17 e inibisce l'attivazione dei Treg, favorisce l'espressione delle molecole di adesione endoteliali e la produzione di chemochine attive sui monociti.

- **Chemochine:** citochine dell'immunità innata, sono piccole proteine che possono avere 4 tipi di struttura ma principalmente abbiamo due famiglie: CC e CXC. Si differenziano in base alla presenza di ponti disolfuro tra 4 cisteine conservate nella proteina. Il nome indica la loro funzione, ovvero quella di occuparsi della chemiotassi. I loro recettori sono formati da 7 domini transmembrana, associati a proteine G e attivano vie intracellulari come quella delle fosfolipasi. Alcuni esempi sono CXCL8, CCL2. Ciascun recettore può riconoscere vari tipi di chemochine, la combinazione di recettori che presenta una cellula determina il tipo di migrazione che farà.

## INFIAMMAZIONE ACUTA

- **Reazione vascolare:** è la fase iniziale in cui si ha prima una fugace vasocostrizione, seguita da una vasodilatazione arteriosa. In questa fase intervengono le amine vasoattive come l'istamina e la serotonina, presenti preformate in granuli nelle cellule. A questa vasodilatazione si associa un aumento della permeabilità vascolare. I mediatori agiscono prima a livello



- delle cellule endoteliali inducendo permeabilità che si manifesta con l'aumento dello spazio intercellulare- ad esempio tramite la contrazione delle cellule endoteliali, oppure con danno endoteliale. I mediatori coinvolti sono principalmente l'istamina ma anche le chinine-bradichinina, e vari metaboliti dell'acido arachidonico. Si crea uno squilibrio tra pressione idrostatica e colloidale-osmotica e questo favorisce la formazione dell'edema. Se aumenta la pressione idrostatica o diminuisce l'altra, i liquidi si accumuleranno negli interstizi o nelle cavità sierose e da origine all'edema. Questo non è sempre infiammatorio, è necessario fare una distinzione sul tipo di liquido accumulato.
- **Trasudato:** liquido che fuoriesce dai vasi in condizione di disequilibrio tra pressioni, senza un'alterazione della permeabilità vascolare. L'aumento della pressione idrostatica si verifica quando c'è ostruzione del deflusso venoso. La diminuzione della colloidale-osmotica è conseguente alla riduzione delle proteine.
  - **Essudato:** accumulo di liquidi ricco di proteine e detriti cellulari. È caratterizzato da un'aumentata permeabilità vascolare. Possiamo avere un essudato infiammatorio di vario tipo. Avendo la permeabilità alterata, possono uscire proteine e cellule dell'infiammazione.

Devono avvenire queste alterazioni vascolari affinché venga favorita la migrazione delle cellule immunitarie. Il reclutamento leucocitario è l'evento centrale del processo infiammatorio. Dopo questa fase di iperemia attiva, segue una fase di iperemia passiva in cui il flusso rallenta nella sede danneggiata.

- **Reclutamento leucocitario:** i leucociti sono in circolo e subiscono un processo in 3 fasi mediato da chemochine e citochine:
  - a) **Fase di migrazione, rolling e adesione:** i leucociti si avvicinano alla porzione esterna del flusso sanguigno, adiacente all'endotelio, e rallentano il loro flusso, successivamente vanno incontro al processo di rolling: rotolano sulla parete, e infine ad una fase di adesione stabile. Il rallentamento del flusso è indotto dalla vasodilatazione e dalla fase di iperemia passiva- questo permette l'adesione. Inizialmente è instabile e questi leucociti si attaccano e staccano dall'endotelio attraverso il legame con dei fattori- selectine ed integrine- la cui espressione è promossa da citochine e chemochine. Le prime hanno un ruolo nel rolling, le seconde

nell'adesione stabile. Una volta che i leucociti sono fermi possono iniziare la diapedesi.

- b) Diapedesi- migrazione verso l'endotelio
- c) Chemiotassi- migrazione nei tessuti, in cui percepiscono i gradienti chemiotattici creati dalle chemochine e altri fattori, e raggiungono la sede del danno dove saranno presenti già macrofagi residenti che avranno riconosciuto e fagocitato il patogeno.

Le selectine e le integrine sono molecole di adesione espresse sulla superficie delle cellule endoteliali e leucociti. Le selectine hanno un dominio lectinico nella regione N-terminale, un dominio simil-EGF e una serie di domini ripetuti che creano una catena, chiamati CRP. Questi ultimi fanno sporgere la selectina dalla superficie cellulare, dell'endotelio o del leucocita.

Viene espressa prima la P-selectina, preformata in granuli intracellulari, ed è stimolata dall'istamina e trombina. Segue poi la E-selectina ed L-selectina- la cui espressione è indotta dalle citochine. TNF e IL1 inducono l'espressione di E-selectina sull'endotelio e dei ligandi di L-selectina sull'endotelio. Contemporaneamente i leucociti andranno ad esprimere, indotti da altri stimoli, L-selectina e i ligandi, sulla superficie cellulare, per E e P selectina.

Le integrine sono espresse principalmente nella parete del neutrofilo. I loro ligandi sono VCAM1 e ICAM1, espressi dall'endotelio. L'espressione dei ligandi è mediata dalle citochine. Si trovano inizialmente in uno stato di bassa affinità, e devono essere attivate per aumentarla, questo avviene grazie ad una modificazione conformazionale mediata dalle chemochine. Queste vanno a legarsi a proteoglicani espressi sulla superficie dell'endotelio e mediano l'attivazione leucocitaria che determinerà il cambio di conformazione dell'integrina. Questa attivazione fa dispiegare l'integrina che fermerà le cellule leucocitarie e le fa aderire in maniera stabile all'endotelio per raggiungere poi il tessuto.

I fattori chemiotattici sono: IL8, target di NFκB, alcuni PAMP batterici, alcuni fattori del complemento come C5a, alcuni metaboliti dell'acido arachidonico e PAF. Questi agiscono sui 7 domini transmembrana associati a proteine g intracellulari e avviano le cascate di trasduzione del segnale. L'evento principale a valle di un recettore chemiotattico è l'attivazione della cellula a compiere chemiotassi.

I leucociti arriveranno alla sede del danno – troveremo principalmente neutrofili poiché è il leucocita principale dell'infiammazione. Con lo stesso meccanismo vengono reclutati anche i macrofagi, in base all'infiammazione e dove ci troviamo. Avendo emivita breve i neutrofili, nelle fasi tardive dell'infiammazione ne arriveranno altri ma inizieranno principalmente a comparire monociti-macrofagi.

- **Attivazione leucocitaria:** arrivati nel tessuto, i leucociti, possono sia amplificare la risposta infiammatoria, sia adoperarsi di per sé 'per risolvere ed eliminare il danno. Questa avviene tramite fagocitosi e la successiva eliminazione del patogeno con meccanismi microbicidi intracellulari. La fagocitosi è mediata da opsonine, recettori scavenger, recettori per il mannosio e le integrine. Il patogeno si lega al recettore, si crea un avvallamento che formerà una vescicola endocitica che si andrà a fondere con il lisosoma- si forma il fagolisosoma dove avverrà l'uccisione del patogeno tramite enzimi litici: specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto.
- **NADPH ossidasi:** è un complesso multiproteico che produce le specie reattive dell'ossigeno. È formata da varie subunità che normalmente non si assemblano insieme. Si assemblano quando avviene anche l'attivazione del leucocita- alcune subunità sono sulla membrana plasmatica, altre sono preformate nel citosol. Ha il compito di ossidare NADPH a NADP<sup>+</sup> e all'interno del fagolisosoma viene prodotto anione superossido che può essere convertito in perossido di idrogeno.

- **iNOS:** l'enzima NOS è coinvolto nella via dell'ossido nitrico. C'è una forma endoteliale, una neuronale e una inducibile. Quest'ultima è coinvolta nell'infiammazione dopo l'attivazione leucocitaria. Il NO reagisce con l'anione superossido e forma il perossinitrico che favorisce il killing microbico. Avremo quindi una serie di effetti patologici tipici dei radicali.
- All'interno dei lisosomi troviamo due tipi di granuli: primari o azzurrofilo o secondari specifici. I primi contengono mieloperossidasi, lisozima, idrolasi acide, proteasi neutre; le seconde contengono lisozima, gelatinasi, lattoferrina, attivatore del plasminogeno e fosfatasi alcalina. Sono piccoli e numerosi.
- La sintomatologia negativa associata all'infiammazione deriva dagli eventi che si svolgono nei nostri leucociti. Il nostro corpo ha diversi sistemi protettivi antiossidanti: superossido dismutasi, catalasi, glutatione, ceruloplasmina, antiproteasi. Dopo l'uccisione del patogeno, i sistemi di amplificazione dell'infiammazione si attenuano e si avviano gli eventi di terminazione della risposta infiammatoria.
- Una volta rimosso il patogeno, i mediatori vengono degradati e non vengono più prodotti. Le cellule dell'infiammazione che hanno raggiunto il tessuto vanno in apoptosi. Ci sono lipossine e citochine antinfiammatorie come IL10 che favoriranno la risoluzione dell'infiammazione.
- Il processo infiammatorio però può anche non risolversi o farlo in un modo da non dare restitutio ad integrum.

## MODELLI MORFOLOGICI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

- Non si manifesta sempre con le stesse caratteristiche: ha aspetti morfologici diversi a seconda della natura dell'agente eziologico, tipo di tessuto coinvolto e la risposta dell'organismo.
- Alcune sedi anatomiche sono più predisposte allo sviluppo di determinati infiammazioni piuttosto che altri.

In patologia si riconoscono diversi modelli morfologici: infiammazione sierosa, infiammazione sierofibrinosa, infiammazione fibrinosa, infiammazione purulenta o suppurativa, infiammazione catarrale, infiammazione emorragica, infiammazione necrotto-emorragica, infiammazione allergica.

- **Infiammazione sierosa:** Questa forma è tipica delle risposte infiammatorie a stimoli poco aggressivi, spesso sostenuti da agenti a bassa virulenza. L'essudato che si forma è prevalentemente costituito da liquido sieroso, povero di cellule e proteine, con scarsa presenza di fibrina e leucociti. Un esempio classico è la vescicola cutanea, che può comparire in seguito a infezioni virali o a ustioni: in questo caso il liquido sieroso si raccoglie nello spazio che si crea tra epidermide e derma, formando la tipica bolla.
- **Infiammazione sierofibrosa:** Qui l'essudato contiene, oltre al liquido, una quantità variabile di fibrina, che tende a depositarsi sulle superfici delle cavità sierose (come peritoneo, pleura, pericardio). La fibrina, se non viene rapidamente eliminata, può organizzarsi in strutture fibrose permanenti che legano tra loro le superfici sierose, dando origine a aderenze o briglie. Queste, a seconda della sede, possono ridurre la normale escursione di organi e cavità (per esempio limitando i movimenti del cuore in una pericardite o quelli polmonari in una pleurite).
- **Infiammazione fibrinosa:** È una forma ancora più intensa della precedente e si manifesta quando la permeabilità vascolare è talmente aumentata da permettere il passaggio di grandi quantità di fibrinogeno, che si trasforma in fibrina e si deposita in strati densi e consistenti. Si osserva frequentemente nelle sierose (pleura, pericardio, meningi), dove la

fibrina può organizzarsi in veri e propri strati solidi, dando luogo alla cosiddetta sierosite secca. Con il tempo, questo materiale viene sostituito da tessuto fibroso, con conseguente cicatrizzazione, ispessimento e formazione di aderenze che, nei casi più gravi, possono perfino occludere la cavità. Un esempio storico è la difterite, malattia ormai rara grazie alla vaccinazione, in cui la tossina prodotta dal *Corynebacterium diphtheriae* induce necrosi tissutale e formazione di un essudato fibrinoso che si organizza in vere e proprie pseudomembrane, soprattutto nelle vie respiratorie superiori.

- **Infiemmazione purulenta o suppurativa:** È forse la forma più conosciuta e diffusa di infiammazione, caratterizzata dalla produzione di pus. Questo materiale, di aspetto giallo-verde o talvolta bluastro (nel caso di *Pseudomonas aeruginosa*), è formato da una miscela di neutrofili degenerati, detriti cellulari necrotici, microrganismi, proteine denaturate e fibrina. È tipicamente causata da batteri piogeni, come stafilococchi e streptococchi. Il pus può raccogliersi in diversi modi:
  - se si forma una cavità neoformata nel tessuto, si parla di ascesso;
  - se invece si raccoglie in una cavità preesistente (peritoneo, pleura, pericardio), prende il nome di empiema;
  - in alcuni casi, l'infezione può diffondersi in modo diffuso e non circoscritto, dando luogo al flemmoni, situazione più grave e difficile da contenere (es. appendicite flemmonosa).

Infine, il pus può drenare spontaneamente verso l'esterno attraverso una fistola.

- **Infiemmazione catarrale:** si sviluppa nei tessuti in grado di produrre muco, come le vie respiratorie o il tratto gastrointestinale. Qui l'elemento predominante dell'essudato è proprio il muco, che si accumula in quantità anomale, rendendo le secrezioni dense e vischiose. Quando alla componente mucosa si associa una forte infiltrazione neutrofila, si parla di infiammazione muco-purulenta, come accade ad esempio nelle bronchiti o nelle riniti.
- **Infiemmazione emorragica:** il danno vascolare è così marcato da determinare la fuoriuscita massiccia di globuli rossi. Un esempio classico è rappresentato dalle infezioni da salmonella, che a livello intestinale provocano danni alle placche del Peyer, con lesioni necrotico-emorragiche estese.
- **Infiemmazione allergica:** caratterizzata da predominio di granulociti eosinofili, è tipica delle reazioni di ipersensibilità immediata come la rinite allergica.

Per comprendere come queste diverse forme possano presentarsi in sequenza, un ottimo esempio è la polmonite lobare, in genere causata da pneumococchi. In questa condizione, l'infiammazione non interessa piccoli focolai sparsi, come accade nella broncopolmonite, ma si estende a un intero lobo polmonare. La malattia evolve attraverso fasi successive: inizialmente si ha la fase di congestione, con iperemia ed edema che producono un essudato sieroso; segue la fase di epatizzazione rossa, in cui gli alveoli si riempiono di globuli rossi, fibrina e neutrofili, assumendo una consistenza simile a quella del fegato; poi si passa alla epatizzazione grigia, dove i macrofagi fagocitano i globuli rossi, mentre la fibrina rimane a occupare gli spazi alveolari; infine, nella fase di risoluzione, i neutrofili e le proteasi degradano la fibrina, consentendo al tessuto di recuperare la sua funzionalità. Tuttavia, se questo processo non si completa correttamente, possono comparire complicanze: l'organizzazione fibrosa della fibrina con formazione di cicatrici (carnificazione) o la formazione di un ascesso polmonare.

## INFIAMMAZIONE CRONICA

- è un processo patologico che si distingue dall'inflammazione acuta per la sua persistenza nel tempo. A differenza dell'acuta, in cui le fasi si susseguono in maniera ordinata (danno → risposta infiammatoria → riparazione), nell'inflammazione cronica i vari eventi si sovrappongono: la distruzione tissutale, la risposta infiammatoria e i tentativi di riparazione convivono nello stesso momento.
- Questa condizione può originare da diverse situazioni. In primo luogo, può rappresentare l'evoluzione di un'inflammazione acuta che non si è risolta, ad esempio quando un agente infettivo non viene completamente eliminato, oppure quando rimangono nel tessuto materiale necrotico o corpi estranei non degradabili. Un'altra possibilità è l'esposizione prolungata a stimoli dannosi, sia esogeni (come polveri minerali nella silicosi) sia endogeni (come i cristalli di acido urico nella gotta).
- l'inflammazione cronica può insorgere in corso di infezioni persistenti, sostenute da microrganismi difficili da eradicare, come micobatteri, funghi e alcuni virus. Infine, un gruppo importante è rappresentato dalle malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico o la sclerodermia, in cui il sistema immunitario continua ad attaccare i propri tessuti, mantenendo viva la risposta flogistica.
- Dal punto di vista istologico, il quadro è caratterizzato da un infiltrato cellulare dominato da monociti e macrofagi, cui si associano linfociti e plasmacellule. A ciò si accompagna la distruzione del tessuto normale e, parallelamente, la formazione di nuovo tessuto di riparazione, con angiogenesi e deposizione di tessuto fibroso. L'inflammazione cronica può presentarsi in due modalità:
  - a) una forma diffusa o interstiziale, in cui i fenomeni infiammatori, distruttivi e riparativi si distribuiscono in maniera più o meno uniforme nel tessuto;
  - b) una forma granulomatosa, più particolare, che compare in risposta a certi agenti (come la tubercolosi), e in cui si formano strutture nodulari costituite da macrofagi modificati e cellule infiammatorie.
- Un ruolo centrale in questo processo è svolto dai fagociti mononucleati, cioè i monociti e i macrofagi. I monociti, prodotti nel midollo osseo, vengono reclutati nei tessuti infiammati attraverso gli stessi meccanismi che guidano l'arrivo dei neutrofili, rispondendo a specifici segnali chemiotattici, in particolare alle chemochine della famiglia CC. Una volta giunti nel sito di lesione, i monociti si differenziano in macrofagi, che possono attivarsi seguendo due vie principali: La via classica (M1), stimolata da PAMP microbici, citochine di tipo Th1 (come IFN- $\gamma$ ) o dalla presenza di corpi estranei. In questo caso i macrofagi acquisiscono un profilo pro-infiammatorio, caratterizzato da attività microbica potenziata e dalla produzione di citochine infiammatorie. La via alternativa (M2), indotta da segnali provenienti dai linfociti Th2. Questi macrofagi hanno un ruolo diverso: invece di amplificare la flogosi, producono fattori di crescita e citochine antinfiammatorie (come IL-10 e TGF- $\beta$ ) che stimolano i processi riparativi e favoriscono la fibrosi.
- Il macrofago, quindi, non è solo una cellula effettrice che elimina agenti dannosi, ma rappresenta anche un vero e proprio regolatore della cronicità. Infatti, in presenza di un agente persistente, i macrofagi non solo mantengono attiva la flogosi, ma stimolano direttamente i linfociti T, attraverso la produzione di citochine come IL-12 e l'espressione di molecole costimolatorie. Questa interazione è reciproca: i macrofagi attivano i linfociti, e i linfociti, a loro volta, rilasciano mediatori (come IFN- $\gamma$ ) che potenziano l'attività macrofagica. Si crea così un circolo vizioso che perpetua e amplifica la risposta infiammatoria, impedendo la risoluzione e determinando i quadri clinici tipici dell'inflammazione cronica.

- **Linfociti:** collegano la risposta immunitaria innata a quella adattativa. La predominanza nell'infiltrato infiammatorio può variare: in alcuni casi prevalgono i macrofagi, in altri i linfociti, a seconda della natura dello stimolo scatenante. Il meccanismo che porta all'attivazione dei linfociti parte quasi sempre dai macrofagi. Questi, dopo aver riconosciuto e fagocitato il patogeno, migrano nei linfonodi e si comportano come cellule presentanti l'antigene. Qui attivano i linfociti T, i quali a loro volta ritornano nei siti di infezione richiamati da chemochine, molecole di adesione e citochine prodotte dai macrofagi stessi. Una volta arrivati sul posto, i linfociti T CD4+ secernono diverse citochine che potenziano e amplificano la risposta infiammatoria. A seconda della sottopopolazione di linfociti CD4+ attivati, si possono instaurare diversi tipi di risposta infiammatoria:
  - a) I **linfociti Th1** producono IFN- $\gamma$ , che stimola i macrofagi verso la via classica (M1), promuovendo attività microbica e pro-infiammatoria.
  - b) I **linfociti Th2** rilasciano IL-4, IL-5 e IL-13, che indirizzano i macrofagi verso la via alternativa (M2) e richiamano gli eosinofili, favorendo risposte di tipo allergico o antiparassitario.
  - c) I **linfociti Th17** producono IL-17, che richiama e attiva i neutrofili, utili nel contrastare infezioni batteriche extracellulari.
- Oltre ai linfociti T, anche i linfociti B e le plasmacellule svolgono un ruolo rilevante, attraverso la produzione di anticorpi che possono neutralizzare antigeni o attivare il complemento. Accanto ai linfociti, altre cellule contribuiscono al mantenimento della flogosi cronica: Gli eosinofili, tipici delle risposte contro parassiti extracellulari e nelle allergie, che rilasciano proteine tossiche (come la proteina basica maggiore e la proteina cationica) e enzimi (perossidasi) in grado di danneggiare i tessuti. I mastociti, che non solo partecipano all'infiammazione acuta, ma in quella cronica secernono citochine che prolungano la risposta. I neutrofili, solitamente protagonisti dell'infiammazione acuta, possono persistere anche nella fase cronica in alcune patologie particolari, come l'osteomielite.
- Le risposte linfocitarie possono assumere caratteristiche diverse, definite polarizzazioni:
  - a) **Risposta di tipo 1 (via classica, Th1-M1):** È tipica delle infezioni da patogeni intracellulari (come micobatteri e funghi). Gli antigeni, presentati dalle APC, inducono i linfociti T a differenziarsi in Th1 grazie all'azione della IL-12 prodotta dai macrofagi. I linfociti Th1 producono IFN- $\gamma$ , che agisce sui macrofagi attivandoli in senso classico (M1). Questa stimolazione avviene tramite la via JAK-STAT: l'IFN- $\gamma$  si lega al suo recettore sul macrofago, attivando le chinasi JAK, che fosforilano STAT. STAT, una volta attivato, migra nel nucleo e induce l'espressione di geni che aumentano la capacità del macrofago di uccidere i patogeni. Tra i geni indotti troviamo: molecole di presentazione antigenica (MHC II), molecole costimolatorie (CD80, CD86), recettori per anticorpi e complemento, componenti della NADPH ossidasi, enzimi come iNOS, che producono ossido nitrico, mediatori pro-infiammatori (TNF, IL-1), chemochine CC e CXCL9, 10, 11. In questo modo, il macrofago viene "armato" per eliminare in maniera più efficace i microrganismi intracellulari.
  - b) **Risposta di tipo 2 (via alternativa, Th2-M2):** Questa via si attiva in risposta ad allergie o infezioni da protozoi e parassiti extracellulari. In questo caso le APC stimolano i linfociti T a differenziarsi in Th2 grazie a IL-4 e IL-13. I Th2 producono a loro volta IL-4, IL-5 e IL-13, che attivano i macrofagi verso la via alternativa. Il segnale è mediato dal fattore trascrizionale STAT6, che induce geni completamente diversi da quelli della via classica, tra cui: MHC II, molecole regolatorie (IL-1ra, IL-1RII, IL-10), recettori scavenger, enzimi

come l'arginasi, chemochine come CCL11, CCL17 e CCL22. Il risultato finale non è l'uccisione del patogeno, ma la promozione della risposta riparativa: aumento della fagocitosi di detriti cellulari, proliferazione dei fibroblasti e deposizione di matrice extracellulare, che porta a fibrosi e cicatrizzazione.

## INFIAMMAZIONE GRANULOMATOSA

- Particolare forma di infiammazione cronica, caratterizzata dalla formazione di strutture definite chiamate granulomi. La risposta si concentra in un'area circoscritta, dove si organizza un nodulo infiammatorio.
- Il granuloma si forma in seguito a una forte e prolungata attivazione dei linfociti T, che a loro volta stimolano macrofagi. Qui si trasformeranno in macrofagi epitelioidi che si aggregano tra di loro insieme ai linfociti T per circoscrivere l'agente causale. Lo scopo è isolare l'agente infettivo, il corpo estraneo, che non può essere eliminato in modo diretto.
- Dal punto di vista strutturale, il granuloma presenta una zona centrale formata da macrofagi epitelioidi che possono fondersi tra loro formando cellule giganti multinucleate. Come le cellule di Langherans. Hanno una corona esterna di linfociti che mantengono attiva e sostenuta la risposta immunitaria ed uno strato più periferico di fibroblasti e tessuto connettivo che contribuisce a delimitare il granuloma e a formare una sorta di capsula fibrosa. In alcuni casi al centro può comparire una zona di necrosi dovuta ai possi e danno tissutale che varia a seconda della causa.
- I granulomi possono essere distinti in due grandi categorie:
  - a) **Granulomi da corpi estranei- non immunologici:** Si sviluppano quando l'organismo entra in contatto con materiali inerti non degradabili, come schegge di legno, punti di sutura, fibre tessili e polvere di silice. In questo caso l'agente estraneo uno stimola la risposta immunitaria adattativa, ma viene isolato. Al centro del Granuloma rimane il materiale, attorno si accumulano macrofagi attivati e tessuto fibroso, mentre i linfociti sono scarsi o assenti.
  - b) **Granulomi immunologici:** Sono il risultato della risposta immunitaria a patogeni difficili da eradicare come micobatteri, ad esempio quelli della tubercolosi. Qui la componente immunitaria è molto più evidente, oltre ai macrofagi epitelioidi alle cellule giganti multinucleate, troviamo abbondanti linfociti T che alimentano il processo. In alcuni casi la parte centrale del granuloma va incontro a necrosi caseosa, una necrosi giallastra, friabile, tipica delle tubercolosi.
- Un esempio classico è il **granuloma tubercolare**. La struttura è ben organizzata e stratificata, al centro abbiamo la necrosi caseosa, causata dall'ipossia e dalle tossine prodotte dai micobatteri, attorno troviamo uno strato di cellule epiteliali e cellule giganti di Langherans, alcune delle quali possono contenere bacilli tubercolari. Più esternamente abbiamo uno strato di linfociti e plasmacellule che alimentano la risposta immunitaria. Infine, una reazione fibroblastica con deposizione di fibre di collagene che tende a delimitare il granuloma.
- Un granuloma di questo tipo può avere diversi destini:
  - a) **Guarigione con fibrosi:** La reazione fibroblastica esterna sostituisce il centro necrotico con tessuto cicatriziale che può successivamente calcificare.
  - b) **Quiescenza:** Il granuloma rimane isolato e apparentemente inattivo, ma i batteri al suo interno possono restare vitali e riattivarsi in caso di calo delle difese immunitarie.
  - c) **Cavitazione:** Più granulomi possono fondersi formando un'unica ampia cavità necrotica chiamata caverna tubercolare, che può comunicare con i bronchi e

svuotarsi. Questo favorisce la diffusione del bacillo e rappresenta una complicanza grave.

- d) **Disseminazione miliare:** Il bacillo si diffonde attraverso il sangue e forma numerosi piccoli granulomi disseminati in vari organi come polmone, fegato, milza e midollo osseo.
- o **STADI DELLA TBC-** La tubercolosi è una malattia infettiva cronica causata da *Mycobacterium tuberculosis*, caratterizzata da un'evoluzione che può variare molto a seconda dello stato immunitario dell'ospite. Possiamo distinguere tre fasi:
  - a) **Tubercolosi primaria:** Si verifica quando una persona non immunizzata entra per la prima volta in contatto con il micobatterio. Questo, una volta penetrato a livello polmonare, stimola la formazione di un piccolo granuloma chiamato tubercolo primario. La risposta immunitaria si stende anche ai linfonodi regionali, in particolare a quelli peribronchiali che si infiammano e si ingrossano. L'insieme del tubercolo polmonare e della reazione linfonodale costituisce il complesso primario di Ghon, caratteristico della fase iniziale della malattia. Dal punto di vista clinico è spesso asintomatica o si accompagna a sintomi simili a un'influenza leggera in caso di batteriemia. Dopo questa fase abbiamo due possibilità, o il complesso primario va incontro a cicatrizzazione, con calcificazione delle lesioni, e inattivazione del microrganismo, oppure i bacilli rimangono in uno stato di latenza racchiusi nei granulomi, pronti a riattivarsi in condizioni favorevoli.
  - b) **Tubercolosi secondaria:** È dovuta a una riattivazione dell'infezione latente o in alcuni casi, a una reinfezione. La localizzazione tipica è a carico dei lobi superiori del polmone, che sono aree particolarmente predisposte data la minor ventilazione e ossigenazione. Qui i granulomi possono moltiplicarsi, confluire e fondersi, dando origine a necrosi estese e soprattutto a fenomeni di cavitazione. Queste lesioni sono importanti perché rappresentano un danno anatomico e una fonte di diffusione dei bacilli che possono essere eliminati con la tosse e trasmessi ad altri individui.
  - c) **Tubercolosi progressiva:** si manifesta in soggetti particolarmente fragili, come anziani o pazienti immunodepressi, è l'evoluzione della tubercolosi in una forma più grave e aggressiva. L'infezione in questo caso non rimane confinata, ma tende a diffondersi rapidamente e può andare a coinvolgere bronchi o vasi sanguigni, portando a complicanze come l'emottisi- l'emissione di sangue con la tosse dovuta alla rottura di piccoli vasi polmonari. Inoltre, attraverso la disseminazione ematica, il micobatterio può colonizzare diversi organi, dando luogo alla tubercolosi miliare, caratterizzata da numerosissimi piccoli granulomi distribuiti in più distretti dell'organismo.
- o **Patogenesi della tubercolosi primaria:** al primo contatto il batterio viene fagocitato dai macrofagi alveolari, che riconoscono la sua presenza tramite specifici recettori. Il batterio però ha sviluppato strategie raffinate di sopravvivenza ed è in grado di bloccare la maturazione del fagosoma, impedendo la fusione con i lisosomi e sfuggendo alla degradazione. Questo gli permette di sopravvivere e moltiplicarsi all'interno del macrofago, che in questa fase non riesce ad eliminarlo. Dopo un certo tempo i micobatteri si liberano dai macrofagi e possono diffondere nel sangue, dando luogo a una batteriemia iniziale. Nel frattempo, lo stesso macrofago funziona come APC, attiva i linfonodi regionali e produce IL-12, stimolando la risposta dei linfociti T. Verranno attivati i linfociti T Helper 1 che producono interferone gamma, citochina cruciale che coadiuva i macrofagi e li rende più efficaci nella loro funzione microbicida. I macrofagi attivati sviluppano una maggiore capacità di produrre sostanze tossiche, radicali liberi, utili a contrastare i bacilli. Parallelamente, i macrofagi rilasciano altre citochine e chemochine

che reclutano nuove cellule dell'immunità, promuovendo la formazione del granuloma tubercolare. In questo modo il micobatterio non viene del tutto eliminato, ma viene racchiuso e isolato all'interno di una struttura difensiva che rappresenta un compromesso tra ospite e patogeno.

- Test diagnostico: reazione alla tubercolina di Mantoux-dopo il primo contatto con il micobatterio, l'organismo sviluppa una sensibilizzazione immunitaria. Questa può essere valutata attraverso la prova della tubercolina o test di mantoux, che sfrutta un meccanismo di per sensibilità di tipo quattro mediata da linfociti T. La procedura consiste nell'iniettare intra termicamente una piccola quantità di derivati proteici purificati del batterio della tubercolosi. In un soggetto che ha già avuto contatto con il bacillo entro il 24, 48 ore compare nella sede di inoculo una reazione locale chiamata eritema edema. Questo fenomeno è dovuto all'accumulo dei linfociti d quattro più e macrofagi attorno ai vasi sanguigni che genera un infiltrato infiammatorio. Una reazione positiva indica quindi che il sistema immunitario è stato sensibilizzato, ma non permette di distinguere se l'infezione è attiva o latente.
- Un altro esempio di granuloma è quello chiamato **granuloma luetico**. È quello che si forma nella sifilide, malattia a trasmissione sessuale, causata da *treponema pallidum*. Questo tipo di granuloma è tipico del terzo stadio della malattia. A differenza di quello tubercolare, ha una struttura meno ordinata, non ha stratificazione netta, ma è caratterizzato da una necrosi colliquativa centrale che dà origine a un materiale di consistenza viscosa. Nella zona colpita si osservano edema, alterazioni della circolazione o obliterazione dei vasi sanguigni. L'infiltrato infiammatorio della sifilide è definito parvicellulare, formato soprattutto da linfociti e plasmacellule. Questi tendono a disporsi a manicotto attorno ai vasi, dando origine a una peri mesovasculite con proliferazione endoteliale- endovasculite obliterante. Questa compromissione dei vasi contribuisce a favorire ulteriori processi necrotici nei tessuti colpiti. Attorno alla zona centrale, come in altri granulomi, si ritrovano anche cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate, derivate dai macrofagi, insieme a una marcata reazione fibroblastica periferica. Gli organi maggiormente colpiti dai granulomi luetici sono vari e comprendono fegato, rene, cervello, ossa, milza, polmone e surrene, con quadri clinici che possono essere molto eterogenei e gravi.
- **STADI DELLA SIFILIDE:** evolve tipicamente attraverso tre stadi:
  - a) Primo stadio: Compare tre settimane dopo l'infezione ed è caratterizzato dalla formazione del sifiloma primario- lesione dura e ulcerata che si sviluppa nel punto di ingresso del batterio. Attorno alle lesioni si osserva edema, vasodilatazione e infiltrazione infiammatoria a manicotto dei vasi sanguigni con abbondanza di linfociti e plasmacellule. È presente anche proliferazione endoteliale che porta a endovasculite obliterante. In questa fase i batteri sono numerosi e la guarigione avviene spontaneamente lasciando una cicatrice.
  - b) Secondo stadio: Si manifesta circa 5-6 settimane dopo il primo e rappresenta una fase di generalizzazione dell'infezione. In questo stadio il microrganismo si diffonde attraverso il sangue, determinando lesioni che interessano cute, mucose, sistema nervoso centrale, vasi, organi interni; anche qui la guarigione può avvenire spontaneamente, senza esiti permanenti.
  - c) Terzo stadio: È la fase della cronicizzazione che può manifestarsi anche a distanza di anni dall'infezione primaria. E in questa fase che compare la gomma luetica, con danni d'organo progressivi e invalidanti.

- **Granuloma actinomicotico:** è un altro tipo di granuloma. Che si sviluppa nelle infezioni da actinomiceti, microrganismi fungini filamentosi. Dal punto di vista morfologico la lesione presenta al centro le ife fungine organizzate al raggio che costituiscono il micelio. Attorno a questa struttura si accumula essudato purulento, ricco di neutrofili, che forma pus. A sua volta, la zona centrale è circondata da uno strato reattivo composto da macrofagi, linfociti, plasmacellule e fibroblasti che tentano di circoscrivere l'infezione. Le sedi più frequentemente interessate da questo tipo di granuloma sono la bocca, la mandibola, la faringe e in alcuni casi anche i polmoni ed altri organi del tratto respiratorio.
- **Granuloma silicotico:** si sviluppa a livello polmonare in seguito all'inalazione di polveri di silice cristallina, tipicamente in contesti professionali. I macrofagi alveolari fagocitano le particelle di silice e le trasportano nel tessuto interstiziale ma è tossica per queste cellule: la fagocitosi porta infatti alla morte dei macrofagi, con liberazione del materiale inglobato nell'ambiente extracellulare. Questo stimola altri macrofagi ad attivarsi e morire a loro volta, generando un circolo vizioso che alimenta un processo infiammatorio cronico. La liberazione di mediatori come il TGF- $\beta$  induce una forte attivazione fibroblastica, portando alla formazione di un nodulo fibroso caratteristico, detto granuloma silicotico. Dal punto di vista istologico presenta: una parte centrale ialina, costituita da un fitto intreccio di fibre collagene e una zona periferica con linfociti, plasmacellule e fasci fibrosi concentrici.
- **Granuloma sarcoidotico:** Un'altra forma particolare di granuloma è quello della sarcoidosi- malattia di Besnier-Boeck-Schaumann, una patologia cronica, sistemica e ad eziologia sconosciuta, anche se si ipotizza un meccanismo immunomediato con predisposizione genetica. Non necrotizzante, quindi simile al tubercolo ma privo di necrosi caseosa e di micobatteri. È formato da aggregati di cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate, nelle quali si possono trovare inclusioni tipiche: i corpi asteroidi-inclusioni stellate citoplasmatiche e i corpi di Schaumann- masse basofile lamellari e sferiche. La malattia è sistemica e può colpire diversi organi: più frequentemente i polmoni con lesioni localizzate intorno a bronchi, vasi e linfatici e i linfonodi, ma anche cute, occhi, fegato, milza, ossa e altri organi.
- **Granuloma reumatico- nodulo di Aschoff:** si osserva nella malattia reumatica, complicanza di una faringite da *Streptococcus  $\beta$ -emolitico di gruppo A*. In questo caso il danno è di tipo autoimmune: gli anticorpi diretti contro antigeni batterici cross-reagiscono con antigeni cardiaci, determinando un'inflammazione a carico del cuore. Il granuloma prende il nome di nodulo di Aschoff ed è caratterizzato da: una zona centrale di necrosi fibrinoide, un contorno di cellule epitelioidi e giganti disposte a palizzata intorno alla necrosi e un infiltrato misto di linfociti, plasmacellule e neutrofili. Queste lesioni, nel tempo, evolvono in cicatrici fibrose che interessano soprattutto le valvole cardiache, compromettendone la funzione. Per questo la malattia reumatica può determinare gravi danni valvolari a lungo termine.
- **Granuloma della malattia di Chron:** malattia infiammatoria cronica intestinale di tipo immunomediato, nota anche come colite granulomatosa. La malattia si caratterizza per un'inflammazione transmurale della parete intestinale, con edema, fibrosi sottomucosa e ispessimento della tonaca muscolare. I cicli di distruzione e rigenerazione delle cripte mucosali danno origine a lesioni tipiche. Nel 35% dei casi, all'interno della parete intestinale o nei linfonodi mesenterici, si formano granulomi caratterizzati da: un denso infiltrato infiammatorio cronico con prevalenza di linfociti T, attivazione dei processi riparativi con conseguente fibrosi e assenza di necrosi caseosa- a differenza della TBC.

## EFFETTI SISTEMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- Quando l'infiammazione assume un'intensità tale da diffondersi a livello sistemico, entrano in gioco alcuni mediatori chiave, soprattutto IL-1, TNF- $\alpha$  e, in particolare, IL-6. Queste citochine, oltre a potenziare la risposta nella sede del danno, agiscono a distanza su diversi organi bersaglio, generando la sintomatologia generale che accompagna gli stati infiammatori importanti. Gli organi maggiormente coinvolti sono: il SNC  $\rightarrow$  febbre, sonnolenza, astenia e anoressia; il fegato  $\rightarrow$  stimolazione della sintesi di proteine di fase acuta e il midollo osseo  $\rightarrow$  aumento della produzione di leucociti (leucocitosi).
- A livello metabolico, l'infiammazione sistemica si accompagna anche a un aumento del catabolismo, della gluconeogenesi e a modificazioni del metabolismo osseo e muscolare.
- **Febbre:** aumento della temperatura corporea (1–4 °C) indipendente dalle condizioni ambientali. È indotta da pirogeni esogeni, per esempio, LPS batterici, che stimolano i leucociti a produrre pirogeni endogeni, soprattutto IL-6. IL-6 agisce sull'ipotalamo, attivando la cicloossigenasi (COX) e inducendo la sintesi di prostaglandine, in particolare PGE<sub>2</sub>. Queste ultime sono i veri mediatori finali della febbre: modificano l'attività dei centri termoregolatori e la produzione di neurotrasmettitori, elevando il "set point" della temperatura corporea. Alla febbre si associano sintomi tipici: brividi, sensazione di freddo, sonnolenza, anoressia e malessere generale.
- **Leucocitosi:** aumento del numero di leucociti circolanti, che varia in base alla natura dello stimolo: neutrofili in caso di infezioni batteriche, linfociti in corso di infezioni virali, eosinofili nelle allergie e nelle parassitosi. La leucocitosi si instaura tramite due meccanismi:
  1. Rilascio immediato del pool di riserva di leucociti dal midollo, stimolato da IL-1 e TNF- $\alpha$ .
  2. Stimolazione della produzione ex novo di leucociti grazie ai fattori di crescita ematopoietici.
- **Proteine di fase acuta:** Il fegato, stimolato da IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ , produce diverse proteine di fase acuta, che sono marcatori importanti dello stato infiammatorio. Le principali sono:
  - a) Proteina C reattiva (CRP): dosata comunemente come indicatore dell'infiammazione.
  - b) Sieroamiloide A (SAA).
  - c) Fibrinogeno: aumenta la tendenza dei globuli rossi ad aggregarsi in rouleaux, riducendo la loro sospensione plasmatica e aumentando la VES (velocità di eritrosedimentazione), altro indice clinico di infiammazione.

CRP e SAA agiscono come opsonine e attivano il complemento, mentre tutte insieme contribuiscono all'eliminazione di cellule morte e microrganismi.

- **Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS):** Quando la produzione di citochine infiammatorie diventa massiva e incontrollata, come accade nelle infezioni gravi o nella sepsi, si può instaurare una condizione estremamente pericolosa: la SIRS. In questo quadro, l'enorme rilascio di mediatori induce: vasodilatazione eccessiva, aumento della permeabilità vascolare con fuoriuscita di liquidi e ristagno venoso. Il risultato finale può essere lo shock infiammatorio o settico, caratterizzato da ipovolemia, ipoperfusione dei tessuti e ipossia cellulare. È una condizione ad altissimo rischio di morte, che rappresenta l'estremo dell'infiammazione sistemica.
- **Patogenesi dello shock settico:** Lo shock settico rappresenta la forma più grave della risposta infiammatoria sistemica e, oltre agli effetti sui vasi sanguigni, coinvolge numerosi altri sistemi con meccanismi che aggravano il quadro clinico. L'attivazione massiva della cascata coagulativa e del sistema fibrinolitico determina uno stato di ipercoagulabilità.

Questo porta alla formazione di microtrombi nei piccoli vasi, che peggiorano la perfusione e l'ossigenazione dei tessuti. Col tempo questo processo consuma progressivamente i fattori della coagulazione, generando la coagulazione intravascolare disseminata (CID): a una fase iniziale trombotica segue quindi un rischio emorragico importante.

Parallelamente, si verificano profonde alterazioni metaboliche. Gli ormoni tipici delle condizioni di stress, come glucagone, catecolamine e glucocorticoidi, inducono un quadro di insulino-resistenza e di iperglicemia. Questa condizione peggiora l'efficienza del sistema immunitario e contribuisce alla ridotta utilizzazione dell'ossigeno da parte dei tessuti, aggravando l'ipossia cellulare. Anche il cuore risente degli effetti dello shock settico: si osserva una riduzione diretta della contrattilità miocardica e quindi della gittata cardiaca. Questo deficit di pompa contribuisce al circolo vizioso dell'ipoperfusione sistemica. Inoltre, a livello polmonare, si instaura una condizione di distress respiratorio, che complica ulteriormente l'ossigenazione dell'organismo. La somma di questi eventi porta progressivamente all'insufficienza multiorgano, la principale causa di mortalità nello shock settico.

- Alterazioni patogenetiche nelle forme severe di covid 19: Un quadro molto simile a quello dello shock settico può manifestarsi anche nelle forme gravi di COVID-19, dove si osserva la cosiddetta "tempesta citochinica". In questo caso, la produzione incontrollata di mediatori infiammatori determina una serie di squilibri del sistema immunitario:
  - a) Si sviluppa una linfopenia- riduzione marcata delle popolazioni di linfociti T, linfociti B e cellule Natural Killer.
  - b) Si osserva un'alterata regolazione della risposta monocito-macrofagica, con prevalenza dei macrofagi CD14+ pro-infiammatori a scapito dei CD16+, che hanno un ruolo più regolatorio.
  - c) Compare una neutrofilia importante, segno di un richiamo massivo di neutrofili.
  - d) Si instaura un'alterata risposta anticorpale: gli anticorpi prodotti, anziché neutralizzare il virus, possono in alcuni casi facilitarne l'ingresso nella cellula attraverso la porzione Fc, peggiorando la malattia.
  - e) Inoltre, la risposta antivirale innata risulta compromessa, con una produzione ridotta o ritardata di citochine cruciali come TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ .

Questo insieme di alterazioni contribuisce allo stato di infiammazione incontrollata e al danno multiorgano che caratterizza le forme più severe di COVID-19.

## LA FEBBRE

- Gli esseri umani sono animali omeotermi, cioè capaci di mantenere la temperatura corporea entro limiti costanti.
- Meccanismi principali: termocettori – cutanei superficiali e profondi, che rilevano variazioni di temperatura, centro termoregolatore- locato nell'ipotalamo e termoregolazione- equilibrio tra termogenesi e termodispersione.
- La temperatura corporea media tra i 18 e i 40 anni è di 36,8 °C.
- Si definisce febbre quando la temperatura corporea mattutina è maggiore di 37,2° e la pomeridiana 37,7°
- La temperatura corporea è influenzata da ciclo mestruale, stagioni, età, digestione, gravidanza e sforzo fisico.
- Effetti sistemici dell'aumento di temperatura: per ogni grado aumenta la frequenza del polso di 8 battiti al minuto. La F respiratoria ha un rapporto con il polso di 1:4.
- I centri termoregolatori sono: area preottica, formazione reticolare e gangli simpatici- questi costituiscono il termostato biologico. Nell'area preottica troviamo: neuroni W

recettivi, sensibili a  $T > 0 < 37^\circ$ , neuroni insensibili I che non rispondono a variazioni termiche, neuroni effettori di termodispersione W che favoriscono la perdita di calore e neuroni effettori di termoconservazione C che favoriscono la produzione di calore.

- Quando TC è  $37^\circ$  gli stimoli eccitatori sono uguali a quelli inibitori, quando aumenta, gli stimoli eccitatori aumentano e si attivano i neuroni W. Quando diminuisce gli stimoli inibitori sono maggiori e si attivano i neuroni C.

### Meccanismi di termoregolazione:

- Produzione di calore: metabolismo basale e attività muscolare
- Dispersione di calore: vasodilatazione cutanea, respirazione e sudorazione
- Strutture coinvolte: ipotalamo, tiroide, centro termoregolatore, centro vasomotorio.
- Termogenesi: la produzione di calore è data dalla somma del calore prodotto da tutte le cellule. il calore origina dalle reazioni metaboliche esotermiche- ossidoriduzioni mitocondriali della catena respiratoria. La fosforilazione ossidativa produce il 50% di ATP, riserva energetica dell'organismo. L'energia chimica si trasforma in calore grazie all'attività delle ATPasi, che convertono ATP in ADP.
- Tipi di termogenesi:
  1. **Obbligatoria:** Produzione basale di calore, in condizioni di riposo e a temperatura ambientale normale. Dipende dall'attività metabolica e dall'omeostasi fisiologica. Regolata dagli ormoni tiroidei. Comporta attivazione del metabolismo glucidico e lipidico, con aumento di consumo di ossigeno e produzione di ATP.
  2. **Facoltativa:** Produzione di calore oltre i livelli basali, in risposta a stimoli specifici. Regolata dalle catecolamine (noradrenalina, adrenalina) e da altri ormoni (insulina, glucocorticoidi). Avviene tramite aumento dell'afflusso ionico di calcio, sodio e potassio che stimolano le ATPasi oppure con termogenesi contrazionale, con brivido, dove la contrazione involontaria della muscolatura scheletrica genera calore.
- Dispersione e ritenzione di calore: il calore generato si distribuisce nel sangue e può essere disperso in ambiente caldo o in caso di eccessiva produzione endogena tramite vasodilatazione. Viene trattenuto in un ambiente freddo o con scarsa produzione di calore tramite vasocostrizione mediata da noradrenalina.
- Il calore viene eliminato principalmente attraverso cute e apparato digerente, respiratorio e urinario.
- Modalità di dispersione:
  1. **Conduzione** → trasferimento unidirezionale di calore tra corpi a contatto (dal più caldo al più freddo).
  2. **Convezione** → movimento di gas o liquidi a diversa temperatura attorno al corpo (naturale o forzata).
  3. **Irraggiamento** → trasferimento di energia termica tramite onde elettromagnetiche (infrarossi), senza contatto fisico; dipende da differenza di temperatura e superficie corporea.
  4. **Evaporazione** → passaggio di acqua da liquido a vapore (sudore). Non richiede differenza di temperatura, ma è limitata dall'umidità ambientale. Regolata dal SNC
- FEBBRE- aumento della temperatura corporea per innalzamento della soglia ipotalamica. Causata da citochine pirogene che agiscono sull'ipotalamo anteriore. È un processo regolato, con nuova temperatura di riferimento.
- **Ipertermia** → aumento della temperatura corporea **oltre la soglia ipotalamica**. Deriva da insufficiente dispersione del calore. Non è regolata dall'ipotalamo.

### PIROGENI ESOGENI

- sono sostanze che, introdotte dall'esterno, stimolano indirettamente la comparsa della febbre, agendo attraverso la liberazione di pirogeni endogeni.
- Origine: batterica come il LPS dei gram- o acido lipoteicoico e peptidoglicani dei gram+. Oppure non batterica derivano da alimenti e farmaci.
- Tipologie principali:
  1. Endotossine dei Gram-: lipopolisaccaridi, peptide muramilico (MDP). Hanno scarso potere antigenico, sono termostabili (fino a 100°C) e inducono fagocitosi. Effetti tossici aspecifici: aumento della temperatura corporea, leucopoiesi, alterazioni endocrine, lesioni vascolari e disturbi circolatori, alterazioni della coagulazione.
  2. Tossine batteriche: stafilococchi (A e B).
  3. Virus: ad esempio i mixovirus.
  4. Farmaci e sostanze: steroidi, antibiotici, antidepressivi triciclici, inibitori MAO, amfetamine, LSD, ecstasy, cocaina.
  5. Molecole intracellulari liberate durante necrosi cellulare.
- richiedono un tempo di latenza per indurre febbre.

### PIROGENI ENDOGENI

- sono polipeptidi prodotti da molte cellule dell'organismo: monociti e macrofagi ma anche linfociti, cellule endoteliali e fibroblasti.
- Le citochine pirogene principali sono: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  e IL-6.

### PATOGENESI DELLA FEBBRE

- Agenti infettivi, tossine o mediatori dell'infiammazione attivano monociti/macrofagi, cellule endoteliali e altre cellule.
- Queste producono IL-1, TNF, IL-6, IFN. Che raggiungono l'ipotalamo anteriore.
- Si attivano i mediatori dell'acido arachidonico, con aumento della PGE<sub>2</sub>
- La PGE<sub>2</sub> innalza la soglia ipotalamica della termoregolazione → maggiore conservazione e produzione di calore. Questo genera febbre.
- Azioni delle citochine IL-1, TNF, IL-6, PGE<sub>2</sub>: stimolano il centro vasomotore → eccitazione simpatica, inducono la secrezione dell'ormone rilasciante TSH → aumento metabolismo tramite ormoni tiroidei e si occupano della vasocostrizione cutanea.
- **Tipi di febbre:**
  - a) Febbre continua → rialzo termico >37°C, costante, con oscillazioni <1°C.
  - b) Febbre remittente → oscillazioni giornaliere >1°C, senza mai defervescenza.
  - c) Febbre intermittente → alternanza di fasi febbrili e apiressiche: quotidiana: entro 24h, terzana: ogni 2 giorni, quartana: ogni 3 giorni
  - d) Febbre ricorrente → giorni di febbre seguiti da giorni di apiressia
  - e) Febbre ondulante → rialzo e defervescenza avvengono gradualmente
- **FUO- Fever of Unknown Origin:** Definita da Petersdorf come febbre >38.3°C in più occasioni, dalla durata di + 3 settimane e con impossibilità di formulare diagnosi dopo 1 settimana di indagini ospedaliere. Cause principali: infezioni- ascessi, granulomatosi, intravascolari, virali e parassitosi, disordini infiammatori non infettivi: malattie del collagene, granulomatosi e danno tissutale, oppure febbre da farmaci- barbiturici, lassativi, penicilline.
- Effetti della febbre sugli organi: Sistema cardiovascolare: attivazione simpatica → vasocostrizione- fase iniziale, poi vasodilatazione in defervescenza; tachicardia ≈ +8 bpm per ogni grado di febbre. Apparato respiratorio: polipnea. Apparato digerente: inappetenza, nausea, talvolta vomito. SNC: torpore, astenia, adinamia muscolare.

- La febbre è un meccanismo di difesa primitivo che rallenta crescita e virulenza di molti batteri. Aumenta il potere fagocitico e battericida dei neutrofili. Potenzia l'effetto citotossico dei linfociti. Provoca lisi cellulare e riduce la replicazione virale nelle cellule infette. Riduce ferro, zinco e rame sierici → elementi necessari alla proliferazione batterica.
- Effetti dannosi della febbre: aumenta il catabolismo che porta ad un bilancio azotato negativo, riduce la vigilanza fino a delirium o stato stuporoso, porta convulsioni febbrili nei bambini e comporta un rischio di anomalie fetali se la temperatura corporea aumenta fino a 37,8 °C nel primo trimestre di gravidanza.
- Cause comuni di febbre: infezioni delle vie aeree superiori, infezioni urinarie, ascessi superficiali e cellulite, polmoniti, febbre iatrogena: antibiotici e farmaci.

### RITMI CIRCADIANI

- sono oscillazioni biologiche con un periodo di circa 24 ore, altamente conservate nel corso dell'evoluzione. Essi permettono all'organismo di sincronizzare le proprie funzioni fisiologiche con l'alternanza giorno-notte.
- sono regolati da orologi biologici centrali e periferici: il pacemaker centrale si trova nel nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo anteriore, una piccola struttura composta da circa 15.000 neuroni, mentre gli orologi periferici sono presenti in quasi tutti i tessuti dell'organismo.
- Input e output dei ritmi circadiani: Il ritmo circadiano riceve informazioni (input) dall'ambiente, come la luce, la temperatura e il cibo, e coordina numerose funzioni fisiologiche (output), tra cui il ritmo sonno-veglia, la temperatura corporea, la locomozione, il rilascio di ormoni, il metabolismo e trascrizione genica.
- I ritmi circadiani sono self-sustained, cioè si mantengono autonomamente anche in assenza di stimoli esterni, sebbene stimoli ambientali come la luce possano resettare il clock quotidianamente in un processo chiamato entrainment. Alcuni termini chiave utilizzati nello studio dei ritmi circadiani sono:
  - a) Periodo: intervallo di tempo tra due picchi consecutivi.
  - b) Ampiezza: differenza tra i valori di picco e i valori medi.
  - c) Acrofase: momento in cui si raggiunge il picco del ritmo.
  - d) Zeitgeber: stimolo esterno che fornisce un segnale temporale (ad esempio, l'accensione della luce).
  - e) ZT (Tempo Zeitgeber): tempo relativo allo stimolo, con ZT0 corrispondente al momento in cui viene applicato.
  - f) CT (Tempo Circadiano): tempo soggettivo dell'organismo, con CT0 che indica l'inizio del "giorno biologico".
- Trascrittoma circadiano: Circa il 10-12% di tutti i trascritti genici segue un'espressione circadiana. Un mediatore chiave di questo legame tra ritmo circadiano e metabolismo è SIRT1, una deacetilasi istonica dipendente dal NAD<sup>+</sup> appartenente alla famiglia delle sirtuine, che funge da collegamento epigenetico tra orologi biologici e regolazione metabolica nei mammiferi.
- Anche la composizione del microbioma intestinale varia secondo ritmi circadiani, influenzando sia il metabolismo sia la risposta immunitaria dell'ospite. Questo "crosstalk" tra ospite e microrganismi modula la virulenza dei patogeni e la risposta difensiva dell'organismo, contribuendo all'esito finale di un'infezione.
- I ritmi circadiani hanno rilevanza clinica anche nella terapia farmacologica: molti farmaci essenziali, inclusi alcuni antitumorali, agiscono su geni a espressione ritmica. Poiché

molti di questi farmaci hanno emivita breve, la loro somministrazione può trarre vantaggio da un dosaggio programmato secondo il ritmo circadiano, ottimizzandone l'efficacia e riducendo gli effetti collaterali.

## RISOLUZIONE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO

- Lo spegnimento della risposta infiammatoria è un evento attivo e regolato da precisi meccanismi molecolari, non un evento passivo dato dalla scomparsa dello stimolo lesivo.
- La risoluzione può condurre a due esiti: guarigione completa, con pieno recupero della struttura e della funzione del tessuto oppure fibrosi, se il danno è troppo esteso e irreversibile, con sostituzione del tessuto originale da parte di tessuto connettivo cicatriziale.
- Tra i mediatori coinvolti nello spegnimento dell'infiammazione ricordiamo IL-10 e TGF- $\beta$ , dotati di attività anti-infiammatoria, e alcune molecole derivate dall'acido arachidonico, come le lipossine. Queste ultime sono particolarmente interessanti perché vengono prodotte proprio in risposta ai mediatori pro-infiammatori e ne controbilanciano l'azione, favorendo la rimozione delle cellule infiammatorie attraverso i capillari linfatici, l'attivazione di fattori anti-infiammatori, la risoluzione del processo con ritorno all'omeostasi.
- Riparazione dei tessuti: vanno incontro a rigenerazione o cicatrizzazione/fibrosi una volta concluso il processo infiammatorio. La rigenerazione avviene tramite proliferazione delle cellule residue e delle cellule staminali tissutali. È il meccanismo più vantaggioso perché permette il recupero della funzione originaria del tessuto. La fibrosi si instaura invece quando il danno è troppo esteso o irreversibile: le cellule originarie vengono sostituite da tessuto connettivo cicatriziale, che ripristina la continuità ma non la funzionalità. La capacità rigenerativa dipende dal tipo di tessuto:
  - a) **Tessuti labili**: hanno un alto turnover cellulare e possono rigenerare facilmente (epiteli, mucose, midollo osseo).
  - b) **Tessuti stabili**: normalmente in fase quiescente (G0), ma capaci di proliferare in seguito a stimoli (epatociti, cellule renali e pancreatiche, fibroblasti, muscolatura liscia). Tra questi, il fegato è l'organo con la più elevata capacità rigenerativa.
  - c) **Tessuti perenni**: privi di capacità replicativa (neuroni e cellule muscolari cardiache). In questi casi, qualunque danno porta a una perdita irreversibile di funzione e viene riparato solo con fibrosi.

## CAPACITÀ RIGENERATIVA DEL FEGATO

- Ha una straordinaria capacità rigenerativa: gli epatociti, che normalmente si trovano in una condizione di quiescenza, sono in grado di riattivarsi e reintegrare la massa epatica persa, ad esempio dopo resezioni chirurgiche.
- Il processo avviene in tempi molto rapidi: bastano pochi giorni per ricostruire completamente il tessuto rimosso. L'esperimento che ha permesso di studiare la rigenerazione epatica è quello della epatectomia parziale condotto nel topo, dove la rimozione di due terzi della massa epatica viene seguita dalla ricostituzione completa del fegato nell'arco di circa dieci giorni. Tale fenomeno si realizza grazie a un'attivazione sincrona del ciclo cellulare in tutti gli epatociti.
- La rigenerazione si apre con una fase di "priming", ossia di innesco, che rende le cellule epatiche competenti a rispondere ai fattori di crescita. Questo passaggio è mediato

soprattutto da IL-6, prodotta dalle cellule di Kupffer, che prepara gli epatociti a recepire i segnali proliferativi provenienti da molecole come l'HGF- Hepatocyte Growth Factor- e il TGF- $\alpha$ . In questo modo le cellule escono dalla fase G0 ed entrano nella fase G1 del ciclo cellulare. Proliferano prima gli epatociti e, solo in un secondo momento, anche le cellule non parenchimali. Quando la massa epatica è stata completamente ripristinata, entrano in gioco segnali di arresto, ancora oggi non del tutto chiariti, che bloccano ulteriori cicli proliferativi. Va sottolineato che, in condizioni di infiammazione cronica o di danno persistente, il processo rigenerativo risulta molto rallentato e non dipende soltanto dagli epatociti residui, ma anche dall'attivazione di cellule staminali progenitrici.

- Ruolo della proteina SIRT1: appartiene alla famiglia delle sirtuine ed è una deacetilasi istonica, cioè un enzima capace di rimuovere i gruppi acetile dalle code istoniche. Le modificazioni post-traduzionali degli istoni sono parte integrante della regolazione epigenetica e influiscono sulla trascrizione genica. SIRT1 interviene spegnendo l'attività trascrizionale di geni regolati dagli istoni acetilati e svolge un ruolo noto anche nei processi di invecchiamento, mediando alcuni effetti benefici della restrizione calorica. Studi condotti su topi knockout per SIRT1, sottoposti a epatectomia parziale, hanno mostrato che la mancanza di questa proteina provoca un rallentamento della progressione del ciclo cellulare degli epatociti e un aumento dell'accumulo lipidico durante la fase rigenerativa, evidenziando l'importanza di SIRT1 nella regolazione del ciclo cellulare e del metabolismo epatico e del ritmo circadiano.
- Quando la rigenerazione non è possibile, il fegato ricorre a un meccanismo alternativo di guarigione: la cicatrizzazione. Questo processo si realizza attraverso più fasi successive:
  - a) **1<sup>a</sup> fase- angiogenesi:** è un processo molto complesso che prevede la gemmazione di nuovi capillari a partire da vasi già esistenti. È fondamentale non solo nei meccanismi riparativi, ma anche nello sviluppo embrionale, nell'adattamento a condizioni di ischemia e, anche nella crescita tumorale, dove viene sfruttata come strumento di sopravvivenza e progressione. A livello molecolare è stimolata da diversi fattori, fra cui VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), PDGF, le angiopoietine e il segnale Notch. I vasi neoformati sono tuttavia inizialmente immaturi e permeabili, motivo per cui contribuiscono al mantenimento dell'edema sia nella fase infiammatoria che in quella riparativa. Le tappe fondamentali comprendono una vasodilatazione indotta da VEGF-A, la degradazione della membrana basale con distacco dei periciti, la proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali per formare il nuovo tubo vascolare e, infine, la maturazione mediante reclutamento di cellule muscolari lisce e deposizione della nuova matrice extracellulare. Un ruolo particolarmente rilevante è svolto dal segnale Notch, che regola il comportamento delle cellule endoteliali. Alcune di esse assumono il fenotipo "tip", diventando altamente mobili e capaci di guidare la gemmazione verso le aree ipossiche; altre, invece, rimangono nel fenotipo "stalk", più stabile, garantendo la connessione con il vaso di origine. Questo bilanciamento assicura che la neoformazione vascolare proceda ordinatamente senza compromettere la struttura vascolare preesistente
  - b) **2<sup>a</sup> fase- formazione del tessuto di granulazione:** si forma come un tessuto giovane e molto ricco di cellule e vasi. È caratterizzato dalla presenza di fibroblasti attivi, che depongono matrice extracellulare, da residui di cellule infiammatorie e da un'abbondante rete capillare neoformata. Con il passare del tempo, questo tessuto evolve: la componente cellulare si riduce, i fibroblasti diventano meno attivi o si differenziano in miofibroblasti dotati di capacità contrattile, che conferiscono maggiore resistenza al tessuto cicatriziale, e i capillari neoformati vanno incontro a regressione.

- c) **3<sup>a</sup> fase- rimodellamento:** la matrice extracellulare viene progressivamente riorganizzata fino a formare una cicatrice stabile e resistente. Questo processo è il risultato dell'equilibrio dinamico tra sintesi e degradazione delle proteine della matrice, in particolare collagene, fibronectina e laminina. Le metalloproteinasi della matrice, attivate da enzimi come plasmina e regolate dai loro inibitori specifici, svolgono un ruolo decisivo in questo continuo rimaneggiamento.
- Tutto il processo è orchestrato da una serie di fattori di crescita, ciascuno con funzioni precise: il PDGF, che richiama fibroblasti e stimola la loro proliferazione; l'EGF e il TGF- $\alpha$ , che favoriscono la riepitelizzazione; il TGF- $\beta$ , potente induttore della sintesi di collagene e centrale nei processi fibrotici; l'HGF, che stimola la migrazione dei cheratinociti; i membri della famiglia FGF, che promuovono proliferazione e angiogenesi; il VEGF, che rappresenta il regolatore principale della neovascolarizzazione; e infine le angiopoietine, che modulano la stabilizzazione dei nuovi capillari.
  - Un ruolo altrettanto importante è giocato dalle componenti della matrice extracellulare. La fibronectina, si associa alla fibrina nel coagulo e facilita l'adesione e la migrazione cellulare, sostenendo la riepitelizzazione. La laminina, principale componente della membrana basale, serve da supporto per i cheratinociti, che tuttavia nella fase di riparazione vengono inizialmente guidati dalla fibronectina. Il collagene costituisce l'impalcatura centrale della matrice: durante la formazione del tessuto di granulazione predomina il collagene di tipo III, che successivamente viene sostituito dal collagene di tipo I, più resistente e tipico della cicatrice matura. I proteoglicani, infine, regolano l'idratazione, la resistenza e le interazioni cellulari, favorendo la risposta ai fattori di crescita.

### TIPI DI GUARIGIONE DELLE FERITE

- Si distinguono due modalità principali: prima intenzione e seconda intenzione. La differenza tra queste due forme dipende dall'estensione del danno tissutale e dalla capacità del tessuto di ripararsi con un processo prevalentemente rigenerativo oppure con un processo misto, che coinvolge anche la cicatrizzazione.
- **Guarigione di prima intenzione:** la lesione interessa soltanto lo strato epiteliale superficiale, senza una grande perdita di tessuto. In questo caso la riparazione può avvenire quasi esclusivamente per rigenerazione cellulare e quindi la restituzione dell'integrità è pressoché completa. Il processo ha una sequenza ben precisa: inizialmente si forma un coagulo costituito da fibrina e fibronectina che blocca il sanguinamento e funge da impalcatura su cui le cellule possono aderire e migrare. La parte più esterna del coagulo, andando incontro a disidratazione, si trasforma in escara-croscistica protettiva. Successivamente, dai margini della ferita partono i cheratinociti che, migrando e proliferando, ricoprono progressivamente la superficie lesa fino a incontrarsi sulla linea mediana. Parallelamente, i neutrofili richiamati dai fattori chemiotattici liberati localmente entrano nella zona per rimuovere detriti e degradare il coagulo, aprendo la strada ai macrofagi che a loro volta coordinano la formazione del tessuto di granulazione. Quest'ultimo, seppur presente, rimane minimo e localizzato nella zona sottostante. Con il tempo la cicatrice diventa sempre più chiara e sottile, fino a ottenere una resistenza quasi paragonabile a quella del tessuto originario.
- **Guarigione di seconda intenzione:** si verifica in presenza di ferite più ampie e irregolari, come quelle lacero-contuse, le ulcere, gli ascessi o gli esiti di un infarto. In questo caso la perdita di tessuto è consistente e la sola rigenerazione non basta a ristabilire l'integrità: il processo coinvolge necessariamente anche una fase cicatriziale importante. La formazione del coagulo è più estesa, l'infiammazione si presenta più marcata, con un

grande accumulo di edema e un numero elevato di detriti necrotici da eliminare. Di conseguenza il tessuto di granulazione che si sviluppa è molto abbondante e porterà alla formazione di una cicatrice più ampia e visibile. L'epitelio dell'epidermide ricoprirà la ferita, ma non sarà possibile un completo ripristino della struttura originale: resterà una soluzione di continuità nella quale il tessuto cicatriziale sostituirà in modo definitivo quello perduto. Un aspetto caratteristico della guarigione per seconda intenzione è il fenomeno della contrazione della ferita, dovuto all'azione dei miofibroblasti, fibroblasti specializzati che assumono proprietà contrattili simili a quelle delle cellule muscolari lisce. Questa contrazione riduce progressivamente la distanza tra i margini della ferita, facilitandone la chiusura.

- i processi di riparazione possono andare incontro a complicazioni. La guarigione, infatti, può rallentare o alterarsi in base a condizioni locali o sistemiche del paziente. Un esempio è la cicatrizzazione incompleta, che si manifesta con deiscenza o ulcerazione, tipica di pazienti con vasculopatie periferiche o neuropatie. All'opposto, può accadere che il processo cicatriziale diventi eccessivo: in questi casi si osservano cicatrici ipertrofiche o cheloidi, particolarmente frequenti in individui geneticamente predisposti o in seguito a ustioni. Un altro problema riguarda le cicatrici deformanti, che possono irrigidirsi e retrarsi in maniera esagerata, compromettendo la funzionalità della zona lesa, come spesso succede nelle ustioni profonde. Anche una granulazione troppo abbondante può ostacolare la normale riepitelizzazione, mentre una contrazione eccessiva della ferita può portare a deformazioni permanenti.

---

#### POSSIBILI MECCANISMI CELLULARI DI ADATTAMENTO AL DANNO

- Le cellule e i tessuti possono rispondere a stimoli o agenti eziologici modificando il loro assetto funzionale o strutturale. Queste risposte possono essere: adattative fisiologiche- utili e reversibili oppure adattative patologiche- utili ma potenzialmente dannose o con esiti maladattativi.
- **Ipertrofia e ipotrofia:** l'ipertrofia consiste nell'aumento del volume delle cellule. Questo fenomeno si verifica quando aumenta la componente proteica intracellulare, come nel caso del tessuto muscolare che diventa più grande in risposta all'allenamento. Non vi è aumento del numero di cellule, ma solo della loro dimensione. L'ipotrofia, al contrario, indica una diminuzione del volume cellulare, spesso dovuta a ridotta sintesi proteica o a degradazione di componenti intracellulari attraverso proteasomi o autofagia.
- L'atrofia rappresenta una riduzione del volume o della funzione di un tessuto in risposta a stimoli patologici o fisiologici. In condizioni normali, un tessuto mantiene il suo volume e la sua funzionalità grazie alla richiesta costante di attività e stimoli. Quando la richiesta diminuisce il tessuto può subire una riduzione delle dimensioni cellulari- atrofia, o del numero di cellule- involuzione. Le principali cause di atrofia sono: il disuso di un organo, la denutrizione, la ridotta stimolazione endocrina, una diminuzione dell'apporto ematico, la denervazione e l'invecchiamento. La risposta adattativa dipende dalla possibilità della cellula di sopravvivere con minor attività: essa può ridurre le proprie dimensioni- atrofia volumetrica, oppure il tessuto può perdere cellule- involuzione. Se lo stimolo patologico viene rimosso, il tessuto può tornare alla normale struttura e funzione. L'atrofia volumetrica rappresenta una riduzione dimensionale cellulare mediata dall'autofagia, in cui organelli danneggiati o proteine accumulate vengono degradati e riciclati grazie all'interazione con i lisosomi. L'atrofia numerica rappresenta la riduzione del numero cellulare tramite apoptosi. Le atrofie possono essere fisiologiche o patologiche, legate a malattie o danni.

- **Iperplasia e involuzione:** l'iperplasia è caratterizzata dall'aumento del numero di cellule, mantenendo la loro identità originale. Si osserva in tessuti con capacità proliferativa, stimolati da richieste funzionali maggiori o da stimoli specifici, come l'iperplasia endometriale in risposta agli estrogeni o la rigenerazione epatica dopo epatectomia parziale. L'involuzione, invece, comporta la diminuzione del numero di cellule, attraverso processi di apoptosi fisiologica, come accade nello sviluppo embrionale o nel tessuto mammario post-allattamento.
- **Metaplasia e displasia:** la metaplasia è un cambiamento del differenziamento cellulare, in cui le cellule di un tessuto si trasformano in un altro tipo cellulare più adatto a sopportare uno stimolo persistente. Un esempio è l'esofagite di Barrett, dove l'epitelio squamoso dell'esofago diventa colonnare in risposta a reflusso gastroesofageo cronico. Altri sono la metaplasia epiteliale, come nella leucoplachia orale o nella metaplasia ghiandolare. La metaplasia connettivale che coinvolge ossa, cartilagine, tessuto adiposo o mixoide. La displasia è una condizione in cui le cellule iniziano a proliferare in maniera irregolare, con alterazioni morfologiche e funzionali, può essere lieve, moderata o grave. È un processo intermedio tra metaplasia e neoplasia, può regredire eliminando la causa. Se lo stimolo patologico persiste, le cellule proliferanti possono accumulare mutazioni, superare i controlli del ciclo cellulare e trasformarsi in cellule tumorali. Il passaggio da displasia a neoplasia implica che le cellule si differenziano in modo anomalo e che accumulano mutazioni che compromettono la regolazione del DNA e la proliferazione.
- **Tipi di cellule e capacità di adattamento:** La capacità di un tessuto di diventare iperplasico o ipertrofico dipende dal tipo di cellule che lo compongono. Le cellule labili, come quelle dell'epitelio intestinale, proliferano continuamente e possono facilmente subire iperplasia. Le cellule stabili, come gli epatociti o i fibroblasti, hanno un'attività mitotica bassa, ma possono attivarsi in risposta a stimoli, diventando ipertrofiche o iperplasiche. Le cellule perenni, come neuroni, cardiomiociti o cellule del Sertoli, non possono replicarsi, e quindi si adattano solo tramite ipertrofia.
- **Gli stimoli che inducono ipertrofia possono essere fisiologici o patologici.** Gli stimoli fisiologici sono gradualmente e organizzati, come l'aumento del carico muscolare negli atleti o l'ingrandimento uterino in gravidanza; in questi casi, l'adattamento è reversibile quando lo stimolo cessa. Gli stimoli patologici sono invece persistenti o eccessivi, come l'ipertensione o le valvulopatie, che portano a ipertrofia cardiaca disorganizzata, con fibre muscolari irregolari e proteine fetali, riducendo la capacità funzionale del cuore.
- **Ipotesi cardiaca:** Nel cuore, l'ipertrofia può essere concentrica, con ispessimento della parete verso l'interno della camera ventricolare, spesso dovuta a ipertensione, oppure eccentrica, caratterizzata dalla dilatazione delle pareti ventricolari, tipica in caso di aumento di volume causato da valvulopatie. La differenza dipende dal tipo di carico a cui è sottoposto il muscolo cardiaco: isometrico (pressione) o isotopico (volume).
- **Quando un tessuto normale è sottoposto a uno stimolo patologico o fisiologico le possibili risposte cellulari sono 3:**
  - a) Aumento del bisogno della funzione: aumento dell'attività cellulare e ipertrofia
  - b) Riduzione del bisogno di funzione o alterazione della nutrizione: atrofia o involuzione
  - c) Ambiente ostile: cambiamento cellulare con metaplasia, displasia e potenzialmente neoplasia.



## **I TUMORI- ONCOLOGIA**

- Dal punto di vista fisiologico, l'aumento della massa cellulare varia con l'età: dai 0 ai 22 anni si osserva una crescita costante del numero di cellule, mentre dopo i 22-25 anni si manifesta una progressiva regressione, legata al processo di invecchiamento. Esistono però situazioni particolari, come l'agenesia, in cui un organo o un tessuto non si sviluppa affatto e la linea della massa cellulare resta piatta, indicando l'assenza di cellule.
- Nella neoplasia la massa cellulare aumenta rapidamente e non ritorna mai ai livelli fisiologici. Anche se possono verificarsi riduzioni temporanee dovute a fenomeni di necrosi, queste non rappresentano regressione, ma conseguenze della carenza di ossigeno e nutrienti nelle zone centrali del tumore. Le cellule tumorali possono sopravvivere in condizioni di ipossia modificando il loro metabolismo- effetto Warburg, e stimolando la formazione di nuovi vasi sanguigni per sostenere la crescita.
- I tumori possono essere definiti in modi diversi: secondo Powel White, rappresentano masse cellulari simili ai tessuti normali, ma organizzate in maniera atipica; in realtà, molte neoplasie mostrano cellule completamente differenziate, prive delle caratteristiche del tessuto originale. La perdita di differenziamento è indice di gravità, perché porta a proliferazione incontrollata e alla possibilità di metastasi: cellule tumorali distaccate sopravvivono e si spostano in altri tessuti grazie a mutazioni che ne alterano il comportamento e producono fattori di crescita. Secondo Willis, una neoplasia è una massa anomala di tessuto la cui crescita eccede e persiste anche dopo la cessazione dello stimolo iniziale. Questo contrasta con l'iperplasia, dove l'aumento cellulare dipende da uno stimolo esterno e può regredire se lo stimolo scompare. La neoplasia, invece, procede indipendentemente dallo stimolo e può evolvere in forme benigne o maligne.
- Alcuni tumori sono associati a infiammazioni croniche, come nel caso dell'*Helicobacter pylori* e del carcinoma gastrico. L'infiammazione cronica crea un ambiente di stress ossidativo e danno cellulare che aumenta il rischio di mutazioni e trasformazioni neoplastiche. Tuttavia, spesso l'insorgenza tumorale appare spontanea, perché i meccanismi coinvolti possono avere origine anni prima e manifestarsi solo successivamente.

### **Classificazione delle neoplasie**

- È complessa perché dipende da fattori come il tipo cellulare coinvolto, le mutazioni presenti, il tessuto colpito o l'agente patologico responsabile.
- Dal punto di vista istologico, una neoplasia è costituita da due componenti principali: il parenchima e lo stroma. Il parenchima è formato dalle cellule tumorali proliferanti ed è spesso la base per la nomenclatura del tumore stesso. Lo stroma, invece, è il tessuto di supporto che fornisce nutrimento e sostegno meccanico al tumore. La quantità e la qualità dello stroma possono aiutare nella classificazione: se è scarso si parla di forme mucoidi o carnose, se è abbondante si parla di desmoplasia, mentre se è molto abbondante si parla di forme scirrosose.
- La classificazione istogenetica dei tumori segue regole diverse a seconda che siano benigni o maligni. I tumori benigni derivati da cellule mesenchimali vengono denominati aggiungendo il suffisso -oma al tipo di cellula d'origine: ad esempio, fibroblasto → fibroma, cartilagine → condroma, osso → osteoma. Per le cellule epiteliali, si usano termini tradizionali rimasti dalla nomenclatura medica: adenoma per tumori ghiandolari, papilloma per forme verrucoidi, cistoadenoma per masse cistiche, e polipo per masse estruse dalla mucosa, che possono essere sessili o peduncolate. I tumori maligni, invece, si classificano aggiungendo -sarcoma per le cellule mesenchimali- fibroblasto → fibrosarcoma, cartilagine → condrosarcoma, muscolo liscio → leiomiomasarcoma, muscolo striato → raiomiosarcoma e -carcinoma per le cellule epiteliali: ghiandola → adenocarcinoma, polipoide → carcinoma polipoide. Esistono però eccezioni nella nomenclatura che possono creare confusione: il melanoma maligno contiene il suffisso -oma pur essendo un carcinoma, così come il seminoma, che è un tumore maligno del testicolo. Altri termini, come choristoma e amartoma, indicano rispettivamente tessuto ectopico normale o tessuto differenziato disorganizzato, ma benigno.
- Alcune neoplasie sono così poco differenziate che è impossibile identificare il tessuto di origine, mentre altre producono ormoni tipici di tessuti differenti rispetto alla loro origine, come avviene nel microcitoma polmonare che può produrre ACTH causando la sindrome di Cushing. In alcuni casi, residui di tessuto embrionale possono formare cisti dermoidi contenenti peli, unghie o materiale ectodermico. Infine, i tumori derivati da cellule germinali, essendo totipotenti, sono particolarmente difficili da classificare.
- Per descrivere rapidamente le caratteristiche cliniche e la gravità di un tumore, si utilizza la classificazione TNM, che valuta tre parametri:

- a) T per la dimensione del tumore
- b) N per il coinvolgimento dei linfonodi
- c) M per la presenza di metastasi.

I tumori vengono così categorizzati: T0 indica assenza di tumore, T1 tumore piccolo, T2 tumore di grandi dimensioni, T3 tumore che ha superato la membrana basale; N0 indica assenza di linfonodi coinvolti, N1 linfonodi prossimali interessati, N2 linfonodi distali; M0 indica assenza di metastasi, mentre MX indica la presenza di metastasi in più organi. Un esempio di classificazione potrebbe essere T2 N1 M0, cioè un tumore di grandi dimensioni con linfonodo prossimo al tumore coinvolto, senza metastasi. Questa classificazione TNM è utile per valutare rapidamente gravità e diffusione del tumore, ma non sostituisce la classificazione istogenetica necessaria per determinare il tipo specifico di tumore.

### Neoplasie benigne e maligne

- I tumori benigni sono generalmente ben differenziati, il che significa che le cellule mantengono molte caratteristiche del tessuto di origine. La struttura di questi tumori può assomigliare molto a quella del tessuto sano e la loro crescita è lenta e progressiva, con fasi di regressione occasionali. Le mitosi sono rare, e soprattutto, i tumori benigni non

invadono i tessuti circostanti: tendono a espandersi in modo uniforme, formando un fronte principale. Non presentano metastasi, il che li rende meno pericolosi dal punto di vista della diffusione. Spesso vengono identificati per compressione dei tessuti circostanti- come un polipo che occlude un dotto ghiandolare.

- Nei tumori maligni il grado di differenziazione può variare notevolmente, nei casi di tumori anaplastici le cellule perdono completamente qualsiasi somiglianza con i tessuti normali. Il tasso di crescita può essere rapido o lento, ma le mitosi sono frequenti e spesso completamente aberranti. Il tumore maligno è localmente invasivo: invece di espandersi come quello benigno, penetra e infiltra i tessuti sani, distruggendo le cellule normali e sostituendole con cellule tumorali. Questo processo provoca una perdita di funzionalità del tessuto sano, che può essere osservata clinicamente. Nei tumori maligni, inoltre, possono comparire metastasi, soprattutto quando la massa primaria è grande e le cellule sono molto indifferenziate, anche se ci sono eccezioni, come il melanoma, che può metastatizzare rapidamente anche se relativamente differenziato.

### La differenziazione e anaplasia

- La differenziazione è il grado con cui una cellula tumorale somiglia morfologicamente e funzionalmente alla cellula normale da cui deriva. In generale, le neoplasie benigne sono ben differenziate, quindi hanno caratteristiche molto simili al tessuto di origine. Le neoplasie maligne, invece, possono presentare gradi diversi di differenziazione: alcune sono ancora simili al tessuto normale, altre diventano sempre più diverse. Quando la perdita di differenziazione è completa, si parla di anaplasia.
- L'anaplasia indica un tumore con cellule completamente diverse tra loro e dal tessuto originale. Questo ha importanti conseguenze cliniche: la prognosi peggiora drasticamente perché i tumori anaplastici non sono curabili solo con interventi chirurgici o con terapie standard post-operatorie. All'interno di un tumore anaplastico non esiste una singola popolazione cellulare uniforme, ma decine di popolazioni diverse, ciascuna con mutazioni differenti. Questo accade perché il tumore prolifera continuamente, e ad ogni divisione cellulare si accumulano nuove mutazioni, generando una popolazione eterogenea di cellule tumorali. Una singola terapia, quindi, non può eliminare tutte le cellule tumorali: alcune sopravvivono perché hanno caratteristiche genetiche e funzionali diverse. Per questo motivo si utilizzano terapie combinate, mirate a colpire le varie popolazioni cellulari all'interno dello stesso tumore.
- esempi: nel colon, l'epitelio normale può evolvere in un adenoma benigno, dove il grado di differenziazione è elevato e le ghiandole mantengono la loro struttura. In un tumore maligno le cellule iniziano a differenziarsi meno, con popolazioni cellulari diverse, ma ancora relativamente omogenee. Nei carcinomi poco differenziati, invece, le cellule appaiono molto diverse tra loro: nuclei aberranti, strutture alterate e perdita di organizzazione. Nel carcinoma anaplastico, infine, non esiste una cellula uguale all'altra; anche la mitosi diventa anomala, con cellule che si dividono in modi aberranti ma sopravvivono grazie all'inibizione della morte cellulare fisiologica. Nei tumori anaplastici, i nuclei delle cellule sono spesso ipercromatici, pleomorfi e sproporzionati rispetto al citoplasma, che perde la normale polarità. La crescita è caotica, con tessuto scompaginato, stroma scarso e necrosi centrale frequente. Solo nei tumori ben differenziati si possono ancora riconoscere strutture proprie del tessuto di origine, come follicoli tiroidei o ghiandole intestinali.
- Le variazioni morfologiche e funzionali dell'anaplasia includono pleomorfismo, nuclei grandi e ipercromatici, rapporto nucleo/citoplasma alterato- 1:1 invece di 1:4-1:6, nucleoli prominenti, mitosi anomale e multipolari, cellule giganti tumorali, perdita di

polarità, crescita caotica e alterazioni anche dello stroma con deficit di vascolarizzazione. Queste alterazioni spiegano perché le cellule tumorali possono sopravvivere anche staccate dal tessuto d'origine, a differenza delle cellule normali che, se separate, vanno in apoptosi. Questo fenomeno è alla base della capacità metastatica dei tumori maligni: le cellule si staccano, migrano e colonizzano tessuti distanti.

- In sintesi, la differenza fondamentale tra differenziazione e anaplasia è che la differenziazione mantiene somiglianza con il tessuto di origine, mentre l'anaplasia rappresenta la completa perdita di queste caratteristiche, con conseguente aggressività clinica e resistenza alle terapie.
- In aggiunta, le cellule tumorali possono eludere il sistema immunitario producendo citochine inibitorie, richiamando linfociti regolatori o modificando gli antigeni di superficie. Questo meccanismo permette al tumore di crescere indisturbato e rappresenta un ulteriore elemento che distingue le neoplasie maligne dalle condizioni iperplastiche o displastiche.

### **Grado di differenziazione**

- **Alto grado di differenziazione:** tipico dei tumori benigni, dove le cellule mantengono la funzione originale. Ad esempio, i carcinomi ben differenziati delle ghiandole endocrine possono continuare a produrre ormoni o i carcinomi epatici possono produrre bile.
- **Basso grado di differenziazione:** tipico dei tumori maligni, dove le cellule perdono le funzioni specializzate e possono persino produrre proteine fetali, che normalmente non si trovano negli adulti (come l'alfa-fetoproteina in caso di epatocarcinoma). Qui si osserva anche un aumento delle mitosi aberranti, perdita di controllo del ciclo cellulare, apoptosi compromessa e accumulo progressivo di mutazioni.

### **Velocità di crescita**

- I tumori benigni tendono a crescere più lentamente rispetto a quelli maligni, anche se esistono eccezioni: alcune forme benigne possono crescere più rapidamente di alcune maligne.
- Fattori che influenzano la proliferazione cellulare: abbondante apporto di sangue che garantisce ossigeno e nutrienti favorisce una crescita più rapida, la presenza di ormoni o fattori mitotici stimola la proliferazione e il grado di differenziazione del tessuto. I tessuti anaplastici, che hanno perso i normali controlli cellulari, proliferano più velocemente.
- Nei tumori maligni, la crescita non è spesso irregolare, alternando fasi di arresto e accelerazioni. Tali accelerazioni indicano la possibile nascita di nuovi cloni cellulari con capacità proliferativa diversa. È importante sottolineare che all'interno di un singolo tumore possono coesistere cloni diversi: non tutte le cellule rispondono allo stesso modo alla proliferazione.
- In rarissimi casi, può verificarsi una regressione spontanea, quando processi apoptotici non completamente spenti e necrosi interna portano alla riduzione o alla scomparsa del tumore.

### **Aspetto e invalidità locale**

- Le neoplasie benigne presentano caratteristiche locali relativamente favorevoli: sono coesive, espansive, talvolta capsulate e localizzate, senza infiltrare i tessuti circostanti. Dal punto di vista chirurgico, questo rende più semplice la loro rimozione.
- I tumori maligni, al contrario, hanno scarsa demarcazione dai tessuti sani: i cordoni cellulari tumorali infiltrano l'area circostante, rendendo difficile stabilire con precisione i confini. Anche se talvolta è presente una capsula fibrosa, questa può contenere microinfiltrazioni. Per questo motivo, la chirurgia dei tumori maligni richiede spesso l'asportazione di ampie porzioni di tessuto sano per ridurre il rischio di recidive

### **Metastasi e invasività**

- La metastasi è la ripetizione della neoplasia a distanza ed è esclusiva dei tumori maligni. Si verifica solo se le cellule tumorali possiedono capacità invasive, cioè la possibilità di penetrare nei tessuti.
- Le vie principali di diffusione sono tre: la penetrazione in cavità naturali, come peritoneo o pleura, dove le cellule formano colonie neoplastiche; il trasporto tramite i vasi linfatici, tipico dei carcinomi, seguendo il drenaggio linfonodale fisiologico; e la diffusione per via ematica, più comune nei sarcomi, attraverso vene come la porta o la cava. Alcuni tumori maligni, come i gliomi o i basaliomi, non danno metastasi. Fattori che aumentano il rischio di metastatizzazione includono rapida crescita, anaplasia e produzione di fattori autocrini, ma anche condizioni specifiche dell'ospite, come età e stato ossidativo.

### **Necrosi**

- è frequente nei tumori maligni e può presentarsi in diverse forme. In alcuni adenocarcinomi polmonari, si osserva necrosi ischemica con morte diffusa del tessuto, lasciando solo piccole aree integre. In altri casi, come nell'adenocarcinoma del colon, si assiste alla perdita di epitelio ghiandolare nel lume, attraverso processi apoptotici.
- contribuisce a modificare la struttura del tumore e può influenzare la risposta ai trattamenti.

### **Movimento e invasione cellulare**

- Le cellule tumorali possiedono meccanismi che permettono loro di muoversi attraverso i tessuti. Producono chemochine e hanno recettori che le guidano nel liquido interstiziale, permettendo loro di penetrare lo stroma e raggiungere membrane basali. Questa capacità è alla base dell'invasione locale, che può riguardare muscoli, mucose e vasi sanguigni o linfatici.
- L'invasione determina danno al tessuto circostante e contribuisce alla formazione di metastasi. Test sperimentali, come l'invasione della cavità amniotica, permettono di misurare la capacità di penetrazione delle cellule tumorali.

### **Epidemiologia**

- l'analisi epidemiologica permette di comprendere come le neoplasie si distribuiscono nella popolazione e quali fattori possono contribuire alla loro insorgenza in un gruppo di individui rispetto a un altro.
- Sono fondamentali per identificare fattori ambientali, genetici, razziali e culturali associati alla comparsa della malattia poiché il tumore rappresenta un complesso insieme di disordini della crescita e della regolazione cellulare con eziologia multifattoriale. Essi permettono di stabilire correlazioni tra causa ed effetto e di individuare i principali fattori di rischio.
- L'insorgenza di un tumore non coincide necessariamente con il contatto immediato con un agente cancerogeno. In molti casi, le cellule tumorali possono rimanere in uno stato latente per anni, senza manifestare sintomi. Dopo l'esposizione a un agente cancerogeno, infatti, possono verificarsi mutazioni cellulari; tuttavia, per trasformare completamente una cellula sana in una tumorale, sono necessarie circa sei mutazioni. La cellula trasformata può restare silenziosa fino a quando non riceve un ulteriore stimolo, che può essere un nuovo fattore cancerogeno o un elemento mitogenico.
- L'analisi epidemiologica dei tumori prende in considerazione vari parametri: l'incidenza e la mortalità per sesso e sede tumorale, la distribuzione percentuale delle cause di morte, e la sopravvivenza a uno o cinque anni dopo la diagnosi. Negli ultimi decenni, in Italia, si è osservata una diminuzione dell'incidenza dei tumori gastrointestinali a partire dagli anni '40, in gran parte dovuta al miglioramento delle condizioni di vita. Tuttavia, l'andamento

della mortalità varia tra uomini e donne, così come tra fasce d'età, con picchi tra i 55 e i 74 anni; il calo oltre i 75 anni riflette principalmente la ridotta popolazione di individui più anziani.

- L'esposizione professionale a cancerogeni specifici può aumentare il rischio di sviluppare neoplasie, fenomeno studiato nell'ambito delle neoplasie su base occupazionale.
- La componente ereditaria è responsabile di una quota limitata dei tumori, stimata tra il 5 e il 10%. Le sindromi cancerose ereditarie, trasmesse principalmente con modalità autosomica dominante, includono patologie come il retinoblastoma familiare, la poliposi adenomatosa ereditaria del colon, le Neoplasie Endocrine Multiple (MEN), la neurofibromatosi di tipo 1 e 2, e la sindrome di Von Hippel-Lindau. Queste sindromi si caratterizzano per la presenza di neoplasie specifiche in determinati distretti, fenotipi caratteristici e variabilità di penetranza ed espressività.
- I cancri familiari, invece, rappresentano cluster di tumori osservati all'interno di una famiglia senza evidenza di trasmissione genetica diretta in un singolo individuo. Tra questi vi sono il carcinoma della mammella, dell'ovaio e del colon non associato a poliposi adenomatosa.
- alcune sindromi rare autosomiche recessive derivano da deficit dei meccanismi di riparazione del DNA, come lo xeroderma pigmentoso, l'ataxia teleangectasia, la sindrome di Bloom e l'anemia di Fanconi, aumentando la predisposizione alla comparsa di tumori.

---

## CANCEROGENESI

- non è un evento improvviso ma un risultato della convergenza di molteplici fattori. Il tumore nasce da una catena di eventi.
- Il processo di cancerogenesi è multistep. Si può partire da un colon normale, che a seguito di mutazioni progressive sviluppa una mucosa a rischio, poi un adenoma polipoide e infine, accumulando altre mutazioni, può trasformarsi in carcinoma. Non basta una sola mutazione: servono circa sei eventi mutazionali perché una cellula sana diventi tumorale. Queste mutazioni possono rimanere silenti fino a quando non interviene uno stimolo esterno o un altro agente cancerogeno.
- Alcuni cancerogeni sono diretti, mentre altri sono pro-cancerogeni, diventano attivi solo dopo essere metabolizzati dall'organismo, in particolare nel fegato, tramite attivazione enzimatica. La capacità di un agente di causare tumore dipende dalla sua struttura chimica: zone ricche di elettroni possono reagire con gruppi nucleofili del DNA, causando alterazioni che, se non riparate, generano mutazioni. Il DNA è continuamente soggetto a milioni di alterazioni nel corso della vita, ma la maggior parte non porta a tumore grazie ai sofisticati sistemi di riparazione cellulare. Se però la mutazione colpisce cellule staminali totipotenti o poco differenziate, il tumore che si forma sarà più aggressivo e anaplasico.
- La cancerogenesi segue anche un concetto di dose soglia: non basta un singolo contatto con un agente cancerogeno, ma sono necessarie esposizioni ripetute che superino una certa soglia per provocare danni irreversibili. Le cellule che non si dividono immediatamente possono accumulare lesioni latenti, che si manifestano solo quando la replicazione cellulare permette alla mutazione di stabilizzarsi. L'esperimento di Isaac Berenblum con i conigli mostrò chiaramente questo meccanismo: spennellando la pelle dei conigli con 3:4-benzopirene, comparivano prima verruche, poi papillomi e infine carcinomi. Interrompendo il trattamento prima della fase tumorale, il tessuto tornava normale; se invece il trattamento continuava, il tumore diventava irreversibile. Inoltre,

stimoli irritativi non cancerogeni potevano risvegliare cellule danneggiate, mostrando come lesioni precedenti possano rimanere silenti e poi evolvere in tumore.

### **Processo della cancerogenesi**

- Suddiviso in due fasi: iniziazione e promozione.
- La fase di iniziazione è quella in cui un cancerogeno interagisce con le cellule e genera lesioni nel DNA, modificazioni chimiche, che alterano la macromolecola. Se il DNA riesce a ripararsi, il danno può essere evitato; altrimenti, la cellula acquisisce una potenzialità tumorale.
- La fase di promozione si manifesta quando il DNA è stato permanentemente danneggiato. In questo stadio, le cellule iniziano a proliferare in modo alterato e a differenziarsi in maniera anomala, formando i primi cloni preneoplastici, come ad esempio una verruca. Successivamente, questi cloni possono evolvere in tumori maligni. Gli agenti che favoriscono questa proliferazione, ma che da soli non sono cancerogeni, sono chiamati cocancerogeni o agenti promuoventi. Questi stimoli possono essere, sostanze proinfiammatorie che favoriscono la replicazione cellulare. La promozione è un processo lento e in gran parte reversibile, a differenza dell'iniziazione che, se non riparata, diventa irreversibile.
- Dal punto di vista sperimentale, si osserva che l'azione iniziante può essere indotta da agenti fisici, chimici o biologici che provocano danni specifici al genoma, conferendo alla cellula la capacità di trasformarsi se successivamente riceve stimoli addizionali, anche aspecifici. La massima suscettibilità si registra nella fase S del ciclo cellulare, quando il DNA è replicato e aperto, e una lesione non può essere facilmente riparata. I cancerogeni possono essere diretti, cioè attivi di per sé, o indiretti, se richiedono un'attivazione metabolica per diventare tumorali. Gli esperimenti hanno mostrato che l'azione dei promuoventi è temporaneamente limitata e richiede somministrazioni continue per avere effetto. Alcuni degli agenti promuoventi conosciuti includono sostanze come iodacetico, cloracetofenone, fenolo, certi alcani, olio di cedro, detergenti come il Tween e alcuni ormoni. L'azione dei cocancerogeni è spesso selettiva per tipi cellulari specifici, rendendo complesso il riconoscimento dei meccanismi precisi che portano alla trasformazione tumorale. Studi su animali hanno mostrato effetti differenti in base alla sequenza e al timing degli stimoli: in alcuni casi, cellule iniziate senza contatto continuativo con il promuovente restano dormienti e non generano tumore; in altri, l'esposizione costante agli stimoli promuoventi porta allo sviluppo del tumore, anche se il contatto avviene molto tempo dopo l'iniziale esposizione al cancerogeno. Questi risultati spiegano perché molti tumori si manifestano in tarda età, quando i meccanismi di controllo e riparazione delle cellule sono meno efficienti e le condizioni infiammatorie sono più frequenti. Al contrario, i tumori giovanili tendono a essere legati a predisposizioni genetiche già presenti. Se il promuovente viene somministrato prima del cancerogeno o in maniera non continua, il tumore generalmente non si sviluppa. Tuttavia, durante le proliferazioni cellulari possono comunque accumularsi mutazioni casuali, portando alla formazione di cellule tumorali anche in assenza di stimoli costanti.

### **BASI MOLECOLARI DEL CANCRO**

- Basi molecolari del cancro= insieme di geni che in oncologia sono indicati come oncogeni o oncosoppressori e che svolgono normalmente delle funzioni fisiologiche nella cellula.
- Accanto ai trattamenti tradizionali, come chemioterapia e radioterapia, oggi trovano spazio sempre maggiore le terapie biologiche, ossia farmaci mirati – come anticorpi o piccole molecole inibitorie – che agiscono su specifici bersagli della cellula tumorale. È

quindi essenziale conoscere i geni e le proteine coinvolti nella trasformazione neoplastica, le mutazioni più frequenti e le caratteristiche peculiari di ciascun tumore, in modo da scegliere l'approccio terapeutico più mirato.

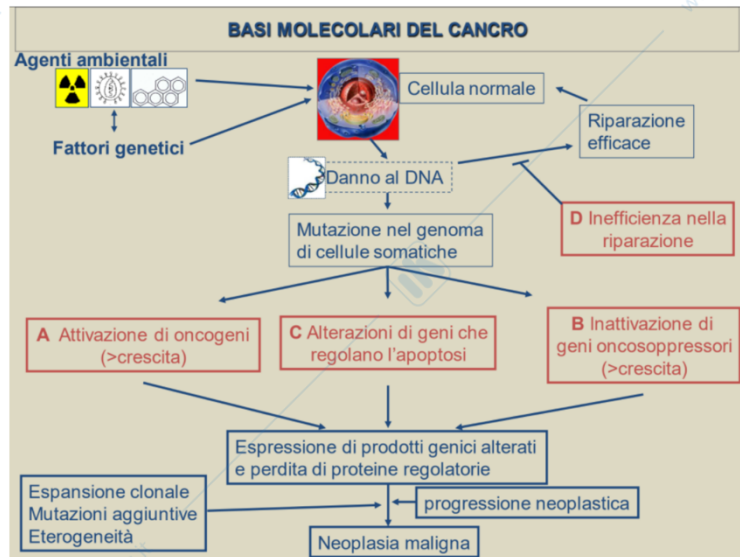
### **Meccanismi di base della genetica dei tumori**

- Un ruolo centrale è svolto da tre categorie principali di geni: gli oncogeni, che promuovono la trasformazione cellulare; i geni oncosoppressori, che fisiologicamente hanno funzione di freno, inibendo la crescita incontrollata; e i geni che regolano la morte cellulare programmata (apoptosi). Quando questi sistemi vengono alterati, la cellula acquisisce progressivamente caratteristiche tumorali. Per esempio, se un gene anti-apoptotico come Bcl-2 risulta iperattivo, la cellula sfugge alla morte programmata e continua a proliferare nonostante i danni accumulati. A questo si aggiungono i geni deputati alla riparazione del DNA, fondamentali per mantenere la stabilità genomica: se anch'essi vengono compromessi, le mutazioni si accumulano fino a condurre inevitabilmente alla trasformazione maligna.
- La trasformazione tumorale di una cellula normale non è mai un evento casuale né immediato, ma richiede almeno sei mutazioni specifiche che colpiscono proprio questi geni chiave. In teoria, il tasso di mutazione cellulare renderebbe rarissima la comparsa di tumori; in realtà, il rischio aumenta perché esistono due meccanismi concomitanti: da un lato mutazioni che incrementano la proliferazione cellulare, ampliando la popolazione in cui nuove mutazioni possono emergere, e dall'altro mutazioni che riducono la stabilità del genoma, favorendo un'accelerazione del danno genetico complessivo. È questa combinazione a spiegare perché i tumori, una volta avviati, tendono a crescere e mutare rapidamente.

### **Variazioni cariotipiche nei tumori**

- Le alterazioni genetiche possono essere puntiformi, cioè riguardare singoli nucleotidi, oppure molto più estese, al punto da modificare interi tratti cromosomici. Tecniche come la FISH (Fluorescent in situ hybridization) permettono di individuare queste variazioni, che non sono casuali ma ricorrenti in determinati tipi tumorali. Le anomalie più comuni sono le traslocazioni cromosomiche bilanciate, le delezioni e le amplificazioni geniche. Questi studi hanno permesso non solo di identificare i geni implicati, ma anche di riconoscere particolari genotipi a rischio, aprendo la strada alla medicina predittiva e personalizzata.
- Tra i principali geni e proteine coinvolti nei tumori vi sono i fattori di crescita e i loro recettori: quando iperattivati, spingono la cellula verso la mitosi anche in assenza di stimoli esterni. Al contrario, se vengono inattivati recettori che inibiscono la crescita, come quelli del TGF- $\beta$ , la cellula perde ulteriori freni alla proliferazione. Altri esempi fondamentali sono le caderine, che regolano l'adesione cellulare e la cessazione della crescita dopo la confluenza, e proteine come p53, le cicline e CDK, i loro inibitori, nonché i regolatori della riparazione del DNA. L'alterazione di uno solo di questi elementi può spostare l'equilibrio verso la trasformazione tumorale.

- La crescita tumorale segue tappe precise e non è costante nel tempo. Una cellula trasformata, dopo circa 30 cicli di divisione, può originare una massa di circa 1 grammo, corrispondente alla dimensione minima clinicamente rilevabile. Questo implica che, al momento della diagnosi, il tumore abbia già percorso gran parte del suo ciclo biologico e, spesso, iniziato a metastatizzare. Inoltre, benché all'inizio il tumore derivi da una crescita monoclonale, nel corso del tempo, a causa dell'accumulo di nuove mutazioni, diventa policlonale, generando sottopopolazioni cellulari con caratteristiche diverse. Alcune possono proliferare più rapidamente, altre acquisire resistenza alle terapie o capacità invasive.



- Questa eterogeneità spiega perché la terapia oncologica debba essere multi-farmacologica e combinata: per colpire il maggior numero possibile di cloni tumorali, inclusi quelli resistenti. È anche la ragione per cui i pazienti devono essere seguiti a lungo termine, poiché cellule residue possono riattivarsi e dare origine a recidive. Inoltre, non tutti i cloni proliferano con la stessa velocità: esistono cellule potenzialmente molto pericolose, ma poco attive, che sfuggono all'efficacia di farmaci mirati soprattutto alle cellule in ciclo.
- Infine, sebbene teoricamente bastino pochi mesi perché una cellula trasformata dia origine a un tumore clinicamente rilevabile, nella realtà il processo richiede anni. Ciò accade perché la crescita è irregolare, influenzata dall'ambiente circostante e dagli stessi meccanismi biologici della cellula. Al momento della diagnosi, la massa tumorale è quindi il risultato di una lunga evoluzione, spesso accompagnata da metastasi e da un'elevata eterogeneità genetica, elementi che rendono la cura complessa e sfidante.

### Oncogeni virali

- sono nella maggior parte dei casi virus a RNA, in particolare retrovirus, che per replicarsi usano le LTR- long terminal repeat, sequenze che hanno la funzione di stimolare la trascrizione dei geni virali. In alcuni casi, l'integrazione del loro DNA all'interno del genoma umano non avviene in zone neutre, ma in prossimità di geni cruciali per la regolazione della crescita cellulare, come gli oncogeni o i geni oncosoppressori. Quando ciò accade, le LTR potenziano la trascrizione dei geni virali e attivano in maniera anomala i protooncogeni della cellula ospite, favorendo la trasformazione tumorale. Si tratta di un evento raro, poiché nella maggior parte dei casi l'inserzione avviene in regioni trascrizionalmente silenziose. Tuttavia, quando il DNA virale si integra vicino a geni regolatori della proliferazione, il rischio oncogeno diventa significativo. Inoltre, il processo di ricombinazione può portare all'acquisizione, da parte del virus, di un gene cellulare trasformato: in questo modo un protooncogene cellulare, c-onc, diventa un oncogene virale, v-onc. Questo scenario è particolarmente pericoloso perché il virus, portando con sé un oncogene inserito tra due LTR altamente attive, è in grado di infettare altre cellule e trasformarle rapidamente in cellule tumorali.
- Accanto agli oncogeni virali, è importante considerare anche i geni che regolano i principali meccanismi cellulari, come l'apoptosi, il ciclo cellulare e le vie di trasduzione

del segnale. In particolare, un ruolo cruciale è svolto dai check-point del ciclo cellulare, momenti in cui la cellula verifica la propria integrità e quella del DNA. Il più importante è quello tra le fasi G1 e S: se qui viene rilevato un danno, la cellula tenta di ripararlo; qualora la riparazione fallisca, entra in apoptosi. Se invece il danno non viene riconosciuto, esso si trasmette alle cellule figlie, alimentando l'instabilità genomica.

- Il superamento dei check-point è regolato da complessi proteici costituiti da cicline e CDK. Ad esempio, ciclina D/CDK4 e ciclina E/CDK2 promuovono l'avanzamento del ciclo cellulare. Il loro equilibrio è però modulato da proteine inibitorie come p27, la cui concentrazione aumenta in presenza di danno al DNA e può bloccare il ciclo. Molti protooncogeni e geni oncosoppressori agiscono proprio su questi meccanismi: Myc, ad esempio, stimola la trascrizione di numerose cicline, mentre p53 rappresenta un fondamentale "guardiano del genoma", capace di rilevare il danno e indurre l'espressione di p27. A sua volta, p53 è regolato da altre proteine, e qualsiasi alterazione in questi complessi equilibri può aprire la strada alla trasformazione tumorale.
- Quando myc subisce una mutazione che ne aumenta l'espressione o la capacità di regolare la trascrizione, si determina un'intensa attivazione di numerosi geni, con conseguente perdita del controllo proliferativo.

### **Oncosoppressori**

- Un'ulteriore categoria di oncogeni comprende i geni del ciclo cellulare. In una cellula tumorale, infatti, gli inibitori del ciclo vengono bloccati, mentre cicline e CDK risultano iperattive, spingendo con forza la cellula verso la divisione. Un esempio importante è il complesso ciclina D-CDK2, che governa il passaggio dalla fase G1 alla fase S: se questo rimane costitutivamente attivo, il ciclo procede senza pause di controllo e senza correzione dei danni al DNA. In generale, centinaia di geni possono rientrare tra i potenziali oncogeni, ma la loro definizione dipende dal fatto che portino a una perdita della regolazione fisiologica del ciclo cellulare.
- In contrapposizione ai protooncogeni, esistono gli oncosoppressori, geni che hanno il compito di inibire la proliferazione cellulare e di bloccare la mitosi. Tra i principali ricordiamo p53 e Rb, ma anche BRCA1 e BRCA2 (coinvolti nel tumore della mammella), NF1 e NF2 (neurofibromatosi) e APC (alterato nella poliposi familiare). Rispetto ai protooncogeni, gli oncosoppressori sono numericamente meno, il che ha una logica: la proliferazione necessita di molteplici livelli di controllo, mentre la sua soppressione può essere garantita anche da un singolo gene. Per esempio, diverse cicline e CDK sono necessarie per superare i checkpoint, ma basta la sola p53 nella fase G1-S per bloccare completamente la progressione del ciclo.
- Dal punto di vista fisiologico, quindi, gli oncosoppressori rappresentano un freno alla crescita cellulare. Quando mutano o vengono inattivati, questo freno si perde e la proliferazione diventa incontrollata. A differenza dei protooncogeni, essi raramente hanno corrispettivi virali. La loro classificazione può avvenire in base alla funzione: geni che regolano la morte cellulare programmata, geni che organizzano la massa tumorale (es. neoangiogenesi), geni per l'invasività e la metastatizzazione, oppure geni che favoriscono l'accumulo di mutazioni.
- Le alterazioni che colpiscono gli oncosoppressori possono essere di diversa natura: delezioni, ipermetilazioni (che bloccano la trascrizione) o altre alterazioni strutturali. A differenza dei protooncogeni, che diventano attivi per amplificazione o mutazioni attivanti, gli oncosoppressori sono tipicamente inattivati: in altre parole, vengono silenziati.

### **RB**

- Il gene Rb è stato uno dei primi oncosoppressori a essere studiato: mentre nei proto-oncogeni basta che una mutazione colpisca un solo allele per trasformarli in oncogeni- meccanismo dominante, negli oncosoppressori è necessario che entrambi gli alleli siano inattivati, poiché la mutazione è di tipo recessivo. Questo meccanismo è stato descritto come “doppio colpo”: nella maggior parte dei casi il primo allele mutato viene ereditato da un genitore, mentre l’altro resta sano; nel corso della vita, però, un secondo evento mutazionale inattiva anche l’allele rimasto funzionante, con la conseguente perdita dell’attività di Rb. In una piccola percentuale di casi (circa il 5%), invece, entrambe le mutazioni avvengono sporadicamente durante la vita dell’individuo.
- Dal punto di vista funzionale, Rb è una proteina chiave nel controllo del checkpoint G1-S del ciclo cellulare. In condizioni normali, Rb in forma ipofosforilata si lega saldamente al fattore di trascrizione E2F, impedendogli di attivare geni necessari alla progressione del ciclo. Quando la cellula non presenta danni, l’attivazione delle chinasi porta alla fosforilazione di Rb, che si apre e rilascia E2F, consentendo l’avvio della fase S. In caso di danno cellulare, al contrario, la mancata fosforilazione mantiene Rb attivo, bloccando il ciclo e impedendo la replicazione del DNA compromesso.
- Oltre a regolare E2F, esercita anche un ruolo epigenetico: quando è legato al DNA, contribuisce a mantenere la cromatina in uno stato chiuso e metilato; se viene fosforilato e si stacca, E2F può accedere a un DNA più aperto, facilitando la trascrizione.
- Il gene Rb è stato identificato per la prima volta perché mutato nel retinoblastoma, ma curiosamente non si riscontra frequentemente alterato in altri tumori, nonostante sia una proteina ubiquitaria. La spiegazione più probabile è che in altri tessuti esistano proteine vicarianti con funzioni simili, come Rb-2 e Rb-3, espresse in molti distretti ma non nella retina. Le mutazioni si localizzano spesso nella cosiddetta Rb-pocket, la regione che lega E2F: quando questa tasca è alterata, E2F resta libero e attivo, promuovendo costantemente la proliferazione.
- In realtà, quasi tutte le neoplasie mostrano alterazioni del checkpoint G1-S legate a Rb, ma non sempre dovute a mutazioni dirette del gene: il controllo della sua funzione può infatti essere perso anche per vie alternative, o sostituito da altre proteine regolatrici.
- Il ruolo di Rb nell’apoptosi sembra essere collegato a un’interazione con p53, e in alcuni contesti la sua inattivazione può favorire la trascrizione di geni pro-apoptotici. In ogni caso, i meccanismi che coinvolgono Rb hanno in comune la funzione di limitare la proliferazione cellulare, rafforzando il suo ruolo di oncosoppressore.

### **P53**

- Il gene p53 rappresenta uno degli oncosoppressori più importanti e studiati. Viene attivato da altre proteine che monitorano lo stato del genoma. Una volta attivato, p53 funziona come un omotetramero, cioè è costituito da quattro subunità identiche che si assemblano insieme. Questo spiega perché il suo comportamento sia definito parzialmente dominante: se uno dei due alleli è mutato, due delle quattro subunità del tetramero possono risultare difettose, riducendo l’efficienza complessiva della proteina.
- Dal punto di vista fisiologico, p53 è espresso in tutte le cellule, ma ha una emivita molto breve (circa 20 minuti) e viene continuamente degradato, per cui è attivo solo quando serve. Il suo ruolo principale è quello di agire come un freno: si attiva in risposta a danni al DNA e regola la trascrizione di geni che bloccano il ciclo cellulare, riparano il genoma o, se necessario, inducono apoptosi. Nonostante non sia essenziale nello sviluppo embrionale, la sua funzione è cruciale nella vita adulta: i topi privi di p53 muoiono per tumori in pochi mesi, e nell’uomo mutazioni di questo gene si riscontrano in circa il 50-

75% delle neoplasie. Inoltre, una rara sindrome ereditaria, la Li-Fraumeni, caratterizzata dalla mutazione di un allele di p53, comporta un altissimo rischio di sviluppare tumori in giovane età.

- Il meccanismo di attivazione di p53 è raffinato. Quando il DNA subisce un danno, entrano in azione proteine come ATM e ATR, che pattugliano la doppia elica. ATM individua l'alterazione, si blocca in quel punto e segnala il problema attivando ATR, la quale esce dal nucleo e incontra il complesso p53-MDM2. Quest'ultima è una proteina che normalmente inibisce p53. L'intervento di ATR porta alla fosforilazione di p53, che si libera da MDM2 e diventa attivo. Una volta libero, p53 si lega al DNA e avvia la trascrizione di diversi geni.
- Stimola l'espressione di p21 e p27, due inibitori del ciclo cellulare che bloccano il passaggio da G1 a S. Successivamente induce la trascrizione di GADD45, coinvolto nei processi di riparazione del DNA. Infine, se il danno risulta irreparabile, promuove l'espressione di geni pro-apoptotici come BAX, inducendo la morte cellulare. Queste tappe non sono rigidamente separate, ma avvengono in sequenza e in parte in parallelo: prima il blocco del ciclo, poi il tentativo di riparazione, e infine l'eventuale apoptosi.
- Quando p53 è mutato, tutto questo equilibrio si perde. La cellula danneggiata non è più in grado di fermarsi, ripararsi o autodistruggersi, e questo favorisce la sopravvivenza e la proliferazione di cellule tumorali. Questo ha importanti conseguenze anche in campo terapeutico: molte chemioterapie e radioterapie si basano proprio sull'induzione di danni al DNA per stimolare l'apoptosi. Tuttavia, se p53 è inattivo, la cellula tumorale diventa resistente al trattamento.
- Un ulteriore aspetto riguarda l'interazione tra p53 e alcuni virus oncogeni. Ad esempio, il papillomavirus umano (HPV) produce due proteine, E6 ed E7, che inattivano rispettivamente p53 e p21, ma anche Rb ed E2F. In questo modo la cellula infettata viene spinta a non entrare in apoptosi e a continuare a proliferare, creando un ambiente favorevole alla trasformazione neoplastica.

### **BRCA-1 e BRCA-2**

- rivestono un ruolo fondamentale soprattutto nei tumori della mammella, dell'ovaio e della prostata. Sono geni a trasmissione dominante: questo significa che anche in caso di eterozigosi, quindi con un solo allele mutato, si ha una predisposizione marcata allo sviluppo neoplastico. Circa l'80% dei carcinomi della mammella su base familiare è legato a mutazioni di questi geni. Entrambi codificano per proteine nucleari coinvolte nel controllo della proliferazione e dell'apoptosi, con un'azione simile a quella del p53. In particolare, BRCA-1 è il più studiato: ha la capacità di riconoscere i danni al DNA, di bloccare il ciclo cellulare e di favorire i meccanismi di riparazione.

### **APC**

- responsabile della poliposi adenomatosa familiare del colon. Nei soggetti mutati si sviluppano centinaia di polipi intestinali, che inizialmente possono essere benigni ma che presentano un elevato rischio di degenerazione. Perché la malattia si manifesti in forma maligna devono essere compromessi entrambi gli alleli, ma già l'eterozigosi può portare alla comparsa di polipi benigni. Nella maggior parte dei casi la mutazione porta alla troncatura della proteina. APC agisce in stretta relazione con la  $\beta$ -catenina, proteina che normalmente si associa all'E-caderina e regola le interazioni cellula-cellula. In condizioni fisiologiche, APC lega la  $\beta$ -catenina e la degrada, evitando una proliferazione incontrollata. Tuttavia, quando il pathway WNT viene attivato, il complesso APC si degrada, liberando la  $\beta$ -catenina che entra nel nucleo e stimola la proliferazione. Se APC è mutato, questo controllo viene meno e la  $\beta$ -catenina si accumula, promuovendo la

crescita cellulare anche in assenza di stimoli esterni. Non sorprende quindi che mutazioni nelle caderine stesse siano state riscontrate in numerosi carcinomi, tra cui quelli di ovaio, esofago, mammella e prostata.

### **REGOLATORI DELL'APOPTOSI**

- Esistono sia geni proapoptotici sia geni antiapoptotici. Tra questi ultimi, un ruolo chiave è svolto da Bcl-2, una proteina che normalmente è presente nelle cellule a concentrazioni fisiologiche, ma che nei tumori risulta spesso iperespressa. L'eccesso di Bcl-2 inibisce l'apoptosi, permettendo la sopravvivenza di cellule che dovrebbero morire. I tumori caratterizzati da questa mutazione tendono a essere più lenti nella crescita, poiché non hanno una spinta proliferativa diretta, ma resistono grazie all'inibizione della morte cellulare.

### **GENI CHE REGOLANO LA RIPARAZIONE DEL DNA**

- Alterazioni ereditarie di questi meccanismi, anche se rare (circa l'1% della popolazione è eterozigote per mutazioni di questo tipo), determinano una forte predisposizione tumorale. Alcuni esempi classici includono il carcinoma del colon non poliposico ereditario, lo xeroderma pigmentoso, l'ataxia-teleangectasia e l'anemia di Fanconi. Quando questi sistemi di riparazione non funzionano, le cellule accumulano mutazioni. Tuttavia, se rimangono intatti i geni dei check-point, la cellula danneggiata può comunque andare incontro ad apoptosi, limitando almeno in parte la trasformazione tumorale.

### **TELOMERI**

- meccanismo cruciale per la proliferazione neoplastica. Queste strutture, poste alle estremità dei cromosomi, funzionano come veri e propri orologi molecolari: a ogni ciclo replicativo, un frammento del telomero si accorcia, fino a determinare la senescenza cellulare. Ci si aspetterebbe quindi che le cellule tumorali, replicandosi senza controllo, vadano rapidamente incontro a senescenza. In realtà ciò non accade perché in queste cellule si attivano le telomerasi, enzimi che ricostruiscono i telomeri e impediscono il loro accorciamento. Le telomerasi sono normalmente attive solo nelle cellule staminali, che necessitano di mantenere la capacità replicativa. Nelle cellule tumorali, però, la loro iperespressione consente la proliferazione illimitata. Quando i telomeri si accorciano troppo, interviene p53 a bloccare il ciclo cellulare; se però p53 è mutato, i cromosomi diventano instabili, assumendo strutture aberranti come i dicentrici. In assenza di telomerasi, ciò porterebbe a una mitosi catastrofica, ma nelle cellule tumorali l'attività delle telomerasi consente di stabilizzare questi cromosomi alterati, che continuano a replicarsi, accumulando mutazioni e favorendo la progressione neoplastica.

---

### **PARTE CELLULO-TISSUTALE DEI TUMORI**

- I tumori presentano un ritmo proliferativo molto elevato, anche se variabile, e questo porta spesso alla formazione di zone ipossiche all'interno della massa neoplastica. Per gestire le carenze di ossigeno le cellule tumorali mettono in atto processi di angiogenesi.
- L'angiogenesi è regolata principalmente dal VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), che si lega a recettori specifici come VEGFR-2 sulle cellule endoteliali. La cellula che riceve per prima il segnale attiva un programma trascrizionale che induce l'espressione di molecole di membrana capaci di stimolare, attraverso la via di NOTCH, la proliferazione delle cellule vicine. In questo modo si formano dei tubuli vascolari che si sviluppano seguendo il gradiente di VEGF fino a raggiungere la massa tumorale, vascolarizzandola.
- I vasi che si originano sono diversi da quelli fisiologici. Nel tumore la stimolazione è rapida e caotica per cui si formano vasi incompleti e disorganizzati, con endotelio fenestrato, lamina basale irregolare e pareti estremamente sottili o addirittura assenti. La classica

sequenza arteriola-capillare-venula viene meno, e al suo posto compaiono strutture vascolari fragili e permeabili. Questa condizione consente al tumore di crescere più velocemente e facilita anche l'intravasazione delle cellule tumorali, cioè il loro ingresso nei vasi sanguigni, ponendo le basi per la metastatizzazione.

- Il fenomeno della metastasi inizia con l'invasione locale del tessuto sano circostante. Le cellule tumorali perdono progressivamente l'espressione di molecole di adesione come l'E-caderina e le catenine, fondamentali per mantenere i rapporti tra cellule epiteliali. Le cellule tumorali, oltre a perdere l'adesione reciproca, cominciano a sintetizzare metalloproteasi, enzimi che degradano la matrice extracellulare. In questo modo riescono a liberarsi dai vincoli del tessuto circostante e a farsi strada come se fossero delle "palline" che attraversano una spugna progressivamente erosa. Questo processo comporta inevitabilmente la distruzione del tessuto sano, mentre le cellule tumorali, non più soggette ad apoptosi, continuano a sopravvivere e a muoversi.
- Le cellule tumorali rilasciano fattori chemiotattici che, in un meccanismo autocrino, guidano i loro spostamenti attraverso la matrice extracellulare. Una volta raggiunti i vasi neoformati e alterati, riescono facilmente a penetrarvi e a immettersi nel circolo sanguigno. Qui non viaggiano isolate, ma tendono a raggrupparsi formando veri e propri emboli tumorali, aggregati cellulari che si rivestono di fibrina e piastrine. Questo rivestimento funziona come una sorta di "mantello protettivo" che le rende meno riconoscibili al sistema immunitario.
- Esistono infatti fattori tissutali specifici che guidano il processo: molecole di adesione, come CD44, permettono alle cellule neoplastiche di riconoscere e legarsi a determinati tessuti. In questo modo si spiegano le metastasi selettive: a seconda del tumore primario, è possibile prevedere con buona probabilità i distretti secondari colpiti.
- Il fegato rappresenta una sede frequente di metastasi. Questo è legato al suo ruolo di filtro ematico e alla particolare conformazione dei sinusoidi epatici, dove il flusso è rallentato. Ciò consente alle cellule tumorali di uscire dai vasi e colonizzare il parenchima epatico.

## **SISTEMA IMMUNITARIO E CONTROLLO DEI TUMORI**

- Il nostro sistema immunitario, in condizioni normali, è in grado di riconoscere le cellule tumorali grazie agli antigeni che esse esprimono in superficie.
- Le cellule NK e i linfociti T citotossici rappresentano i principali attori di questa risposta. Tuttavia, non sempre l'organismo riesce ad eliminare la minaccia: ciò può accadere non solo nei soggetti immunodepressi, ma anche in individui sani, poiché i tumori sviluppano diversi meccanismi per eludere la sorveglianza immunitaria.
- immunogenicità dei tumori: risale a studi condotti su modelli murini: un topo inoculato con cellule tumorali di tipo A sviluppava il tumore. Una volta rimosso, l'animale risultava immunizzato contro quel tumore specifico e, in caso di nuova inoculazione delle stesse cellule, non sviluppava più la malattia. Al contrario, se venivano iniettate cellule di un tumore diverso (tipo B), la neoplasia compariva nuovamente. Questo esperimento mostrava come il sistema immunitario fosse capace di sviluppare una memoria immunologica specifica contro determinati tumori.
- Uno dei principali meccanismi di difesa delle neoplasie consiste infatti nella produzione di citochine immunosoppressive, che bloccano l'attivazione delle cellule immunitarie, impediscono la maturazione delle cellule dendritiche e riducono la risposta antitumorale.
- Gli anticorpi monoclonali rappresentano un capitolo fondamentale. Il primo venne sviluppato nel 1975, mentre nel 1986 fu introdotto il Muromonab, il primo farmaco

approvato. Da allora, le terapie con anticorpi monoclonali – riconoscibili dal suffisso - *mab* – si sono moltiplicate. Una svolta importante arrivò nel 2011 con l'Ipilimumab, il primo anticorpo monoclonale completamente umano, aprendo una nuova era nell'immunoterapia dei tumori.

- Un altro filone di ricerca riguarda l'utilizzo delle cellule dendritiche, scoperte da Steinman come principali cellule presentanti l'antigene (APC) per l'attivazione del sistema immunitario specifico. Nei tumori, queste cellule risultano spesso inibite, ma la strategia terapeutica in studio prevede di prelevarle dal paziente, stimolarle in vitro con antigeni tumorali ottenuti dalla biopsia e reintrodurle nell'organismo per indurre una risposta immunitaria mirata

## FISIOPATOLOGIA DEL CUORE

- Il peso del cuore varia da persona a persona, in media 250-300g nelle donne e 300-360g negli uomini. Variazioni del cuore sono:
  - IPERTROFIA → aumento del peso cardiaco o aumento dello spessore del ventricolo.
  - DILATAZIONE → aumento delle dimensioni delle camere cardiache.
 Entrambe possono portare a compensazioni per aumento di volume e/o pressione. Un aumento del peso o delle dimensioni cardiache (o di entrambi) dovuto a ipertrofia e/o dilatazione è detto **CARDIOMEGALIA**.
- Il cuore funziona come una pompa muscolare che si contrae e si rilascia in modo coordinato grazie ai miociti. Nel ventricolo sinistro sono disposti a spirale e sviluppano forze contrattili molto potenti. Nel ventricolo destro sono meno strutturati e generano forze più deboli.
- Oltre alla funzione di pompa, il cuore svolge anche una funzione endocrina:
  1. I cardiomiociti atriali rilasciano peptide natriuretico atriale (ANP).
  2. I miociti ventricolari rilasciano peptide natriuretico di tipo B (BNP).
 Questi ormoni vengono secreti in risposta all'aumento di stiramento delle pareti cardiache, e determinano vasodilatazione arteriosa e eliminazione renale di acqua e sali, contribuendo alla regolazione pressoria e idrosalina.
- Il cuore possiede quattro valvole: tricuspide, polmonare, mitrale e aortica. Esse garantiscono il flusso unidirezionale del sangue e la loro funzionalità dipende da: mobilità, flessibilità, integrità strutturale dei lembi/cuspidi. Esempi di alterazioni:
  1. **Dilatazione della radice aortica** → reflusso valvolare.
  2. **Dilatazione ventricolare sinistra, rottura delle corde tendinee** o dei **muscoli papillari** → insufficienza valvolare per mancata chiusura delle valvole atrioventricolari.
- Dal punto di vista istologico, le valvole sono rivestite da endotelio e composte da tre strati:
  1. Strato fibroso → ricco di collagene, conferisce resistenza meccanica.
  2. Strato spongioso → connettivo lasso, nucleo centrale.
  3. Strato ventricularis/atrialis → ricco di elastina, che consente il ritorno elastico dei lembi.
- La contrazione cardiaca è regolata da un sistema specializzato di miociti che trasmettono impulsi elettrici. La frequenza degli impulsi è modulata da: stimolazione vagale, adrenalina circolante, concentrazione di potassio (iperkaliemia può bloccare la trasmissione). I componenti principali sono: Nodo senoatriale, Nodo atrioventricolare, Fascio di His, Branche destra e sinistra Fibre di Purkinje.
- Il miocardio ricava energia principalmente dalla fosforilazione ossidativa ed è quindi fortemente dipendente dall'apporto di ossigeno, risultando vulnerabile all'ischemia. Il nutrimento arriva tramite le arterie coronarie, che decorrono inizialmente sulla superficie del cuore e poi penetrano nel tessuto miocardico. La perfusione coronarica avviene soprattutto in diastole ventricolare. Durante tachicardia, la diastole si riduce, compromettendo flusso e ossigenazione del cuore.

- Una possibile strategia di riparazione è l'impianto di cellule staminali cardiache nelle aree danneggiate. Tuttavia, se queste cellule non si integrano correttamente, possono comparire aritmie come complicanza.
- Con l'età il cuore subisce modificazioni strutturali e funzionali: diminuzione della cavità ventricolare sinistra, perdita progressiva di miociti e aumento di tessuto connettivo, negli anziani (~80 anni) deposizione di amiloide extracellulare, che irrigidisce il cuore e riduce il riempimento diastolico. Gli anziani sviluppano più facilmente valvulopatie e aterosclerosi progressiva, aumentando il rischio di patologie cardiovascolari.

## PATOLOGIE DELL'APPARATO CIRCOLATORIO

- **SCOMPENSO CARDIACO:** Incapacità del cuore di garantire una portata sanguigna adeguata alle richieste metaboliche, con congestione venosa.
- **Scompenso cardiaco sinistro:** nella maggior parte dei casi è la conseguenza di cardiopatie ischemiche, ipertensione arteriosa, valvulopatie- aortica e mitralica- o cardiomiopatie primitive. Le manifestazioni cliniche e morfologiche derivano da tre meccanismi: la congestione del circolo polmonare, la stasi di sangue nelle camere cardiache sinistre e la ridotta perfusione dei tessuti periferici, con conseguente disfunzione d'organo. Nelle fasi iniziali, i sintomi principali sono tosse e dispnea da sforzo. Con il progredire della malattia, l'aumento dell'edema polmonare determina ortopnea, cioè difficoltà respiratoria in posizione supina che migliora da seduti o in piedi, e dispnea parossistica notturna, che insorge durante il sonno con una sensazione di soffocamento. Nelle fasi avanzate, la dispnea diventa presente anche a riposo. Dal punto di vista obiettivo, la congestione polmonare si accompagna alla comparsa di rantoli fini basali, dovuti all'apertura improvvisa degli alveoli edematosi durante l'inspirazione. Oltre ai sintomi respiratori, si riscontrano altri segni tipici: ingrossamento cardiaco, tachicardia e l'auscultazione di un terzo tono cardiaco, indicativo di sovraccarico di volume, oppure di un quarto tono, espressione di aumentata rigidità miocardica.
- Nei casi di dilatazione ventricolare, i muscoli papillari vengono dislocati con conseguente rigurgito mitralico. La dilatazione cronica dell'atrio sinistro può inoltre predisporre alla fibrillazione atriale, che riduce il riempimento ventricolare e peggiora ulteriormente la portata cardiaca. La ridotta frazione di eiezione comporta una diminuzione della perfusione renale, che stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questo meccanismo compensatorio cerca di correggere l'ipotensione aumentando il riassorbimento di sodio e acqua, con conseguente espansione dei volumi circolanti. Tuttavia, tale risposta peggiora la congestione e può portare, in caso di grave ipoperfusione, a iperazotemia prerenale. In fase avanzata, anche il sistema nervoso centrale può risentire dell'ipoperfusione: si parla di encefalopatia ipossica, caratterizzata da irritabilità, difficoltà di concentrazione, agitazione, fino a stati stuporosi o coma ischemico.
- Dal punto di vista funzionale, lo scompenso cardiaco sinistro può essere di tipo sistolico o diastolico. Nella forma sistolica il problema principale è la ridotta frazione di eiezione, inferiore al 40%, dovuta a insufficienza contrattile del ventricolo sinistro (esiti di infarto, miocarditi, cardiomiopatie). Nella forma diastolica, invece, il ventricolo è rigido e incapace di rilassarsi durante la diastole: il cuore non riesce ad aumentare la gittata in risposta a richieste metaboliche maggiori, e la pressione di riempimento si trasmette retrogradamente alla circolazione polmonare, determinando edema.
- Le cause più frequenti di scompenso diastolico sono l'ipertrofia miocardica da ipertensione, le cardiomiopatie restrittive, le fibrosi miocardiche o alcune malattie infiltrative.

Nell'anziano, la rigidità del cuore dovuta all'invecchiamento rappresenta una causa frequente. Anche la pericardite costrittiva può simulare un quadro di scompenso diastolico.

- **Scompenso cardiaco destro:** è per lo più conseguente allo scompenso sinistro, poiché l'aumento della pressione nel circolo polmonare grava sul ventricolo destro. Un'insufficienza esclusivamente destra è rara e si osserva nei pazienti con malattie croniche del polmone: cuore polmonare. Anche patologie che interessano la vascolarizzazione polmonare, come l'ipertensione polmonare primitiva o le condizioni che inducono vasocostrizione polmonare, possono causarlo. In questi casi, l'elemento comune è l'ipertensione polmonare che, determinando un incurvamento del setto interventricolare verso sinistra, può a sua volta compromettere la funzione del ventricolo sinistro.
- Dal punto di vista clinico e morfologico, lo scompenso destro si distingue da quello sinistro perché la congestione polmonare è minima, mentre è molto più evidente la congestione venosa sistemica e portale. Si osservano epatomegalia congestizia, ascite ed edemi periferici. Anche reni e cervello sono colpiti, con ipossia e deficit cognitivi simili a quelli riscontrati nello scompenso sinistro. Nei casi di scompenso biventricolare, i pazienti presentano manifestazioni di entrambe le forme.

- **L'INSUFFICIENZA CARDIACA** può presentarsi in forma acuta o cronica. Nella forma **acuta**, l'esordio è improvviso, con incapacità della camera cardiaca di svuotarsi, dilatazione delle cavità e rapido esaurimento dei meccanismi di compenso fino allo shock cardiogeno. La forma **cronica**, invece, evolve progressivamente: gli organi extracardiaci subiscono le conseguenze della ridotta perfusione e della congestione venosa, con dispnea, astenia ed edemi. In questa fase si attivano diversi meccanismi compensatori: dilatazione ventricolare per aumentare la contrattilità, costrizione arteriolare per redistribuire il sangue, attivazione simpatica e del sistema renina-angiotensina con ritenzione di liquidi e aumento del tono vasale. Tuttavia, il cuore progressivamente diventa meno responsivo agli stimoli adrenergici e la malattia peggiora.
- **Insufficienza cardiaca sistolica:** la frazione di eiezione è ridotta e la portata cardiaca insufficiente. Le cause principali sono la perdita di contrattilità dovuta a infarto miocardico, miocardite o cardiomiopatie; l'aumento del precarico, per esempio in caso di insufficienza renale o rigurgito mitralico; e l'aumento del postcarico, legato a ipertensione o stenosi aortica. Questi fattori innescano un circolo vizioso che porta a progressivo deterioramento della funzione cardiaca.
- **Insufficienza cardiaca diastolica:** la frazione di eiezione è preservata, ma la rigidità ventricolare e il difetto di rilasciamento determinano un aumento delle pressioni di riempimento e una congestione polmonare anche in presenza di portata cardiaca normale. I fattori eziologici comprendono l'ipertrofia miocardica, il rimodellamento post-ischemico, le valvulopatie, le malattie pericardiche e le cardiomiopatie restrittive. Dal punto di vista fisiopatologico, sono centrali la riduzione della compliance ventricolare e l'anomalia del rilasciamento diastolico, spesso legata ad alterazioni del metabolismo del calcio nei miociti. I sintomi peggiorano in condizioni di tachicardia, che riduce ulteriormente il tempo di riempimento diastolico.
- Il **trattamento** dello scompenso cardiaco si basa sulla correzione della patologia di base, sulla riduzione del sovraccarico di volume e sul miglioramento della funzione cardiaca. È fondamentale una dieta iposodica e l'utilizzo di farmaci specifici: diuretici per ridurre il precarico, vasodilatatori e ACE-inibitori per ridurre il postcarico e contrastare il rimodellamento, inotropi per aumentare la contrattilità e beta-bloccanti per contenere l'attivazione simpatica. In fase acuta possono essere impiegati anche ossigeno e nitrati. Un

ruolo diagnostico e prognostico importante è ricoperto dal dosaggio del peptide natriuretico di tipo B (BNP), rilasciato dai ventricoli in risposta allo stress di parete.

- **Edema:** conseguenza di numerose malattie cardiocircolatorie e può insorgere attraverso diversi meccanismi fisiopatologici. Uno dei principali è l'aumento della pressione idrostatica: questo si verifica in caso di maggiore afflusso arterioso o di ridotto deflusso venoso. Per esempio, nell'insufficienza cardiaca sinistra si può avere edema polmonare, mentre nell'insufficienza cardiaca destra prevale l'edema sottocutaneo. Un altro meccanismo è la diminuzione della pressione colloidosmotica, tipica di patologie renali, epatiche o discrasiche, che riduce la capacità dei capillari di richiamare liquidi. Infine, un ruolo importante è giocato dalle alterazioni della permeabilità vasale, come avviene nei processi infiammatori.
- **Insufficienza cardiaca destra:** L'insufficienza cardiaca destra è spesso la conseguenza di un'insufficienza cardiaca sinistra. In questi casi, l'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro determina ipertensione polmonare, che a sua volta ostacola lo svuotamento del ventricolo destro. Questo comporta una dilatazione per sovraccarico di volume, con aumento della pressione nell'atrio destro e un incremento della pressione venosa sistemica per difficoltà di svuotamento della vena cava. L'insufficienza cardiaca destra può anche insorgere indipendentemente da quella sinistra. In questo caso, le cause principali includono l'ipertensione polmonare dovuta a malattie ipossiche croniche come la BPCO, la fibrosi cistica o la sindrome da distress respiratorio acuto. Questi quadri clinici rientrano nella condizione nota come *cuore polmonare*. Altre possibili cause sono l'infarto del ventricolo destro, le cardiomiopatie e le alterazioni valvolari a carico della valvola polmonare. Dal punto di vista clinico, l'insufficienza cardiaca destra si manifesta con aumento della pressione venosa giugulare, congestione del fegato e degli organi addominali dovuta a stasi della vena cava inferiore, oltre a una stasi venosa generalizzata che porta alla formazione di edemi sottocutanei.

- 
- **CARDIOPATIE CONGENITE:** sono anomalie strutturali del cuore o dei grandi vasi già presenti alla nascita. Esse derivano da un'alterata embriogenesi che si verifica soprattutto tra la terza e l'ottava settimana di gestazione, periodo critico in cui si formano le principali strutture cardiovascolari. Le forme più gravi non sono compatibili con la vita e causano morte intrauterina, mentre difetti più circoscritti consentono la sopravvivenza e si manifestano con vari gradi di gravità.
  - **Le anomalie principali sono:**
    1. Difetti settali, come il difetto del setto interatriale (DIA) e interventricolare (DIV), comunemente noti come "fori nel cuore"
    2. Lesioni stenotiche, che possono interessare le valvole o le camere cardiache (ad esempio, la sindrome del cuore sinistro ipoplastico)
    3. Anomalie del tratto di efflusso, tra cui il posizionamento anomalo dei grandi vasi o anomalie delle coronarie

Queste malformazioni diventano clinicamente rilevanti soprattutto con il passaggio dalla circolazione fetale a quella postnatale. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi viene posta entro il primo anno di vita, ma alcune cardiopatie possono rimanere silenti fino all'età adulta. L'incidenza varia a seconda del difetto considerato. Al contrario, difetti come la valvola aortica bicuspidale possono persistere fino all'età adulta, dando sintomi lievi che ritardano la diagnosi.

- Le cause delle cardiopatie congenite includono sia fattori ambientali, come infezioni materne- rosolia congenita o diabete gestazionale, sia fattori genetici. Tra le anomalie

cromosomiche più comuni troviamo la trisomia 21, in cui sono frequentemente presenti difetti cardiaci legati alle strutture della seconda ondata migratoria embrionale. Anche la sindrome di DiGeorge con perdita del gene TBX1 determina difetti cardiaci per alterata migrazione delle cellule delle creste neurali. Sono note anche mutazioni monogeniche che colpiscono geni regolatori dello sviluppo cardiaco, come i fattori di trascrizione, oppure geni coinvolti nelle vie di segnalazione, tra cui la via Notch. Alterazioni di NOTCH1 sono associate alla valvola aortica bicuspidale, mentre mutazioni di NOTCH2 sono legate alla tetralogia di Fallot. Difetti della fibrillina, invece, caratterizzano la sindrome di Marfan, in cui compaiono anomalie valvolari e aneurismi aortici.

- Le cardiopatie congenite si classificano in tre grandi categorie: shunt sinistro-destro, shunt destro-sinistro e lesioni ostruttive. Gli **shunt sinistro-destro**- il sangue fluisce dal lato sinistro al destro del cuore, determinando un aumento del flusso polmonare. Inizialmente non c'è cianosi, il sovraccarico cronico può indurre ipertensione polmonare, ispessimento della parete vascolare e progressiva ipertrofia del ventricolo destro. Se le resistenze polmonari raggiungono valori sistemici, lo shunt si inverte (diventa destro-sinistro), causando immissione di sangue poco ossigenato in circolo e comparsa di cianosi. Questo processo irreversibile prende il nome di sindrome di Eisenmenger. Gli **shunt destro-sinistro**, invece, si caratterizzano per ipossiemia e cianosi fin dalla nascita, poiché il sangue venoso bypassa i polmoni e si riversa nel circolo sistemico. Questi difetti comprendono la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grandi vasi, il tronco arterioso persistente, l'atresia della tricuspide e il ritorno venoso polmonare anomalo totale. Infine, le **lesioni ostruttive** si verificano quando vi è un restringimento anomalo di camere cardiache, valvole o grossi vasi. Tra queste troviamo la coartazione aortica e le stenosi valvolari aortiche o polmonari. Nei casi più gravi, quando l'ostruzione è completa, si parla di atresia.
- **SHUNT SINISTRO-DESTRO:**
  1. **Forame ovale pervio:** Normalmente, il forame ovale si sigilla entro i due anni di vita nell'80% dei bambini. Nel restante 20%, il lembo non si chiude del tutto e può riaprirsi in condizioni di aumento della pressione atriale destra.
  2. **DIV:** Il DIV è la più comune cardiopatia congenita. Consiste in un'apertura del setto che permette il passaggio di sangue dal ventricolo sinistro al destro. In età pediatrica si associa ad altre anomalie cardiache. In età adulta può essere un reperto isolato. La gravità dipende dalla dimensione e dalla sede del difetto: I difetti estesi, localizzati nel setto membranoso o infundibolare, causano uno shunt sinistro-destro con ipertrofia ventricolare destra e ipertensione polmonare precoce. Nel tempo, se non corretti, possono evolvere in malattia vascolare polmonare irreversibile con inversione dello shunt e comparsa di cianosi: sindrome di Eisenmenger. La correzione chirurgica può essere precoce, per prevenire complicanze polmonari, o più tardiva, se si attende una possibile chiusura spontanea.
  3. **PDA:** Il dotto arterioso connette l'arteria polmonare all'aorta durante la vita fetale, permettendo di bypassare i polmoni. Dopo la nascita, normalmente si chiude entro 48 ore per effetto dell'aumentata ossigenazione, della riduzione delle resistenze polmonari e del calo delle prostaglandine E2. Il residuo fibroso è il legamento arterioso. Se il dotto non si chiude, il sangue passa dall'aorta all'arteria polmonare determinando uno shunt sinistro-destro. Produce un caratteristico soffio continuo; i piccoli PDA sono spesso asintomatici, mentre i grandi determinano ipertensione polmonare e rischio di inversione dello shunt. può prevedere la chiusura farmacologica (inibitori delle prostaglandine), interventi percutanei o chirurgici.

In alcuni casi, invece, il mantenimento della pervietà è essenziale per la sopravvivenza, come nei neonati con malformazioni che impediscono il normale flusso ematico.

- **Shunt destro-sinistro:** Questi difetti comportano cianosi precoce, poiché il sangue venoso non ossigenato entra direttamente nella circolazione sistemica.
    1. **Tetralogia di Fallot:** 4 alterazioni- DIV, stenosi del tratto di efflusso del Vdx, aorta a cavaliere e ipertrofia ventricolare destra. La gravità clinica dipende dal grado della stenosi polmonare: se è moderata i pz possono arrivare all'età adulta relativamente stabili, se è severa si sviluppa uno shunt destro-sinistro con cianosi marcata.
    2. **Trasposizione delle grandi arterie- TGA:** In questa malformazione, l'aorta origina dal ventricolo destro e l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro. La circolazione sistemica e polmonare risultano separate, condizione incompatibile con la vita senza shunt associati (DIV, dotto arterioso o forame ovale pervio). Senza intervento chirurgico, la sopravvivenza è limitata ai primi mesi di vita.
    3. **Atresia della tricuspide:** È l'assenza completa dell'orifizio della valvola tricuspide, con conseguente ipoplasia del ventricolo destro. La circolazione è mantenuta da shunt interatriali e interventricolari.  
I neonati presentano cianosi già alla nascita e un'alta mortalità precoce se non trattati chirurgicamente.
  - **Lesioni ostruttive:** In questo gruppo rientrano stenosi e atresie valvolari o vascolari che ostacolano il normale flusso sanguigno.
    1. **Coartazione aortica:** È un restringimento congenito dell'aorta, più frequente nei maschi e nelle pazienti con sindrome di Turner. Forma infantile: sintomatica nei primi giorni di vita, associata a PDA e a cianosi della metà inferiore del corpo. Forma adulta: con restringimento localizzato, può rimanere silente fino all'età adulta. Clinicamente, provoca ipertensione agli arti superiori e ipotensione agli arti inferiori, con sviluppo di circoli collaterali che possono erodere le coste. La terapia è chirurgica o percutanea
    2. **Stenosi e atresia polmonare:** Coinvolgono la valvola polmonare e possono variare da forme lievi e asintomatiche a gravi, con ventricolo destro ipoplastico. Nei casi severi è necessario il bypass chirurgico del lato destro del cuore.
    3. **Stenosi e atresia aortica:** Il restringimento può localizzarsi a livello valvolare, sottovalvolare o sopravalvolare. Le forme gravi determinano ipoplasia del ventricolo sinistro e dell'aorta ascendente, configurando la sindrome del cuore sinistro ipoplastico, incompatibile con la vita senza dotto arterioso pervio. La stenosi subaortica è causata da tessuto fibroso denso sotto le cuspidi valvolari. La stenosi sopravalvolare è legata a mutazioni del gene dell'elastina. Clinicamente, si associano a soffi sistolici e ipertrofia ventricolare sinistra, con rischio di morte improvvisa se non trattate
- 
- **CARDIOPATIA ISCHEMICA:**
  - La cardiopatia ischemica è un insieme di condizioni cliniche che derivano da un'ischemia miocardica, cioè da uno squilibrio tra l'apporto di sangue ossigenato al cuore e la richiesta metabolica del miocardio. L'ischemia comporta non solo una ridotta ossigenazione, ma anche una minore disponibilità di nutrienti e una compromessa rimozione dei metaboliti. Risulta quindi meno tollerata rispetto alla sola ipossiemia. Questa patologia rappresenta la malattia più frequente del miocardio e costituisce la principale causa di morte nel mondo occidentale.
  - Nella maggior parte dei casi è dovuta ad aterosclerosi delle coronarie epicardiche, motivo per cui la cardiopatia ischemica è anche chiamata coronopatia. Nel 90% dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica si riscontra aterosclerosi coronarica. Le placche

aterosclerotiche tendono a crescere lentamente e in modo silente per anni, fino a quando un evento acuto scatena i sintomi.

- La formazione di trombi si verifica in due modalità principali: nel 25% dei casi per ulcerazione dell'endotelio sopra la placca. Nel 75% dei casi per fissurazione o rottura della placca, con esposizione del core lipidico, sanguinamento intrapacca e successiva occlusione. La cardiopatia ischemica può manifestarsi in diverse forme cliniche:
  1. **Infarto del miocardio (IM)** – ischemia severa con necrosi irreversibile del tessuto cardiaco.
  2. **Angina pectoris** – ischemia transitoria, non sufficiente a provocare necrosi, ma che segnala un elevato rischio di infarto
  3. **Cardiopatia ischemica cronica con scompenso cardiaco** – evoluzione a lungo termine del danno ischemico.
  4. **Morte cardiaca improvvisa (MCI)** – evento drammatico dovuto per lo più ad aritmie ventricolari conseguenti a ischemia regionale.
- può essere provocata anche da: embolia coronarica, infiammazione dei vasi coronarici e vasospasmo. È importante ricordare che **stenosi anche moderate** possono diventare clinicamente significative in condizioni di aumentata richiesta energetica (esercizio, stress), di ipossiemia o di ipotensione sistemica.
- **Occlusione vascolare cronica:** Una stenosi che riduce il lume coronarico di oltre il 70% rappresenta la soglia oltre la quale si manifesta l'ischemia da sforzo-angina stabile. Una stenosi del 90% può causare ischemia anche a riposo. La progressione lenta delle lesioni consente talvolta lo sviluppo di circolazione collaterale, che può attenuare i sintomi. Le coronarie epicardiche coinvolte più spesso sono: discendente anteriore sinistra, circonflessa sinistra, coronaria destra. In generale sono colpiti più vasi contemporaneamente.
- Le sindromi coronariche acute (angina instabile, infarto, morte improvvisa) derivano dalla trasformazione di una placca stabile in una lesione instabile, attraverso processi di: erosione, ulcerazione, fissurazione o rottura, emorragia intrapacca. Queste modificazioni favoriscono la formazione di trombi che occludono parzialmente o totalmente il vaso.
- Conseguenze dell'ischemia miocardica:
  1. **Angina stabile:** Dovuta a stenosi fissa delle coronarie che limita l'apporto di sangue durante sforzi o stress. Non è correlata a rottura di placca.
  2. **Angina instabile:** Causata da modificazioni acute della placca, con trombosi e vasospasmo. Determina una riduzione transitoria o incompleta del flusso. È un campanello d'allarme di infarto imminente.
  3. **Infarto miocardico:** Conseguenza di occlusione trombotica improvvisa con necrosi irreversibile dei miociti.
  4. **Morte cardiaca improvvisa:** Può originare sia da stenosi croniche sia da variazioni acute di placca, attraverso il meccanismo dell'aritmia ventricolare fatale.
- **ANGINA PECTORIS:** L'angina è caratterizzata da dolore toracico retrosternale o precordiale ricorrente, dovuto a ischemia transitoria senza necrosi. È causata dalla liberazione di mediatori come adenosina e bradichinina, che stimolano le terminazioni nervose sensitive. Esistono tre forme principali:
  1. **Angina stabile** – la più comune, compare sotto sforzo o stress emotivo, si risolve con il riposo o con vasodilatatori (nitroglicerina, calcioantagonisti).
  2. **Angina variante (o di Prinzmetal)** – dovuta a spasmo coronarico, può verificarsi anche a riposo, spesso su base di aterosclerosi. Risponde ai vasodilatatori.

3. **Angina variante (o di Prinzmetal)** – dovuta a spasmo coronarico, può verificarsi anche a riposo, spesso su base di aterosclerosi. Risponde ai vasodilatatori.

Non tutte le ischemie sono sintomatiche: l'ischemia silente è frequente negli anziani e nei pazienti diabetici con neuropatia.

- Il tasso di mortalità per cardiopatia ischemica si è ridotto negli ultimi decenni grazie a: Prevenzione primaria – correzione dei fattori di rischio: fumo, ipercolesterolemia, ipertensione, obesità, sedentarietà. Miglioramenti diagnostici e terapeutici – identificazione precoce delle lesioni, terapie farmacologiche mirate e trattamenti interventistici rapidi (angioplastica, bypass).

- **INFARTO MIOCARDICO- IM**

- L'infarto miocardico (IM) è la morte del tessuto muscolare cardiaco dovuta a una prolungata ischemia, ossia a una riduzione del flusso ematico coronarico. È una condizione che può colpire a qualsiasi età, sebbene la sua incidenza aumenti dopo i 40 anni. Le donne in età fertile sono relativamente protette grazie all'azione degli estrogeni, ma questa protezione svanisce con la menopausa. È importante sottolineare che la terapia ormonale sostitutiva post-menopausale non ha dimostrato efficacia nel ridurre il rischio di patologie coronariche.
- Meccanismi patogenetici: Il meccanismo più frequente di IM è l'occlusione di un'arteria coronarica, conseguenza diretta di un processo aterotrombotico. Il processo si sviluppa in più fasi:
  1. Rottura, erosione o fissurazione di una placca ateromasica, favorita da lesioni endoteliali, emorragie intramurali o stress meccanici.
  2. Esposizione del collagene subendoteliale e del contenuto lipidico necrotico al flusso sanguigno, che innesca l'attivazione piastrinica.
  3. Aggregazione delle piastrine, con rilascio di sostanze pro-trombotiche e vasocostrittrici (trombossano A2, ADP, serotonina).
  4. Attivazione della cascata coagulativa tramite il fattore tissutale, con formazione progressiva di un trombo.
  5. Occlusione completa del lume coronarico, che può avvenire nell'arco di pochi minuti.

Queste occlusioni spesso insorgono in segmenti coronarici che in precedenza non mostravano stenosi critiche fisse. In alcuni casi, il trombo può andare incontro a lisi spontanea o lo spasmo può risolversi, limitando l'estensione della necrosi.

- Altri fattori che possono determinare ischemia: Vasospasmo coronarico, con o senza aterosclerosi, talvolta indotto da farmaci o droghe (es. cocaina). Emboli coronarici, che possono originare da trombi atriali- in fibrillazione atriale, trombi murali, vegetazioni da endocardite o materiale protesico. In rari casi si tratta di emboli paradossi che attraversano un forame ovale pervio. Emboli coronarici, che possono originare da trombi atriali (in fibrillazione atriale), trombi murali, vegetazioni da endocardite o materiale protesico. In rari casi si tratta di emboli paradossi che attraversano un forame ovale pervio.
- La regione irrorata dall'arteria ostruita prende il nome di area a rischio. La gravità del danno dipende da fattori come durata dell'occlusione, estensione del territorio ischemico, grado di circolazione collaterale e richieste metaboliche del miocardio. I primi eventi ischemici consistono nella sospensione del metabolismo aerobico, con conseguente deficit di ATP, accumulo di metaboliti tossici e perdita della contrattilità. La funzione sistolica si riduce già nei primi minuti, prima che si instauri necrosi cellulare.

Dopo 20-30 minuti di ischemia continua, il danno diventa irreversibile, con necrosi dei miociti che parte dalla zona subendocardica, più vulnerabile per la sua posizione e la ridotta perfusione. La necrosi si estende progressivamente verso l'esterno della parete miocardica, favorita da edema, radicali liberi e mediatori infiammatori. La prima evidenza microscopica di necrosi è la perdita dell'integrità del sarcolemma, che permette il rilascio di enzimi e proteine (troponine, CK-MB) nel sangue, base dei test diagnostici.

- Tipologie di infarto:
  1. Infarto transmurale o regionale: Coinvolge tutto lo spessore della parete ventricolare, nel territorio della coronaria occlusa. È dovuto a occlusione acuta di un vaso epicardico, tipicamente per aterotrombosi.
  2. Infarto subendocardico o circonferenziale: Coinvolge solo la zona subendocardica, non tutta la parete. Coinvolge solo la zona subendocardica, non tutta la parete. In caso di ipoperfusione globale (es. shock), può essere circonferenziale e non limitato a una singola arteria.
  3. Microinfarti multifocali: Interessano i piccoli vasi intramurali. Associati a vasculiti, microembolizzazioni o vasospasmo da catecolamine o sostanze come cocaina. Possono causare morte improvvisa o cardiomiopatia dilatativa ischemica.
- La riperfusione, ottenuta con trombolisi, angioplastica o bypass, rappresenta il cardine della terapia, in quanto permette di salvare il miocardio ischemico ancora vitale. Tuttavia, può associarsi a fenomeni lesivi, noti come danno da riperfusione, legati a: disfunzione mitocondriale e apoptosi, ipercontrazione miocitaria per eccesso di calcio intracellulare, produzione di radicali liberi, occlusione del microcircolo da aggregati leucocitari e piastrinici, attivazione del complemento e fenomeno del no-reflow. Questo danno porta a necrosi a bande di contrazione e contribuisce al cosiddetto stupor miocardico, una disfunzione contrattile transitoria che può durare giorni. In ischemie croniche subletali, invece, il miocardio può entrare in uno stato di ibernazione, con ridotto metabolismo e contrattilità, reversibile dopo rivascolarizzazione.
- I sintomi tipici comprendono dolore toracico oppressivo o lancinante, spesso irradiato al braccio o alla mandibola, accompagnato da tachicardia, sudorazione profusa, nausea, vomito e dispnea (dovuta a edema polmonare). In circa il 25% dei casi, l'infarto può essere silente, identificato solo da ECG o esami ematici. L'ECG distingue gli infarti transmurali (STEMI, con sopraslivellamento del tratto ST) da quelli subendocardici (NSTEMI, senza sopraslivellamento). I marker ematici principali sono le troponine cardiache I e T, altamente specifiche per il danno miocardico.
- Il trattamento dell'IM acuto ha come obiettivi la riperfusione tempestiva e la riduzione della richiesta miocardica di ossigeno. Le principali strategie includono: somministrazione di ossigeno nei pazienti ipossici, nitrati per indurre vasodilatazione, antiaggreganti piastrinici: aspirina, anticoagulanti: eparina, inibitori della trombina o del fattore Xa,  $\beta$ -bloccanti per ridurre la richiesta di ossigeno e il rischio di aritmie, riperfusione immediata mediante farmaci fibrinolitici o interventi di angioplastica, gestione dei fattori concomitanti: anemia, ansia, disturbi respiratori, monitoraggio e trattamento precoce delle aritmie, frequenti nelle fasi iniziali.
- Conseguenze e complicanze dell'infarto miocardico:
  - **Disfunzione contrattile:** La riduzione della capacità di pompa del ventricolo sinistro è proporzionale all'entità del danno ischemico. In molti casi si osserva insufficienza ventricolare sinistra con ipotensione, congestione ed edema polmonare. Quando il danno interessa oltre il 40% del ventricolo sinistro, può instaurarsi shock cardiogeno, una condizione grave che si verifica in circa il 10% degli infarti transmurali.

- **Disfunzione dei muscoli papillari:** La rottura è rara, ma più spesso i muscoli papillari diventano ipocinetici a causa dell'ischemia, determinando rigurgito mitralico post-infarto. Il rigurgito può derivare anche da fibrosi, accorciamento muscolare o dilatazione del ventricolo.
- **Infarto ventricolare destro:** Relativamente raro (1–3% dei casi), può causare scompenso destro con ipotensione e congestione venosa sistemica.
- **Dilatazione delle camere cardiache:** L'area necrotica, più debole, può andare incontro a stiramento e assottigliamento con dilatazione locale o globale del ventricolo.
- **Aneurisma ventricolare:** Complicanza tardiva, tipica degli infarti transmurali estesi soprattutto anteroseptali. La parete infartuata guarisce con tessuto cicatriziale sottile che può dilatarsi e formare un aneurisma. Queste strutture non si rompono facilmente, ma favoriscono trombosi murali, aritmie e scompenso cardiaco.
- **Rottura post-infartuale:** rottura della parete cardiaca è una complicanza rara ma fatale. Si presenta in diverse forme:
  1. Rottura della parete libera del ventricolo sinistro → emopericardio e tamponamento cardiaco (evento in genere letale).
  2. Rottura del setto interventricolare → determina difetto interventricolare (DIV) con shunt sinistro-destro.
  3. Rottura dei muscoli papillari → provoca grave insufficienza mitralica acuta.

Questi eventi si verificano solitamente 3–7 giorni dopo l'infarto, quando il tessuto necrotico è in fase di lisi e sostituito da tessuto di granulazione friabile.

Fattori di rischio: età > 60 anni, sesso femminile, infarti anteriori/laterali, assenza di ipertrofia ventricolare e primo infarto.

- **Complicanze elettriche:**

Aritmie: Colpiscono fino al 90% dei pazienti con IM. Derivano dall'irritabilità del tessuto ischemico e dai disturbi di conduzione. Possono manifestarsi con: bradicardia e blocchi atrioventricolari, tachiaritmie sopraventricolari, extrasistoli ventricolari, tachicardia e fibrillazione ventricolare.

- **Complicanze pericardiche:**

*Pericardite acuta post-infartuale:* Gli infarti transmurali possono estendersi fino al pericardio causando una pericardite fibrino-emorragica, tipicamente 2–3 giorni dopo l'evento. È caratterizzata da dolore toracico e sfregamento pericardico, con risoluzione spontanea in pochi giorni. In alcuni casi, processi infiammatori estesi possono determinare versamenti significativi o la formazione di aderenze fibrose con possibile evoluzione costrittiva.

*Sindrome di Dressler:* È una pericardite tardiva di natura autoimmune che insorge settimane o mesi dopo l'infarto (2–10 mesi).

- **Tromboembolia:** L'infarto, associato a ridotta contrattilità, dilatazione e danno endocardico, favorisce la formazione di trombi murali. Da qui possono originare emboli sistemici, con rischio di ictus o ischemie periferiche. Inoltre, l'immobilizzazione prolungata e l'ipercoagulabilità aumentano il rischio di trombosi venosa profonda.
- In seguito a infarto esteso, il miocardio residuo non infartuato va incontro a ipertrofia compensatoria. Questo adattamento inizialmente migliora la funzione, ma nel tempo può risultare dannoso: la dilatazione ventricolare e l'aumentata richiesta di ossigeno inducono nuova ischemia e peggioramento della funzione. Tale processo prende il nome di rimodellamento ventricolare post-infartuale ed è in parte limitato dall'uso degli ACE-inibitori.

- **Complicanze a breve termine:** aritmie, insuff. Ventricolare sx, rottura della parete cardiaca, trombosi murale con embolie, pericardite acuta e trombosi venosa profonda da immobilizzazione.
- **Complicanze a lungo termine:** Insufficienza cronica del ventricolo sinistro- scompenso cardiaco refrattario, aneurisma ventricolare con eventuale trombosi, aneurisma ventricolare con eventuale trombosi, sindrome di Dressler.
- **Cardiopatía ischemica cronica:** È la fase avanzata della malattia ischemica, in cui il cuore sviluppa una insufficienza cardiaca congestizia progressiva dovuta al danno cumulativo del miocardio ischemico e ai meccanismi compensatori inefficaci. Questa condizione è frequente dopo l'infarto ed è una delle principali indicazioni al trapianto cardiaco (circa il 50% dei riceventi).

#### ○ **ARITMIA**

- sono anomalie del ritmo o della conduzione cardiaca e possono essere sostenute o periodiche. Possono originare in qualsiasi punto del sistema di conduzione, dal nodo senoatriale fino a un singolo miocita.
- Tachicardia, bradicardia, ritmo irregolare- contrazioni ventricolari non coordinate, depolarizzazione caotica- senza contrazione ventricolare efficace, asistolia- assenza totale di attività elettrica.
- Sintomi: palpitazioni, vertigini e perdita di coscienza, possibile morte cardiaca improvvisa se l'aritmia è prolungata.
- Meccanismi: danno ischemico diretto o dilatazione delle camere cardiache che altera la conduzione elettrica, anomalie delle giunzioni comunicanti tra i miociti
- Condizioni specifiche:
  - a) **Sindrome del nodo del seno malato:** bradicardia, altri pacemaker cardiaci subentrano
  - b) **Fibrillazione atriale:** contrazioni atriali caotiche e ritmo ventricolare irregolare
  - c) **Blocca cardiaco:** rallentamento o interruzione della trasmissione del segnale dal NAV.
- Cause ereditarie: canalopatie- mutazioni dei geni dei canali ionici, alterano l'eccitabilità miocardica, predisponendo a aritmie e morte cardiaca improvvisa.

#### ○ **MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

- **Definizione:** morte inattesa di origine cardiaca, può essere asintomatica o con preallarme entro 1-24 ore. Il meccanismo più comune è la fibrillazione ventricolare. Le cause principali sono coronaropatia aterosclerotica- CAD: ischemia acuta, trombosi di placca. Miocardio vicino a cicatrici post-infarto: aritmie. Si gestisce con defibrillazione per fibrillazione ventricolare, elettrostimolazione per rarissimi blocchi di conduzione.

---

#### ○ **CARDIOPATIA IPERTENSIVA**

- È la risposta del cuore al sovraccarico pressorio imposto dall'ipertensione. Può interessare: il cuore sinistro con cardiopatia ipertensiva sistemica, il cuore destro con il cuore polmonare cronico.
- **Cardiopatía ipertensiva sistemica- cuore sx:** L'ipertrofia ventricolare sinistra è una risposta compensatoria al sovraccarico pressorio cronico. Può portare a: disfunzione miocardica, ischemia, dilatazione ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia (ICC) o morte improvvisa. Diagnosi: ipertrofia ventricolare sinistra senza altre cause cardiovascolari, storia di ipertensione o danno d'organo correlato come reni e cervello. Si può avere una normale longevità, sviluppo di cardiopatia ischemica, danno renale o ictus e insufficienza cardiaca progressiva o MCI. Il controllo dell'ipertensione può prevenire o ridurre l'ipertrofia.

- **Cardiopatía ipertensiva polmonare (cuore destro) – cuore polmonare:** Il ventricolo destro è normalmente sottile e a bassa pressione. Cuore polmonare cronico → ipertrofia, dilatazione e scompenso ventricolare destro. Cause principali: Malattie polmonari croniche- enfisema, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare primaria, cuore polmonare acuto → embolia polmonare massiva. L'ipertensione polmonare può essere secondaria a patologie del cuore sinistro.

## ○ **CARDIOMIOPATIE**

- sono malattie del muscolo cardiaco associate a disfunzioni meccaniche e/o elettriche, spesso con ipertrofia ventricolare o dilatazione, e possono avere cause genetiche o acquisite. Possono interessare solo il cuore o far parte di malattie sistemiche.
- Classificazione.
  - a) **Cardiomiopatie primitive:** Prevalentemente interessano il cuore. Le cause sono genetiche o acquisite come la miocardite virale, tossicità da farmaci tipo antracicline. Sono caratterizzate da pareti striate- assottigliate, camere dilatate, muscolo ipocontrattile e pressione telediastolica elevata.
  - b) **Cardiomiopatie secondarie:** fanno parte di disturbi sistemici come emocromatosi o amiloidosi. Ha caratteristiche simili alle primitive.
- Classificazione genetica: CMPD- cardiomiopatia dilatativa, CMPI- cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia aritmogena.
- **CMPD:** Si presenta cuore dilatato e ipocontrattile, disfunzione sistolica. Cause principali: Genetiche (mutazioni citoscheletro, sarcolemma, nucleo) → familiare nel 50% dei casi, Miocardite → evoluzione verso CMPD, Tossine (alcol, cocaina, farmaci, Peri-partum → predisposizione genetica + squilibri metabolici, Sovraccarico di ferro → emocromatosi, trasfusioni, stress sovralfisiologico → tachicardia persistente, ipertiroidismo, catecolamine eccessive. Paziente manifesta dispnea, facile affaticabilità, sforzo ridotto, insufficienza mitralica secondaria, aritmie, embolie. Prognosi: rischio di morte improvvisa o ICC; alta mortalità, ma terapie farmacologiche e trapianto migliorano la sopravvivenza. Il trattamento avanzato prevede trapianto cardiaco, assistenza ventricolare meccanica.
- **CMPI:** malattia di origine principalmente genetica. Si caratterizza per un ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro, che può interferire con il normale riempimento del cuore durante la diastole. In circa un terzo dei pazienti, l'ispessimento può anche causare un'ostruzione intermittente del flusso di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta. Questa cardiomiopatia è spesso ereditaria con trasmissione autosomica dominante, anche se l'espressività può variare molto tra individui. La causa principale sono mutazioni nei geni delle proteine sarcomeriche, fondamentali per la contrazione muscolare. Le mutazioni più comuni coinvolgono la  $\beta$ -miosina, la troponina T e la troponina I, e altre proteine del sarcomero. Queste alterazioni genetiche portano a un cuore ipercontrattile, con muscolo spesso e rigido, diverso dal cuore dilatato e ipocontrattile tipico della cardiomiopatia dilatativa. Dal punto di vista funzionale, la CMPI provoca inizialmente problemi diastolici: il cuore non si riempie correttamente, anche se la contrazione sistolica è spesso conservata. Quando è presente l'ostruzione all'efflusso ventricolare, il lembo mitralico può muoversi verso il setto durante la sistole, creando un soffio sistolico caratteristico e riducendo ulteriormente la gittata cardiaca. Questo spiega sintomi come dispnea da sforzo e affaticabilità. Complicanze più comuni: fibrillazione atriale che aumenta il rischio di ictus, formazione di trombi murali con possibile embolizzazione, scompenso cardiaco e aritmie ventricolari e rischio di morte improvvisa. Il trattamento si concentra sul ridurre la frequenza e la forza di contrazione del cuore tramite farmaci. Nei pazienti ad alto

rischio di aritmie ventricolari, può essere indicato l'impianto di un defibrillatore cardiaco. In alcuni casi, si può ridurre chirurgicamente o con alcol l'ipertrofia del setto per alleviare l'ostruzione all'efflusso.

- **Cardiomiopatia restrittiva:** La cardiomiopatia restrittiva si distingue per una ridotta elasticità dei ventricoli, che limita il riempimento diastolico del cuore, mentre la funzione sistolica è spesso preservata. In sostanza, il cuore non si riempie bene, ma riesce ancora a contrarsi. Questa può essere idiopatica senza una causa nota, oppure secondaria-causata da altre patologie come amiloidosi, sarcoidosi, fibrosi da radiazioni, tumori o accumuli metabolici congeniti. Esistono alcune varianti specifiche:
  1. **Fibrosi endomiocardica:** più frequente in bambini e giovani adulti in alcune zone tropicali, caratterizzata da fibrosi dell'endocardio e del subendocardio. Riduce notevolmente la capacità dei ventricoli e può portare a trombi murali.
  2. **Endomiocardite di Loeffler:** simile alla fibrosi endomiocardica, ma associata a eosinofilia e danno tissutale da eosinofili. Spesso correlata a malattie mieloproliferative; il trattamento con farmaci specifici può risolvere sia la malattia ematologica sia le lesioni cardiache.
  3. **Fibroelastosi endocardica:** rara, tipica dei primi due anni di vita. Coinvolge l'endocardio sinistro e può causare ostruzioni valvolari congenite. Può evolvere rapidamente in scompenso cardiaco grave.
  4. **Amiloidosi cardiaca:** accumulo extracellulare di proteine insolubili  $\beta$ -amiloidi. Colpisce in genere soggetti anziani e può provocare disfunzione restrittiva, aritmie o persino quadri simili a ischemia o cardiopatie valvolari.

In tutti i casi di cardiomiopatia restrittiva, la principale conseguenza è uno scompenso diastolico, con difficoltà del cuore a riempirsi e pressione venosa aumentata, mentre la contrazione rimane normale fino a stadi avanzati.

## ○ MIOCARDITE

- La miocardite è un'inflammazione del muscolo cardiaco che può essere causata da infezioni o da processi immunitari diretti. La causa più frequente è virale: i virus Coxsackie di tipo A e B, altri enterovirus, così come CMV, HIV e virus influenzali possono danneggiare il cuore. Questo danno può avvenire in due modi: direttamente, attraverso l'effetto citopatico del virus sui miociti, oppure indirettamente, attivando una risposta immunitaria che può essere più distruttiva del danno iniziale. Le citochine infiammatorie prodotte in risposta all'infezione possono causare una disfunzione cardiaca anche maggiore rispetto alla reale lesione miocitaria. Altri agenti infettivi possono provocare miocardite, come il Trypanosoma cruzi, responsabile della malattia di Chagas. In questa infezione, circa il 10% dei pazienti muore durante la fase acuta, mentre molti sviluppano una miocardite cronica mediata dal sistema immunitario, che può evolvere in insufficienza cardiaca entro 10-20 anni. Anche parassiti come Trichinella, Toxoplasma, batteri della malattia di Lyme e la difterite possono colpire il cuore. Esistono anche **forme** non infettive di miocardite, spesso legate al sistema immunitario. Tra queste ci sono:
  - a) Miocardite da ipersensibilità (spesso reazione a farmaci o vaccini)
  - b) Miocardite a cellule giganti (forme idiopatiche o di origine autoimmune)
  - c) Miocardite da immunoterapia oncologica (ad esempio da inibitori del checkpoint immunitario), che può essere grave o letale.

- Quadro clinico: alcuni pz sono asintomatici e guariscono senza sequele. Altri sviluppano insufficienza cardiaca o aritmie con rischio di morte improvvisa. Tra questi estremi ci sono sintomi più lievi come affaticamento, dispnea, palpitazioni, dolore toracico e febbre.
- In alcuni casi, i sintomi della miocardite possono simulare un infarto in assenza di coronarie ostruite. Un danno esteso può anche evolvere in cardiomiopia dilatativa (CMPD).
- Cause non infettive o secondarie: farmaci cardiotossici- Alcuni farmaci chemioterapici, come le antracicline- doxorubicina, daunorubicina, sono noti per il loro effetto diretto sui miociti, provocando CMPD e scompenso cardiaco. La tossicità è dose-dipendente, aumentando quando la dose cumulativa supera i 250 mg/m<sup>2</sup>. Altri farmaci, come litio e cloroquina, possono danneggiare il miocardio e causare morte improvvisa. Sul piano istologico, il miocardio mostra rigonfiamento delle miofibre, vacuolizzazione e degenerazione adiposa. Se l'agente tossico viene sospeso, spesso è possibile un recupero rapido, sebbene danni estesi possano sfociare in CMPD. Radiazioni: La radioterapia toracica può provocare danni da radicali liberi, con conseguente fibrosi di diverse strutture cardiache. Le manifestazioni comprendono aterosclerosi accelerata, stenosi valvolari, costrizione pericardica e cardiomiopia restrittiva dovuta a fibrosi interstiziale.

#### ○ MALATTIE DEL PERICARDIO

- Le principali patologie del pericardio si manifestano con accumulo di liquidi, infiammazione e costrizione fibrosa, spesso in associazione con malattie cardiache o sistemiche.
- Normalmente il sacco pericardico contiene circa 50 ml di liquido limpido che permette lo scorrimento dei foglietti. In alcune condizioni, tuttavia, il liquido può aumentare in quantità e modificarsi nella composizione:
  - a) **Versamento pericardico** → accumulo di liquido sieroso
  - b) **Emopericardio** → raccolta di sangue
  - c) **Pericardite purulenta** → raccolta di pus
- Il decorso clinico dipende soprattutto dalla velocità di accumulo del liquido. Se l'accumulo è lento, il pericardio riesce a distendersi e può contenere anche volumi notevoli senza gravi conseguenze. In questi casi l'unico segno può essere l'ingrandimento "a globo" del cuore visibile alla radiografia. Se invece il versamento si accumula rapidamente: anche solo 200-300 ml, come avviene in seguito a rottura cardiaca post-infartuale o dissezione aortica, il cuore non riesce ad adattarsi. Si instaura allora un tamponamento cardiaco acuto, con compressione delle cavità cardiache e grave compromissione del riempimento, spesso a esito fatale.
- **Pericardite:** L'infiammazione del pericardio può insorgere come complicanza di malattie cardiache, toraciche o sistemiche, per estensione di tumori o dopo interventi cardiocirurgici. Nella maggior parte dei casi si tratta di una pericardite acuta, mentre cause particolari-come tubercolosi e infezioni micotiche, possono dare forme croniche.
- **Pericardite acuta:** le forme più comuni sono
  - a) **Pericardite sierosa:** tipica di malattie autoimmuni (LES, febbre reumatica, sclerodermia), tumori e uremia.
  - b) **Pericardite fibrinosa e sierofibrinosa:** le più frequenti. Si associano a infarto miocardico, sindrome postinfartuale, uremia, malattia reumatica, LES e traumi. L'aspetto tipico è un essudato fibrinoso che dà il caratteristico sfregamento pericardico.

- c) **Pericardite purulenta (suppurativa):** conseguenza di infezioni batteriche che raggiungono il pericardio per estensione diretta (da polmonite, empiema, infezioni mediastiniche), via ematica, linfatica o iatrogena. Si accompagna a febbre alta, brividi e grave compromissione generale. L'esito è quasi sempre una cicatrizzazione con rischio di pericardite costrittiva.
- d) **Pericardite emorragica:** caratterizzata da essudato misto a sangue. Si osserva più spesso in corso di neoplasie, ma anche in infezioni batteriche, tubercolosi, diatesi emorragiche o dopo interventi cardiocirurgici. Può causare tamponamento cardiaco.

I sintomi principali di una pericardite acuta comprendono dolore toracico, febbre e segni di insufficienza cardiaca congestizia.

- **Pericardite cronica o guarita:** L'evoluzione di una pericardite può portare a un ispessimento fibroso del pericardio con formazione di aderenze. Nella maggior parte dei casi ciò non compromette in modo significativo la funzione cardiaca, ma esistono due forme clinicamente rilevanti:
  1. **Mediastinopericardite adesiva:** Può derivare da pericarditi infettive, radioterapia o interventi chirurgici. Il sacco pericardico è obliterato e il cuore aderisce alle strutture circostanti, contro le quali deve "tirare" a ogni contrazione. Clinicamente si osservano retrazione sistolica della gabbia toracica, polso paradossale, ipertrofia e dilatazione cardiaca da sovraccarico.
  2. **Pericardite costrittiva:** In questa forma il cuore rimane "incarcerato" in una corazza fibrosa e fibrocalcifica che impedisce l'espansione diastolica. La gittata cardiaca è ridotta, anche a riposo, e non aumenta adeguatamente sotto sforzo. I segni principali sono: suoni cardiaci smorzati, pressione giugulare elevata ed edema periferico. Il trattamento consiste nella resezione chirurgica della cotenna fibrosa.

#### ○ MALATTIE DELL'ENDOCARDIO

- Le patologie primitive dell'endocardio che non interessano le valvole sono rare. In alcuni casi possono comparire alterazioni come: un ispessimento dell'endocardio conseguente a un vecchio infarto subendocardico, che aumenta il rischio di trombosi parietale; un ispessimento dovuto a traumi emodinamici, come quelli che si verificano in presenza di stenosi o insufficienze valvolari; condizioni particolari come la fibroelastosi endocardica, caratterizzata dalla sostituzione diffusa dell'endocardio con tessuto fibroelastico (può avere origine genetica o virale); oppure la fibrosi endomiocardica, che provoca un ispessimento fibroso diffuso. Le ultime due forme sono particolarmente importanti perché possono condurre a insufficienza cardiaca.
- **Febbre reumatica ed endocardite reumatica:** è una malattia infiammatoria acuta, di natura immunomediata e multisistemica, che compare in genere alcune settimane dopo un'infezione da streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A- di solito una faringite, ma talvolta anche infezioni cutanee. Una delle sue manifestazioni più gravi è la cardite reumatica acuta, che nel tempo può evolvere nella cardiopatia reumatica (CR) cronica. Quest'ultima è caratterizzata da una deformazione fibrotica delle valvole cardiache, soprattutto della valvola mitrale, che rappresenta infatti la lesione tipica e l'unica causa di stenosi mitralica. Grazie al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e alla diffusione della terapia antibiotica, l'incidenza della FR e della CR è oggi molto ridotta. La base della malattia è la cross-reattività immunitaria: anticorpi e cellule T attivati contro le proteine M degli streptococchi riconoscono, in alcuni soggetti predisposti, antigeni del cuore. Questo innesca una risposta autoimmune che danneggia i tessuti cardiaci tramite complemento,

macrofagi e citochine. Gli streptococchi non sono presenti nelle lesioni, a conferma che si tratta di un meccanismo immunologico e non di un'infezione diretta.

- La FR si manifesta con: poliartrite migrante delle grandi articolazioni, pancardite-miocardite endocardite e pericardite, noduli sottocutanei, eritema marginato e corea di Sydenham- disturbo neurologico con movimenti involontari. Il danno valvolare è cumulativo e peggiora con ogni riattivazione della malattia, rendendo la CR una patologia cronica e progressiva che si può manifestare anche a distanza di decenni dal primo episodio.
- **Endocardite infettiva:** L'endocardite infettiva è un'infezione microbica dell'endocardio, che può colpire le valvole cardiache o l'endocardio parietale. Si caratterizza per la formazione di vegetazioni, composte da fibrina, detriti cellulari e microorganismi, che spesso distruggono i tessuti sottostanti. Può estendersi anche ad aorta, aneurismi, vasi sanguigni o protesi valvolari. A seconda della virulenza del germe e della velocità di progressione distinguiamo due forme:
  - **endocardite acuta:** sostenuta da germi molto aggressivi (es. *Staphylococcus aureus*), può colpire anche valvole sane, evolve rapidamente e spesso richiede un intervento chirurgico, oltre agli antibiotici;
  - **endocardite subacuta:** sostenuta da germi meno virulenti (es. *Streptococcus viridans*), colpisce di solito valvole già danneggiate e ha un decorso più lento.

I fattori predisponenti includono valvulopatie reumatiche, prolasso della mitrale, stenosi calcifica, bicuspidia aortica, protesi valvolari e difetti congeniti. L'ingresso dei batteri nel sangue può avvenire in seguito a infezioni, procedure chirurgiche o odontoiatriche, oppure tramite l'uso di aghi contaminati come nei tossicodipendenti.

- Manifestazioni cliniche: febbre, brividi, stanchezza, calo ponderale, comparsa di nuovi soffi cardiaci o peggioramento di quelli preesistenti, complicanze come emboli settici, glomerulonefrite da immunocomplessi, aritmie, scompenso.
- Se non trattata, l'endocardite è fatale. La terapia prevede antibiotici prolungati e, nei casi gravi o su protesi, la sostituzione chirurgica della valvola.
- **Endocardite non infettiva:**
  1. l'endocardite trombotica non batterica (ETNB), con piccoli trombi sterili che si depositano sui lembi valvolari, tipica di pazienti debilitati (es. con tumori o sepsi). È clinicamente silente, ma può essere fonte di emboli sistemici;
  2. l'endocardite di Libman-Sacks, che compare nel lupus eritematoso sistemico. È legata alla deposizione di immunocomplessi e può colpire qualsiasi punto delle valvole, delle corde tendinee o dell'endocardio. Nel tempo può portare a cicatrizzazione e fusione dei lembi.

## ○ VALVULOPATIE

- Malattie delle valvole cardiache che si manifestano principalmente in due modi: stenosi o insufficienza.
- **Stenosi:** significa che la valvola non riesce ad aprirsi completamente, ostacolando il flusso del sangue in avanti. Quasi sempre è dovuta a un processo cronico che interessa i lembi valvolari, come accade nella calcificazione senile o nelle lesioni reumatiche.
- **Insufficienza:** significa invece che la valvola non si chiude bene e lascia passare indietro il sangue, causando un flusso retrogrado- rigurgito. Può comparire all'improvviso – ad esempio dopo la rottura di una corda tendinea – oppure svilupparsi lentamente, a causa di retrazioni cicatriziali o dilatazioni delle strutture di sostegno come l'anulus, le corde o il ventricolo.

- In alcuni casi stenosi e insufficienza coesistono sulla stessa valvola (vizi misti). La valvola più frequentemente coinvolta è la mitrale, ma anche l'aortica è molto colpita, mentre tricuspidale e polmonare sono meno interessate.
- Il passaggio anomalo di sangue attraverso una valvola malata genera turbolenze, che si percepiscono come soffi cardiaci all'auscultazione. Se la lesione è importante, queste vibrazioni possono essere trasmesse alla parete toracica e palpabili come fremiti.
- La gravità dei sintomi dipende da quale valvola è interessata, quanto severa è la lesione, se è a esordio acuto o cronico e dalla capacità del cuore di attivare meccanismi di compenso. Un'insufficienza aortica acuta massiva, come può accadere in una endocardite, può essere rapidamente fatale; una stenosi mitralica reumatica, invece, si sviluppa lentamente e può rimanere ben tollerata per anni, fino a quando lo sforzo o altre condizioni (gravidanza, ipertensione) non la aggravano. Generalmente: la stenosi provoca ipertrofia cardiaca per sovraccarico di pressione, l'insufficienza porta a dilatazione per sovraccarico di volume. Entrambe, se non compensate, evolvono verso lo scompenso cardiaco.
- **Cause delle valvulopatie:** possono essere **congenite** o **acquisite**. La stenosi acquisita è quasi sempre legata a processi cronici che si manifestano clinicamente dopo molti anni. L'insufficienza acquisita può derivare sia da danni ai lembi valvolari stessi (es. endocardite) sia da alterazioni delle strutture di supporto (corde, muscoli papillari, ventricolo, anulus). Le cause più frequenti:
  1. **Stenosi aortica:** calcificazione degenerativa (su valvola normale o bicuspidale congenita).
  2. **Insufficienza aortica:** dilatazione dell'aorta ascendente (spesso per ipertensione o invecchiamento).
  3. **Stenosi mitralica:** quasi sempre da cardiopatia reumatica.
  4. **Insufficienza mitralica:** prollasso valvolare mitralico (degenerazione mixomatosa), dilatazione del ventricolo sinistro, rottura delle corde o dei muscoli papillari.
- **Valvola mitrale:** È la più frequentemente colpita. Stenosi: tipicamente reumatica, con fusione delle commessure e ispessimento dei lembi ("a muso di tinca"). Porta a ipertrofia atriale sinistra → fibrillazione atriale → ipertensione polmonare → scompenso destro. Insufficienza: può essere acuta (rottura di corde o muscoli papillari, endocardite) o cronica (cicatizzazione, dilatazione ventricolare). Determina reflusso sistolico in atrio sinistro e progressiva ipertrofia/dilatazione del ventricolo sinistro.
- **Aortica:** Stenosi: può derivare da calcificazioni senili, da una valvola bicuspidale congenita o da esiti reumatici. Riduce il flusso sistemico e coronarico → angina, sincope, ipertrofia ventricolare sinistra. Insufficienza: può essere dovuta a retrazione post-infiammatoria dei lembi, endocardite, calcificazione senile o dilatazione dell'anulus/aorta ascendente. Determina rigurgito diastolico → ipertrofia e polso "a colpo di frusta".
- **Tricuspidale:** Stenosi: molto rara, quasi sempre reumatica. Insufficienza: più frequente, spesso secondaria a dilatazione del cuore destro.
- **Polmonare:** stenosi quasi sempre congenita.
- Le valvole cardiache subiscono continuamente stress meccanici- milioni di contrazioni l'anno, con gradienti pressori anche di 120 mmHg sulla mitrale. Non stupisce quindi che con il tempo possano andare incontro a calcificazioni degenerative, che irrigidiscono i lembi e ne compromettono la funzione.

- **Stenosi aortica calcifica:** È la più comune valvulopatia. Deriva dall'usura cronica, favorita da fattori come ipertensione, iperlipidemia e infiammazione (meccanismi simili all'aterosclerosi). Porta a restringimento progressivo dell'orifizio e a ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Clinicamente si manifesta con angina, sincope da sforzo e progressivo scompenso. Non risponde alla terapia medica: richiede sostituzione valvolare chirurgica o percutanea.
- **Calcificazione dell'annulus mitralico:** I depositi calcifici si accumulano nell'anello fibroso della mitrale. Di solito non alterano la funzione, ma possono causare insufficienza, stenosi o aritmie se si estendono al sistema di conduzione. Possono essere sede di trombi (→ rischio embolico) o di endocardite. Sono più frequenti nelle donne anziane e in chi ha prolasso mitralico.
- **Prolasso della valvola mitrale:** consiste nella protrusione di uno o entrambi i lembi mitralici in atrio sinistro durante la sistole. È molto comune, soprattutto nelle donne, e spesso asintomatico. Può essere sporadico oppure associato a malattie del connettivo (es. sindrome di Marfan). All'auscultazione si percepiscono click mesosistolici, talvolta accompagnati da soffio da rigurgito. Solo una piccola percentuale sviluppa complicanze: endocardite, insufficienza mitralica severa, embolie o aritmie.

#### ○ **ARTERIOSCLEROSI**

- riguarda principalmente le piccole arterie e le arteriole, ed è spesso legata a malattie croniche come l'ipertensione e il diabete
- i vasi subiscono un processo di irrigidimento e perdita di elasticità, con conseguente alterazione della loro funzionalità.
- L'ipertensione, in particolare, provoca un danno progressivo alle cellule endoteliali per effetto delle elevate tensioni superficiali esercitate sul vaso. Questo porta a modificazioni della tunica muscolare e quindi alla sclerotizzazione. Il diabete, invece, contribuisce al processo attraverso la glicazione delle proteine: l'eccesso di glucosio nel sangue si lega covalentemente alle proteine, riducendone la funzionalità e favorendo il deposito sotto l'endotelio. In entrambi i casi il risultato è un indurimento della parete vasale.
- **Ateroma:** processo degenerativo tipico dei medi e grandi vasi arteriosi. In questo caso il problema principale è l'accumulo di lipidi, in particolare colesterolo e lipoproteine, all'interno della tonaca intima. Questo porta non solo a una progressiva riduzione del lume, ma anche a complicanze gravi come la trombosi o la formazione di aneurismi, quando è coinvolta anche la tonaca media.
- entrambe compromettono la funzionalità vascolare, riducono il lume del vaso e alterano la capacità di contrazione e dilatazione della parete. Aumentano il rischio di eventi emorragici, poiché i vasi irrigiditi perdono la loro elasticità e diventano più fragili.

#### **Processo ateromatoso**

- L'ateroma si caratterizza per l'accumulo di materiale lipidico nella tonaca intima, che scatena una reazione cellulare di tipo infiammatorio cronico. Non a caso, la placca ateromatosa può essere considerata a tutti gli effetti un processo simile a un granuloma infiammatorio localizzato.
  - Le arterie coinvolte sono in genere quelle di calibro superiore ai 2 mm, sottoposte a forti pressioni emodinamiche.
  - L'aumento della pressione, infatti, danneggia l'endotelio, facilitando il passaggio delle LDL nello spazio subendoteliale. È proprio qui che si accumulano i lipidi, dando origine alle prime strie lipidiche, che possono comparire già in età adolescenziale, indipendentemente da obesità o altre patologie. Anche un semplice aumento pressorio

transitorio, come quello dovuto ad attività fisica intensa, può in alcuni casi favorire questo processo.

- Con il tempo, il deposito lipidico diventa più consistente e l'endotelio inizia a deformarsi verso il lume, creando ispessimenti che restringono il vaso. Nelle fasi più avanzate, l'accumulo continuo porta alla rottura dell'endotelio: la placca si spacca, esponendo il materiale lipidico al contatto diretto con il sangue. Questo evento è particolarmente pericoloso perché attiva i meccanismi della coagulazione – attraverso il fattore di Von Willebrand e altri mediatori – dando origine a fenomeni trombotici che possono occludere il vaso in maniera acuta.
- Le placche ateromatose hanno cause multifattoriali, ma i principali fattori scatenanti restano l'ipertensione e l'obesità, strettamente collegati a squilibri nel metabolismo lipidico.
- Un ruolo fondamentale è svolto dalle lipoproteine: il fegato produce VLDL, ricche di trigliceridi e colesterolo, che una volta utilizzate dai tessuti si trasformano in LDL. Queste ultime, se riconosciute dai recettori epatici tramite ApoB100, vengono normalmente internalizzate e rimosse, mantenendo l'equilibrio. Tuttavia, nei soggetti ipertesi o in condizioni di stress ossidativo, le LDL possono subire ossidazione: il cambiamento della loro componente proteica impedisce il riconoscimento da parte dei recettori, favorendo la permanenza in circolo e la deposizione nella parete vasale. Qui vengono inglobate nelle placche, motivo per cui sono definite "colesterolo cattivo". Al contrario, le HDL, considerate lipoproteine "buone", facilitano la rimozione del colesterolo in eccesso: una loro riduzione aumenta significativamente il rischio aterosclerotico.
- I fattori di rischio che contribuiscono alla formazione dell'ateroma sono: età, sesso (più predisposti gli uomini) e la familiarità, con particolari varianti genetiche che aumentano la suscettibilità. Altri invece sono strettamente legati allo stile di vita: iperlipidemia, ipertensione, diabete e fumo rappresentano i più gravi. A essi si aggiungono fattori di rischio lievi, quali sovrappeso, stress cronico, personalità predisposte e anche l'attività fisica intensa. Sebbene l'esercizio sia protettivo, un aumento improvviso della pressione, della frequenza cardiaca e dello stress ossidativo può indurre microdanni endoteliali.
- Il meccanismo centrale è il danno all'endotelio, che si traduce in un'alterazione della sua funzione di barriera. La perdita di integrità facilita il passaggio delle LDL ossidate nello spazio subendoteliale, dove si innesca una risposta infiammatoria cronica.
- Monociti richiamati nella zona attraversano la parete vasale, differenziano in macrofagi e fagocitano i lipidi, diventando cellule schiumose. Questo rappresenta il primo stadio visibile, noto come stria lipidica. Quando i macrofagi non riescono più a smaltire la quantità di colesterolo, il deposito lipidico cresce e si arricchisce di tessuto fibroso prodotto da fibroblasti e cellule muscolari lisce trasformate in miofibroblasti. Nasce così la placca fibrosa, che sporge nel lume riducendolo progressivamente.
- Se la placca resta stabile, l'endotelio continua a ricoprirla, pur con il rischio di restringimento e riduzione del flusso. Tuttavia, con il progressivo assottigliamento del rivestimento fibroso e l'aumento della pressione locale, può verificarsi la rottura della placca. In questo caso, i fattori pro-coagulanti subendoteliali vengono a contatto diretto con il sangue, innescando una cascata trombotica che può portare all'occlusione del vaso. Le conseguenze sono particolarmente gravi quando il processo interessa le coronarie, dove anche piccoli trombi o emboli possono causare ischemia acuta e infarto miocardico.

- la perdita di cellule muscolari lisce della parete vasale, trasformate in miofibroblasti. Questo indebolisce la struttura del vaso che, sottoposto a elevate pressioni, tende a dilatarsi, formando aneurismi.

#### Formazione della placca ateromatosa

- avviene un danno endoteliale: causato dall'ipertensione, fumo, stress emodinamico, LDL ossidate. Si perde la funzionalità protettiva dell'endotelio- antiaggregante, vasodilatatoria e antiinfiammatoria
- entrano delle LDL nella tonaca intima: le LDL si ossidano e non vengono più riconosciute dal recettore B100, così restano nel sub-endoteli
- richiamo monociti e macrofagi: i monociti migrano nella tonaca intima e diventano macrofagi, fagocitano le LDL ossidate e diventano cellule schiumose. Quest'ultime rilasciano citochine che richiamo ulteriori cellule infiammatorie.
- Attivazione delle piastrine: le piastrine aderiscono al sito danneggiato. Rilasciano PDGF che stimolano la proliferazione di cellule muscolari lisce e la loro trasformazione in miofibroblasti.
- I miofibroblasti producono tessuto fibroso e si forma la capsula fibrosa sopra il nucleo lipidico. Questo porta alla formazione della placca fibroadiposa/fibrosa.

#### Possibili conseguenze

- Aneurisma: Perdita della muscolatura liscia (sostituita da fibroblasti) → la parete si indebolisce → dilatazione aneurismatica.
- Rottura della placca: La capsula fibrosa si rompe → esposizione di fattori trombogenici sottoendoteliali → attivazione coagulazione → trombosi acuta.
- trombosi occlusiva: Può chiudere completamente il vaso → ischemia acuta → infarto (soprattutto se avviene nelle coronarie).
- Stenosi progressiva: Accumulo cronico di lipidi e tessuto fibroso → restringimento graduale del lume → ischemia cronica. Trattabile con angioplastica + stent nelle coronarie.

#### Stabilità della placca

- La stabilità o instabilità di una placca dipende principalmente dallo spessore e dalla resistenza del cappuccio fibroso che la ricopre. Quando questo cappuccio è sottile e fragile, la placca è considerata instabile, perché si rompe con maggiore facilità sotto la spinta della massa lipidica interna che tende a espandersi. In queste condizioni, il rischio che il core lipidico si dilati o che il cappuccio si fissuri diventa molto elevato, esponendo il materiale ateromatoso al contatto diretto con il sangue.
- Questo fenomeno attiva immediatamente i fattori della coagulazione e porta alla formazione di un trombo, capace di occludere anche completamente il vaso. Al contrario, quando il cappuccio fibroso è spesso e compatto, la placca è più stabile: il rischio di rottura si riduce notevolmente e la progressione del restringimento del lume vasale procede più lentamente.
- La formazione della placca non si limita alla crescita di una semplice stria lipidica: essa può estendersi lungo la circonferenza del vaso o rimanere localizzata in un'area più periferica. In ogni caso, le conseguenze possono essere gravi. Un'eventuale fissurazione del cappuccio, come spesso si osserva nelle placche instabili, innesca un processo trombotico che, a seconda della sede e dell'entità, può portare a trombosi occlusive rapide o a fenomeni di embolizzazione a valle.
- L'aneurisma si sviluppa quando, in seguito al rimodellamento vascolare, la tonaca media viene sostituita da tessuto fibroso, con perdita delle cellule muscolari lisce. Questo indebolimento è favorito dall'azione di fattori come il PDGF e le citochine rilasciate dalle

cellule schiumose. La parete vasale così assottigliata non riesce più a contenere la pressione interna, che diventa direttamente proporzionale alla circonferenza del vaso, e tende quindi a dilatarsi progressivamente fino a rompersi. È per questo motivo che gli aneurismi, soprattutto quelli aortici addominali legati all'aterosclerosi, sono estremamente pericolosi e richiedono un intervento rapido per evitare un'emorragia fatale.

- Quando parliamo di aneurismi entriamo nel campo dei processi emorragici, che si verificano quando la rottura del vaso provoca la fuoriuscita di sangue. A seconda della sede dell'accumulo ematico, si distinguono diverse condizioni: si parla di ematoma quando il sangue si raccoglie nei tessuti molli, di emopericardio quando si accumula nella cavità pericardica a seguito della rottura del cuore o di un aneurisma, di emotorace se interessa la cavità pleurica, di emoperitoneo quando il sangue invade la cavità addominale e di emartro in caso di traumi articolari.
- Le emorragie possono essere di piccola o grande entità. Le più minute sono le petecchie, tipiche nei soggetti ipertesi, che compaiono sul volto o sugli zigomi come piccoli puntini rossi dovuti alla rottura di capillari e arteriole. Quando le dimensioni aumentano fino a circa un centimetro si parla di emorragie cutanee, mentre se l'estensione è più ampia si ha la formazione di ecchimosi. Queste ultime appaiono inizialmente di colore rosso scuro o bluastro per la presenza di sangue ossigenato, ma con il tempo assumono sfumature verdastre e giallastre per la degradazione dell'emoglobina in biliverdina e successivamente in bilirubina. Il cambiamento di colore, che accompagna la progressiva risoluzione dell'ecchimosi, è la dimostrazione del lavoro svolto dai macrofagi e dal sistema reticoloendoteliale, impegnati a eliminare i residui ematici dal tessuto.

### **Emorragia ed emostasi**

- Emostasi: meccanismi attraverso i quali l'organismo controlla la coagulazione del sangue.
- Questo processo è cruciale: ogni sanguinamento deve essere fermato rapidamente, altrimenti si rischia una perdita di volume circolante tale da provocare ipovolemia e shock ipotensivo severo
- La componente principale dell'emostasi sono le piastrine- piccoli frammenti cellulari derivati dai megacariociti, dotati di capacità di adesione e aggregazione. Subito dopo un danno vascolare, le piastrine si attivano rigonfiandosi per facilitare la chiusura del vaso lesionato e rilasciando granuli contenenti molecole fondamentali come fattori piastrinici, adenosil-bifosfato, trombossano e fibrinogeno.
- Il trombossano promuove ulteriormente l'aggregazione piastrinica, mentre il fibrinogeno, trasformato in fibrina dalla trombina, costituisce il materiale principale per il coagulo definitivo.
- Le piastrine possiedono sulla superficie numerose glicoproteine, alcune delle quali mediano l'adesione al fattore di Von Willebrand, fondamentale per agganciarsi al collagene esposto sotto l'endotelio danneggiato, e altre necessarie per l'aggregazione tra piastrine stesse e con la fibrina.
- Quando l'endotelio è intatto, esso rilascia prostaglandina I<sub>2</sub>, che agisce da anticoagulante naturale inibendo l'aggregazione piastrinica. In caso di lesione, la produzione di prostaglandina diminuisce, mentre il rilascio di trombossano aumenta, favorendo l'aggregazione piastrinica e l'attivazione della cascata della coagulazione. Questa cascata, complessa e a più step, è progettata per garantire un controllo rigoroso della coagulazione: bastano poche piastrine attivate per iniziare un processo che porta alla trasformazione di migliaia di molecole di fibrinogeno in fibrina, formando una maglia

stabile in cui si intrappolano piastrine, globuli rossi e bianchi, costituendo così il tappo emostatico.

- La cascata coagulativa comprende due vie principali:
  - a) la via intrinseca, che parte dal fattore XII attivato da superfici esposte come il Von Willebrand
  - b) la via estrinseca, attivata dal fattore tissutale rilasciato in seguito a danno.

Entrambe convergono sulla via comune, dove il fattore X, insieme al fattore V e al calcio, catalizza la trasformazione della protrombina in trombina, che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina. La presenza di fosfolipidi di membrana, derivanti dalle piastrine, è essenziale per questi processi: una drastica riduzione delle piastrine comporta difficoltà nella coagulazione e aumenta il rischio emorragico.

- alcuni fattori della cascata coagulativa partecipano anche al controllo del calibro vasale. Ad esempio, il fattore XII stimola la produzione di callicreina e bradichinina, modulando la vasodilatazione durante processi infiammatori.
- Quando la coagulazione giunge alla via comune, si verifica invece vasocostrizione: la trombina stimola le cellule endoteliali a rilasciare mediatori vasoattivi che riducono il flusso sanguigno, limitando la perdita di sangue e prevenendo ipovolemia e shock. Questo equilibrio tra coagulazione e controllo vasale dimostra quanto sia sofisticato e regolato il sistema emostatico, capace di rispondere rapidamente ai danni senza compromettere la circolazione in condizioni fisiologiche.

### Processo trombotico

- è la formazione di un trombo, cioè una massa solida all'interno del sistema cardiovascolare, composta da piastrine, fibrina, globuli rossi e bianchi.
- La triade di Virchow, descritta alla fine dell'Ottocento, identifica tre meccanismi principali che favoriscono la trombosi:
  - a) Disfunzione dell'endotelio: la rottura della placca aterosclerotica espone fattori trombo-plastinici che innescano la coagulazione intravasale.
  - b) Alterazioni della coagulazione: includono alterazioni genetiche (polimorfismi) o acquisite, come anticorpi antifosfolipidi. Queste alterazioni aumentano la predisposizione alla trombosi senza garantire che essa avvenga inevitabilmente. Molecole chiave includono trombassano, prostaglandina-I<sub>2</sub>, trombina, antitrombina III, proteine C e S.
  - c) Alterazioni del flusso ematico: il flusso normale è lamellare e mantiene un equilibrio tra cellule e fattori coagulativi. Rallentamenti o turbolenze, come quelli vicino alle valvole venose, favoriscono la trombosi perché le piastrine e i fattori coagulativi si accumulano e attivano la coagulazione.
- Quando si verifica un danno endoteliale, ad esempio a causa di aterosclerosi o rottura di una placca, vengono esposti fattori tissutali che attivano la via estrinseca della coagulazione. Allo stesso tempo, l'adesione piastrinica a collagene e al fattore di von Willebrand stimola la formazione del coagulo.
- Molti meccanismi regolano la coagulazione, tra cui molecole pro- e anticoagulanti. L'antitrombina III blocca la trombina (che trasforma il fibrinogeno in fibrina) e l'eparina ne aumenta l'attività di 200 volte, bloccando efficacemente la coagulazione. La proteina C attiva e la proteina S inattivano fattori coagulativi come il fattore V, limitando la formazione del trombo. Quando questi meccanismi sono alterati, il rischio trombotico aumenta.

### Fibrinosi e rimodellamento del coagulo

- La coagulazione non può essere infinita: altrimenti anche piccole emorragie porterebbero a ostruzioni vasali. Per questo esiste la fibrinolisi, controllata dal plasminogeno che viene convertito in plasmina.
- La plasmina degrada la fibrina all'interno del coagulo, rimodellandolo e prevenendo l'ostruzione del vaso. Quando la riparazione tissutale è completata, il processo coagulativo si arresta e il processo trombolitico domina, degradando completamente il trombo.
- In laboratorio, si possono misurare i residui di degradazione della fibrina per monitorare l'efficacia della fibrinolisi e la terapia anticoagulante.
- Fattori pro e anti trombotici:
  - a) Pro-trombotici: collagene, fattore di von Willebrand, trombossano, fattori tissutali. Stimolano l'adesione piastrinica e la formazione del coagulo.
  - b) Anti-trombotici: prostaglandina-I<sub>2</sub>, antitrombina III, proteina C e proteina S. Limitano la formazione del trombo, promuovendo l'equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi.
- L'equilibrio tra trombossano e prostaglandine è cruciale: un eccesso di trombossano favorisce la trombosi, mentre alte concentrazioni di prostaglandine la riducono.

### Struttura dei trombi

- I trombi non sono masse uniformi, ma hanno una testa, un corpo e una coda:
  - a) Testa: punto di attacco all'endotelio, ricca di fibrina e piastrine, essenziale per l'adesione al vaso
  - b) Corpo: variabile in dimensione, colore e consistenza, dipendente dalla componente cellulare: Rosso: ricco di globuli rossi, tipico dei trombi venosi dove il flusso ematico lento favorisce il loro intrappolamento. Bianco: ricco di piastrine e globuli bianchi, tipico dei trombi arteriosi. Misto: combinazione delle due componenti.
  - c) Coda: prevalente nei trombi venosi, può estendersi per molti centimetri seguendo la direzione del flusso verso il cuore.
- I trombi possono essere arteriosi, cardiaci o venosi, e possono occludere completamente il vaso -occlusivi- o non chiuderlo del tutto -non occlusivi. Alcuni trombi si formano parietali, cioè aderenti alle pareti di grandi vasi o del cuore, soprattutto in condizioni di alterazione del flusso come aneurismi o cardiomiopatie dilatative.
- Un trombo può avere diverse sorti:
  1. Localizzazione: rimane stabile, eventualmente organizzandosi con propria vascolarizzazione.
  2. Risoluzione: prevale la fibrinolisi grazie alla plasmina, degradando il trombo.
  3. Embolizzazione: frammenti più deboli si staccano e occludono altri vasi. L'occlusione può riguardare vasi di piccolo o medio-grande calibro, a seconda della dimensione del frammento e della sede del trombo.
  4. Ricanalizzazione: il trombo sviluppa canali attraverso cui passa il sangue, mantenendo una parziale perfusione.
- Rischio maggiore: l'embolo provoca un'occlusione rapida e quindi ischemia acuta, potenzialmente portando a infarto del tessuto a valle.
- Si possono formare diversi tipi di trombi:
  - a) Venosi: partono dal sistema venoso, passano da atrio destro → ventricolo destro → polmoni → embolia polmonare.
  - b) Cardiaci/parietali: trombi del ventricolo sinistro o atrio sinistro possono viaggiare verso cervello, reni, milza, intestino o arti inferiori.
  - c) Neoplastici: frammenti tumorali.
  - d) Solidi: trombi.

- e) Grassosi: da midollo osseo, tipici dopo fratture o interventi chirurgici.
  - f) Gassosi: es. decompressione subacquea; bolle di gas possono ostruire l'atrio destro.
  - g) Liquido amniotico: può provocare CID (coagulazione intravascolare disseminata) in ostetricia.
  - h) Batterici: frammenti infettivi.
  - i) Terapeutici: introdotti intenzionalmente (es. cateteri).
  - j) Retrogradi: flusso inverso nelle grosse vene.
  - k) Paradossi: dal sistema venoso passano in quello arterioso tramite shunt o difetti cardiaci.
- L'occlusione parziale di un vaso minore può essere asintomatica, mentre quella rapida e totale provoca ischemia e danno tissutale.
  - Gli emboli polmonari e cerebrali sono particolarmente pericolosi perché l'occlusione è spesso improvvisa.
  - Alcune procedure chirurgiche o fratture ossee richiedono profilassi anticoagulante per prevenire emboli grassosi o tromboembolici.

### **Trombosi venosa profonda**

- La causa principale di morte in ospedale per tromboembolismo polmonare è trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori: vena poplitea, femorale, iliaca o vene periferiche meno pericolose.
- Sono pericolosi poiché si verificano grandi trombi che possono staccarsi e viaggiare fino al polmone.
- Situazioni ad alto rischio: pazienti lungo degenza o post-operatori, gravidanza e post partum, terapia estroprogestinica, patologie renali, cardiache, ustioni e traumi. Neoplasie maligne.
- Trombo si stacca dalle vene profonde → arriva all'atrio destro → ventricolo destro → arterie polmonari. Può occludere arterie di piccolo calibro causando embolo minore che comporta conseguenze limitate. Arterie di medio/ grande calibro che comportano un sovraccarico destro, ischemia polmonare e possibile scompenso cardiaco. Si possono formare emboli a sella-ovvero un'ostruzione massiva con rischio elevato di morte rapida.

### **Effetti sull'organismo**

- Polmone: ischemia e infarto polmonare -necrosi cellulare da mancanza di ossigeno.
- Cuore: aumento pressione arteriosa polmonare → sovraccarico ventricolare destro → possibile dissociazione elettromeccanica.
- Sistema circolatorio: se l'embolo non è massivo, residuo passaggio di sangue può favorire ulteriori depositi di piastrine e fibrina, aumentando l'occlusione.
- L'embolo può subire lisi completa in 2-3 settimane oppure una riorganizzazione e ricanalizzazione con passaggio di sangue.
- Viene trattato con trombolitici che stimolano la conversione del plasminogeno in plasmina che ha il compito di degradare l'embolo.

---

## **INFARTO E IPERTENSIONE**

- Infarto: blocco repentino della circolazione
- Ipertensione: non è un vero e proprio evento patologico- abbiamo molti organi che collaborano per il mantenimento della pressione. Ma le conseguenze dell'ipertensione le troviamo a livello circolatorio e anche il controllo delle resistenze, che è una conseguenza di essa.

### **Infarto**

- Arresto della perfusione in un preciso distretto. L'arresto deve essere repentino, se l'occlusione è graduale si parla di processo ischemico.
- Interessa tutti gli organi ma a livello cardiaco abbiamo i più noti e frequenti. A questo livello si verifica per repentini processi trombotici o forme emboliche a livello coronario.
- Parliamo di un'occlusione repentina con processi atrofici e fibrotici a valle dell'occlusione.

### Occlusioni infartualizzanti

- Può essere arteriosa o venosa
- **Occlusione arteriosa:** comporta necrosi coagulativa- si presenta inizialmente pallida poiché la mancanza di sangue porterà a una vasocostrizione della zona. Risulterà anche rigonfia per la presenza di edema poiché le pr. idrostatiche supereranno le colloid-osmotiche e avverrà fuoriuscita di liquido.
- Se il liquido presenta molte proteine parleremo di essudato, se ne è povero parleremo di trasudato. I trasudati si osservano in situazioni di aumenti pressori occasionali, gli essudati sono determinati da un aumento di sangue in un determinato distretto per motivi attivi come un processo infiammatorio. Nel processo attivo abbiamo un controllo molecolare che coinvolge citochine e fattori importanti per il processo infiammatorio che aumenta la permeabilità dell'endotelio facilitando la fuoriuscita di proteine. Per cui la presenza di quest'ultime in un essudato è indice di presenza di sangue e di un controllo attivo di questo.
- Quando parliamo di occlusione arteriosa parliamo di una zona di marcata, pallida e rigonfia di un trasudato. A 48 ore incomincia ad apparire giallastra, di marcata, da un'area di tema tosa di flogosi. L'occlusione sta portando ad una carenza di ossigeno e necrosi, inizia quindi un processo infiammatorio. Le cellule stanno iniziando un processo necrotico che determina infiammazioni e l'arrivo di leucociti. L'area diventa eritematosa poiché iniziano a crearsi dei circoli collaterali che possono portare ossigeno alla zona. Si attivano anche i meccanismi di riparazione e rigenerazione. In quest'area identifichiamo un tessuto di granulazione, quello del processo di riparazione. Dopo molti giorni, si osserva cicatrizzazione, ovvero la trasformazione di quel tessuto in un tessuto in inutilizzabile. Sia a collagene al posto di un epitelio.
- **Occlusione venosa:** se si verifica un infarto nel sistema venoso, questo risulta molto più debole e la tunica muscolare più lassa. Una stasi venosa prolungata determina una grande congestione e i vasi si rompono. Parliamo di necrosi emorragica.
- Si ha un arresto della circolazione per arresto della pressione retrograda: se nel sistema venoso abbiamo un'occlusione importante si crea stasi che può arrivare fino al cuore sinistro. Questo dovrà mantenere una gittata cardiaca contro un sistema che è in stasi.
- È frequente per la torsione del peduncolo di un organo.
- L'infarto cardiaco è il più pericoloso di tutti poiché porta a problematiche tra cui alterazioni elettriche, che possono portare ad arresto cardiaco e quindi alla morte del paziente.
- In altri casi la conseguenza dell'infarto è secondaria. In una situazione di infarto polmonare si hanno problematiche importanti come ipertensione del sistema arterioso polmonare, che si ripercuote sia sul ventricolo destro, che andrà in ipertrofia, sia sul l'atrio destro, per cui si avrà un rallentamento del flusso ematico a livello del sistema venoso. Da questo punto di vista l'evento può essere comunque gestito e controllato. A livello di infarto gastrico-intestinale la situazione è più complessa, poiché un infarto può determinare processi occlusivi che sono decisamente pericolosi. Questi processi sono

dati da necrosi, infiammazione e tendenza a stenotizzare il distretto intestinale interessato dall'infarto.

### **Ipertensione**

- Pre-ipertensione: sistolica tra 120mmhg- 139 mmhg o diastolica 80-90 mmhg
- Ipertensione I stadio: sistolica 140-159 mmhg o diastolica 90-99 mmhg
- Ipertensione II stadio: sistolica maggiore 160 mmhg o diastolica superiore a 100 mmhg
- Ipertensione primaria: chiamata anche idiopatica. Il 90% dei casi ha predisposizione genetica legata a mutazioni, ma principalmente a polimorfismi. La mutazione fa sì che l'ipertensione sia inevitabile indipendentemente dallo stile di vita, mentre la variante genetica o polimorfismo fa sì che se il paziente mantiene uno stile di vita corretto, può non sviluppare la patologia. I difetti ereditari sono spesso associati all'escrezione renale di sodio, sensibilità all'insulina e controllo del sistema raas perché sono associati al controllo del sodio e del volume di sangue: in un sistema chiuso l'aumento del volume porta inevitabilmente ad un aumento delle resistenze e quindi delle pressioni
- Ipertensione secondaria: è più rara e si verifica nel 5% dei casi la prima è una malattia nefro-vascolare cioè una situazione in cui il rene non viene totalmente irrorato. Un processo ischemico al rene porta ad un aumento della pressione, in quanto la percezione del rene è di ipovolemia e quindi viene attivato il sistema ras che richiama sodio e acqua facendo aumentare la volemia. Può essere causata anche da una coartazione dell'aorta o da tumori endocrini come il feocromocitoma. Questo porta ad un aumento importante delle catecolamine che portano a vasocostrizione periferica, il microcircolo risulterà vasocostretto e ci troviamo in una situazione di aumento delle resistenze periferiche. Si può verificare anche per malattie corticosurrenali con presenza di cortisolo, o malattie neurogene in cui viene perso il controllo di ormoni come l'ADH.
- L'ipertensione primaria ha diversi fattori di rischio, va considerata la familiarità ma anche lo stile di vita. I fattori di rischio sono: anamnesi familiare positiva per l'ipertensione, età avanzata, genere, etnia africana, dieta ad alto contenuto di sodio, diabete mellito, fumo di sigaretta, obesità, abuso di alcol e basso apporto di potassio, calcio e magnesio.
- Quando la genetica interagisce con i comportamenti del soggetto si verificano tre vie importanti:
  - a) resistenza all'insulina
  - b) aumento di processi infiammatori
  - c) questi due portano ad una disfunzione del simpatico, il sistema ras, dell'aducina e degli ormoni natriuretici

l'insieme di eventi portano a due vie che permettono il controllo dei meccanismi pressori: vasocostrizione e ritenzione di sali e acqua.

- La vasocostrizione porta ad un aumento delle resistenze periferiche, la ritenzione di Sali e acqua porta ad un aumento della volemia- inizia così il processo ipertensivo.
- Le cause genetiche interessano mutazioni di angiotensinogeno, ACE, renina, aldosterone-sintasi, ormoni che simulano l'aldosterone, acquaporine, pompa sodio-potassio.
- Aumenta l'attività del simpatico il primo evento che si osserva l'aumento della frequenza cardiaca e delle resistenze periferiche- ciò porta al processo ipertensivo
- l'aumento dell'insulina resistenza porta a diabete mellito di II tipo. Aumentano i processi di aterosclerosi poiché la mancanza dell'attività insulinica porta ad elevata lipolisi e quindi alla presenza di un'elevata componente lipidica nel sangue. Aumenta anche l'ossidazione delle LDL che favorisce anche il processo arteriosclerotico.
- Agisce il sistema RAAS, il cui prodotto finale, l'angiotensina 2, ha numerosi recettori su tantissimi organi e riduce il processo apoptotico, aumenta la disfunzione endoteliale e

favorisce l'aterosclerosi- aumento delle pressioni, crescita di placche di aterosclerosi, crescita e migrazione delle cellule muscolari lisce, aggregazione piastrinica e trombosi.

### **Malattia metabolica**

- Alterazione complessiva del metabolismo che interessa glucosio e lipidi ma anche le proteine.
- Il pz. diabetico non controlla più la gluconeogenesi poiché non controlla l'insulina. Produrrà molto glucosio partendo da amminoacidi provenienti dalla massa muscolare- se questa si riduce aumenta il senso di fame nel paziente.
- Malattia metabolica: pz presenta diabete mellito di tipo 2, obesità e ipertensione- collegate tra loro.
- Il processo ipertensivo favorisce la produzione di angiotensina 2-> favorisce la formazione arteriosclerotica che favorisce l'ipertensione. Al tempo stesso l'aumento lipidico inibisce l'insulina che viene fermata ragionando sui fattori di rischio dell'ipertensione idiopatica- e sono gli stessi che troviamo nel diabetico o paziente obeso.
- Modo migliore per ridurre la pressione è favorire la diuresi per ridurre il volume ematico e favorisce anche vasodilatazione periferica da parte del simpatico.

### **Gestione del paziente iperteso**

- Vengono impiegati inibitori dell'enzima ACE per ridurre la produzione di angiotensina 2 e farmaci che controllano il microcircolo ovvero SNS per favorire vasodilatazione e ridurre le resistenze periferiche.
- Viene sempre utilizzato un diuretico che riduce la volemia, abbassa le resistenze e la pressione.
- L'escrezione renale è fondamentale. Cause che la riducono: genetiche, simpatico, assunzione di sodio, riduzione del potassio, magnesio e calcio, esistenza all'insulina e obesità, infiammazione renale, ormoni natiuretici, disfunzione endoteliale associata a obesità, insulino-resistenza, simpatico e raas.

### **Effetti patologici dell'ipertensione**

- Cuore: aumento del lavoro per la maggior pressione aortica che si aprirà in ritardo. Aumenta il lavoro in fase isometrica che comporta ipertrofia. L'ipertrofia è disorganizzata, con un mancato coordinamento dell'aumento della dimensione della parete con lo sviluppo del sistema coronarico. La parete del cuore diventerà più spessa ma il sistema coronarico non riuscirà a raggiungere tutta la parete portando a processi ischemici che si presentano con processi anginosi. La coronaropatia promuove l'aterosclerosi: l'aumento della pressione sanguigna porta ad alterazioni strutturali delle coronarie, irrigidimenti e lesioni con alterazioni dell'endotelio. Questo promuove l'aterosclerosi che a livello coronario forma una placca con riduzione del lume e formazione trombotica, se cresce la trombosi velocemente-> infarto immediato oppure embolo ed infarto.
- Aorta: la parete si indebolisce, la massa muscolare dell'aorta è tarata su una certa pressione, l'aumento pressorio induce un mantenimento della contrazione muscolare fino alla perdita della funzionalità della contrazione stessa. La contrazione muscolare è determinata dalla presenza di calcio, troponina e miosina, l'aumento pressorio aumenta le distanze tra le teste della miosina e l'actina. Piano piano non riuscirà più a contenere l'aumento della pressione. Quindi l'aorta si dilata e tenderemo ad avere fenomeni come aneurisma.
- Rene: flusso ematico alterato, pressione elevata nelle arteriole, perpetuarsi dell'ipertensione, alterazione del controllo sodio-acqua, aumento delle resistenze dato da un aumento del volume e danno tissutale che compromette la filtrazione. Inizia la sclerotizzazione glomerulare a livello dell'arteriola afferente ed efferente. La capsula si

altera, aumento pressorio creerà ultrafiltrato alterato con deposizione di materiale a livello glomerulare che diventeranno ipofunzionanti. L'arteriola afferente avvolge il nefrone con la rete capillare, abbiamo un'alterazione pressoria che altera i vasi alterando il nefrone. Avviene nefrosclerosi, indurimento del sistema che porta a insufficienza renale. Nel paziente iperteso è continua e costante- avremo sostituzione di parenchima con tessuto cicatriziale e fibrotico, che altera le capacità renali. L'insufficienza è cronica perché non è più possibile tornare indietro: creatina alta, azotemia alta, e pz deve andare in dialisi

- Cervello: la riduzione del flusso ematico porta meno ossigeno al cervello indebolendo pareti e vasi. Favorisce aterosclerosi, ictus ed emorragie importanti.
- Occhi: il ridotto flusso ematico a livello della retina comporta una pressione arteriolare elevata.
- Vasi arteriosi delle estremità inferiori: arteriosclerosi- trombosi arteriosa, cancrena.

### **Ipertensione benigna**

- Incremento progressivo della pressione e delle alterazioni vasali con una degenerazione ialina e con un certo ispessimento. Questo materiale porta ad arteriosclerosi poiché è duro. Ecco perché in pazienti ipertesi si presentano con petecchie dovute dalla rottura dei vasi venosi o arteriole che si rompono con l'aumento pressorio.

### **Ipertensione maligna**

- Incremento improvviso con distruzione dei piccoli vasi, tentativi riparativi e proliferativi con conseguenti focolai di necrosi multipla.

## **SHOCK**

- Ipoperfusione sistemica data da: riduzione della gittata cardiaca e riduzione della volemia.
- Ipoperfusione porta ad ipertensione: il sangue arriva con maggiore difficoltà ai tessuti, che saranno poco perfusi e abbiamo ipossia cellulare.
- La prognosi è severa e dipende dalla diagnosi. La mortalità varia a seconda dei vari tipi di shock. Lo shock cardiogenico è un infarto del miocardio con conseguente ipoperfusione sistemica data dallo shock per riduzione della gittata cardiaca- è un evento repentino e rapido e ciò aumenta la mortalità.
- Lo shock settico può essere controllato e gestito tranne a livelli di gravità tali per cui è impossibile intervenire dal punto di vista terapeutico.
- 5 tipi di shock:
  1. **Ipovolemico:** perdita di sangue, plasma e acqua. Perdita importante di liquidi o emorragia: il sangue rimanente si localizza in periferia e la gittata non viene mantenuta; si va incontro a ipotensione e ipoperfusione. Paziente si presenta pallido poiché il sangue è indirizzato verso gli organi nobili. Questa situazione va a stimolare le catecolamine ed il liquido interstiziale si muove dall'interno delle cellule al sangue, l'aldosterone la vasopressina richiamano acqua nel sangue e si verifica anche la spremitura della milza per lo spostamento del deposito di sangue. Questi meccanismi devono portare ad un aumento di volume che cerca di compensare l'ipovolemia. Le catecolamine aumentano la frequenza e la contrattilità cardiaca per mantenere la gittata. Se c'è un'ulteriore perdita di volume allora le pressioni sistemiche polmonari si alzano e inizia a ridursi la perfusione tranquilla. Come conseguenza si alterazione del metabolismo cellulare, danno cellulare, necrosi e processo tissutale multiorgano irreversibile. Dalla riduzione della gittata partono due sistemi: RAAS- per ipoperfusione del rene, e il rilascio di catecolamine. Questo aumenta precarico e FC.

2. **Cardiogeno:** shock dato da un'alterazione della gittata- causa deriva a livello cardiaco. La pompa cardiaca si ferma e non funziona, il sangue rimane in circolo ma si ha un processo di stasi poiché viene bloccato anche il richiamo di sangue al cuore, con ipoperfusione e ipotensione. Inizialmente non si verifica ipoperfusione perché il sangue dopo l'arresto del cuore viene progressivamente deossigenato dai tessuti e rimane in stasi sangue venoso. Il paziente non sarà pallido perché al microcircolo arriva una grande quantità di sangue e avremo vasodilatazione. Siccome l'ossigeno viene utilizzato il paziente si presenterà cianotico. Essendoci stasi la pressione idrostatica supera la pressione colloidosmotica, e il paziente sarà pieno di edemi. Il paziente va in dispnea anche in condizioni di non sforzo. L'aumento del precarico e delle frequenze cardiache, oltre alla dispnea aumentano la richiesta miocardica di ossigeno-il miocardio non risponderà correttamente riducendola per fusione tissutale ed entrando in una fase ischemica con ulteriore danno. Comporterà anche alterazioni del metabolismo cellulare e disfunzione miocardica definitiva che porteranno al completo arresto miocardico.
  3. **Neurogeno:** alterazione del simpatico che non controlla più il microcircolo periferico-va in vasodilatazione massiva e sequestra tutto il sangue portando ad un'ipoperfusione degli organi. Sia uno sbilanciamento tra la stimolazione simpatica e quella parasimpatica-si verifica vasodilatazione, riduzione del tono vascolare, della riserva circolatoria, gittata inadeguata, riduzione della perfusione tissutale con conseguente alterazione del metabolismo tissutale shock irreversibile.
  4. **Settico:** vasodilatazione sistemica per esplosione citochinica o presenza batterica sistemica importante: comporta iperemia attiva sistemica con conseguente ipoperfusione degli organi poiché verrà sequestrato il sangue a livello sistemico. Il rilascio delle citochine e dei conseguenti meccanismi come il complemento, coagulazione, neutrofili e cellule endoteliali-creano una disfunzione delle cellule endoteliali stesse portando ad una perdita capillare, trombi e danno ai radicali liberi. Cadiamo nella disfunzione multiorgano con interessamento di tutti i sistemi. La SIRS si osserva per lo stesso meccanismo ma è indotta da una risposta infiammatoria sistemica data ad esempio da necrosi massiva di alcuni distretti che portano alla produzione massiva di citochine.
  5. **Anafilattico:** da ipersensibilità di tipo I. La presenza di un allergene induce la reazione con IgE e conseguente produzione e rilascio di fattori del complemento, istamina, prostaglandine-ciò determina una vasodilatazione periferica, aumento della permeabilità capillare, stravasamento di liquidi intravascolari e ipovolemia significativa. L'ipovolemia riduce la gittata e la perfusione tissutale che porterà all'alterazione del metabolismo cellulare.
- **Shock compensatorio:** lo shock viene compensato dal sistema stesso. Si verifica in caso di ipotensione da emorragia e il paziente immediatamente si sdraia, sviene, il sistema biologico vuole ridurre la fatica del cuore- la diffusione del sangue viene spostata dagli arti inferiori verso gli organi nobili. Lo svenimento è un sistema difensivo, se questi meccanismi funzionano allo shock scompare e l'ipotensione si riduce.
  - Se lo shock non viene compensato, progredisce: **shock progressivo**. Il sistema non riprende la sua funzionalità e bisogna intervenire dall'esterno. In questa fase lo shock ci permette di lavorare dal punto di vista terapeutico con liquidi e sacche di sangue così cerchiamo di riportare la pressione ad uno stato di normalità.
  - Se l'intervento terapeutico non è possibile cadiamo in **shock irreversibile:** il provvedimento terapeutico è inefficace e si procede alla morte.

## FISIOPATOLOGIA DELLO SHOCK

- A livello tissutale quando ho ipoperfusione di un tessuto si ha **alterazione metabolica** del tessuto stesso a cui non arriverà più ossigeno.
- Il sistema metabolico si sposta verso un processo anaerobico che attiva la sintesi di acido lattico per acquisire ATP sufficienti.
- A livello tissutale si verifica acidosi metabolica: porta all'aumento della NO-sintasi e quindi ad un aumento di ossido nitrico che favorisce l'aumento dei canali del calcio e del GMP ciclico, che riduce la fosforilazione della miosina favorendo vasodilatazione.
- L'acidosi metabolica porta all'aumento di ioni idrogeno e lattati, aumentano i canali ATP dipendenti e si riduce la presenza di calcio citoplasmatico, non sarà quindi presente contrazione e viene favorita la vasodilatazione. Porta anche alla produzione di vasopressina, riducendo le scorte di adh che porta a vasodilatazione
- Ipossia tissutale porta a vasodilatazione periferica e questo ci spiega come da shock compensatorio ci si sposta verso il progressivo e irreversibile.
- **Meccanismi patogenetici:** volume circolatori inadeguato, compromissione del tono vascolare, ostruzione del flusso sanguigno e deficit critico della pompa cardiaca.

### Evoluzione degli stadi

- Il paziente in stato di ipotensione con conseguente ipoperfusione e ipossia tissutale: ha vasocostrizione periferica perché vengono rilasciate catecolamine e cortisolo.
- Per mantenere la gittata il cuore va in tachicardia aumentando l'attività metabolica. Aumento della glicogenolisi e iperglicemia: per cercare di riprendersi, il sistema produce molto glucosio affinché gli organi siano pronti ad assimilarlo e riprendere l'attività metabolica normale.
- Il paziente è pallido e presenta sudore, midriasi, astenia e talvolta perdita di coscienza per vasocostrizione cerebrale. Questo si verifica per ridurre la fatica del cuore in tachicardia poiché se viene mantenuta per troppo tempo inizia a diventare patologica: la telediastole si riduce e si riduce la quantità di sangue che entra nelle coronarie portando ad ipossia miocardica.
- L'ipossia tissutale si prolunga poiché il paziente non riesce a compensare e si accumulano sostanze chimiche vasoattive. Le cellule iniziano a danneggiarsi, aumentano la vasodilatazione e la permeabilità vasale permettendo il passaggio nell'interstizio di varie sostanze. Il circolo rallenta con aggravamento dell'ipossia tissutale ed aumenta la viscosità del sangue conseguente alla stasi, favorisce la formazione di trombi. Rischio di coagulopatia intravascolare disseminata.
- Nel circolo verranno immesse sostanze dai tessuti danneggiati: il pancreas rilascia MDF, fattore che deprime l'attività miocardica. La funzione renale viene soppressa-anuria.
- Si ha arresto del circolo per microtrombosi diffusa, ovvero si accumulano i coaguli circolanti che vanno ad arrestare prima il microcircolo e poi circoli più importanti, quindi i tessuti diventano ischemici e la gittata cardiaca non può essere ristabilita. Il paziente entra in coma e va verso la morte per la riduzione progressiva della gittata.
- Nella patogenesi da shock occorre considerare le modificazioni della microcircolazione, l'alterazione del metabolismo cellulare e le lesioni dei vari organi. Da un punto di vista di microcircolazione si riduce la massa circolante per ipoperfusione e viene attivato il sistema simpatico adrenergico che comporta una costrizione arteriolare, aumento della frequenza e la contrattilità, venocostrizione con immissione in circolo di massa di riserva. Il sistema venoso ha una grande quantità di sangue e cerca di spostarlo verso il sistema

circolatorio, a livello atriale si ha maggior riempimento con mantenimento della pressione arteriosa a livelli accettabili.

- Se la causa dell'ipovolemia persiste abbiamo un problema di aumento di catecolamine che porta a una costrizione circolatoria in pancreas, fegato, reni e intestino, che iniziano a diventare tossici. Contemporaneamente viene liberato ADH e aldosterone per la ritenzione di acqua poiché al rene arriva meno sangue. Il processo quindi è quello di recuperare volume di acqua: l'aumentato apporto di acqua e sale e porta ad una emodiluizione, le componenti del sangue diminuiscono.

### Microcircolo

- Fasi della contrazione del microcircolo
  1. contrazione sfintere capillare
  2. contrazione massimale con chiusura degli sfinteri pre e post capillari e anossia ischemica a livello del tessuto
  3. permane il tono post capillare, si ha un flusso molto lento, c'è la perdita di tono degli sfinteri che comporta un accumulo di sangue a livello capillare, aumenta la pressione idrostatica che non viene compensata dalla colloidale-osmotica e avremo una perdita di liquidi verso gli spazi interstiziali. Sale la viscosità capillare data dalla perdita di liquidi e questo aumenta il rischio di un processo trombotico. Inoltre, la viscosità rallenta il flusso ematico.

### Alterazioni metabolismo cellulare

- È legata principalmente all'ipoperfusione-ridotta quantità di ossigeno.
- La produzione di energia viene spostata verso l'anaerobiosi che produce acido lattico-condizione di acidosi.
- L'omeostasi della membrana cellulare si altera per alterazioni delle pompe sodio potassio e permeabilità data dalla riduzione di atp. Si avrà un conseguente aumento di liquidi nelle cellule che tenderanno a gonfiarsi fino alla lisi.
- Viene danneggiato anche mitocondrio che rilascerà radicali liberi intracellulari, si romperanno le membrane lisosomiali intracellulari e quelle mitocondriali con la conseguente fuoriuscita di enzimi proteolitici che disgregano le membrane con distruzione delle cellule-andremo incontro a sofferenza multiorgano.
- Quando lo shock interessa il polmone abbiamo un danno alveolare che porta ridotta ossigenazione del sangue e peggiorerà lo stato di shock e il danno alveolare stesso.
- Lo shock porta ad un danno del miocardio che porta a tachicardia continua e ripetuta, ipossia, ischemia miocardica-che porta ad uno scompenso cardiaco che andrà a peggiorare ulteriormente il danno miocardico
- avviene lo stesso a livello del pancreas con danno agli acini, a livello dell'intestino con il danno della mucosa e la perdita di liquido, ridotto volume ematico.
- Nel rene si verifica necrosi tubolare e scompenso renale, acidosi, microcircolazione insufficiente e peggioramento del sistema renale che influisce sullo stato di shock.
- Quando lo shock è multiorgano-interessato non c'è più possibilità di tornare indietro, anche se viene risolto il problema di shock i danni all'organo sono tali per cui questi non sono più funzionanti.

### Clinica

- 3 stadi di shock
  - a) I stadio: shock lieve, è difficile da cogliere perché l'ipotensione viene compensata rapidamente. Paziente presenta ipotensione posturale, tachicardia, cute fredda e pallida e non c'è contrazione della diuresi.

- b) Il stadio: shock moderato, la pressione si abbassa sotto i 90 mmHg, paziente va in tachicardia, contrazione della diuresi, cute sudata e pallida, paziente irrequieto e confuso, angina. Questa situazione può ancora essere compensata.
- c) III stadio: il flusso coronarico si riduce notevolmente insieme a quello cerebrale. Vengono liberati i prodotti di degradazione della cellula, pressione arteriosa è impossibile da misurare, frequenza cardiaca elevata, cute cianotica, fredda, sudata, aritmie, insufficienza respiratoria. Il paziente potrebbe andare incontro ad acidosi che il sistema polmonare cerca di compensare con tachipnea-se aumenta però la frequenza respiratoria si riduce la quantità di ossigeno che entra, peggiorando lo stato di shock e ipossia fino ad arrivare ad una anuria e CID. Questa situazione porterà a coma.
- I parametri essenziali sono il polso e la pressione arteriosa, la pressione venosa centrale, la pressione parziale di ossigeno anidride carbonica, il flusso urinario e la concentrazione ematica di lattato.
  - In clinica sono necessarie almeno due tra queste condizioni per dare la definizione di shock:
    - Pressione arteriosa < 90 mmhg o 40 mmhg sotto a livello basale del paziente.
    - Flusso urinario inferiore a 0,5 ml/kg/h
    - flusso ematico periferico ridotto-cute fredda, umida, cianosi, mazzature
    - alterazioni dello Stato mentale
    - acidosi metabolica
  - importanza dell'anamnesi: ci permette di orientarci verso il tipo di shock-bisogna cercare il riscontro di sintomi di infarto o altra cardiopatia che ci fa spostare verso shock cardiogeno. Se il paziente ha assunto farmaci ci fa sospettare uno shock neurogeno mentre traumi progressi possono farci sospettare uno shock emorragico.
  - Esame obiettivo: la presenza di febbre tipica di uno shock settico, se le giugulari sono turgide siamo di fronte ad uno shock ostruttivo o cardiogeno. In caso di edema laringeo, broncospasmo ed orticaria ragioniamo su uno shock anafilattico; in presenza di aritmie e lo shock sarà cardiogeno mentre in caso di masse pulsanti e dolori addominali parliamo di shock emorragico.

## **FISIOPATOLOGIA DEL FEGATO**

### **Anatomia del fegato- macroscopica**

- organo voluminoso, suddiviso in un lobo destro e un lobo sinistro e, posteriormente, in due porzioni più piccole: il lobo caudato e il lobo quadrato.
- È rivestito da una sottile ma resistente capsula fibrosa, detta capsula di Glisson, che lo protegge e ne mantiene la forma. L'organo si ancora al diaframma mediante il legamento falciforme, che ne permette la stabilità.
- Rapporti: faccia inferiore si trova in relazione con la cistifellea, mentre a livello dell'ilo epatico convergono le principali strutture vascolari e biliari: la vena porta, l'arteria epatica e i dotti biliari.
- presenta una doppia vascolarizzazione: da un lato riceve sangue arterioso dall'arteria epatica, dall'altro sangue ricco di nutrienti proveniente dalla vena porta.

### **Anatomia del fegato- microscopica**

- organizzata in unità funzionali dette lobuli epatici, convenzionalmente rappresentati come esagoni. Al centro del lobulo si trova la vena centrolobulare, mentre alla periferia si

collocano gli spazi portali, che contengono tre elementi fondamentali: un ramo dell'arteria epatica, un ramo della vena porta e un dotto biliare.

- Gli epatociti si dispongono in cordoni radiali diretti verso la vena centrolobulare. Tra i cordoni scorrono canalicoli biliari, che raccolgono la bile prodotta dagli epatociti. Il sangue proveniente dall'arteria epatica e dalla vena porta fluisce attraverso i sinusoidi epatici, capillari a parete sottile e endotelio fenestrato, che permettono un intenso scambio con gli epatociti attraverso lo spazio di Disse.
- In questo spazio sono presenti le cellule stellate di Ito, normalmente inattive, che assumono un ruolo fondamentale in condizioni patologiche: stimulate da citochine infiammatorie, si trasformano in miofibroblasti con attività fibrogenica, contribuendo allo sviluppo della fibrosi epatica. Un altro tipo cellulare rilevante è rappresentato dalle cellule di Kupffer, macrofagi residenti che svolgono un ruolo chiave nei processi immunitari.
- un'altra unità funzionale descritta è l'acino epatico, che permette di distinguere zone diverse in base alla vascolarizzazione e quindi alla resistenza agli insulti:
  - a) Zona 1** (periportale): è la più vicina agli spazi portali, riceve sangue ricco di ossigeno e nutrienti, ed è quindi più resistente al danno ipossico.
  - b) Zona 2:** intermedia, con caratteristiche miste.
  - c) Zona 3** (centrolobulare): la più distante dall'apporto arterioso, riceve sangue meno ossigenato e con maggiori metaboliti, ed è quindi più vulnerabile a fenomeni di ipossia e necrosi.
- **Vie biliari:** La bile prodotta dagli epatociti viene raccolta nei canalicoli biliari, che decorrono tra i cordoni cellulari. Questi confluiscono nei canali di Hering e successivamente nei dotti biliari, localizzati negli spazi portali. I dotti più piccoli si uniscono formando i dotti epatici destro e sinistro, che a loro volta confluiscono nel dotto epatico comune. Quest'ultimo si unisce al dotto cistico, proveniente dalla cistifellea, formando il coledoco. Infine, il coledoco si unisce al dotto pancreatico principale, e insieme sboccano nel duodeno attraverso la papilla duodenale maggiore, regolando così il passaggio della bile e del succo pancreatico nel tratto digestivo.

### Funzioni del fegato

- Una delle principali è la **funzione biosintetica**: in esso vengono prodotte proteine essenziali come le proteine plasmatiche (in particolare l'albumina), i fattori della coagulazione, le apoproteine e le proteine deputate al trasporto di ferro e rame. Sempre a livello epatico vengono sintetizzate le proteine di fase acuta, coinvolte nella risposta infiammatoria.
- rappresenta la sede centrale di molte **vie metaboliche**, in cui avvengono la sintesi e l'immagazzinamento di glicogeno, lipidi e proteine, garantendo così riserve energetiche pronte per l'organismo.
- funzione di rilievo è quella **detossificante**. Il fegato è in grado di metabolizzare e neutralizzare sostanze tossiche, sia esogene sia endogene. Alcuni farmaci, inoltre, diventano attivi solo dopo aver subito una trasformazione a livello epatico, sottolineando l'importanza di questo processo per la loro efficacia.
- il fegato è deputato alla **produzione della bile**, indispensabile sia per l'eliminazione di prodotti di scarto, sia per la digestione dei lipidi.

### La bile

- è un liquido di colore giallo-verde, prodotto dagli epatociti in una quantità di circa 600 ml al giorno. Dopo la secrezione, essa segue il percorso delle vie biliari fino a raggiungere l'intestino. La sua composizione comprende acqua, elettroliti, lecitina, colesterolo, acidi biliari e pigmenti biliari.

- Gli acidi biliari primari- acido colico e acido chenodesossicolico, derivati dal colesterolo, vengono inizialmente coniugati con glicina e taurina. Successivamente, a livello intestinale, la flora batterica li modifica trasformandoli in acidi biliari secondari, che in gran parte vengono riassorbiti e riportati al fegato attraverso il circolo enteroepatico, mentre una quota viene eliminata con le feci o con le urine. La funzione principale di questi acidi è quella di solubilizzare i lipidi formando micelle, facilitando così l'azione della colipasi e la digestione dei grassi alimentari.
- I sali biliari, derivati dagli acidi biliari, seguono lo stesso destino: in gran parte vengono riciclati attraverso l'intestino e riportati al fegato, contribuendo al mantenimento del ciclo enteroepatico.
- Altra componente fondamentale sono i pigmenti biliari- derivano dalla degradazione del gruppo eme, contenuto nelle proteine emoglobiniche. L'eme viene dapprima convertito in biliverdina grazie all'azione dell'eme-ossigenasi, e successivamente trasformato in bilirubina dalla biliverdina-reduttasi.
- La bilirubina, in questa fase non coniugata - o indiretta, è liposolubile e viaggia nel sangue legata all'albumina fino a raggiungere il fegato. Qui viene resa idrosolubile attraverso un processo di coniugazione con acido glucuronico, che la trasforma in bilirubina coniugata- o diretta.
- Questa forma viene secreta nella bile e riversata nell'intestino, dove la flora batterica la trasforma in urobilinogeno. Parte di questa sostanza viene eliminata con le feci sotto forma di stercobilina, responsabile della colorazione marrone, mentre una piccola quota viene riassorbita e riportata al fegato o escreta con le urine.
- La distinzione tra bilirubina diretta e indiretta è clinicamente molto importante, poiché permette di identificare diverse condizioni patologiche, come i vari tipi di ittero.

## PATOLOGIA EPATICA

- Quando si sospetta una malattia del fegato, i primi strumenti diagnostici a disposizione sono gli **esami biochimici**.
  - a) prove di funzionalità epatica: valutare lo stato degli epatociti e delle vie biliari.
  - b) Transaminasi: ALT e AST- marcatori sensibili di danno epatico, poiché vengono rilasciate nel sangue in seguito alla lesione degli epatociti.
  - c) Fosfatasi alcalina: enzima localizzato sulle membrane dei canalicoli biliari: valori elevati suggeriscono patologie delle vie biliari, come le ostruzioni extraepatiche.
  - d) Gamma-gluttamil transpeptidasi: cui concentrazione aumenta nei casi di ostruzione biliare.
  - e) Bilirubina: può essere misurata nella sua forma coniugata/diretta e non coniugata/indiretta. Questo confronto consente di distinguere i diversi tipi di ittero, differenziando le forme preepatiche da quelle post-epatiche.
  - f) Test di coagulazione: molte malattie epatiche compromettono la sintesi delle proteine plasmatiche, inclusi i fattori della coagulazione.
- Le patologie epatiche possono avere origine diversa: infezioni, tossicità da farmaci o sostanze chimiche, abuso di alcol, disordini metabolici, ischemia, alterazioni colestatiche o processi neoplastici. Qualunque sia l'agente eziologico, il fegato reagisce al danno attraverso meccanismi specifici che includono infiammazione, necrosi, fibrosi e rigenerazione.
- La risposta infiammatoria a livello epatico prende il nome di **epatite**- che può manifestarsi in forma acuta o cronica.

- **Epatite acuta:** l'infiammazione coinvolge i lobuli epatici ed è spesso legata a infezioni virali o a danni tossici. Non è il virus a determinare la maggior parte del danno, ma la risposta immunitaria e infiammatoria che ne consegue. Ciò porta alla formazione di aree di necrosi, talvolta estese, mentre negli spazi portali questo fenomeno è generalmente più limitato. Nonostante il danno, il fegato ha una notevole capacità di rigenerazione e, nelle epatiti acute, può ripristinare la propria funzionalità.
- **Epatite cronica:** l'infiammazione persiste nel tempo e si localizza soprattutto negli spazi portali e nelle zone di interfaccia tra portali e lobuli. Questo stimola la formazione progressiva di fibrosi, con la comparsa di setti fibrosi che collegano diverse aree del fegato. In parallelo si attivano processi rigenerativi, come la proliferazione degli epatociti e delle cellule staminali epatiche: reazione duttulare. La concomitanza di necrosi, fibrosi e rigenerazione porta, nei casi più gravi, alla formazione di noduli circondati da tessuto fibroso, caratteristici della cirrosi epatica.
- **Steatosi epatica:** accumulo eccessivo di lipidi all'interno degli epatociti. Questo avviene a causa di una disfunzione del metabolismo lipidico, che porta alla formazione di gocce di grasso citoplasmatiche sempre più voluminose. La steatosi, pur rappresentando una condizione patologica, è potenzialmente reversibile, soprattutto se si rimuove la causa che l'ha determinata, come l'abuso di alcol o l'eccesso calorico.
- **Necrosi epatica:** Il danno epatico può manifestarsi anche con fenomeni di necrosi, che può essere localizzata "a macchie" o assumere forme più diffuse, soprattutto nella zona centrolobulare, particolarmente vulnerabile all'ipossia e agli agenti tossici. Un esempio tipico è la tossicità da paracetamolo, che rappresenta una delle principali cause di epatite fulminante da farmaci.
- **Fibrosi epatica:** Un passaggio cruciale nella progressione delle malattie epatiche è lo sviluppo della fibrosi. Questo processo coinvolge diverse popolazioni cellulari, come le cellule di Kupffer e i linfociti, che rilasciano citochine e chemochine. Tali mediatori attivano le cellule stellate di Ito, normalmente quiescenti nello spazio di Disse. Una volta stimolate, esse acquisiscono caratteristiche contrattili e si trasformano in miofibroblasti, capaci di produrre abbondanti fibre di collagene. Il principale mediatore pro-fibrotico è il TGF- $\beta$ , che guida la deposizione di tessuto fibroso e la progressiva alterazione dell'architettura epatica.
- **Rigenerazione del fegato:** Nonostante la gravità di molti danni, il fegato possiede una straordinaria capacità di rigenerazione. Gli epatociti quiescenti possono riattivarsi ed entrare nel ciclo cellulare in risposta a stimoli infiammatori e fattori di crescita. Questo meccanismo permette all'organo di sostituire le cellule perse e di recuperare, almeno in parte, la propria funzionalità. Tuttavia, quando la rigenerazione è accompagnata da fibrosi estesa, si sviluppano alterazioni strutturali irreversibili, come nella cirrosi.

## EPATITI VIRALI

- Insieme di patologie a carico del fegato causate da diversi virus, principalmente i virus epatotropi: HAV, HBV, HCV; ma anche altri virus come Herpes virus (Epstein-Barr).
- I quadri clinici sono estremamente variabili: si può andare da forme asintomatiche a forme acute autolimitanti, fino a epatiti fulminanti caratterizzate da necrosi massiva e compromissione funzionale irreversibile. Alcune forme tendono a cronicizzare, in particolare una percentuale di infezioni da HBV (circa il 10%) e gran parte delle infezioni da HCV, che presentano un'elevata tendenza alla persistenza.
- La risposta infiammatoria e immunitaria è il meccanismo principale del danno epatico: gli epatociti infettati esprimono antigeni virali, riconosciuti dal sistema immunitario.

Interferoni e altre citochine favoriscono l'attivazione dei linfociti T CD8 citotossici che eliminano le cellule infette, mentre la risposta umorale produce anticorpi contro i diversi antigeni virali. Questo meccanismo, pur difensivo, contribuisce a determinare la lesione epatica.

- **EPATITE A- HAV:** È causata da un Picornavirus a RNA, trasmesso per via oro-fecale, particolarmente diffuso nei paesi in via di sviluppo, con possibili piccole epidemie. Dopo un'incubazione di 2-6 settimane, si manifesta con una fase asintomatica, una fase pre-itterica (non sempre presente), una fase itterica e infine la convalescenza. I sintomi principali sono malessere, astenia, anoressia e diarrea. Non esita mai in cronicizzazione: nel 100% dei casi si ha guarigione con sviluppo di immunità protettiva. Nella fase sintomatica si osserva un aumento delle transaminasi e, talvolta, della bilirubina, mentre compaiono anticorpi protettivi di classe IgG.
- **EPATITE-HBV:** È causata da un Hepadnavirus a DNA e si trasmette per via parenterale, sessuale o verticale- transplacentare. La prevalenza varia: è molto alta in Africa, dove la trasmissione è soprattutto perinatale, mentre nei paesi sviluppati si diffonde più frequentemente attraverso rapporti sessuali o scambio ematico. Il periodo di incubazione è lungo: 6 settimane – 6 mesi. Circa il 90% delle infezioni guarisce spontaneamente, ma il 10% evolve in epatite cronica, con rischio di cirrosi ed epatocarcinoma. Il monitoraggio della malattia si basa su marker specifici sierologici:
  - a) **Malattia acuta:** compaiono HbsAg- antigene di superficie, HBeAg, HBV-DNA e transaminasi elevate.
  - b) **Risoluzione:** compaiono anticorpi anti-HBcAg: inizialmente IgM, poi IgG totali, anti-HBeAg e anti-HBsAg, che conferiscono protezione.
  - c) **Cronicizzazione:** HBsAg, HBeAg e HBV-DNA persistono, con livelli di transaminasi oscillanti ma inferiori a quelli della fase acuta.
- **EPATITE C- HCV:** È causata da un Flavivirus a RNA caratterizzato da elevata instabilità genetica, che ostacola lo sviluppo di un vaccino. La trasmissione è parenterale e la maggior parte delle infezioni decorre in modo asintomatico, rendendo difficile una diagnosi precoce. La tendenza alla cronicizzazione è molto alta, fino all'80% dei casi, e le forme croniche evolvono frequentemente in cirrosi epatica e successivamente in epatocarcinoma. I marker principali sono: HCV RNA e transaminasi elevate nella fase acuta, anticorpi anti-HCV nella risoluzione, mentre la persistenza di RNA virale indica progressione cronica.
- **EPATITE E – HEV:** È un virus a RNA trasmesso per via oro-fecale, simile all'HAV. Non cronicizza, ma può causare forme fulminanti, soprattutto in donne in gravidanza, dove presenta una maggiore mortalità
- **EPATITE D- HDV:** È un virus difettivo che necessita della coinfezione con HBV per replicarsi, poiché utilizza l'antigene di superficie HBsAg per formare il virione. Si distinguono due situazioni cliniche:
  - a) **Coinfezione:** infezione simultanea da HBV e HDV, che determina un quadro più severo ma talvolta autolimitante.
  - b) **Superinfezione:** insorgenza di HDV in un portatore cronico di HBV, condizione che peggiora drasticamente la prognosi, aumentando il rischio di epatite fulminante e cronicizzazione.

## EPATITE AUTOIMMUNE

- Le epatiti autoimmuni sono più frequenti nelle donne a causa di una maggiore suscettibilità genetica associata a varianti degli alleli DRB1- peptide di MHC di classe II,

ed in genere i soggetti colpiti da questa patologia sono affetti da altre patologie autoimmuni.

- due tipi principali di epatiti autoimmuni:
  - tipo 1: più frequenti nelle donne adulte tra 40 e 70 anni, si riscontrano spesso anticorpi anti- muscolo liscio e anticorpi anti-nucleo.
  - tipo 2: può svilupparsi nelle donne più giovani e nei bambini e si riscontrano anticorpi anti-mitosomi del fegato e del pancreas.
- Rispetto alle epatiti virali, le forme autoimmuni tendono a determinare una necrosi più marcata e un'infiammazione intensa, con precoce sviluppo di fibrosi e con infiltrati costituiti da cloni di linfociti autoreattivi e plasmacellule. In assenza di terapia, la progressione porta frequentemente alla cirrosi.
- Oltre a queste, esistono patologie che colpiscono soprattutto i dotti biliari:
  - Cirrosi biliare primitiva: colangiopatia autoimmune che interessa soprattutto i dotti biliari intraepatici di piccolo e medio calibro. Qui il danno si instaura per accumulo di cellule immunitarie attorno ai dotti, con successiva distruzione e grave infiammazione. Anche in questo caso la patologia è più frequente nelle donne ed è una causa importante di cirrosi. La terapia di riferimento prevede la somministrazione di acido ursodesossicolico, capace di ridurre la colestasi e rallentare la progressione del danno.
  - colangite sclerosante primitiva: interessa sia i dotti intraepatici sia quelli extraepatici. In questo caso il processo patologico è caratterizzato dalla deposizione concentrica di tessuto connettivo attorno ai dotti, che porta a restringimento e progressiva ostruzione. I dotti di calibro maggiore mostrano anche infiltrati infiammatori ed edema. Attualmente, per questa malattia non esiste una terapia farmacologica risolutiva.

### Danni epatici da farmaci

- essendo il principale organo deputato al metabolismo degli xenobiotici, è particolarmente esposto agli effetti tossici dei farmaci.
- possono provocare lesioni attraverso due modalità principali:
  - I. per la produzione di metaboliti tossici durante la biotrasformazione
  - II. per reazioni di ipersensibilità che associano manifestazioni sistemiche come rash cutanei, febbre, artralgie ed eosinofilia.
- Il paracetamolo rappresenta il farmaco più pericoloso per quanto riguarda il rischio di danno epatico massivo e di epatite fulminante. Normalmente, circa il 95% della dose assunta viene detossificata tramite reazioni di coniugazione catalizzate da enzimi di fase II. Tuttavia, una piccola quota viene metabolizzata dal sistema del citocromo P450 in un intermedio altamente reattivo, il N-acetil-p-benzochinone imina: NAPQI. In condizioni fisiologiche, questo metabolita viene inattivato dal glutatone. Quando però le riserve di glutatone si esauriscono, come accade in caso di sovradosaggio o suscettibilità individuale, il NAPQI si accumula e provoca un danno diretto agli epatociti attraverso meccanismi ossidativi e perossidazione lipidica delle membrane cellulari.

### EPATOPATIE METABOLICHE EREDITARIE

- **emocromatosi:** epatopatia metabolica ereditaria a carico della sintesi di alcune proteine che regolano il metabolismo e il deposito del ferro nel fegato. Può presentarsi in due modalità:
  - a) **Forme secondarie- emosiderosi:** derivano da condizioni acquisite, come nelle persone che necessitano di frequenti trasfusioni di sangue, ad esempio i pazienti talassemici.

- b) **Forme ereditarie autosomiche recessive:** sono dovute a mutazioni di geni come *HFE*, *HJV* e *TFR*, che regolano la sintesi dell'epcidina, un ormone prodotto dagli epatociti e deputato a controllare i livelli sistemici di ferro.
- In condizioni normali, l'epcidina agisce sugli enterociti intestinali favorendo la degradazione della ferroportina, proteina responsabile dell'esportazione del ferro assorbito verso il circolo ematico. In questo modo limita l'ingresso eccessivo di ferro nell'organismo.
  - Negli individui affetti da emocromatosi, la produzione o la funzione dell'epcidina è compromessa: la ferroportina non viene regolata e il ferro continua a essere riversato nel sangue in quantità superiori al fabbisogno. Ciò determina un sovraccarico progressivo con deposito di ferro nei tessuti.
  - Il fegato è l'organo più colpito, andando incontro a fibrosi e successiva cirrosi. Tuttavia, il ferro si deposita anche in altri distretti come pancreas, cuore, articolazioni e cute, dove si accumula sotto forma di emosiderina. Questo spiega il quadro clinico sistemico della malattia.
  - Dal punto di vista diagnostico, l'emocromatosi può essere sospettata precocemente tramite esami ematochimici di routine, che comprendono il dosaggio di ferritina e transferrina.
  - **Malattia di Wilson:** è una patologia autosomica recessiva caratterizzata da un difetto del trasporto del rame. La mutazione colpisce il gene che regola l'attività di un trasportatore epatico, provocando ridotti livelli di ceruloplasmina, proteina plasmatica che lega il rame e ne consente la circolazione. Quando il rame non viene efficacemente legato e trasportato, si accumula negli organi e diventa tossico. Il rame in eccesso favorisce la produzione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (ROS), con conseguente danno cellulare.
  - Gli organi più colpiti sono:
    - a) **Fegato:** sviluppa necrosi e cirrosi progressiva.
    - b) **Sistema nervoso centrale:** si manifestano disturbi neurologici e psichiatrici.
    - c) **Occhi:** a livello della cornea compare il caratteristico anello di Kayser-Fleischer, dovuto al deposito di rame, che rappresenta un segno clinico diagnostico molto importante.
  - **Deficit di  $\alpha$ 1-Antitripsina:** è una glicoproteina con funzione di inibitore delle serina-proteasi rilasciate dai neutrofili durante i processi infiammatori. Il suo ruolo è quello di limitare il danno tissutale causato dalle proteasi. Il deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni del gene *SERPINA1*. Il quadro clinico varia a seconda del genotipo:
    - a) **PiMM (normale):** non comporta alcuna patologia.
    - b) **PiMZ (eterozigote):** i soggetti sono generalmente asintomatici, ma presentano un rischio aumentato di sviluppare enfisema polmonare, specialmente se fumatori.
    - c) **PiZZ (omozigote):** si manifesta con quadri clinici più gravi, comprendenti enfisema polmonare ed epatopatia cronica. L'esordio può avvenire già in età neonatale, con segni di sofferenza epatica, oppure essere diagnosticato in età adulta in seguito ad alterazioni della funzionalità epatica rilevate casualmente.

## MALATTIE VASCOLARI DEL FEGATO

- Patologie legate a difetti della circolazione. Grazie alla sua abbondante vascolarizzazione e alla particolarità di avere una doppia circolazione, alcune condizioni ischemiche risultano meno frequenti rispetto ad altri organi

- **Infarto epatico:** è una condizione rara per la ricca rete vascolare che irrorata il fegato. Quando si verifica, è dovuto a un'ostruzione del flusso sanguigno che causa necrosi ischemica di una porzione di tessuto epatico. Può insorgere in seguito a eventi trombotici o embolici che interrompono la perfusione, ma rimane un'evenienza poco frequente.
- **Fegato da stasi:** è la manifestazione epatica della congestione venosa cronica, tipica dell'insufficienza cardiaca.
  - a) Nell'insufficienza cardiaca destra, il ritorno venoso sistemico è ostacolato e il sangue tende a ristagnare nel fegato.
  - b) Nell'insufficienza cardiaca sinistra e nello shock, invece, prevale l'ipoperfusione, con ridotta ossigenazione del parenchima epatico.

In entrambi i casi si osserva una dilatazione delle vene centrolobulari e una stasi circolatoria che può condurre ad atrofia degli epatociti e a necrosi, in particolare nelle zone centrolobulari, più vulnerabili all'ipossia.

- **Sindrome di Budd-Chiari:** è caratterizzata dalla trombosi delle vene epatiche, che ostacola il deflusso del sangue dal fegato. Le cause possono essere:
  - a) Disordini della coagulazione di origine ereditaria, che aumentano la predisposizione ai trombi.
  - b) Condizioni favorevoli alla trombosi, come la gravidanza o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.
  - c) Neoplasie, in particolare l'epatocarcinoma, che possono comprimere o invadere i vasi.

Il blocco del deflusso venoso determina una grave congestione epatica con necrosi centrolobulare emorragica. Clinicamente la sindrome si manifesta con epatomegalia dolorosa, ascite e sintomi correlati all'insufficienza epatica.

---

## EPATOPATIA ALCOLICA

- Il fegato è uno degli organi più colpiti dal consumo cronico ed eccessivo di alcol, soprattutto quando l'assunzione supera gli 80 g al giorno. I danni indotti dall'alcol possono inizialmente essere reversibili, ma, se il consumo continua, possono evolvere in forme irreversibili come la cirrosi.
- La suscettibilità individuale al danno epatico varia:
  - a) le donne sono più sensibili agli effetti tossici dell'alcol, anche per differenze metaboliche e per un aumento della permeabilità intestinale alle endotossine batteriche, che aggravano la flogosi epatica;
  - b) alcune popolazioni (es. asiatiche) presentano varianti genetiche che alterano il metabolismo dell'alcol, rendendole più vulnerabili;
  - c) la presenza di patologie concomitanti come epatiti virali croniche, accentua il danno.

### Tipologie di danno epatico alcol-correlato

- **steatosi epatica:** È la forma più precoce e reversibile di danno da alcol. Si caratterizza per l'accumulo di trigliceridi negli epatociti, che porta alla cosiddetta degenerazione grassa. Da questa condizione possono svilupparsi una steatoepatite e, successivamente, una steatofibrosi.
- **Steatoepatite alcolica:** Può insorgere sia da un fegato già steatotico, sia direttamente in un fegato normale in seguito ad assunzione massiccia e cronica di alcol. È caratterizzata da un quadro infiammatorio intenso con necrosi epatocitaria. Anche in soggetti non alcolisti, una singola assunzione acuta di grandi quantità di alcol può indurre un quadro simile. La condizione può evolvere verso la cirrosi, divenendo irreversibile.

- Cirrosi epatica alcolica: È la fase terminale e irreversibile del danno epatico. È caratterizzata da: necrosi e infiammazione cronica, processi fibrotici con formazione di setti connettivali, sovertimento della normale architettura epatica- si formano noduli di rigenerazione circondati da ampie aree di fibrosi. Il danno origina dalle zone centrolobulari e si estende progressivamente, compromettendo tutto il parenchima.

### **Meccanismi patogenetici del danno epatico da alcol**

- Il metabolismo dell'alcol nel fegato avviene principalmente attraverso tre vie:
  1. Alcol-deidrogenasi (ADH) – via citosolica.
  2. Sistema microsomiale (MEOS, nel reticolo endoplasmatico liscio) – più attivo nei grandi bevitori cronici.
  3. Catalasi – meno rilevante
- In tutte le vie si forma acetaldeide, un metabolita altamente tossico che determina diversi effetti: Danno mitocondriale, con alterazioni dell'ossidazione degli acidi grassi. Aumento della sintesi di acidi grassi per eccesso di acetil-CoA. Riduzione della sintesi di apoproteine, necessarie per l'esportazione dei lipidi. Questi meccanismi portano a un accumulo intracellulare di trigliceridi e quindi alla steatosi.
- Effetti tossici aggiuntivi dell'acetaldeide e alcool: perossidazione lipidica- formazione di radicali liberi, danno al citoscheletro- formazione dei corpi di Mallory tipici della steatoepatite, attivazione delle cellule Kupffer- produzione citochine pro-infiammatorie e aumento della permeabilità intestinale- traslocazione di tossine batteriche che aggravano l'infiammazione.
- Dopo anni di consumo cronico e pesante di alcol, il fegato evolve verso steatofibrosi e cirrosi alcolica. Quest'ultima rappresenta lo stadio terminale della malattia, con grave compromissione funzionale ed elevato rischio di complicanze, incluso l'epatocarcinoma.
- **Steatosi non alcolica:** condizione caratterizzata da un accumulo di grasso negli epatociti, simile a quello che si osserva nell'epatopatia alcolica, ma che non è legato al consumo di alcol. La patogenesi è connessa a fattori metabolici e dietetici: dieta ipercalorica- ricca di grassi e zuccheri semplici, obesità- la steatosi è quasi sempre presente, insulino resistenza e diabete mellito di tipo 2. Può manifestarsi anche in soggetti giovani e pediatrici, in relazione ad obesità infantile e sindrome metabolica.
- Se il sospetto è epatite virale cerco con gli esami di laboratorio Dna o Rna **virale**. Se parliamo di malattia autoimmune si cercano auto-anticorpi verso antigeni self. se sospettiamo malattia epatica da alcool cerco nell'anamnesi, storia clinica del pz e valori di transaminasi. Nelle malattie metaboliche ereditarie come emocromatosi o malattia di Wilson cerco i marcatori del ferro.

### **COLESTASI**

- È presente in varie patologie. È l'accumulo di pigmenti biliari, bilirubina, all'interno del parenchima epatico, nei canalicoli biliari. I canalicoli si dilatano e la bile si accumulerà anche all'interno degli epatociti che andranno incontro a processi degenerativi, e all'interno dei macrofagi- cellule di Kupffer che fagociteranno l'eccesso di bile.
- La colestasi è favorita dalla riduzione della secrezione di bile dagli epatociti- forme non ostruttive, o è presente un'ostruzione nel punto di secrezione- forme ostruttive. La causa può quindi essere localizzata nel fegato o a valle.
- La colestasi produce ittero. L'ittero è il segno clinico più costante delle malattie epatiche, è associato anche prurito dato dall'eccesso di Sali biliari che a livello cutaneo irritano le terminazioni nervose. Si associa ipercolesterolemia e xantomi cutanei. Si associano

anche alterazioni intestinali per carenza di bile che comporta la perdita di grassi nelle feci- steatorrea. E deficit di assorbimento delle vitamine liposolubili.

- Dal punto di vista di laboratorio: bilirubina alta, fosfatasi alcalina e gamma-glutammina transpeptidasi alti- sono marcatori di danno principalmente delle vie biliari ed indicano danno epatico.
- Cause: si distinguono in intraepatiche ed extraepatiche.
  - Intraepatiche: l'epatocita ha un difetto di escrezione biliare o c'è un'ostruzione intraepatica. Le cause sono le patologie che colpiscono direttamente il fegato o che distruggono gli epatociti- epatiti virali, farmaci che comportano colestasi, epatopatia alcolica e colestasi gravidica. La colestasi gravidica si sviluppa nell'1% delle donne gravide data da alti livelli di estrogeni che hanno un effetto inibitorio, importanti nel processo di metabolismo della bilirubina epatica. Questa inibizione causa patologia in soggetti che hanno polimorfismi. Prurito intenso e grave ittero, rischio di aborto. Si suddividono in forme intracinose ed extracinose a seconda del coinvolgimento dell'acino epatico o delle vie intraepatiche.
  - Extraepatiche: difetto di escrezione della bile lungo le vie biliari. Calcoli delle vie biliari, tumore della testa del pancreas, linfadenomegalia, fibrosi cistica.
- Colelitiasi: formazioni di calcoli biliari prevalentemente formati da colesterolo o da pigmenti biliari. Possono anche essere forme miste. Prevalente nelle donne: predisposizione per la composizione della bile; cause: eccesso di colesterolo, assunzione di farmaci. Generalmente il calcolo si forma nella cistifellea per ridotta contrattilità, la bile permane più a lungo oppure situazioni infiammatorie o infettive. Dalla cistifellea escono e vanno a ostruire le vie biliari- dolore colico, a ondate.
- L'accumulo o l'eccesso di bilirubina che può depositarsi dal sangue determinando la colorazione gialla della cute, mucosa e sclere. Valori superiori a 2,5 mg/dl determinano ittero vero e proprio.
- Si può avere iper-bilirubinemia coniugata e non coniugata. La bilirubina si forma dai prodotti dell'emolisi o degradazione dei prodotti dell'eme. Il processo di coniugazione avviene a livello del fegato dove arriva insolubile, non coniugata e legata all'albumina. Nella forma non coniugata vediamo un'aumentata produzione o difetto di captazione del fegato o di coniugazione. Nella forma coniugata c'è un difetto di escrezione, ostruzione vie biliari in cui si accumulerà bilirubina coniugata.
- L'ittero è classificato in base alla causa scatenante in:
  - Pre-epatico: eccesso di bilirubina non coniugata, chiamato anche ittero emolitico. Avviene emolisi per cause immunomediate, favismo, eritroblastosi fetale, trasfusioni o talassemia. Determinano degradazione rapida, massiva dei globuli rossi- il rilascio di grandi quantità di emoglobina che viene convertita in bilirubina si accumula in eccesso. È associato anche al riassorbimento di grandi ematomi. È causato da patologie extraepatiche.
  - Epatico: causato da patologie dell'epatocita, acuto o cronico, che porta a fibrosi. Epatite virale, tossicità da farmaci, malattie ereditarie, colestasi gravidica. Si ha un aumento sia della bilirubina coniugata che non. Si associano livelli di transaminasi elevati. Nei casi più severi anche riduzione di albumina.
  - Post-epatico: blocco delle vie biliari per calcoli, tumori. Sono ostruttive e la bilirubina coniugata in eccesso deriva dall'ittero postepatico ma anche da quello epatico. Ad esempio quando c'è un blocco alle vie biliari intraepatiche- il danno fa accumulare sia la bilirubina coniugata che non coniugata. Elevati marcatori di danno delle vie biliari. La bilirubina in eccesso non raggiungerà l'intestino, si presenteranno feci alcoliche.

Mentre sarà più presente urobilinogeno che conferirà un colore marsala alle urine- ipertrofiche.

- **Sindrome di Gilbert:** condizione ereditaria diffusa fino al 10% nella popolazione. È causata da una mutazione del gene che codifica per l'enzima UGT1A1- enzima della coniugazione- ne riducono l'attività in maniera limitata. Non si presentano casi clinici di rilievo- lieve iperbilirubinemia.
- **Sindrome di Crigler- najjar:** il gene target è sempre UGT1A1 ma in una forma severa, mortale poco dopo la nascita che da un'assenza completa dell'enzima. Non avviene la coniugazione della bilirubina.

### INSUFFICIENZA EPATICA

- L'insufficienza epatica è una condizione caratterizzata da una perdita grave della funzionalità del fegato. Può presentarsi in forma acuta, quando il danno si sviluppa in maniera improvvisa e massiva, oppure in forma cronica, quando la perdita di funzione è lenta e progressiva, spesso a causa di un insulto persistente non eliminato. In entrambe le situazioni la compromissione epatica può essere così severa da mettere in pericolo la sopravvivenza del paziente, rendendo in molti casi necessario il trapianto di fegato.
- Nell'**insufficienza epatica acuta**- il danno agli epatociti è massivo e rapido, con un peggioramento clinico che si sviluppa in pochi giorni o settimane. Le principali cause sono:
  1. intossicazioni da farmaci, come il paracetamolo, che può determinare necrosi epatica dose-dipendente;
  2. reazioni di ipersensibilità a farmaci, imprevedibili e non correlate alla dose;
  3. epatiti autoimmuni, che possono scatenare una necrosi estesa degli epatociti
  4. alcune forme virali fulminanti, come l'epatite A
  5. cause extraepatiche, ad esempio insufficienza cardiaca grave, infezioni sistemiche o colangiti, che possono secondariamente compromettere la funzionalità epatica.

In queste condizioni la necrosi epatocitaria determina un incremento molto elevato delle transaminasi, comparsa di ittero e sintomi clinici che possono essere sfumati all'esordio ma evolvono rapidamente verso quadri severi.

- Nell'**insufficienza epatica cronica** il danno evolve più lentamente: il fegato riesce inizialmente a compensare la perdita funzionale, ma col tempo il processo diventa irreversibile. Le cause principali sono:
  1. epatiti virali croniche (HBV e HCV), capaci di persistere e mantenere l'infiammazione;
  2. epatopatia alcolica, conseguente a un consumo eccessivo e prolungato di alcol
  3. epatopatie non alcoliche (NAFLD e NASH), legate a sindrome metabolica, obesità e diabete;
  4. altre condizioni croniche che possono confluire nello stadio terminale comune: la cirrosi epatica.
- Esistono anche le cosiddette forme **acute su croniche**, in cui un paziente già affetto da epatopatia cronica subisce un peggioramento acuto, spesso per sovrainfezioni (come HIV o una riattivazione/mutazione del virus HBV) o per altri fattori scatenanti che aggravano una situazione preesistente.
- Manifestazioni cliniche: disturbi gastro intestinali, anoressia, nausea, aumento delle transaminasi e comparsa di ittero. Compare poi encefalopatia epatica che portano progressivamente il paziente al coma. È data dall'accumulo di prodotti tossici soprattutto del metabolismo dell'azoto che vanno a livello cerebrale. La comparsa di emorragie data

dalla mancata produzione dei fattori della coagulazione. Il feedback renale determina ritenzione idrosalina che porta ad insufficienza. Si chiama sindrome epato-renale.

## CIRROSI

- La cirrosi è l'esito terminale di numerose malattie croniche del fegato. Non sempre è possibile individuare con precisione la causa che l'ha determinata: in questi casi si parla di forme criptogenetiche. Per lungo tempo la malattia può restare silente, senza manifestazioni cliniche evidenti, e venire riconosciuta solo in fasi avanzate.
- Tra le cause meno comuni rientrano le forme autoimmuni e quelle legate a malattie metaboliche ereditarie. Ad esempio, nei pazienti con fibrosi cistica, il fegato risulta particolarmente vulnerabile poiché questi soggetti devono seguire una dieta ipercalorica a causa dei difetti di assorbimento dei grassi e sono spesso sottoposti a terapie farmacologiche e antibiotiche croniche.
- Dal punto di vista anatomico-patologico, la cirrosi comporta una sovversione completa della normale architettura epatica. La classica organizzazione in lobuli scompare: al suo posto compaiono noduli rigenerativi circondati da tralci di tessuto fibroso, con concomitante presenza di steatosi e di alterazioni della vascolarizzazione intraepatica. Questi cambiamenti strutturali portano progressivamente a ipertensione portale, una delle complicanze più tipiche e gravi della malattia.
- Può essere classificata in base all'aspetto morfologico in micronodulare, macronodulare o forme miste.
- Oggi, tuttavia, la classificazione della cirrosi prende in considerazione soprattutto i parametri clinici e funzionali del fegato. Il sistema più utilizzato è la classificazione di Child-Pugh, che valuta cinque criteri:
  1. Grado di encefalopatia epatica: 1 grado- assente, 2 grado presente, 3 grado forma severa.
  2. Presenza e severità dell'ascite
  3. Livelli sierici di bilirubina
  4. Livelli di albumina
  5. Alterazioni della coagulazione- INR o tempo di protrombina

Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio da 1 a 3 in base alla gravità. La somma totale consente di distinguere tre classi di rischio:

- **Classe A (5-6 punti):** cirrosi compensata, con buona sopravvivenza
- **Classe B (7-9 punti):** cirrosi parzialmente scompensata, con rischio di peggioramento nel breve periodo
- **Classe C (10-15 punti):** cirrosi scompensata severa, associata a bassa sopravvivenza a un anno.

## IPERTENSIONE PORTALE

- L'ipertensione portale è una delle complicanze più frequenti e gravi della cirrosi epatica. La presenza di fibrosi diffusa e noduli rigenerativi altera profondamente la normale architettura del fegato, ostacolando il flusso ematico proveniente dalla vena porta. In condizioni normali, il gradiente pressorio tra la vena porta e le vene epatiche è di circa 3-5 mmHg; nei pazienti cirrotici può salire a 10-12 mmHg o più, determinando un aumento significativo della pressione nel sistema portale.
- Le cause di ipertensione portale possono essere classificate in:
  1. Pre-sinusoidali, come una trombosi della vena porta, che impedisce il corretto deflusso del sangue verso il fegato.

2. **Sinusoidali**, tipiche della cirrosi, dove il danno architetturale epatico ostacola il passaggio del sangue attraverso i sinusoidi.
3. **Post-sinusoidali**, dovute a condizioni che bloccano il deflusso venoso a valle, come la sindrome di Budd-Chiari (ostruzione delle vene sovraepatiche) o l'insufficienza cardiaca congestizia, che aumenta la pressione venosa centrale
  - Oltre alla cirrosi, altre condizioni epatiche (tumori, infezioni parassitarie) possono ugualmente provocare ipertensione portale.
  - Manifestazioni cliniche:
    - a) **Splenomegalia**: spesso associata a ipersplenismo- riduzione di globuli bianchi, rossi e piastrine.
    - b) **Circoli collaterali**: per compensare l'ostruzione del flusso portale, l'organismo sviluppa nuovi vasi che collegano il sistema portale con quello sistemico. Questi circoli collaterali si formano in sedi tipiche: terzo inferiore dell'esofago- varici esofagee, regione periombelicale- caput medusae, plesso emorroidario- emorroidi.
    - c) **Varici esofagee**: rappresentano una delle complicanze più pericolose, poiché la loro rottura provoca sanguinamenti massivi e può essere causa di morte improvvisa.

### **ASCITE**

- una delle complicanze più frequenti e significative dell'ipertensione portale.
- Si tratta dell'accumulo di liquido nella cavità peritoneale, che in questo caso ha le caratteristiche di un trasudato: è cioè un fluido povero di cellule e proteine, prodotto non da un aumento della permeabilità vascolare, ma da un'alterazione dei normali equilibri pressori tra pressione idrostatica e pressione colloidale-osmotica.
- Sebbene l'ascite sia tipica della cirrosi e dell'ipertensione portale, essa può manifestarsi anche in altre condizioni patologiche extraepatiche, come lo scompenso cardiaco, la sindrome nefrosica (con perdita massiva di proteine urinarie), alcune nefropatie croniche e le carcinomi peritoneali legate a tumori, in particolare dell'ovaio.
- Nel contesto della cirrosi, il meccanismo di formazione dell'ascite è multifattoriale. L'ipertensione portale provoca un aumento della pressione idrostatica nelle vene del sistema portale, con conseguente fuoriuscita di liquido nello spazio peritoneale. La progressiva riduzione della produzione epatica di albumina contribuisce a diminuire la pressione colloidale-osmotica plasmatica, favorendo ulteriormente la trasudazione. La vasodilatazione splancnica e la perdita di liquidi nel compartimento peritoneale determinano ipotensione arteriosa e ridotta perfusione renale. Quest'ultima viene percepita dal rene come una condizione di ipovolemia, con conseguente attivazione dei meccanismi di ritenzione idrosalina- sistema raas, che aggravano l'accumulo di liquidi. In questo contesto si può sviluppare la sindrome epatorenale, caratterizzata da insufficienza renale progressiva, oliguria, iperazotemia e grave compromissione della sopravvivenza.
- Il paziente cirrotico presenta un quadro clinico complesso caratterizzato da:
  - a) Splenomegalia e varici esofagee
  - b) Caput medusae ed edemi periferici
  - c) Ittero e coagulopatia
  - d) Encefalopatia epatica
  - e) Ipoglicemia per difetti metabolici della gluconeogenesi
- Uno degli aspetti più rilevanti dell'insufficienza epatica è la perdita della capacità del fegato di detossificare e metabolizzare sia sostanze esogene-farmaci, sia endogene: ormoni, metaboliti. Questo comporta importanti conseguenze cliniche. Molti farmaci normalmente inattivati dal fegato subiscono una metabolizzazione ridotta. Tra questi vi sono oppiacei come la morfina, i barbiturici e diversi antidepressivi. Nei pazienti con

insufficienza epatica l'uso di questi farmaci deve essere attentamente valutato, poiché il rischio di effetti collaterali e di tossicità risulta notevolmente aumentato.

- Anche la degradazione di ormoni endogeni viene compromessa. La conseguenza più evidente riguarda gli estrogeni, che rimangono elevati sia negli uomini che nelle donne. Ciò determina manifestazioni tipiche quali ginecomastia, riduzione della peluria corporea e la comparsa di angiomi cutanei detti spider nevi.
- Con il progredire della malattia, la compromissione del metabolismo epatico porta ad un crescente accumulo di tossine, in particolare di ammoniaca, derivante dal catabolismo degli aminoacidi. Poiché il fegato non riesce più a smaltirla attraverso il ciclo dell'urea, l'ammoniaca si accumula nel circolo sistemico e raggiunge il sistema nervoso centrale, provocando encefalopatia epatica. Questa condizione si manifesta inizialmente con confusione e alterazioni del comportamento, ma può evolvere in gravi disturbi neurologici, alterazioni dei riflessi e infine nel coma epatico. Per limitare l'accumulo di ammoniaca, nei pazienti cirrotici viene spesso ridotto l'apporto proteico.
- Altre tossine di origine intestinale contribuiscono all'encefalopatia. Normalmente il fegato funge da filtro verso i metaboliti microbici prodotti dalla flora intestinale. Tuttavia, nelle fasi avanzate di cirrosi, l'aumentata permeabilità intestinale favorisce la traslocazione batterica, consentendo ai microrganismi e ai loro prodotti di raggiungere il circolo sistemico. Questo non solo peggiora la neurotossicità, ma aumenta il rischio di sepsi e peritoniti. Inoltre, la cirrosi avanzata si associa a alterazioni della risposta immunitaria, che contribuiscono allo stato di immunodepressione e rendono il paziente più vulnerabile alle infezioni.
- Nello stadio terminale il trapianto di fegato rappresenta l'unica possibilità terapeutica in grado di garantire la sopravvivenza.

## **PATOLOGIA RENALE**

### **Anatomia e fisiologia del rene**

- Il rene è un organo pari situato nella regione lombare, in sede retroperitoneale. La sua struttura presenta due zone principali: una corticale, più esterna, e una midollare, interna, costituita dalle piramidi di Malpighi. All'apice di ciascuna piramide si trova la papilla renale, dalla quale l'urina defluisce nei calici minori, che si uniscono a formare i calici maggiori e successivamente la pelvi renale (o bacinetto), continuando poi nell'uretere.
- Svolge molteplici funzioni fondamentali:
  - produce e concentra l'urina, regolando il bilancio idrico ed elettrolitico;
  - mantiene l'equilibrio acido-base;
  - elimina sostanze tossiche endogene ed esogene;
  - partecipa a importanti attività endocrine, come la produzione di eritropoietina- stimola eritropoiesi, attivazione della vitamina D- essenziale per il metabolismo del calcio e delle ossa, e la regolazione della pressione arteriosa tramite il sistema renina-angiotensina-aldosterone.
- L'unità morfo-funzionale del rene è il nefrone, che comprende: glomerulo, tubulo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale e dotto collettore.
- Il glomerulo è una rete capillare avvolta dalla capsula di Bowman, composta da due foglietti:
  - a) Parietale esterno
  - b) uno viscerale, interno, formato da cellule specializzate dette podociti.

Tra i due foglietti si trova lo spazio urinario, dove si raccoglie la pre-urina derivante dalla filtrazione del plasma. La membrana di filtrazione glomerulare è costituita da tre strati principali:

- l'endotelio fenestrato dei capillari glomerulari (permeabile al plasma)
- la membrana basale glomerulare, formata da una lamina densa centrale e due lamine rare (esterna e interna) ricche di collagene e glicoproteine,
- i pedicelli dei podociti, che lasciano fessure di filtrazione coperte da un diaframma proteico.

Questa barriera selettiva permette il passaggio di acqua e piccole molecole, trattenendo invece proteine plasmatiche e cellule del sangue. Tra i capillari glomerulari sono presenti anche cellule mesangiali, con funzioni di sostegno, contrazione (per regolare il flusso ematico), produzione di matrice extracellulare e citochine, giocando un ruolo importante sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

- Accanto al glomerulo si trova l'apparato iuxtaglomerulare, formato da:
  - a) le cellule iuxtaglomerulari dell'arteriola afferente, che producono renina,
  - b) le cellule della macula densa, localizzate nel tubulo distale, capaci di percepire la concentrazione di NaCl e modulare il rilascio di renina,
  - c) le cellule mesangiali extraglomerulari, che fungono da collegamento tra glomerulo e tubulo.

Questo sistema è fondamentale per il controllo della pressione arteriosa e del bilancio idrosalino.

- Funzione tubulare: la pre-urina prodotta al glomerulo attraversa i vari segmenti tubulari, dove subisce profondi processi di riassorbimento (acqua, elettroliti, glucosio, aminoacidi e altre sostanze utili), e secrezione (ioni, metaboliti, xenobiotici e sostanze prodotte dalle cellule tubulari). Il riassorbimento può avvenire tramite meccanismi attivi (pompe ioniche ATP-dipendenti) o passivi (seguendo gradienti osmotici ed elettrici). L'ansa di Henle, grazie alla sua particolare disposizione, crea un gradiente osmotico nella midollare che permette la concentrazione dell'urina, mentre il dotto collettore regola finemente il riassorbimento di acqua e sali sotto il controllo ormonale (aldosterone e vasopressina). Al termine di questo complesso processo di filtrazione, riassorbimento e secrezione, la pre-urina diventa urina definitiva, contenente i prodotti di scarto da eliminare con l'escrezione.
- la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) in condizioni normali è di circa 125 ml/min, con circa il 25% del plasma trasformato in ultrafiltrato. Questo processo è sostenuto da un gradiente pressorio netto di circa 10 mmHg, che deriva dall'equilibrio tra: la pressione idrostatica dei capillari glomerulari (che spinge il plasma verso l'esterno), la pressione colloidale-osmotica del plasma (che tende a trattenere i liquidi), la pressione idrostatica dell'ultrafiltrato presente nello spazio della capsula di Bowman.
- La VFG non è fissa, ma viene modulata attraverso due principali meccanismi:
  - a) Regolazione sistemica: Interviene in risposta a variazioni significative della pressione arteriosa. Si basa sul meccanismo miogenico, ossia sulla capacità delle arteriole afferenti di contrarsi o dilatarsi per mantenere costante il flusso ematico e quindi la filtrazione.
  - b) Regolazione locale (feedback tubulo-glomerulare): Coinvolge le cellule dell'apparato iuxtaglomerulare. Quando diminuiscono la pressione di perfusione dell'arteriola afferente, la pressione sistemica o la concentrazione di NaCl nel tubulo distale, le cellule iuxtaglomerulari rilasciano renina. La renina è un enzima che cliva l'angiotensinogeno (prodotto dal fegato) in angiotensina I, che a sua volta viene

convertita in angiotensina II dall'enzima ACE. L'angiotensina II ha molteplici effetti: vasocostrizione delle arteriole, stimolo al rilascio di ADH e aldosterone.

- L'aldosterone, prodotto dalla corticale del surrene, aumenta il riassorbimento di sodio e acqua a livello renale, contribuendo così a mantenere la pressione arteriosa e l'equilibrio idroelettrolitico.
- La funzionalità renale viene monitorata attraverso: esami ematologici, che valutano i livelli di sostanze indicative del filtrato renale (ad esempio creatinina, azotemia), esame delle urine, sia chimico-fisico che morfologico (studio del sedimento), misurazioni della clearance renale, che permettono di stimare la velocità di filtrazione glomerulare.

### Patologia renale

- Le patologie renali vengono classificate in base alla componente morfologica principalmente coinvolta: patologie glomerulari, patologie tubulari, patologie interstiziali e patologie vascolari. Queste strutture, pur essendo distinte, sono funzionalmente connesse: il danno di una può riflettersi e danneggiare anche le altre.
- Dal punto di vista patogenetico, è possibile distinguere due grandi gruppi:
  - a) **malattie glomerulari**, che sono nella maggior parte dei casi immuno-mediate,
  - b) **affezioni tubulari e interstiziali**, la cui patogenesi è invece più spesso legata a fattori tossici, infettivi o ischemici.

### Malattie glomerulari

- sono definite **glomerulopatie**. Le glomerulopatie si caratterizzano per la presenza di infiammazione glomerulare.

Si distinguono in:

- **primitive** (quando il danno interessa primariamente il rene),
- **secondarie** (quando sono parte di una malattia sistemica).

Possono essere classificate in base all'estensione del danno: focale, globale o segmentale; e dalla durata: acute, subacute, croniche.

- La maggior parte delle glomerulopatie è immuno-mediata, dovuta alla formazione di immunocomplessi che possono originare a livello circolante- anticorpi contro antigeni esogeni o endogeni, oppure in situ- direttamente all'interno del glomerulo- anticorpi contro antigeni intrinseci o estrinseci fissati al tessuto. Gli antigeni nefrogeni possono essere intrinseci (componenti della membrana basale glomerulare, dei podociti, delle cellule endoteliali o mesangiali), oppure estrinseci (ad esempio DNA, nucleosomi, aggregati di immunoglobuline, antigeni alimentari o farmaci che si fissano al glomerulo). Gli IC possono depositarsi in sedi diverse: mesangiale, subepiteliale, subendoteliale o epimembranosa. La capacità di deposito dipende da dimensione, carica e solubilità degli IC.
- La **glomerulonefrite** rappresenta un danno infiammatorio caratterizzato dall'attivazione del complemento, reclutamento di neutrofili e monociti, attivazione delle cellule mesangiali e rilascio dei mediatori pro-infiammatori. Le conseguenze morfologiche possono essere: forme essudative, proliferative o membranose con ispessimento della membrana basale glomerulare. In alcuni casi si osserva la formazione delle cosiddette "semilune", ovvero accumuli cellulari all'interno della capsula di Bowman. Esse derivano dalla proliferazione dell'epitelio parietale e dall'infiltrazione di macrofagi. La semiluna comprime la matassa glomerulare, che va incontro a necrosi: si tratta di una forma molto grave di danno renale.
- Le principali forme della glomerulonefrite sono: GN acuta diffusa proliferativa, GN rapidamente progressiva con semilune, GN membranosa, malattia a lesioni minime,

glomerulosclerosi focale e segmentaria, GN membrano-proliferativa, GN da IgA e GN cronica.

- **Glomerulonefrite post-streptococcica:** È una forma proliferativa causata da immunocomplessi formati dopo un'infezione faringea da *streptococco beta-emolitico di gruppo A*. Esistono ceppi definiti "nefritogeni", capaci di innescare questo danno. Gli IC si depositano soprattutto in sede subendoteliale, determinando una glomerulonefrite proliferativa con iperplasia mesangiale.
- **Glomerulonefriti anti-membrana basale glomerulare- sindrome di Goodpasture:** È una forma di GN rapidamente progressiva con semilune. È causata da autoanticorpi diretti contro un componente specifico della membrana basale: il dominio NC1 della catena  $\alpha 3$  del collagene di tipo IV.
- **Glomerulopatie membranose:** Nell'80% dei casi hanno origine autoimmune: gli autoanticorpi sono diretti contro il recettore della fosfolipasi A2 localizzato sui podociti. Nel restante 20% le cause possono essere infettive, farmacologiche, neoplastiche o associate a malattie autoimmuni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico (LES).
- **La nefropatia a lesioni minime** è una forma relativamente lieve, molto frequente soprattutto nei bambini. Spesso insorge in seguito a episodi infettivi. La lesione principale interessa i podociti, con la scomparsa dei pedicelli, ma senza alterazioni evidenti alla microscopia ottica.
- **La glomerulonefrite membrano-proliferativa** si caratterizza per la combinazione di proliferazione endocapillare e ispessimento della membrana basale glomerulare.
- **La nefropatia da IgA** (o malattia di Berger) interessa principalmente il mesangio e può essere sia primaria sia secondaria ad altre condizioni patologiche.

Tutte queste forme possono avere un'evoluzione variabile: il danno può stabilizzarsi oppure progredire, a seconda della gravità della lesione, della natura e persistenza degli antigeni e dello stato immunitario del paziente.

- Percorsi evolutivi del danno renale:
  - a) **Glomerulosclerosi focale e segmentaria:** È la causa più comune di sindrome nefrosica nell'adulto. Può essere di origine ereditaria, ma nella maggior parte dei casi rappresenta l'esito avanzato di altre glomerulopatie. Deriva da un processo di "adattamento" dei glomeruli ancora sani: essi vanno incontro a ipertrofia, aumento della velocità di filtrazione, incremento del flusso ematico e della pressione transcappillare, associati a ipertensione sistemica. Tutti questi meccanismi portano a danno delle cellule epiteliali, iperplasia mesangiale e intrappolamento di proteine plasmatiche nella parete capillare, fino a determinare la riduzione della massa renale
  - b) **Fibrosi tubulo-interstiziale:** È un'altra via di progressione, che comporta il progressivo sovertimento della struttura renale e conduce all'insufficienza renale cronica.
- Le manifestazioni cliniche delle glomerulopatie possono essere ricondotte a due sindromi principali:
  - **Sindrome nefritica:** causata da un danno glomerulare e caratterizzata da proteinuria moderata -inizialmente selettiva, poi non selettiva, oliguria, ematuria e iperazotemia.
  - **Sindrome nefrosica:** dovuta a una proteinuria massiva; si accompagna ad edemi generalizzati, grave ipoalbuminemia, iperlipidemia e lipiduria (la cui patogenesi non è ancora del tutto chiarita).

### Malattie tubulo-interstiziali

- Le nefropatie tubulo-interstiziali sono generalmente dovute a danni tossici, ischemici o infettivi, poiché le cellule tubulari sono particolarmente vulnerabili a queste condizioni.

- Le forme principali sono:
  1. **Necrosi tubulare acuta (NTA):** È la causa più frequente di insufficienza renale acuta. Comporta distruzione delle cellule epiteliali tubulari, ma è potenzialmente reversibile se trattata tempestivamente. Può essere di origine ischemica o tossica; le due forme differiscono per i meccanismi di danno. Clinicamente si distinguono tre fasi: fase iniziale, fase di mantenimento e fase di guarigione.
  2. **Nefriti tubulo-interstiziali:** Lesioni infiammatorie di tubuli e interstizio. Non presentano le caratteristiche delle sindromi nefritica o nefrosica, ma danno segni clinici di alterata funzione tubulare. Possono essere acute o croniche, e derivare da infezioni, farmaci, malattie metaboliche, tumori maligni o nefropatie ostruttive.
- **Pielonefrite:** infezione batterica che, partendo dalle vie urinarie inferiori (uretra o vescica), risale fino al rene. Colpisce tubuli e interstizio renale. Esistono condizioni predisponenti che favoriscono la comparsa di pielonefrite, come ostruzioni urinarie o reflusso vescico-ureterale.
- **Nefriti da farmaci e tossici:** I farmaci e le sostanze tossiche rappresentano la seconda causa di danno renale acuto. Le manifestazioni possibili includono: nefrite interstiziale da ipersensibilità, necrosi tubulare acuta, danno cronico cumulativo. Una complicanza tipica è la necrosi papillare, dovuta a ischemia della midollare renale con conseguente necrosi delle strutture papillari.
- **Nefropatie ostruttive:** Sono caratterizzate dalla presenza di un ostacolo al deflusso urinario, che può localizzarsi a diversi livelli: uretra, collo vescicale o ureteri. L'ostruzione provoca aumento della pressione a monte e, nel tempo, compromette in maniera significativa la funzione renale.

## INSUFFICIENZA RENALE

- Tutte le patologie renali viste finora, sia quelle glomerulari che tubulari, possono condurre a una perdita della funzione renale. Quando il rene non è più in grado di svolgere le proprie funzioni fondamentali, si parla di insufficienza renale, condizione che inevitabilmente si riflette sull'intero organismo.
- Il rene è un organo pari: se uno dei due reni perde la propria funzione, quello controlaterale può compensare aumentando le proprie capacità escretorie e filtranti. Tuttavia, questo meccanismo di compenso comporta un sovraccarico funzionale. Nel lungo termine, lo sforzo eccessivo può predisporre allo sviluppo di ulteriori danni renali.
- L'insufficienza renale compare quando la funzionalità complessiva scende sotto il 50%. Da questo punto in poi il rene non riesce più a mantenere l'equilibrio idro-elettrolitico e metabolico, e compaiono manifestazioni cliniche evidenti.

### Tipologie di insufficienza renale

- **Insufficienza renale acuta (IRA):** È la perdita rapida e improvvisa della funzione renale. Le cause principali sono i danni acuti, in particolare la necrosi tubulare acuta, che comporta necrosi estesa delle cellule tubulari e compromissione funzionale di molti nefroni. Può presentarsi con un quadro clinico severo, ma in alcuni casi è reversibile se trattata tempestivamente. È legata a un danno esteso del parenchima renale e si manifesta con un drastico calo della secrezione urinaria, fino a oliguria o addirittura anuria. A livello laboratoristico si osserva l'accumulo dei prodotti normalmente eliminati dal rene, in particolare urea (azotemia) e creatinina (creatininemia), che rappresentano i due principali marcatori della funzione renale. Le cause dell'IRA vengono distinte in tre grandi categorie:

- a) **Prerenali:** condizioni che riducono la perfusione renale, come nello shock o in situazioni di grave ipotensione. La diminuzione brusca della pressione sistemica non viene compensata dai meccanismi di autoregolazione, con conseguente crollo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG).
- b) **Renali:** danni diretti al parenchima renale, provocati da sostanze nefrotossiche, infezioni o processi infiammatori. Una delle forme più comuni è la necrosi tubulare acuta, in cui le cellule tubulari vanno incontro a necrosi massiva.
- c) **Post-renali:** ostruzioni meccaniche delle vie urinarie (calcoli, tumori, ostruzione del collo vescicale). Queste forme sono meno frequenti rispetto alle precedenti.

Nelle forme prerenali, il rene tenta di compensare riducendo al massimo la diuresi e aumentando il riassorbimento di acqua e sodio. Questo porta a urine scarse, concentrate e povere di sodio, ma non è sufficiente a ristabilire l'equilibrio: si accumulano così i prodotti azotati e si sviluppano iperazotemia, ipotensione, tachicardia, secchezza di cute e mucose. Se l'ischemia o la tossicità persistono, il danno diventa irreversibile, con necrosi delle cellule tubulari e comparsa di un quadro di danno tubulo-interstiziale permanente. Evolve attraverso 3 fasi principali:

1. Fase oligurica: Diuresi molto ridotta per il massivo riassorbimento di acqua e sodio. Presenza di cellule tubulari necrotiche nel lume tubulare. Complicanze metaboliche: iperazotemia, iperkaliemia (con rischio di aritmie e arresto cardiaco), acidosi metabolica (con disturbi neurologici e gastrointestinali). Rischi sistemici: infezioni ed emorragie.
  2. Fase poliurica: Se la causa viene rimossa, la funzione renale inizia a recuperare, ma i tubuli danneggiati non sono ancora in grado di riassorbire correttamente. Si ha produzione di grandi quantità di urine con perdita eccessiva di acqua ed elettroliti. Complicanze: disidratazione e ipokaliemia.
  3. Fase di recupero: Graduale ripristino della normale funzione renale, se il danno non è stato irreversibile.
- **Insufficienza renale cronica (IRC):** È una condizione progressiva, molto frequente nella popolazione. Si sviluppa lentamente, nel corso di mesi o anni, come esito finale di varie patologie renali croniche (glomerulopatie, nefropatie tubulo-interstiziali, nefropatie ostruttive, ecc.). Porta a una graduale e irreversibile perdita della funzione renale, fino a richiedere dialisi o trapianto nei casi terminali. Le cause più frequenti di IRC non sono primitive del rene, ma sistemiche: l'ipertensione arteriosa e Diabete mellito; altre cause includono: glomerulonefriti (immunomediata), malattie renali policistiche, pielonefriti croniche. La velocità con cui l'IRC evolve varia da paziente a paziente ed è influenzata da diversi fattori:
    - Fattori tradizionali: pressione arteriosa elevata, proteinuria persistente, dislipidemia.
    - Fattori emergenti: biomarcatori come FGF23 (fibroblast growth factor 23), coinvolto nella regolazione del metabolismo del fosfato. L'aumento di FGF23 si associa a maggiore fosfaturia e correla con la progressione della malattia renale.
  - L'IRC, come l'IRA, non è una condizione limitata al rene, ma determina una sindrome multisistemica. Questo perché il rene partecipa a numerose funzioni oltre all'eliminazione delle scorie: regolazione dell'equilibrio acido-base, bilancio idro-elettrolitico, metabolismo di calcio e fosforo, produzione di ormoni come eritropoietina e renina. Per questo motivo, l'IRC si accompagna a complicanze cardiovascolari, ematologiche, ossee e metaboliche.

- Complicanze sistemica dell'insufficienza cronica: non viene compromessa soltanto la funzione del rene, ma determina una condizione multisistemica, perché il rene è coinvolto in numerosi processi vitali.
- a) Alterazioni del ricambio idrico: fasi iniziali della malattia poliuria: il rene non è più in grado di concentrare adeguatamente le urine, che risultano abbondanti ma a bassa densità. Nelle fasi avanzate, soprattutto nello stadio terminale (sindrome uremica), si ha invece oliguria fino ad anuria. In questo stadio si manifesta ritenzione idrica, con comparsa di edemi generalizzati e ipertensione arteriosa.
- b) Alterazioni del ricambio ionico: Sodio e potassio: inizialmente i livelli sono mantenuti normali grazie a meccanismi di compenso. Nelle fasi avanzate la ritenzione di sodio contribuisce agli edemi e all'ipertensione, mentre la ritenzione di potassio porta a iperkaliemia, con rischio di aritmie e arresto cardiaco. In questi casi si usano resine a scambio ionico per ridurre i livelli di potassio. Calcio e fosforo: il rene è responsabile dell'attivazione della vitamina D, necessaria per l'assorbimento intestinale di calcio. Nella malattia renale cronica si riduce la produzione di vitamina D attiva → diminuisce l'assorbimento intestinale di calcio → compare ipocalcemia. L'ipocalcemia stimola la secrezione di paratormone da parte delle paratiroidi, determinando iperparatiroidismo secondario. Questo porta a riassorbimento osseo e mobilitazione di calcio e fosfato dalle ossa, con conseguente osteodistrofia renale-ossa fragili, dolenti, soggette a fratture.
- c) Alterazioni dell'equilibrio acido-base: Il rene non riesce più a eliminare gli ioni idrogeno e non produce sufficiente ammoniaca, che normalmente serve da tampone. Questo porta a acidosi metabolica cronica, responsabile di sintomi neurologici e muscolari.
- d) Accumulo di scorie metaboliche: ridotta escrezione provoca la ritenzione di urea, acido urico, farmaci e tossine varie, con conseguente intossicazione progressiva dell'organismo.
- e) Alterazioni del metabolismo lipidico: si osserva iperlipidemia. Ciò è dovuto sia all'aumentata sintesi epatica di lipidi, sia alla ridotta attività della lipoprotein lipasi (enzima che degrada i lipidi circolanti).
- f) Alterazioni endocrine ed ematologiche: Anemia: il rene sano produce eritropoietina, che stimola il midollo osseo a formare globuli rossi. Nel rene malato la sua produzione cala drasticamente, determinando anemia iporigenerativa (stanchezza, pallore, affaticamento). Disturbi della coagulazione: i pazienti presentano diatesi emorragica, con facilità alla formazione di ematomi e sanguinamenti, legata a disfunzioni piastriniche.
- g) Alterazioni cardiovascolari e respiratorie: Ipertensione arteriosa, dovuta all'attivazione cronica del sistema RAAS. Insufficienza cardiaca e aritmie, aggravate da ipertensione e iperkaliemia. Pericardite uremica (spesso fibrinosa). Edema polmonare e alterazioni respiratorie, dovute alla ritenzione idrica e all'acidosi.
- h) Alterazioni gastrointestinali: I pazienti possono presentare nausea, vomito, perdita di appetito e diarrea, legati sia all'accumulo di tossine uremiche, sia ad alterazioni del microbiota intestinale.
- i) Alterazioni ossee e muscolari: Osteodistrofia renale (per iperparatiroidismo secondario). Dolori muscolari diffusi e miopatie, spesso correlate all'acidosi e al catabolismo proteico.
- j) Alterazioni neurologiche: Neuropatie periferiche (formicolii, debolezza, dolore). Neurotossicità centrale, che nelle fasi terminali si manifesta come coma uremico, condizione grave dovuta all'accumulo di tossine neurotossiche non eliminate dal rene.

- k) Alterazioni dermatologiche e immunitarie: Cute secca, prurito e dermatiti frequenti. Maggiore suscettibilità alle infezioni, per compromissione della funzione immunitaria.

## **PATOLOGIE DEL SISTEMA ENDOCRINO**

- Il sistema endocrino è costituito sia da organi specializzati, come ipofisi, tiroide, surrene, pancreas endocrino, sia da cellule endocrine isolate che si trovano all'interno di altri organi. La funzione principale di queste cellule è la produzione di ormoni, sostanze che agiscono a distanza, modulando l'attività di altri organi o tessuti.
- Gli ormoni possono avere natura chimica diversa:
  - Peptidica → come la maggior parte degli ormoni ipofisari.
  - Steroidea → come gli ormoni prodotti dalla corteccia surrenalica (es. cortisolo, aldosterone).
  - Derivati da amminoacidi → come gli ormoni tiroidei e le catecolamine.
- Dal punto di vista funzionale, si distinguono in:
  - Ormoni liposolubili: attraversano la membrana cellulare e si legano a recettori intracellulari (nucleari o citoplasmatici), regolando direttamente l'attività genica.
  - Ormoni idrosolubili: non possono entrare nelle cellule, quindi si legano a recettori di membrana, attivando una cascata di segnali intracellulari.
- La secrezione ormonale è spesso regolata da meccanismi a feedback che coinvolgono l'asse: ipotalamo → ipofisi → ghiandola periferica. In questo circuito, l'ormone prodotto dalla ghiandola periferica può inibire la secrezione di ormoni a monte, mantenendo l'equilibrio del sistema.

### **Patologie endocrine**

- Le malattie endocrine derivano da alterazioni nella produzione o nella funzione degli ormoni. Possono manifestarsi come:
  - Ipofunzione: deficit della produzione o dell'azione dell'ormone.
  - Iperfunzione: eccessiva produzione o azione dell'ormone.
- Classificazione in base alla sede del difetto:
  - Primarie → il problema risiede nella ghiandola periferica, che non produce (o produce troppo) l'ormone.
  - Secondarie → il difetto è a carico dell'ipofisi, che altera la secrezione degli ormoni che regolano la ghiandola periferica.
  - Terziarie → la causa è nell'ipotalamo, che non produce correttamente i fattori di rilascio (releasing hormones).
- Altre forme di patologia endocrina- Non sempre la malattia deriva da una quantità anomala di ormone. Esistono infatti situazioni in cui l'ormone è prodotto normalmente, ma la sua azione è inefficace. Questo avviene, ad esempio, nelle sindromi da resistenza recettoriale: l'ormone è presente in quantità normali o aumentate ma le cellule bersaglio non rispondono correttamente, perché il recettore è assente, ridotto o difettoso.

### **TIROIDE**

- La tiroide è una ghiandola endocrina situata nel collo, davanti alla laringe. Ha la forma di due lobi uniti da una porzione centrale chiamata istmo. È organizzata in follicoli:
  - le cellule follicolari delimitano il lume del follicolo, che contiene una sostanza colloide ricca di tireoglobulina;
  - le cellule parafollicolari (o cellule C) producono calcitonina, un ormone coinvolto nel metabolismo del calcio.

- La tireoglobulina è una glicoproteina che funge da matrice di deposito per gli ormoni tiroidei, i quali derivano dall'aminoacido tirosina e contengono atomi di iodio.
- La produzione degli ormoni tiroidei è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide:
  1. l'ipotalamo secerne TRH- stimola ipofisi anteriore
  2. l'ipofisi anteriore produce TSH
  3. il TSH agisce sui recettori delle cellule follicolari della tiroide tramite una proteina G e cAMP come secondo messaggero, stimolando la produzione e secrezione di T3 e T4
- Gli ormoni tiroidei, una volta rilasciati, si legano a recettori nucleari delle cellule bersaglio, attivando la trascrizione di geni contenenti sequenze specifiche dette Thyroid Response Elements.
- Funzioni degli ormoni tiroidei: regolazione del metabolismo basale e della termogenesi, e modulazione della crescita e dello sviluppo, in particolare nel feto e nel neonato (fondamentali per lo sviluppo del sistema nervoso centrale).

### **Ipertiroidismo**

- L'ipertiroidismo è una delle malattie endocrine più frequenti. È causato da un'aumentata funzionalità della tiroide, con produzione eccessiva di T3 e T4. Questa condizione porta al quadro clinico di tireotossicosi, caratterizzato da uno stato ipermetabolico con aumento della produzione di energia e accelerazione del metabolismo basale.
- Sintomi principali: intolleranza al caldo, eccessiva sudorazione e vasodilatazione periferica (iperemia); aumento dell'appetito, ma con dimagrimento; tachicardia, palpitazioni, aritmie, tachipnea; iperattività del sistema nervoso: ansia, irritabilità, instabilità emotiva, tremori, difficoltà di concentrazione; disturbi gastrointestinali: diarrea e ipermotilità intestinale; manifestazioni oculari: oftalmopatia (tipica soprattutto del morbo di Basedow-Graves).
- Nelle forme acute, si possono avere crisi tireotossiche, quadri molto severi che possono mettere a rischio la sopravvivenza.
- Cause principali: Morbo di Basedow-Graves, Gozzo multinodulare tossico, Adenoma tossico della tiroide e Tiroiditi (come la tiroidite di Hashimoto), che nelle fasi iniziali possono determinare rilascio massivo di ormoni tiroidei, anche se in genere evolvono verso l'ipotiroidismo.

### **Morbo di Basedow-Graves**

- Patogenesi: malattia autoimmune. Autoanticorpi chiamati TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins) si legano ai recettori del TSH sulle cellule follicolari della tiroide. Questi anticorpi non bloccano il recettore, ma lo stimolano in maniera impropria, attivando la produzione di grandi quantità di T3 e T4.
- Epidemiologia: più frequente nelle donne, età media 30-50 anni.
- Meccanismo immunitario: le cellule T riconoscono antigeni tiroidei → attivano i linfociti B → produzione di autoanticorpi, anche le cellule follicolari possono fungere da APC; fibroblasti e citochine contribuiscono all'infiammazione e alle manifestazioni extratiroidee.
- Quadro ormonale: T3/T4 aumentano ma TSH è inibito dal feedback negativo
- Manifestazioni cliniche specifiche: Gozzo, esoftalmo poiché i fibroblasti retro-orbitali, stimolati dagli autoanticorpi, si trasformano in miofibroblasti e adipociti, producendo GAGs (acido ialuronico) → edema e protrusione oculare, e dermopatia pretibiale: ispessimento e indurimento cutaneo per accumulo di GAGs.

### **Ipotiroidismo**

- Riduzione della funzione tiroidea con minor produzione di T3/T4 e conseguente riduzione del metabolismo basale.

- Segni e sintomi: rallentamento psicofisico, torpore mentale, depressione, intolleranza al freddo, cute secca, capelli fragili e perdita di capelli, astenia e senso di stanchezza cronica, bradicardia, ipercolesterolemia, aumento di peso nonostante riduzione dell'appetito, mixedema: edema duro per accumulo di GAGs nel derma, sottocute e organi interni, e cute giallo-brunastra (per accumulo di carotenici).
- Complicanze: Coma mixedematoso: condizione severa e potenzialmente letale. Ipotiroidismo congenito (cretinismo): può derivare da carenza di iodio o da ipotiroidismo materno e causa ritardo della crescita ossea, muscolare e mentale.
- Cause:
  - Congenite: agenesia o disgenesia tiroidea- mutazioni genetiche nello sviluppo della ghiandola oppure carenza endemica di iodio (ancora frequente in alcune zone)
  - Acquisite: Tiroidite autoimmune di Hashimoto (più comune nei paesi sviluppati), iatrogena (asportazione chirurgica, radioiodio, farmaci) carenza di iodio in aree endemiche.

### **Tiroidite di Hashimoto**

- Patogenesi: malattia autoimmune con infiltrazione linfocitaria della tiroide, formazione di centri germinativi e produzione di autoanticorpi.
- Conseguenza: distruzione progressiva della tiroide → ipotiroidismo con aumentato TSH (feedback).
- Clinica: gozzo (tiroide ingrandita per stimolazione da TSH), segni di ipotiroidismo.
- Epidemiologia: prevalente nelle donne, con predisposizione genetica.

### **Gozzo tiroideo**

- è l'aumento di volume della tiroide. Può essere:
  1. Gozzo diffuso non tossico: tipico del deficit alimentare di iodio → tiroide stimolata costantemente da TSH.
  2. Gozzo multinodulare: la ghiandola diventa irregolare, con noduli di diversa dimensione. Se uno o più noduli diventano autonomi e secernono ormoni indipendentemente dal TSH → gozzo multinodulare tossico → ipertiroidismo.
  3. Adenoma tossico: singolo nodulo funzionante, che produce T3/T4 in eccesso indipendentemente dal TSH → gozzo asimmetrico e ipertiroidismo.

### **SURRENE**

- Struttura:
  - Corticale (origine mesodermica): divisa in 3 zone concentriche:
    1. Zona glomerulare → produce mineralcorticoidi (aldosterone).
    2. Zona fascicolata → produce glucocorticoidi (cortisolo).
    3. Zona reticolare → produce ormoni sessuali (androgeni ed estrogeni)
  - Midollare (origine neuroectodermica): produce catecolamine (adrenalina, noradrenalina)
- Tutti gli ormoni corticosurrenali derivano dal colesterolo (steroidogenesi). La secrezione è regolata da feedback ipotalamo-ipofisario (CRH → ACTH → cortisolo).

Eccezione: aldosterone è regolato principalmente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e dalla concentrazione di  $K^+$ .

### **Glucocorticoidi (Cortisolo)**

- Secrezione circadiana con picco al mattino, aumenta in condizioni di stress e infiammazione.
- Meccanismo d'azione: si lega a recettore intracellulare (GR) → trasloca nel nucleo → attivazione dei GRE (Glucocorticoid Response Elements).

- Glie effetti principali sono metabolici- aumenta glicemia (gluconeogenesi, lipolisi, catabolismo proteico), antinfiammatori con inibizione di NF- $\kappa$ B e AP-1, e immunosoppressivi: induzione apoptosi linfocitaria.

### **Sindrome di Cushing (ipercortisolismo)**

- Eccesso di glucocorticoidi.
- Cause
  1. Iatrogena  $\rightarrow$  terapia prolungata con cortisonici (più frequente).
  2. Morbo di Cushing  $\rightarrow$  adenoma ipofisario ACTH-secernente.
  3. Sindrome di Cushing ectopica  $\rightarrow$  tumori non ipofisari che secernono ACTH (es. carcinoma polmonare a piccole cellule).
  4. Forma surrenalica  $\rightarrow$  adenoma o carcinoma surrenalico che produce cortisolo.
- Segni e sintomi tipici: obesità con accumulo adiposo a livello di volto, nuca e addome. Cute sottile e fragilità vascolare (facili ecchimosi, strie violacee). Osteoporosi. Iperensione, iperglicemia/diabete secondario, ipercolesterolemia. Immunosoppressione.

### **Insufficienza corticosurrenalica**

1. Primaria (Morbo di Addison): Danno diretto alla corticale (autoimmunità, infezioni tubercolari, HIV, micosi, metastasi, mutazioni AIRE). Deficit di tutti gli ormoni corticosurrenalici (cortisolo, aldosterone, androgeni).
  2. Secondaria: Deficit di ACTH (patologie ipotalamo-ipofisarie o sospensione brusca di terapia cortisonica prolungata). Deficit selettivo di cortisolo e androgeni; aldosterone conservato (perché regolato da RAAS).
- Manifestazioni cliniche: nella primaria contraddistinguiamo- Iperpigmentazione cutanea: melanodermia, soprattutto in volto e dorso mani per elevato ACTH e MSH. Anoressia, astenia, perdita di peso. Ipoipoglicemia. Disturbi gastrointestinali. Alterazioni elettrolitiche: iperkaliemia, ipotensione. La secondaria ha manifestazioni cliniche simili, ma senza iperpigmentazione e gravi alterazioni elettrolitiche.

### **Crisi surrenalica acuta**

- Possibili cause: sospensione brusca di terapia steroidea, stress acuto in pazienti con Addison, emorragia bilaterale del surrene (es. sepsi meningococcica  $\rightarrow$  sindrome di Waterhouse-Friderichsen).
- Clinica: vomito incoercibile, dolori addominali, ipotensione grave, shock, coma.
- Esito fatale in pochi giorni se non trattata

### **PARATIROIDI**

- Le paratiroidi sono piccole ghiandole endocrine, generalmente 4, localizzate posteriormente alla tiroide. Producono il paratormone, che regola il metabolismo del calcio e del fosforo:
  - elevato PTH  $\rightarrow$  aumento calcemia (riassorbimento osseo + riassorbimento renale + attivazione vitamina D).
  - ridotto PTH  $\rightarrow$  ipocalcemia.
- Le patologie principali sono ipoparatiroidismo e iperparatiroidismo.

### **Ipoparatiroidismo**

- deficit di secrezione o azione del PTH  $\rightarrow$  riduzione dei livelli di calcio ematico e aumento del fosforo.
- Cause:
  - Autoimmuni  $\rightarrow$  distruzione delle ghiandole (es. sindromi poliendocrine autoimmuni).
  - Iatrogene  $\rightarrow$  resezione chirurgica accidentale durante tiroidectomia o paratiroidectomia.

- Congenite/genetiche → aplasia o ipoplasia delle paratiroidi (es. sindrome di DiGeorge).
- Da resistenza periferica al PTH (pseudoparatiroidismo).
- Manifestazioni cliniche:
  - Segni di ipocalcemia: tetania, spasmi muscolari, crampi, parestesie, segno di Chvostek e Trousseau.
  - Possibili convulsioni, alterazioni del ritmo cardiaco, laringospasmo

### Iperparatiroidismo

- Definizione: eccessiva secrezione di PTH → aumento del calcio ematico (ipercalcemia) e riduzione del fosforo.
- Tipi e cause:
  1. Primario → produzione autonoma di PTH da:
    - Adenoma paratiroideo (più frequente).
    - Iperplasia paratiroidea.
    - Carcinoma delle paratiroidi.
  2. Secondario → risposta compensatoria ad ipocalcemia cronica:
    - Deficit di vitamina D (ridotto apporto o ridotta attivazione).
    - Ridotto introito di calcio.
    - Insufficienza renale cronica (iperfosfatemia + ridotta sintesi di calcitriolo).
    - Malassorbimento intestinale.
  3. Terziario → forma “autonoma” che si sviluppa in pazienti con iperparatiroidismo secondario cronico (tipico nell’insufficienza renale).
- Manifestazioni cliniche
  - Ossee → osteopenia, osteoporosi, osteite fibrosa cistica (“tumori bruni”).
  - Rene → nefrolitiasi (calcoli di calcio), nefrocalinosi.
  - Sintomi da ipercalcemia: debolezza muscolare, stipsi, dolore addominale, disturbi psichici

### Ipercalcemia non PTH-mediata

- Cause:
  - Tumori che producono PTHrP (peptide correlato al PTH).
  - Eccessiva introduzione di calcio e vitamina D con la dieta.
  - Patologie granulomatose (es. sarcoidosi) → ↑ attivazione vitamina D.

## PATOLOGIA POLMONARE

- Il polmone è l’organo principale della respirazione, specializzato nello scambio di gas tra l’aria inspirata e il sangue

### Anatomia macroscopica e vie respiratorie

- Il sistema respiratorio è costituito da una rete di vie aeree che consentono il passaggio dell’aria dall’ambiente esterno agli alveoli, dove avvengono gli scambi gassosi.
- Bronchi lobari: sono tre a destra e due a sinistra; rappresentano i principali condotti di distribuzione dell’aria.
- Pareti bronchiali: costituite da robusta cartilagine che fornisce sostegno meccanico, rivestite da epitelio colonnare ciliato con ghiandole mucipare subepiteliali. Il muco intrappola particelle e microrganismi, proteggendo le vie respiratorie.
- Bronco principale destro: è più corto, più largo e più verticale rispetto al sinistro, rendendo il polmone destro più esposto all’aspirazione di corpi estranei, sangue o vomito. La ramificazione bronchiale prosegue fino a strutture sempre più piccole:
  1. Bronchi segmentari e subsegmentari: mantengono la struttura cartilaginea e la ricca presenza di ghiandole.

2. Bronchioli: piccoli condotti privi di cartilagine, con pareti più sottili.
3. Bronchioli terminali: con diametro < 2 mm, rappresentano la fine delle vie aeree di conduzione.
4. Acino polmonare: struttura sferica (circa 7 mm) composta da bronchioli respiratori, dotti alveolari e sacchi alveolari. È l'unità funzionale degli scambi gassosi.
5. Lobulo polmonare: insieme di 3-5 acini associati a un bronchiolo terminale.

### Struttura istologica

- L'albero bronchiale è rivestito da epitelio colonnare pseudostratificato ciliato, alternato a cellule specializzate:
  - Cellule di Clara: cellule non ciliate che secernono sostanze protettive per le vie aeree.
  - Ionociti: esprimono alti livelli di CFTR, regolano la concentrazione di ioni e la viscosità delle secrezioni.
  - Cellule neuroendocrine: rilasciano serotonina, calcitonina e bombesina, contribuendo alla regolazione locale.
  - Ghiandole mucose e cellule caliciformi: presenti in trachea e bronchi, assenti nei bronchioli.
- L'alveolo è l'unità funzionale per lo scambio di ossigeno e anidride carbonica:
  - Capillari anastomizzati: avvolgono gli alveoli per favorire gli scambi.
  - Membrana basale e interstizio: separano l'endotelio dai pneumociti, contengono fibre elastiche, collagene e cellule infiammatorie.
  - Pneumociti di tipo I: cellule piatte che rivestono il 95% della superficie alveolare.
  - Pneumociti di tipo II: più voluminosi, producono surfactante, fondamentale per ridurre la tensione superficiale, e partecipano alla riparazione epiteliale.
  - Pori di Kohn: piccole comunicazioni tra alveoli, favoriscono il passaggio di aria, batteri ed essudati.
  - Macrofagi alveolari: cellule difensive presenti sulla superficie alveolare e nel lume.

### Principali patologie respiratorie

- Infezioni respiratorie, patologie professionali legate a esposizione a sostanze nocive, patologie da fumo, complicanze di malattie cardiache, tromboembolia e metastasi, patologie congenite e funzionali

### INSUFFICIENZA RESPIRATORIA (IR)

- L'IR è una condizione in cui i polmoni non riescono a mantenere adeguati livelli di ossigeno nel sangue, con o senza accumulo di anidride carbonica.

Parametri	Normale	IR Tipo 1 (Ipoxemica)	IR Tipo 2 (Ipoventilatoria)
PaO <sub>2</sub>	80–100 mmHg	< 60 mmHg	< 60 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	35–45 mmHg	Normale	>50 mmhg

- La diagnosi si basa sull'emogasanalisi arteriosa e osservo ipossiemia <55mmHg, ipercapnia >45 mmHg e acidosi respiratoria con pH <7.35.
- Forme cliniche: ACUTA- insorge rapidamente con gravi alterazioni e può essere ipossemica o ipercapnica, CRONICA- insorgenza lenta, spesso compensata dal punto di vista renale, CRONICA RIACUTIZZATA- peggioramento improvviso di pz con IR cronica.
- Classificazione fisiopatologica:
  - a) Tipo 1 (Parziale): ipossiemica, con normo- o ipocapnia; dovuta a patologie del parenchima polmonare.
  - b) Tipo 2 (Globale): ipossiemica con ipercapnia; legata a problemi di ventilazione (alterazioni neuromuscolari, toraciche, pleuriche).

- c) Alcune patologie (BPCO, ARDS, fibrosi polmonare) possono causare entrambe le forme.
- o Conseguenze: Iperensione polmonare da vasocostrizione ipossica → scompenso ventricolare destro. Policitemia (aumento EPO per compensazione). Ipercipnia → tremore, confusione, coma.
- o Ipossiemia- livelli di ossigeno bassi nel sangue. Ipossia: ridotto apporto di ossigeno ai tessuti. L'ipossiemia può causare ipossia; i sintomi includono: Dispnea, tachicardia, cianosi, confusione mentale, cefalea, poliglobulia cronica e cuore polmonare.
- o Meccanismi dell'ipossiemia
  1. Alterata ventilazione: ostruzioni, aumento resistenze.
  2. Alterata diffusione: ispessimento della barriera alveolo-capillare.
  3. Ipoventilazione: per ridotta attività muscolare respiratoria o ostruzioni.
  4. Shunt e squilibrio V/Q: aree non ventilate ma perfuse.
- o Cause principali: ARDS, BPCO, polmonite, embolia polmonare, fibrosi polmonare, difetti cardiaci, anemia grave.
- o Meccanismi Fisiopatologici
  1. Ipoventilazione alveolare: scarso apporto di ossigeno agli alveoli.
  2. Alterazione della diffusione: ispessimento della membrana alveolo-capillare (fibrosi, sarcoidosi, polmoniti interstiziali).
  3. Squilibrio Ventilazione/Perfusione (V/Q): ventilazione o perfusione inadeguata di alcune aree polmonari (BPCO, embolia).
  4. Shunt: sangue venoso che bypassa gli alveoli ventilati (cardiopatie congenite, polmoniti, ARDS).
- o L'ipercipnia è l'accumulo di CO<sub>2</sub> nel sangue, dovuto a ventilazione alveolare inadeguata. Può causare: Dispnea, cefalea, arrossamento cutaneo. Turbe neurologiche (letargia, coma). Alterazioni del ritmo cardiaco. Nei casi gravi, CO<sub>2</sub> > 100 mmHg può portare a coma e morte.

### **ATELETTASIA**

- o Riduzione o assenza di espansione polmonare. Può essere:
  - a) Da riassorbimento: ostruzione bronchiale → riassorbimento dell'aria.
  - b) Da compressione: presenza di aria, liquidi o masse nello spazio pleurico.
  - c) Da contrazione: fibrosi polmonare o pleurica.
  - d) Microatelettasia: perdita di surfactante.

È una condizione reversibile, eccetto nelle forme fibrotiche.

### **PNEUMOTORACE**

- o Accumulo di aria nello spazio pleurico → collasso polmonare.
- o Può essere:
  - a) Spontaneo primario: in giovani uomini longilinei, spesso per rottura di bolle subpleuriche.
  - b) Spontaneo secondario: su patologie preesistenti (es. BPCO, fibrosi cistica).
  - c) Catameniale: legato a endometriosi toracica.
  - d) Traumatico: da lesioni toraciche.
  - e) Iatrogeno: da procedure mediche invasive.
  - f) Ipereso: aria intrappolata → spostamento mediastinico e shock.
- o Diagnosi con RX torace, trattamento con decompressione urgente nei casi gravi, drenaggio toracico e toracosopia per prevenzione recidive.

### **MALATTIE VASCOLARI DEL POLMONE**

1. Edema polmonare

2. Ipertensione polmonare
3. Embolia polmonare
4. Vasculiti polmonari

### 1. Edema polmonare

- L'edema polmonare è una condizione caratterizzata dall'accumulo di liquidi negli spazi interstiziali e/o negli alveoli polmonari. Questa condizione compromette lo scambio gassoso e può derivare da due principali meccanismi:
  1. Alterazioni emodinamiche (edema cardiogeno): dovute principalmente a insufficienza del cuore sinistro, con aumento della pressione idrostatica nei capillari polmonari.
  2. Aumento della permeabilità capillare (edema non cardiogeno): causato da danni diretti alla barriera alveolo-capillare.
- **Edema polmonare cardiogeno-** è il più comune e si verifica spesso in caso di insufficienza cardiaca sinistra (ad esempio, da infarto del miocardio o stenosi mitralica). La fase iniziale è caratterizzata dall'aumento della pressione capillare che determina l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare, con riduzione della compliance polmonare e comparsa di dispnea. Nella fase avanzata l'edema invade gli alveoli, compromettendo gravemente la funzione respiratoria. Nella fase severa: l'aumento estremo della pressione può portare a rottura dei capillari e fuoriuscita di eritrociti. Questi vengono fagocitati dai macrofagi, che diventano cellule dell'insufficienza cardiaca (ricche di emosiderina).
- Aspetti istologici: Capillari alveolari congesti, liquido proteico rosa pallido negli alveoli, presenza di macrofagi emosiderinici. Nei casi cronici (come nella stenosi mitralica) può insorgere fibrosi interstiziale, con polmoni duri e di colore bruno- "indurimento bruno del polmone"). Questa condizione riduce la funzionalità respiratoria e predispone alle infezioni.
- **Edema polmonare non cardiogeno -da danno alveolare:** il problema è dovuto a lesioni dirette della barriera alveolo-capillare (endotelio o cellule epiteliali alveolari). Si sviluppa un essudato infiammatorio che invade gli alveoli. È una componente essenziale della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS), condizione grave e spesso letale.
- **Ipertensione polmonare:** è definita come un aumento della pressione media nelle arterie polmonari oltre i 25 mmHg a riposo (valore normale  $\approx$  14 mmHg). È una condizione progressiva che sovraccarica il ventricolo destro, causando cuore polmonare (insufficienza cardiaca destra).
- Provoca: Ipertrofia della tonaca media delle arterie muscolari, aterosclerosi delle arterie polmonari di grosso calibro, ispessimento intimale e riduzione del lume arteriolare e fibrosi interstiziale e presenza di macrofagi emosiderinici.
- Classificazione
  1. Ipertensione polmonare primaria (idiopatica): Rara, più comune nelle donne tra i 30 e i 50 anni. Possibile associazione a mutazioni genetiche.
  2. Ipertensione polmonare secondaria (acquisita): molto più frequente. Cause: Malattie polmonari croniche (enfisema, fibrosi). Embolia polmonare cronica. Malattie autoimmuni (es. lupus eritematoso sistemico). Cardiopatie congenite o malattie del cuore sinistro. Anemie croniche (es. anemia falciforme). Malattie croniche del fegato. Infezione da HIV. Uso di farmaci o sostanze stimolanti.
- Sintomi principali: dispnea da sforzo, affaticamento, sincopi. Se non trattata, peggiora progressivamente.
- **Embolia polmonare:** è un'importante causa di morte improvvisa. Nella maggior parte dei casi, il trombo proviene dalle vene profonde degli arti inferiori. È frequente in pazienti

allettati, con neoplasie, fratture o trombofilia. L'embolo ostruisce parzialmente o completamente un ramo dell'arteria polmonare, causando:

1. Compromissione respiratoria: alcune aree del polmone sono ventilate ma non perfuse.
2. Compromissione emodinamica: aumento della pressione polmonare e rischio di cuore polmonare acuto.

Un embolo massivo può causare morte improvvisa per blocco del flusso ematico polmonare. Nei casi meno gravi, si possono avere dolore toracico, dispnea, tosse, febbre, emottisi.

- Gli emboli possono risolversi tramite fibrinolisi. Emboli multipli e non risolti portano a ipertensione polmonare cronica. Emboli piccoli possono essere inizialmente silenti.
- Terapia e prevenzione: Mobilizzazione precoce del paziente post-operatorio. Calze elastiche e anticoagulanti nei soggetti a rischio. Inserimento di filtro cavale nei pazienti con controindicazione agli anticoagulanti.
- **Malattie infettive respiratorie:** Le infezioni respiratorie sono estremamente frequenti e vanno da forme lievi (raffreddore) a forme potenzialmente fatali (polmoniti batteriche e fungine).
- La polmonite insorge quando i meccanismi di difesa delle vie respiratorie vengono compromessi: quando ci sono alterazioni del riflesso della tosse (coma, anestesia, farmaci), danno all'apparato mucociliare (fumo, gas tossici, virus, malattie genetiche), accumulo di secrezioni (fibrosi cistica, ostruzioni bronchiali), deficit immunologici congeniti o acquisiti o congestione polmonare ed edema.

#### → **Bronchiti e bronchioliti**

Bronchiti virali: molto comuni e autolimitanti.

Virus respiratorio sinciziale (VRS): bronchiolite nei bambini.

Adenovirus e varicella: bronchiolite obliterante.

Bronchiti batteriche: spesso preludio a broncopolmoniti.

- **Polmonite batterica:** abbiamo due principali quadri anatomopatologici:
  1. Broncopolmonite lobulare: focolai multipli di infiammazione distribuiti a chiazze.
  2. Polmonite lobare: interessamento di gran parte o di un intero lobo polmonare.

La distinzione non è sempre netta, poiché lo stesso microrganismo può dare entrambe le forme, a seconda delle condizioni del paziente.

→ **Polmonite lobare:** infezione polmonare caratterizzata da un interessamento omogeneo di un intero lobo polmonare. L'agente infettivo raggiunge direttamente gli spazi alveolari, senza iniziale coinvolgimento bronchiale, provocando una rapida colonizzazione batterica e una massiva essudazione infiammatoria, che conferisce al lobo una consistenza simile a quella epatica (epatizzazione). È più frequente in contesti di condizioni igienico-sanitarie scadenti e i principali agenti eziologici sono *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Klebsiella pneumoniae*. La malattia può evolvere in grave compromissione sistemica e sepsi, e in alcuni casi l'essudato infiammatorio può organizzarsi in tessuto fibroso, causando cicatrici polmonari e riduzione permanente della funzione respiratoria.

→ Complicazioni principali: ascesso polmonare, pleurite e sepsi.

→ La risposta infiammatoria nella polmonite lobare è classicamente suddivisa in quattro stadi successivi:

1. Congestione: il polmone appare pesante, edematoso e di colore rosso scuro, con congestione vascolare e presenza di liquido edematoso intra-alveolare. Sono presenti pochi neutrofili e numerosi batteri.

2. Epatizzazione rossa: massiva essudazione di neutrofili, fibrina ed eritrociti negli spazi alveolari, che diventano solidi e privi di aria. Il lobo appare compatto, rosso e duro.
3. Epatizzazione grigia: degradazione degli eritrociti e persistenza di essudato fibrinoso e suppurativo, che conferisce al polmone una colorazione grigio-marrone.
4. Risoluzione: l'essudato viene digerito enzimaticamente e trasformato in materiale granuloso, che può essere: riassorbito dai macrofagi, eliminato tramite espettorazione, organizzato dai fibroblasti in tessuto fibroso.

Spesso è presente anche una pleurite fibrinosa reattiva, che può risolversi oppure evolvere in ispessimento fibroso pleurico o aderenze permanenti.

- **Broncopolmonite:** è un'infezione che inizia a livello bronchiale e si estende al parenchima alveolare circostante. Determina focolai multipli di consolidamento polmonare che inizialmente sono lobulari, ma possono confluire fino a interessare interi lobi. È più frequente nei pazienti debilitati, allettati o con ridotta clearance mucociliare, poiché l'immobilità favorisce il ristagno di secrezioni e la colonizzazione batterica, specialmente nei lobi inferiori. Anatomicamente, i focolai di broncopolmonite sono aree addensate, asciutte, granulari e mal delimitate, di colore grigio-rossastro o giallastro, spesso multilobari e bilaterali. Istologicamente, si osserva un essudato ricco di neutrofili che riempie bronchi, bronchioli e alveoli adiacenti.
- Complicazioni principali: Ascessi polmonari per necrosi del tessuto infetto, empiema (raccolta di pus nella cavità pleurica), disseminazione ematica con rischio di ascessi metastatici (encefalo, reni, milza), endocardite, meningite o artrite settica.
- **Bronchiectasie:** caratterizzate da una dilatazione permanente e patologica dei bronchi e bronchioli, causata dalla distruzione della muscolatura liscia e delle fibre elastiche delle pareti bronchiali, solitamente in seguito a infezioni necrotizzanti croniche. Possono essere focali (associate a ostruzione bronchiale) o diffuse (in presenza di malattie congenite o immunodeficienze). Sono oggi meno frequenti grazie al miglior controllo delle infezioni respiratorie, ma restano una complicanza importante in soggetti predisposti.
- **Eziologia e fattori predisponenti:**
  - Malattie congenite ed ereditarie: fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, sindrome di Kartagener, immunodeficienze, sequestro polmonare intralobare.
  - Infezioni necrotizzanti gravi: batteriche, virali o fungine, acute o ricorrenti.
  - Ostruzioni bronchiali: neoplasie, corpi estranei, tappi di muco.
  - Malattie autoimmuni: artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, malattia infiammatoria intestinale, complicanze post-trapianto.
  - Idiopatiche: circa il 50% dei casi, forse dovuti a disfunzioni immunitarie.
- Il meccanismo patogenetico principale è la combinazione di ostruzione e infezione delle vie aeree, con conseguente ristagno di secrezioni e infezioni batteriche croniche. In condizioni come la fibrosi cistica, il difetto di trasporto degli ioni determina secrezioni viscosi che bloccano la clearance mucociliare, predisponendo a danni irreversibili delle pareti bronchiali.
- I sintomi principali includono: Tosse cronica, intensa e produttiva, spesso mattutina per drenaggio di secrezioni accumulate, espettorato abbondante, purulento e maleodorante, episodi di emottisi, talvolta massiva, dispnea e ortopnea nei casi avanzati. Frequente riacutizzazione durante infezioni delle vie respiratorie superiori.
- L'infiammazione cronica porta progressivamente a fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria ostruttiva e complicanze sistemiche, tra cui: Suppurazione polmonare, ascessi polmonari e cerebrali metastatici, amiloidosi secondaria e cuore polmonare

cronico (oggi meno frequente grazie alle terapie antibiotiche e fisioterapiche). Grazie ai moderni trattamenti antibiotici e alla fisioterapia respiratoria, la prognosi è notevolmente migliorata e le complicanze più gravi sono diventate rare.

### **MALATTIE POLMONARI OSTRUTTIVE**

- Le principali malattie polmonari ostruttive comprendono la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma e le bronchiectasie. Si tratta di condizioni caratterizzate da una limitazione del flusso aereo espiratorio che, nella maggior parte dei casi, è cronica e progressiva.
- **Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO):** è una malattia molto frequente, definita dall'OMS come una condizione prevenibile e trattabile, caratterizzata da sintomi respiratori persistenti e da ostruzione cronica al flusso dell'aria, dovuta ad alterazioni delle vie respiratorie e/o degli alveoli polmonari. Il principale fattore di rischio è il fumo di sigaretta, che è responsabile di circa l'80% dei casi. Il rischio è particolarmente elevato nei forti fumatori, e le donne e gli afroamericani sembrano essere più suscettibili. Altri fattori contribuenti sono uno scarso sviluppo polmonare nelle prime fasi di vita, l'esposizione prolungata a sostanze inquinanti ambientali o lavorative, una particolare iperreattività delle vie respiratorie e alcune varianti genetiche predisponenti.
- è un concetto clinico-ombrello che comprende due quadri patologici principali:
  1. L'enfisema polmonare, caratterizzato da una dilatazione irreversibile degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale, associata alla distruzione delle pareti alveolari.
  2. La bronchite cronica, definita dalla presenza di tosse produttiva di espettorato per almeno tre mesi all'anno, per due anni consecutivi.

Questi due quadri si presentano spesso nello stesso paziente, in quanto condividono gli stessi fattori eziologici.

- Manifestazioni cliniche- si sviluppa lentamente e spesso passa inosservata per anni. Il sintomo principale è la dispnea progressiva da sforzo, alla quale si associano tosse cronica ed espettorazione. Inizialmente i sintomi sono lievi, ma con il tempo diventano più invalidanti. Alcuni pazienti presentano riacutizzazioni frequenti, spesso dovute a infezioni respiratorie, che possono essere scambiate per crisi asmatiche.
- La spirometria è l'esame diagnostico di riferimento, in quanto consente di documentare la limitazione al flusso espiratorio. Dal punto di vista clinico, i pazienti possono essere classificati in base alla prevalenza dell'enfisema o della bronchite cronica:
  - Il paziente enfisematoso è tipicamente magro, con un torace a botte, dispnea intensa e respirazione a labbra socchiuse. Spesso non presenta molta tosse o secrezioni, ma mostra una marcata iperdistensione polmonare. L'ossigenazione del sangue è relativamente conservata a riposo.
  - Il paziente con bronchite cronica presenta invece tosse persistente, abbondante produzione di espettorato, ipossiemia, ipercapnia e una lieve cianosi.
- Complicanze: è una malattia progressiva e può evolvere verso lo scompenso respiratorio cronico. Le infezioni respiratorie acute rappresentano una delle principali cause di peggioramento e possono portare al decesso. Nei pazienti enfisematosi, la rottura delle bolle subpleuriche può determinare pneumotorace spontaneo, potenzialmente letale.
- Terapia: Il trattamento si basa innanzitutto sulla cessazione del fumo, che è il provvedimento più efficace nel rallentare la progressione della malattia. Sono inoltre fondamentali: Ossigenoterapia a lungo termine, nei pazienti ipossiemicici; broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori, per ridurre l'infiammazione e i sintomi; programmi di riabilitazione respiratoria e fisioterapia; interventi chirurgici selezionati (bullectomia, riduzione del volume polmonare) o, nei casi più gravi, trapianto polmonare.

Nonostante i trattamenti, la BPCO rimane una malattia progressiva e rappresenta una delle principali cause di mortalità al mondo.

- **Asma bronchiale:** è una malattia eterogenea delle vie respiratorie, caratterizzata da infiammazione cronica e ostruzione bronchiale reversibile. I sintomi principali comprendono episodi di dispnea, sibili, tosse e senso di costrizione toracica, spesso più intensi nelle ore notturne o al mattino presto. Tra un episodio e l'altro, il paziente può essere completamente asintomatico.
- Classificazione
  - Asma atopico, la forma più frequente, che insorge tipicamente nell'infanzia ed è causata da una risposta immunitaria mediata da IgE verso allergeni ambientali (polline, polvere, peli di animali).
  - Asma non atopico, che non mostra sensibilizzazione agli allergeni e ha come principali fattori scatenanti infezioni respiratorie virali o inquinanti atmosferici.
  - Asma farmaco-indotto, come quello scatenato dall'aspirina, che può determinare crisi acute anche gravi.
  - Asma professionale, dovuto all'esposizione cronica a polveri, vapori o sostanze chimiche sul luogo di lavoro.
- Patogenesi: alla base dell'asma vi è una risposta immunitaria di tipo Th2, che determina produzione di IgE, infiltrato eosinofilo e iperreattività bronchiale. La predisposizione è multifattoriale: oltre ai fattori genetici (polimorfismi di IL-13, HLA di classe II, varianti della linfopoietina timica stromale), giocano un ruolo importante fattori ambientali come l'inquinamento atmosferico e la ridotta esposizione a microbi durante l'infanzia (ipotesi igienica). Con il tempo, l'infiammazione cronica determina il cosiddetto rimodellamento delle vie aeree, con ispessimento della parete bronchiale, fibrosi subepiteliale, ipertrofia della muscolatura liscia e ipervascolarizzazione.
- Quadro clinico: Le crisi asmatiche possono essere brevi o prolungate. Nella forma più grave, chiamata status asthmaticus, l'ostruzione bronchiale diventa persistente e può essere fatale. La diagnosi si basa sulla dimostrazione di una limitazione reversibile del flusso aereo mediante spirometria e sull'eventuale riscontro di eosinofilia nel sangue.
- Trattamento: modulato in base alla gravità della malattia. Le principali classi di farmaci comprendono:
  - Broncodilatatori  $\beta$ 2-agonisti per il sollievo rapido;
  - Corticosteroidi inalatori per il controllo dell'infiammazione;
  - Antagonisti dei leucotrieni;
  - Terapie biologiche mirate (anticorpi anti-IL-5) nei casi gravi eosinofilici.
- La prognosi è variabile: circa la metà dei bambini asmatici migliora in adolescenza, mentre altri sviluppano una riduzione progressiva della funzione respiratoria.
- **Enfisema Polmonare:** è una patologia cronica caratterizzata da un aumento irreversibile del volume degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale, accompagnato dalla distruzione delle pareti alveolari senza significativa fibrosi cicatriziale. Anche forme lievi di enfisema contribuiscono in modo importante alla limitazione del flusso espiratorio, tipica delle malattie polmonari ostruttive. Per comprenderne la classificazione è utile ricordare che il lobulo polmonare è costituito da più acini: questi rappresentano le unità respiratorie terminali che comprendono bronchioli respiratori, dotti alveolari e alveoli. In base alle porzioni di acino coinvolte, l'enfisema si distingue in quattro tipi principali:

### 1. Enfisema centroacinare (o centrolobulare)

È la forma più comune, tipicamente associata al fumo di sigaretta e alla BPCO.

- Colpisce in modo selettivo le porzioni centrali dell'acino, corrispondenti ai bronchioli respiratori, risparmiando inizialmente gli alveoli distali.
- All'interno dello stesso lobulo possono coesistere aree enfisematose e aree normali.
- Le lesioni sono più frequenti e pronunciate nei lobi superiori, soprattutto nei segmenti apicali.
- Nelle forme gravi, anche le regioni distali dell'acino possono essere coinvolte, rendendo la diagnosi differenziale con l'enfisema panacinare più complessa.

## 2. Enfisema panacinare (o panlobulare)

Questa forma è associata a deficit congenito di  $\alpha 1$ -antitripsina, una condizione che riduce le difese polmonari contro l'azione distruttiva delle proteasi neutrofile. Il fumo peggiora significativamente il quadro.

- L'intero acino risulta uniformemente dilatato, dai bronchioli respiratori fino agli alveoli terminali.
- Predilige le basi polmonari e i margini anteriori, risultando più grave nelle regioni inferiori.

## 3. Enfisema paraseptale (o acinare distale)

È caratterizzato da un interessamento prevalente della porzione distale dell'acino, mentre quella prossimale rimane normale.

- Le lesioni si localizzano in prossimità della pleura, lungo i setti connettivali e ai margini dei lobuli.
- Si associa spesso a fibrosi o ad aree cicatriziali e interessa preferenzialmente i lobi superiori.
- È una delle cause più frequenti di pneumotorace spontaneo nei giovani adulti, a causa della rottura di bolle sottopleuriche dilatate.
- Dal punto di vista morfologico, presenta spazi aerei cistici multipli.

## 4. Enfisema irregolare (con fibrosi)

È definito "irregolare" perché l'interessamento dell'acino è disomogeneo e si associa quasi sempre a aree di cicatrizzazione derivanti da processi infiammatori pregressi.

- È estremamente frequente, specie all'esame autoptico, ma di solito clinicamente insignificante poiché presente in piccoli focolai.

### Altre forme impropriamente definite "enfisema"

- Enfisema localizzato: spesso parasettale, correlato a flogosi o fibrosi, frequente negli apici. Le bolle sottopleuriche possono rompersi causando pneumotorace.
  - Enfisema cicatriziale: si sviluppa in prossimità di retrazioni fibrotiche.
  - Enfisema focale da polvere: dilatazione centrolobulare intorno a macrofagi con polveri inerti.
  - Enfisema compensatorio: dilatazione polmonare secondaria a collasso di altre zone o a resezioni chirurgiche
- Patogenesi dell'enfisema: Lo sviluppo dell'enfisema clinicamente rilevante è strettamente associato al fumo di sigaretta e, in alcuni casi, a difetti genetici di  $\alpha 1$ -antitripsina. Diversi meccanismi concorrono alla distruzione del parenchima polmonare:
1. Lesione tossica e infiammazione cronica
    - Il fumo e altre particelle inalate danneggiano l'epitelio respiratorio, innescando una risposta infiammatoria cronica.
    - Macrofagi e cellule epiteliali rilasciano mediatori che richiamano neutrofili e linfociti, amplificando il danno e provocando modificazioni strutturali persistenti.

- È frequente l'infiltrato di cellule T e B nelle aree colpite, anche se il ruolo preciso dell'immunità adattativa resta poco chiaro.
- 2. Squilibrio proteasi-antiproteasi
  - Le proteasi rilasciate dalle cellule infiammatorie degradano i componenti del tessuto elastico e connettivo.
  - I pazienti con deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, principale inibitore delle elastasi neutrofile, sviluppano forme gravi e precoci di enfisema, aggravate dal fumo.
- 3. Stress ossidativo
  - Le sostanze ossidanti del fumo e i radicali prodotti dalle cellule infiammatorie danneggiano l'epitelio alveolare e alterano la funzione endoteliale.
  - Il fattore di trascrizione NRF2 regola geni antiossidanti: mutazioni o varianti sfavorevoli aumentano la suscettibilità al danno polmonare da fumo.
- 4. Infezioni respiratorie
  - Sebbene non siano considerate causa primaria, le infezioni batteriche o virali possono peggiorare il quadro, favorendo le riacutizzazioni.
  - La perdita di elasticità del parenchima polmonare riduce la trazione radiale che normalmente mantiene aperti i bronchioli respiratori. Questo porta al collasso espiratorio delle piccole vie aeree, peggiorando l'ostruzione al flusso aereo. Inoltre, anche nei fumatori giovani si osservano alterazioni infiammatorie delle piccole vie aeree, che contribuiscono ulteriormente alla resistenza al flusso espiratorio.

#### Malattie Respiratorie: Forme Ostruttive e Restrittive

- **Bronchite Cronica:** è una patologia respiratoria caratterizzata da tosse persistente con produzione di espettorato per almeno tre mesi all'anno, in due anni consecutivi, in assenza di altre cause. È una condizione a evoluzione lenta, che nel tempo può portare a danno polmonare progressivo, con ipossiemia, ipertensione polmonare e possibile sviluppo di cuore polmonare.
- Patogenesi: Il principale fattore scatenante è l'esposizione cronica a sostanze inalate irritanti, in particolare il fumo di tabacco, ma anche polveri industriali (granaglie, cotone, silice) o agenti inquinanti ambientali.
  - Ipersecrezione di muco: nelle fasi iniziali si osserva un'umentata produzione di muco dovuta all'ipertrofia delle ghiandole sottomuose della trachea e dei bronchi. Con il tempo, aumenta anche il numero di cellule caliciformi nelle piccole vie respiratorie. Questa è una risposta "protettiva" contro gli irritanti, ma contribuisce all'ostruzione delle vie aeree.
  - Alterazioni del trasporto mucociliare: il fumo di sigaretta può danneggiare le cellule epiteliali respiratorie e disfunzionare il CFTR (regolatore di conduttanza transmembrana), causando la produzione di muco denso e disidratato.
  - Infiammazione cronica: il contatto con gli inalanti irritanti stimola un'infiammazione persistente, con infiltrazione di neutrofili, linfociti e macrofagi. Questo processo favorisce la fibrosi delle vie aeree e peggiora l'ostruzione.
  - Infezioni respiratorie: non sono la causa primaria, ma contribuiscono a mantenere l'infiammazione e causano riacutizzazioni.
- Conseguenze: Ostruzione del lume bronchiale da muco, ipoventilazione alveolare, con ipossiemia e ipercapnia, cianosi, spesso senza grave dispnea nelle fasi iniziali e cuore polmonare (ipertrofia del ventricolo destro per ipertensione polmonare)
- **Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (BPCO)**

#### Malattie Polmonari Restrittive

- Sono patologie caratterizzate da una ridotta espansione del polmone e da una diminuzione della compliance polmonare, che compromettono lo scambio gassoso.
- Manifestazioni: Dispnea, Ipossia, Danno alveolare con tre fasi evolutive:
  1. Essudazione ed emorragia negli alveoli, con formazione di membrane ialine
  2. Edema interstiziale infiammatorio
  3. Fibrosi polmonare interstiziale

Le malattie restrittive possono essere acute (con edema ed essudazione) o croniche (fibrosi progressiva).

- Confronto tra Malattie Ostruttive e Restrittive
  - Ostruttive: aumento della resistenza al flusso espiratorio; il rapporto FEV1/FVC < 0,7.
    - Cause: bronchite cronica, enfisema, asma.
  - Restrittive: ridotta capacità polmonare totale; rapporto FEV1/FVC normale.
    - Cause: patologie toraciche (cifoscoliosi, obesità grave), malattie interstiziali (fibrosi, pneumoconiosi).
- **Sindrome da Insufficienza Respiratoria Acuta dell'Adulto (ARDS):** La ARDS è una condizione acuta e grave caratterizzata da danno alveolare diffuso, con ipossiemia refrattaria e edema polmonare non cardiogeno. Può insorgere in seguito a sepsi, traumi gravi, polmonite, shock o inalazione di sostanze tossiche.
- Patogenesi:
  1. Attivazione endoteliale: i macrofagi alveolari rilasciano TNF e altre citochine, che aumentano la permeabilità dei capillari.
  2. Infiltrazione neutrofila: i neutrofili rilasciano enzimi e radicali liberi che amplificano il danno.
  3. Edema e membrane ialine: accumulo di fluido ricco di proteine negli alveoli, con perdita di surfactante e grave compromissione degli scambi gassosi.
  4. Fibrosi: nelle fasi tardive, fibroblasti e citochine fibrogeniche determinano fibrosi interstiziale.
- Quadro clinico: Dispnea, tachipnea, cianosi, ipossia refrattaria all'ossigeno, necessità di ventilazione meccanica, elevata mortalità, spesso per sepsi o insufficienza multiorgano, possibile recupero, ma alcuni pazienti sviluppano fibrosi cronica
- **Malattia Interstiziale Cronica Diffusa (Restrittiva):** sono un ampio gruppo di patologie caratterizzate principalmente da infiammazione e fibrosi dell'interstizio polmonare, che compromettono la funzionalità respiratoria e portano a un quadro restrittivo. A differenza delle patologie ostruttive, in questo caso il problema non riguarda gli spazi alveolari in sé, ma il tessuto di sostegno che circonda gli alveoli, i bronchioli e i vasi sanguigni. Queste condizioni possono avere cause molteplici e talvolta l'esordio clinico può ricordare quello della ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto).
- Classificazione Generale: le malattie restrittive polmonari diffuse si suddividono in due categorie principali:
  1. Malattie infiltrative e interstiziali croniche: comprendono patologie come le pneumoconiosi e le fibrosi polmonari di origine ignota.
  2. Malattie della parete toracica: ad esempio deformità toraciche, obesità grave o patologie neuromuscolari (come poliomielite e sclerosi multipla).
- Quadro Clinico e Diagnostico: I pazienti con malattie interstiziali croniche presentano tipicamente: Dispnea ingravescente, tachipnea, crepitii inspiratori ("a velcro"), possibile cianosi e assenza di sibili, segno che il problema non è ostruttivo.

- A livello funzionale si osservano: riduzione della capacità di diffusione dei gas, riduzione del volume polmonare e ridotta compliance polmonare.
- Le indagini radiologiche mostrano lesioni bilaterali, con piccoli noduli, linee irregolari e caratteristiche immagini a vetro smerigliato, espressione della fibrosi interstiziale. Con la progressione, le varie forme diventano difficilmente distinguibili, evolvendo in una condizione terminale nota come “polmone a favo d’api”, caratterizzata da diffusa cicatrizzazione e formazione di spazi cistici.
- Le principali complicanze di queste malattie sono: l’ipertensione polmonare secondaria e cuore polmonare cronico (insufficienza ventricolare destra dovuta a sovraccarico pressorio polmonare)
- **Fibrosi Interstiziale:** è il risultato di un processo di cicatrizzazione progressiva che coinvolge l’interstizio polmonare, rendendo il polmone rigido e riducendo la capacità di scambio dei gas respiratori. Il termine è usato per descrivere un ampio spettro di malattie, di cui la più comune è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). La fibrosi interstiziale avanzata porta a una struttura polmonare profondamente alterata: il parenchima è sostituito da tessuto cicatriziale e da spazi aerei cistici, con una riduzione drastica della capacità polmonare, della compliance e del letto capillare. Questo determina una grave insufficienza respiratoria, ipertensione polmonare e insufficienza ventricolare destra
- **Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF):** sindrome caratterizzata da fibrosi interstiziale progressiva e insufficienza respiratoria, di origine sconosciuta. Eziologia: sembra coinvolgere una predisposizione genetica che porta a una riparazione anomala delle lesioni delle cellule epiteliali alveolari, causate da fattori ambientali. Fattori di rischio: Età > 50 anni, fumo di sigaretta, alterazioni genetiche specifiche Clinica: la malattia insorge insidiosamente con dispnea da sforzo progressiva e tosse secca. Nei casi avanzati compaiono ipossiemia, cianosi e ippocratismo digitale. Decorso: variabile e imprevedibile, con prognosi sfavorevole. Terapia: trapianto di polmone; farmaci antifibrotici (inibitori tirosin-chinasici, antagonisti TGF-beta) rallentano la progressione.
- **Pneumoconiosi:** sono malattie polmonari dovute all’inalazione cronica di polveri minerali o sostanze chimiche sul luogo di lavoro. Non sono neoplastiche, ma possono causare infiammazione e fibrosi polmonare, aumentando il rischio di insufficienza respiratoria cronica.