

**RIGONFIAMENTO IDROPICO E TORBIDO** → Una prima fase che inizia a dirigersi verso il punto di non ritorno è il rigonfiamento idropico e torbido della cellula. Costituiscono aspetti lievemente diversi sul piano morfologico di un danno cellulare che può essere reversibile, ma che può essere l'anticamera della necrosi. Sono il primo riscontro del danno cellulare da ipossia osservabile con il microscopio ottico. La reversibilità del danno non ha una linea netta. Le cellule hanno un aspetto dilatato, per aumento del contenuto idrico, e se osservate a fresco si rileva una granulosità diffusa nel citoplasma, probabilmente dovuta ad accumulo e condensazione di proteine. I mitocondri sono dilatati ed anche le membrane del reticolo endoplasmatico (prime lesioni riscontrabili al microscopio elettronico). Il primo effetto dei danni prodotti dallo stress acuto si verifica inibendo l'attività delle pompe Na-K, aumentando quindi la concentrazione di Na e di H<sub>2</sub>O all'interno della cellula. Se aumenta l'acqua intracellulare ci sarà un problema di equilibrio idrosalino a ridosso della membrana plasmatica. I mitocondri dilatati sono meno funzionali in termini energetici; inoltre le membrane del reticolo endoplasmatico alterate portano ad una alterazione delle concentrazioni del calcio, con conseguente danno cellulare ingente. La cellula idropica è grossolanamente visibile e differente rispetto ad una cellula normale: presenta un citoplasma abbondante. Gli organi colpiti, soprattutto rene, cuore, fegato, sono ingranditi tesi ed hanno anch'essi un aspetto opaco. Il meccanismo è dovuto ad un iniziale danno delle pompe ioniche di membrana. Le cause che producono questo quadro sono molteplici: ipossia, malnutrizione, e soprattutto le cause tossiche e tossinfettive. Le pompe ioniche necessitano di energia per funzionare!!

**DEGENERAZIONE VACUOLARE** → Rappresenta sostanzialmente una variante o una evoluzione sul piano morfologico del rigonfiamento idropico. La granulosità diffusa presente nel citoplasma della cellula in rigonfiamento idropico assume l'aspetto vacuolare contenenti un materiale debolmente eosinofilo. I vacuoli, limitati da una membrana, sono espressione dell'edema citoplasmatico localizzato con segregazione dell'eccesso di liquido (che contiene proteine). I vacuoli possono fondersi successivamente con i lisosomi. Il quadro è frequente soprattutto a livello epatico ed è causato soprattutto dalle condizioni di ipossia.

**STRESS CRONICO** → Lo stimolo lesivo, quando agisce in modo cronico e non è di intensità tale da innescare i processi che portano alla morte cellulare, induce modificazioni adattative il cui scopo è quello di facilitare la sopravvivenza cellulare. Tali alterazioni sono reversibili alla rimozione dello stimolo. La cellula mette in atto modificazioni che possono andare avanti per un certo intervallo di tempo ma successivamente diventano nocive.

Le modificazioni adattative sono:

- - **Aumento del volume e delle dimensioni cellulari** (ipertrofia). Ad esempio: ipertrofia delle cellule miocardiche nel momento in cui il cuore deve pompare sangue contro resistenza. La pressione arteriosa viene determinata principalmente dalle arteriole di resistenza poste a valle delle grandi arterie. In presenza di un eccesso di tono vasocostrittivo delle arteriole di resistenza, a onte si fa più fatica a pompare sangue; il cuore deve contrastare questo problema e quindi il muscolo cardiaco va incontro ad un aumento delle dimensioni dei miocardiociti, con conseguente aumento della spesa energetica e aumento nel consumo di ossigeno. Le coronarie non possono aumentare all'infinito l'apporto di ossigeno, quindi ad un certo punto c'è una sofferenza ischemica/ipossica dei miocardiociti; quindi arriva sangue al cuore ma l'ossigeno che arriva non è sufficiente ad alimentare la massa ingrandita dei miocardiociti.
- - **Riduzione del volume e della specializzazione cellulare** (es. ipotrofia/atrofia). Ad esempio l'ipotrofia dell'epitelio gastrico → Questo epitelio è fondamentale e svolge diverse funzioni biologiche e contiene diverse cellule specializzate che producono acido cloridrico, ormoni come la gastrina, pepsinogeno, muco, fattore intrinseco (serve per assorbire la vitamina B12) etc; queste attività di specializzazione cellulare possono venire meno in presenza di una gastrite cronica e le cellule vanno incontro ad una ipotrofia e diventano despecializzate. Nel momento in cui c'è un'ipotrofia della mucosa gastrica l'epitelio rimane ma si perde la specializzazione. La riduzione del volume si verifica anche nell'anziano con la sarcopenia: il muscolo c'è e le cellule muscolari rimangono in vita ma complessivamente si riduce la forza muscolare ma anche la funzione metabolica.
- - **Alterazioni del loro numero** (ipoplasia o iperplasia). Il numero delle cellule varia solo se il tessuto è proliferativo; nel caso del tessuto nervoso, ad esempio, non c'è ipoplasia o iperplasia dei neuroni. Si può avere una iper-ipoplasia del sistema gliale; ipo-iperplasia la si può avere anche negli epitelii. In certi tessuti l'iperplasia può essere associata ad agenti tumorigenici (sostanze chimiche o altro); la presenza di un epitelio proliferativo in concomitanza con agenti tumorigenici induce il rischio che da iperplasia si passi a metaplasia, cellule che aumentano di numero ma

sono anche morfologicamente diverse per poi evolvere verso il tumore.

Reflusso gastro esofageo → Il reflusso gastro esofageo è il reflusso di prodotto acido dello stomaco nell'esofago. L'esofago ha un pH fisiologico di 7,4 e l'epitelio non è in grado di sopportare un pH acido. Se c'è reflusso, l'acido arriva nell'esofago e l'epitelio va incontro a delle modificazioni e con il tempo, se la situazione di reflusso permane, si può andare incontro a tumore maligno dell'esofago (carcinoma esofageo: stress cronico prolungato per anni).

NB: c'è anche la possibilità di avere un tessuto ipertrofico ed iperplastico etc.

Classificazione dei tessuti proposta nel 1894 da Giulio Bizzozzero → Un organo può essere costituito da:

- Cellule che si dividono e si replicano continuamente (cellule labili), ad esempio gli epitelii di rivestimento

(epidermide, endometrio, mucose)

- Cellule che non si replicano continuamente ma che sono capaci di divisione cellulare in risposta a certe richieste (cellule stabili), ad esempio i tessuti ghiandolari (fegato). Le cellule epatiche non sono in continua replicazione, ma in particolari condizioni possono andare incontro a replicazione.
- Cellule che sono incapaci di divisione cellulare (cellule perenni), ad esempio le cellule altamente specializzate (neuroni, cellule muscolari cardiache). In questo caso c'è qualche strategia di recupero modesta ma se una cellula muore non è recuperabile. In base al numero di cellule danneggiate, a livello clinico con il tempo emerge la patologia. Le cellule che vanno a sostituire le cellule danneggiate sono le cellule staminali; si è scoperto che nel cervello c'è la possibilità di avere almeno tre siti in cui sono presenti cellule staminali neuronali.

Modificazioni adattative in presenza di stress cronico → Quando c'è uno stress cronico c'è la possibilità di avere alterazioni di tipo differenziativo degli elementi cellulari presenti in un tessuto (METAPLASIA, DISPLASIA: anticamera del tumore maligno. Di può avere anche formazione di ACCUMULI INTRACELLULARI (ad es. steatosi); la steatosi epatica è una condizione frequente di accumulo di trigliceridi nelle cellule.

La variabilità di risposta individuale ad uno stress cronico o acuto è determinante al manifestarsi o meno della patologia!

ATROFIA → E' una risposta adattativa della cellula che riduce la massa del suo citoplasma e la sua funzionalità, limitando in questo modo il suo fabbisogno energetico. Alcune forme di atrofia vengono definite fisiologiche, ma più spesso il fenomeno assume connotati patologici. La cellula atrofica ha una ridotta funzionalità e questo compromette il normale funzionamento dell'organo/tessuto. L'atrofia comporta:

- Ridotta richiesta funzionale
- Mancanza di innervazione di un muscolo (lesione traumatica di un nervo o riduzione della guaina mielinica come nella neuropatia diabetica)
- Ridotto apporto ematico: ad esempio il rene filtra più volte al giorno il sangue dell'organismo, se gradualmente c'è una stenosi (riduzione dell'arteria renale) il rene va incontro ad atrofia (rene grinzoso).
- Insufficiente apporto nutrizionale (vengono prodotti meno nutrienti alimentari fondamentali)
- Interruzione dei segnali trofici
- In alcune infiammazioni croniche (es. gastrite atrofica malattia autoimmune che fa sì che l'epitelio della mucosa gastrica perda la sua specializzazione)
- Invecchiamento (non è reversibile e non è una risposta adattativa)

La storia familiare è fondamentale per determinare la possibilità dell'insorgere di una determinata patologia!

Una caratteristica interessante dell'atrofia, che condiziona direttamente la sopravvivenza del paziente, è la sua propensione ad essere di maggiore entità nei tessuti non essenziali, come il tessuto adiposo, rispetto a quella che si verifica nei tessuti funzionalmente più importanti, come il cervello. Istologicamente l'atrofia cellulare è caratterizzata dalla distruzione degli organuli (ad es. i mitocondri) e delle proteine strutturali, *senza* che avvenga morte cellulare. L'eliminazione di tali strutture avviene o per aumentata degradazione proteica o per riduzione della sintesi o per entrambi i fenomeni. Molte patologie o situazioni di declino fisiologico (invecchiamento) sono associate ad una riduzione della biogenesi mitocondriale; l'efficienza della quantità di mitocondri che si generano e della funzionalità del mitocondrio sono ridotti.

In molti casi di atrofia si formano autofagosomi o autofagolisosomi (definiti globalmente come vacuoli autofagici). Il processo di autofagocitosi è rapido ed attivo, dato che viene bloccato dagli inibitori della sintesi proteica; viene attivata anche la via ubiquitina-proteasomi presente nel citoplasma cellulare. Dopo un

certo tempo, il materiale non digerito, ricco di lipidi e chiamato lipofuscina, si compatta in strutture ad alta densità, chiamati corpi residui, che sono una caratteristica istologica presente nelle cellule atrofiche. Se il deposito è diffuso, produce una colorazione macroscopicamente evidente del tessuto, definita atrofia marrone. Tutte queste modificazioni per un certo tempo sono reversibili ma poi diventano irreversibili e il danno diviene permanente.

**METAPLASIA** → La metaplasia è la sostituzione di un tipo di cellula differenziata (epiteliale o mesenchimale) con un altro tipo di cellula differenziata (es. un epitelio squamoso con un epitelio colonnare). Ad esempio l'esofago ha un epitelio colonnare con una parte basale e una parte apicale; nel momento in cui c'è reflusso gastroesofageo, a livello dell'esofago inferiore, a forza di avere questo insulto acido gastrico non fisiologico si ha una graduale metaplasia e l'epitelio colonnare diventa squamoso, sia l'epitelio diventa piatto e despecializzato! Il cambiamento non avviene a livello dei due tipi cellulari già differenziati ma a livello delle cellule progenitrici, altrimenti non si manterrebbe nel tempo. Le mucose come anche la cute hanno una serie di cellule e strati e lo strato più maturo, è quello che ha le funzioni biologiche ma anche quello che si sfalda, muore e viene sostituito. Gli epitelii sono superfici di contatto e possiedono una rigenerazione veloce; negli strati più bassi, meno maturi, ci sono cellule staminali differenziate che danno origine all'epitelio. Nella metaplasia non si modifica solo lo strato superficiale ma è la cellula progenitrice staminale, destinata a diventare epitelio colonnare, ad essere modificata.

La metaplasia rappresenta un'alterazione della normale sequenza degli eventi differenziativi controllata dai geni omeotici. È un processo di adattamento reversibile indotto in un tessuto in risposta ad una infiammazione cronica (ad es. fumo, infezioni) o ad un'anomala stimolazione della crescita (cicatizzazione, iperstimolazione ormonale). È di solito un processo innocuo, che spesso offre un vantaggio selettivo; tuttavia a volte può alterare la funzionalità di un organo (esempio: metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale). Inoltre, si associa ad un danno tissutale cronico e quindi gli stessi stimoli che portano alla metaplasia possono essere cancerogeni. Alcuni esempi clinici di metaplasia:

L'epitelio bronchiale è ciliato e ha la funzione di produrre muco in quantità scarsa, eccessiva o fisiologica; il muco viene poi spinto all'esterno per essere eliminato.

Per avere una metaplasia stabile bisogna aver modificato l'assetto genetico differenziativo di cellule staminali differenziate. La metaplasia è una modifica a livello dello strato di cellule staminali e quindi, per quanto reversibile, la modifica

nel tempo diventa permanente. L'esposizione cronica ad un qualsiasi tipo di agente è pericolosa!

**ETEROTROPIA EMBRIONALE** → Ci sono una serie di geni omeotici di corretto posizionamento, che regolano il posizionamento e l'accrescimento delle singole strutture; se si modificano questi geni si può causare un errato posizionamento di tessuto nell'uomo. L'eterotropia embrionale è anch'essa caratterizzata dalla presenza di un tipo cellulare differenziato nell'ambito di un altro tessuto durante l'embriogenesi. Tuttavia, non si origina in risposta ad uno stimolo lesivo cronico, ma costituisce un anormale posizionamento tissutale durante l'embriogenesi. E' probabilmente causata da un'alterata espressione dei geni detti omeotici, la cui funzione è quella di identificare le varie regioni dell'embrione durante l'embriogenesi.

**Endometriosi (tessuto ectopico):** l'utero ha un rivestimento interno, l'endometrio che è un epitelio responsivo degli ormoni del ciclo ovarico: aumenta con gli estrogeni, differenzia con il progesterone e quando

<b>Metaplasia squamosa</b>	<b>Epitelio respiratorio in pluristratificato nel fumatore</b>
<b>Metaplasia ghiandolare</b>	<b>Metaplasia gastrica a livello dell'epitelio duodenale per ipersecrezione di acido gastrico. Costituisce la condizione necessaria all'insediamento di <i>H.pylori</i> nell'ulcera duodenale</b>
	<b>Cellule secernenti muco nell'esofago distale (normalmente epitelio squamoso) a causa di una lesione dovuta a reflusso gastrico (chiamato esofago di Barrett)</b>
<b>Metaplasia connettivale</b>	<b>Tessuto osseo che si sviluppa in un'area dove si è verificato un trauma muscolare</b>

nel ciclo ovarico il progesterone viene meno si ha il ciclo mestruale (sfaldamento dell'endometrio). Normalmente l'endometrio è un tessuto che viene eliminato e

rinnovato ad ogni ciclo. È possibile la presenza di un pò di cellule endometriali all'esterno dell'utero, ad esempio aderente all'intestino, nella zona delle ovaie o nell'addome. Le normali variazioni ormonali sono sistemiche e tutte le cellule sensibili a questo vanno incontro a determinate modificazioni: ad esempio, queste cellule endometriali extrauterine vanno incontro ad un incremento di massa con gli estrogeni che non possono però essere eliminate e di conseguenza si formano delle cisti. L'endometriosi quindi è tessuto ectopico!

**DISPLASIA** → E' una proliferazione disordinata di cellule che si verifica prevalentemente negli epiteli ed è caratterizzata da:

- Variazioni di grandezza e di forma delle cellule
- Ingrossamento, irregolarità, ipercromatismo dei nuclei (nuclei che possono avere anche qualche cromosoma in più)
- Mitosi abbondanti (rapida proliferazione) e localizzate non solo nello strato basale ma non atipiche
- Non si verifica invasione della membrana basale
- Anarchia architetturale dell'epitelio: c'è una proliferazione eccessiva con possibile aumento degli strati (accrescimento anomalo); non si tratta ancora di tumore ma potrebbe essere uno stato di pre-cancerosi. Se consideriamo un epitelio, è costituito da diversi strati via via più differenziati e specializzati. Lo strato finale ad esempio dell'epitelio gastrico non proliferava; esso svolge la sua funzione per diversi giorni per poi essere sostituito ed è anomalo che ci siano mitosi in questo strato! Se ci sono mitosi in questo strato significa che le cellule sono precancerose, infatti definiamo tumore maligno una cellula che ha una proliferazione incontrollata. Avere delle mitosi in cellule differenziate non è un buon segno. Differenziazione di una cellula verso funzioni specifiche è in disaccordo con la proliferazione: più una cellula è differenziata meno prolifera. Se c'è invasione della membrana basale, al di sotto della quale ci sono i capillari, la cellula sta entrando nel capillare e quindi nel circolo sanguigno, si andrà a collocare altrove dando metastasi.

La cellula displastica è meno differenziata la sua replicazione non è ben regolata, ma non è ancora autonoma ed il fenomeno è reversibile. Vi sono molte caratteristiche citologiche in comune con il cancro ed il limite tra le due forme può essere molto sottile. La displasia è un fenomeno precanceroso, cioè è probabilmente una tappa necessaria nell'evoluzione neoplastica. È importante avere percorsi di diagnosi precoce per curare la displasia prima che diventi tumore.

Ogni valutazione precoce del tessuto deve essere adeguata a quello che sto cercando; se ricerco una displasia di tipo I non la trovo se non si preleva in profondità! Ogni metodica può avere dei limiti. Una metodica che permette di scovare displasia di tipo III non è adeguata per la displasia I e II. Nello stadio più grave si possono avere metastasi.

