

La **PATOLOGIA GENERALE** è una scienza multidisciplinare che mira all'individuazione:

- 1) delle cause della comparsa delle manifestazioni patologiche, cioè l'eziologia
- 2) dei meccanismi da essi innescati per alterare lo stato di salute, cioè la patogenesi
- 3) dei meccanismi con cui l'organismo reagisce a qualsiasi insulto che interferisca con la sua integrità

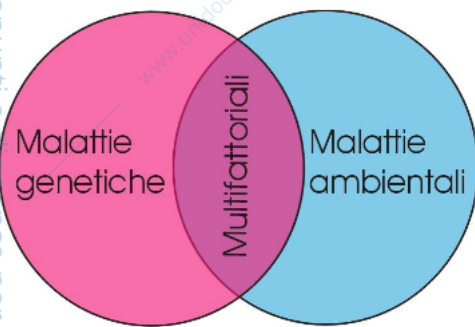
Studio delle alterazioni = (strutturali biochimiche funzionali) = in cellule, tessuti e organi che determinano una malattia

Rudolf Virchow, il padre della moderna patologia

Anticamente la comparsa di una malattia era associata a squilibri e ad effetti nocivi di umori su determinati organi. Nel XIX secolo, Rudolf Virchow propone che alla base di tutte le malattie vi fosse un danno alla più piccola unità vivente: la cellula

Eziologia

- La causa può essere unica o multipla
- Le cause possono essere endogene o esogene
- Le cause possono inoltre essere determinanti o coadiuvanti (concause)



Malattie mono e multicausali

Mono: Si tratta di tutte quelle malattie la cui insorgenza è determinata da un «agente patogeno» ben definito.

L'agente eziologico è noto, anche se non necessariamente si conosce il meccanismo patogenico

Multi: malattie la cui insorgenza è dovuta a molteplici fattori concomitanti. L'agente eziologico non è necessariamente noto o ben definito. Tipicamente originano dalla combinazione di un corredo genetico suscettibile, fattori ambientali e/o stile di vita (esempio: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e obesità)

CAUSE ENDOGENE ED ESOGENE DI MALATTIA

Cause Endogene: ALTERAZIONI GENETICHE

Alterazioni ereditariamente trasmesse insite nel genoma e quindi presenti in tutte le cellule dell'organismo che causano condizioni patologiche

Cause Esogene: costituite da agenti presenti nell'ambiente Sono di natura FISICA, CHIMICA, BIOLOGICA

CAUSE DI MALATTIA ESOGENE AGENTI FISICI

- Traumi
- Radiazioni ionizzanti e ultraviolette

AGENTI CHIMICI

- Sostanze mutagene
- Etanolo
- Farmaci

AGENTI BIOLOGICI

- Microorganismi
- Tossine biologiche

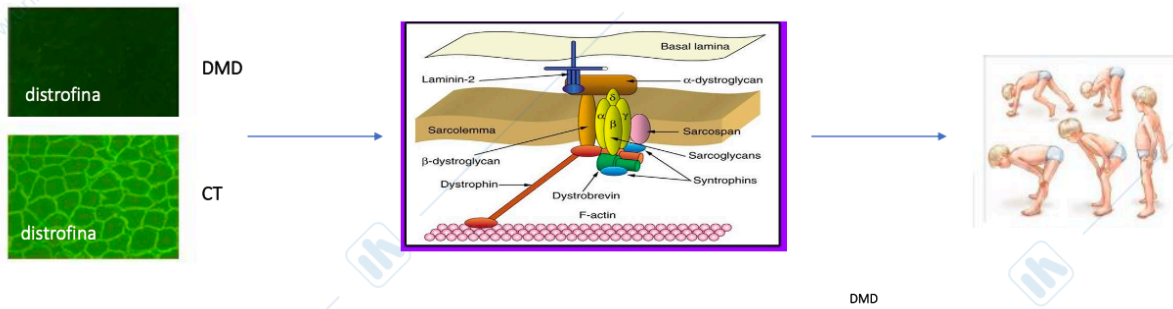
La presenza di una causa è condizione necessaria ma non

sufficiente a provocare la comparsa di malattia poiché l'organismo, rispetto a tale causa, può essere:

- Refrattario (non subisce alcuna conseguenza; geneticamente incapace di contrarre quella malattia)
- Recettivo (ne subisce le conseguenze)
- Resistente (è potenzialmente recettivo, ma possiede meccanismi di difesa idonei; es: vaccinazione)
- Reattivo (meccanismi di difesa molto efficienti)

Patogenesi

- Sequenza di eventi molecolari, biochimici e cellulari che conducono allo sviluppo della malattia
- Collega la causa della malattia alle manifestazioni morfologiche e cliniche

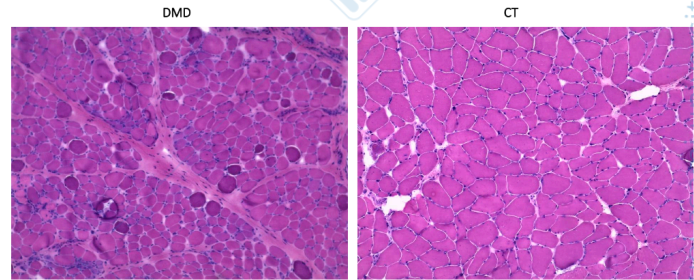


Manifestazioni morfologiche

- Cambiamenti strutturali che avvengono in cellule o tessuti e sono peculiari di una certa malattia

Manifestazioni cliniche

- Anomalie funzionali, che derivano dai cambiamenti morfologici, sono responsabili di determinate manifestazioni cliniche
- Manifestazioni cliniche: sintomi e segni di una malattia
- Progressione della malattia: decorso clinico e prognosi



Omeostasi

Fisiologo francese Claude Bernard (1813 – 1878) introdusse il concetto che la vita si svolge in quanto l'organismo di tutti gli esseri viventi ha la possibilità di adattare la funzione dei suoi organi e sistemi a stimolazioni perturbanti di varia natura in modo da riuscire a mantenere costante, nell'ambito di confini rigidamente ristretti, la composizione del proprio ambiente interno.

Omeostasi: insieme di meccanismi messi in atto da ogni essere vivente per mantenere costante sia sotto l'aspetto quantitativo che sotto quello funzionale la sua composizione. (es. Equilibrio acido-base, meccanismi di termoregolazione, equilibrio glucosio, leucociti circolanti etc)

OMEOSTASI A LIVELLO DI ORGANO

Il volume di un organo è mantenuto costante da meccanismi che regolano

- 1) il numero di cellule di quell'organo
- 2) il volume dell'organo
 - Meccanismi di proliferazione e/o di perdita cellulare (iperplasia, ipoplasia)
 - Variazione di volume a causa di variazione del contenuto di acqua delle singole cellule (edema cellulare) o dell'organo (edema), o per variazioni metaboliche delle singole cellule (ipertrofia o ipotrofia)

OMEOSTASI A LIVELLO DI ORGANISMO

- Calcemia: valori medi di calcio nel sangue (10 mg/ml). Regolazione complessa ad opera di paratormone e calcitonina
- Glicemia: valori medi di glucosio nel sangue (80 mg/ml). regolata da:
 - apporto esterno di glucidi
 - formazione di glucidi nell'organismo (glicogenosintesi)
 - utilizzo dei depositi di glicogeno (glicogenolisi)
 - Tutte queste funzioni sono soggette a regolazione ormonale
- Omeostasi del numero di globuli bianchi nel sangue:
 - produzione nel midollo
 - rilascio nel sangue
 - uscita verso i tessuti
 - adesione all'endotelio dei vasi
- Omeostasi della temperatura corporea:
 - termogenesi
 - termodispersione

Riassunto:

✓Eziologia: causa/ Perché?

- Causa unica o multipla
- Agente endogeno o esogeno (Fisico,Chimico,Biologico)
- Causa determinante o coadiuvante

✓Patogenesi: meccanismo/Come?

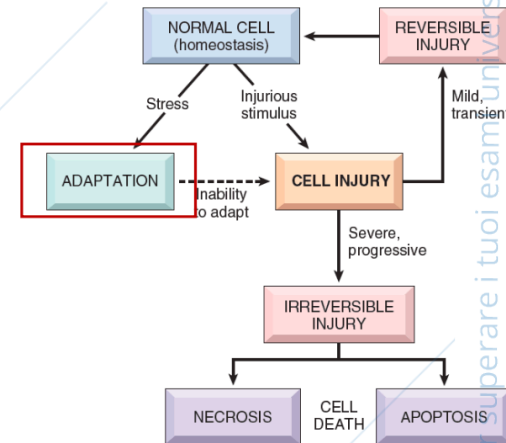
- Refrattario, Recettivo, Resistente, Reattivo
- Esiti della malattia: guarigione, cronicizzazione, morte

✓Omeostasi

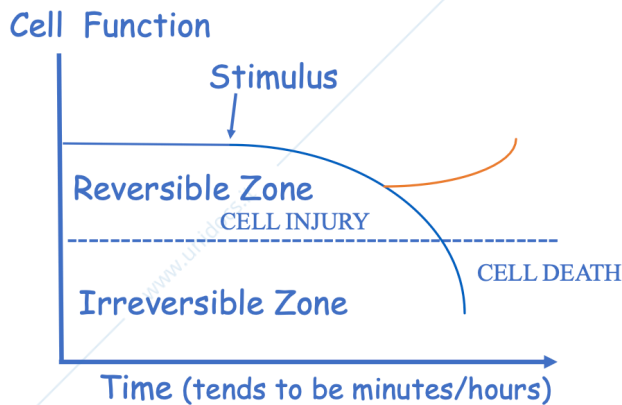
Mantenimento dell'equilibrio interno pur nel variare delle condizioni esterne per mantenere le funzioni a livello ottimale

**RISPOSTE CELLULARI ALLO STRESS, ADATTAMENTI CELLULARI
LE RISPOSTE CELLULARI AL DANNO**

- In condizioni normali le cellule tendono a conservare la struttura e le funzioni intracellulari in un ambito ottimale di funzionalità, cioè a mantenere la cosiddetta omeostasi cellulare.
- In presenza di uno stimolo fisiologico o di uno stimolo stressante o patologico, le cellule sono in grado di modificare il proprio sistema omeostatico interno e di stabilire un nuovo stato stazionario.
- **La risposta cellulare ad uno stimolo esterno dipende però dal tipo, dall'intensità e dalla durata dello stimolo e procede dalla semplice regolazione omeostatica attraverso cambiamenti morfologico-strutturali che chiamiamo ADATTAMENTI CELLULARI, fino ad alterazioni più serie che sono espressione di un DANNO REVERSIBILE che chiamiamo DEGENERAZIONE o alterazioni IRREVERSIBILI a cui seguono la MORTE CELLULARE**



Cell Response to Injury



TUTTI GLI SPOSTAMENTI DA QUESTI EQUILIBRI COSTITUISCONO I PROCESSI PATOLOGICI CELLULARI, che si possono esprimere come:

- alterazioni funzionali (in eccesso o in difetto, possono essere accompagnati da un'equivalente alterazione morfologica cellulare, si esprimono in iper-, ipo- o disfunzioni)
 - alterazioni morfologiche (possono interessare la membrana plasmatica, le strutture cellulari, possono essere dovute ad accumuli quantitativamente o qualitativamente abnormi)
- Tutte le alterazioni morfologiche sono definite DEGENERAZIONI.

EQUILIBRIO → ADATTAMENTO = COMPENSO: RISERVA FUNZIONALE degli ORGANI → SUPERAMENTO (Es: stimolo eccessivo e prolungato) → DEGENERAZIONI

Adattamenti cellulari

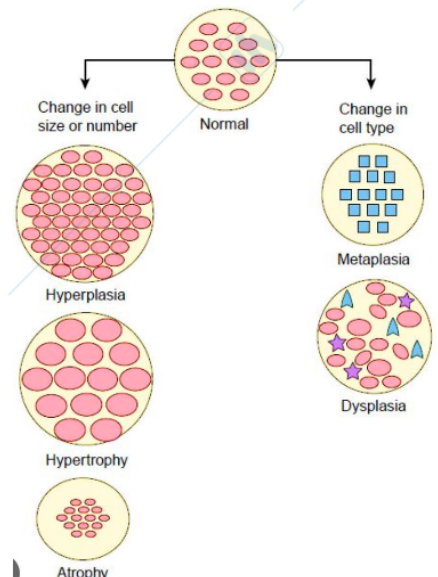
Cambiamenti reversibili nelle dimensioni, nel numero, nel fenotipo, nell'attività metabolica o nelle funzioni della cellula in risposta ai cambiamenti nel loro ambiente

Atrofia cellulare: diminuzione delle dimensioni delle cellule

Ipertrofia cellulare: aumento di dimensioni delle cellule

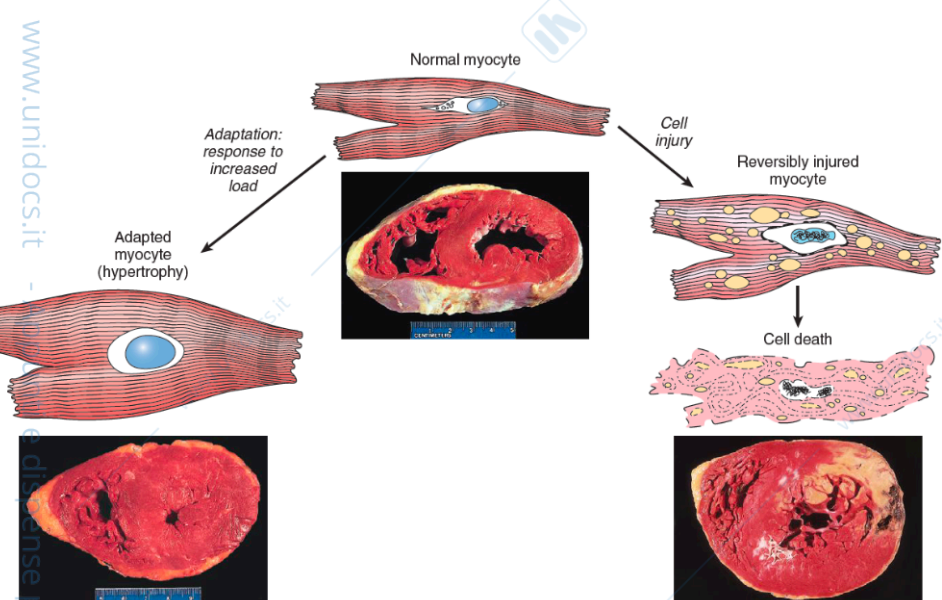
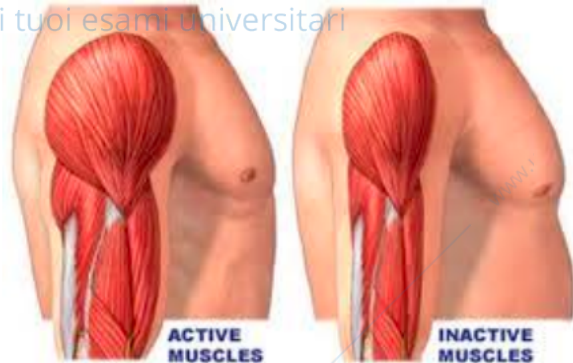
Iperplasia: aumento di numero delle cellule

Metaplasia: modificazione del differenziamento cellulare (sostituzione di un tipo cellulare con un altro tipo cellulare) **Displasia:** crescita e maturazione disordinata delle componenti cellulari di un tessuto



Atrofia

- Riduzione delle dimensioni o della funzionalità di un organo
- E' una risposta adattativa che può culminare nella morte cellulare
- Deriva dalla diminuzione della sintesi proteica e dall'aumento della degradazione delle proteine nelle cellule
- Può manifestarsi sia in condizioni fisiologiche che patologiche



The relationship between normal, adapted, reversibly injured, and dead myocardial cells. All three transverse sections of the heart have been stained with triphenyltetrazolium chloride, an enzyme substrate that colors viable myocardium magenta. The cellular adaptation shown here is myocardial hypertrophy (lower left), caused by increased blood pressure requiring greater mechanical effort by myocardial cells. This adaptation leads to thickening of the left ventricular wall (compare with the normal heart). In reversibly injured myocardium (illustrated schematically, right), there are functional alterations, usually without any gross or microscopic changes but sometimes with cytoplasmic

changes such as cellular swelling and fat accumulation. In the specimen showing necrosis, a form of cell death (lower right), the light area in the posterolateral left ventricle represents an acute myocardial infarction caused by reduced blood flow (ischemia).

Cause di atrofia

- **Ridotta richiesta funzionale:** dopo immobilizzazione di un arto per mezzo di un'ingessatura o dopo prolungata degenza a letto le cellule muscolari si atrofizzano. Con la ripresa dell'attività il muscolo recupera il suo normale trofismo e funzionalità
- **Blocco di segnali trofici:** la perdita di mediatori del sistema endocrino o della trasmissione neuromuscolare a seguito di asportazione di una ghiandola portano ad atrofia degli organi bersaglio
- **Insufficiente apporto di ossigeno (ischemia):** il blocco della perfusione tissutale porta a morte cellulare ma esistono condizioni di ischemia parziale a cui la cellula può resistere. In questi casi le cellule atrofiche si evidenziano ai margini dell'area ischemica (infarto)
- **Ridotto apporto nutritivo:** il digiuno o un'alimentazione insufficiente causano atrofia, in particolare del muscolo e del tessuto adiposo
- **Danno cellulare persistente:** causato da infiammazioni croniche associate ad infezioni virali o batteriche prolungate o a patologie autoimmuni (atrofia della mucosa gastrica a seguito di infezione da H. Pylori)
- **Danno da compressione:** una compressione prolungata in sedi improprie produce atrofia (allattamento prolungato può causare compressione cutanea e ulcere da decubito)
- **Malattie croniche:** pazienti affetti da AIDS, cancro e scompenso cardiaco soffrono di atrofia generalizzata

L'omeostasi cellulare richiede anche meccanismi che consentano di distruggere selettivamente certe proteine

—> Sistema ubiquitina-proteasoma

Le proteine destinate alla degradazione vengono 'marcate' con piccole catene di molecole di ubiquitina. L'ubiquitina (Ub) è una proteina di 76 aminoacidi che viene coniugata alle proteine per identificarle come molecole da eliminare. Una volta riconosciute, le proteine ubiquitinate entrano nel proteasoma e vengono degradate mentre le molecole di Ub vengono riciclate.

Questo processo è importante sia per il mantenimento dell'omeostasi cellulare ma anche per meccanismi di adattamento allo stress e al danno.

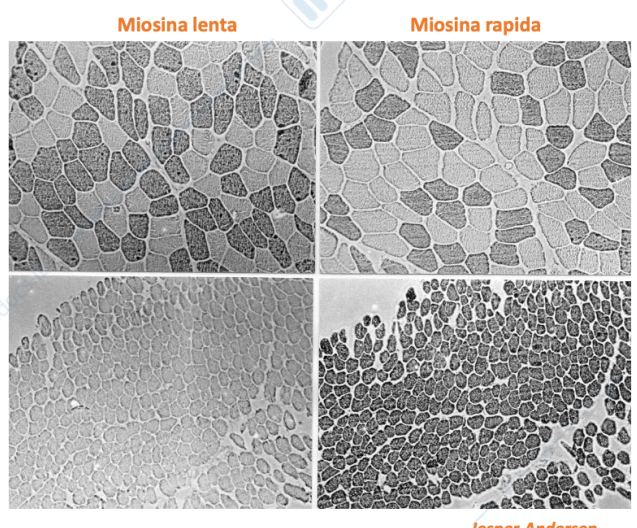
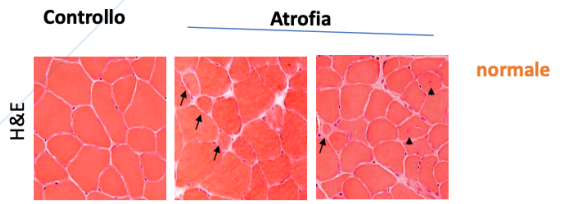
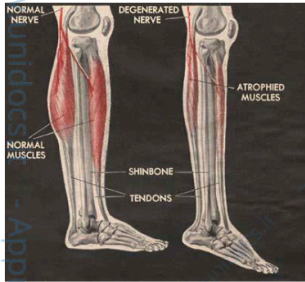
L'atrofia è associata sia ad una diminuzione della sintesi proteica che ad un aumento della degradazione delle proteine

Atrofia fisiologica

- Strutture embrionali come notocorda e il dotto tireoglossa subiscono atrofia durante sviluppo embrionale
- Diminuzione delle dimensioni dell'utero che si verifica dopo il parto

Atrofia patologica

- **Atrofia da disuso:** condizione clinica altamente frequente in quei pazienti che sono stati ingessati a seguito di una frattura o di una lesione muscolare od articolare (dopo solo 5 giorni di immobilizzazione si registra una diminuzione della massa e della forza muscolare).
- **Atrofia da denervazione**



Cause di atrofia patologica:

- Atrofia da disuso
- Atrofia da denervazione
- Diminuzione del flusso sanguigno

Atrofia da diminuzione flusso sanguigno

Graduale diminuzione dell'afflusso di sangue a causa di una malattia arteriosa occlusiva: durante l'invecchiamento il cervello subisce una progressiva atrofia dovuta alla riduzione del flusso ematico a seguito dell'aterosclerosi

Riassunto:

- ✓ Adattamenti cellulari
 - Cambiamenti reversibili nelle dimensioni, nel numero, nel fenotipo, nell'attività metabolica o nelle funzioni della cellula
- ✓ Atrofia cellulare
 - Riduzione delle dimensioni o della funzionalità di un organo
 - Può culminare nella morte cellulare
 - Può essere fisiologica o patologica
 - Esempi: utero, muscolo scheletrico, cervello

Ipertrofia

- Aumento delle dimensioni delle cellule (l'organo ipertrofico non ha nuove cellule)
- Può essere:
 - fisiologica
 - patologica
- Può essere causata da:
 - maggior domanda funzionale
 - stimolazione da ormoni o fattori di crescita

L'ipertrofia può essere FISIOLÓGICA o PATOLOGICA

Fisiologica

- compensatoria/aumento della richiesta funzionale (muscolo scheletrico nell'atleta)
- ormonale (utero in gravidanza; ipertrofia + iperplasia; mammella durante allattamento)

Patologica

- Generalmente compensatoria per supplire ad una insufficienza funzionale. Spesso non a carico dello stesso organo (es: ipertrofia del miocardio per stenosi aortica)

Cause di ipertrofia:

Aumento della richiesta funzionale

ipertrofia muscolatura liscia di un organo cavo a monte di una stenosi (patologica)

Ipertrofia associata ad un aumento del metabolismo ossidativo (ipertrofia fisiologica):

- è caratterizzata da un profilo uniforme di crescita della parete ventricolare e del setto, che è accompagnata da un aumento di dimensione delle camere
 - non accompagnato da accumulo di collagene (come in seguito a processi riparativi dopo morte di cardiomiociti per attivazione cellule stromali negli interstizi cardiaci)
 - reversibile
- Ipertrofia indotta da sovraccarico emodinamico (ipertrofia patologica)

Ipertrofia cardiaca patologica. Es: Ipertrofia cardiaca da sovraccarico emodinamico cronico

L'ipertrofia cardiaca può essere causata da un ostacolato efflusso di sangue nell'aorta (es: calcificazione della valvola aortica)

Questo comporta un sovraccarico di lavoro per il cuore che per mantenere l'apporto di sangue ai tessuti deve lavorare di più → Aumento della dimensione dei singoli cardiomiociti (non del numero). A lungo termine può portare ad uno scompenso cardiaco

L'ipertrofia cardiaca patologica accompagna lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca

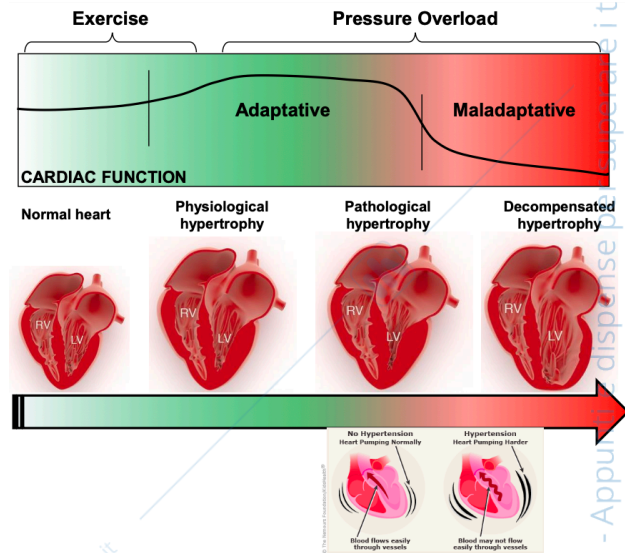
➤ L'insufficienza cardiaca è un difetto nella capacità del cuore di pompare adeguatamente il sangue in risposta alla richiesta sistemica

➤ E' indotta da una serie di stimoli patologici fra cui ipertensione persistente, infarto del miocardio o ischemia associata a patologie coronariche, insufficienza o stenosi valvolare, miocardite, difetti congeniti

➤ La maggior parte di questi stimoli induce prima una fase di ipertrofia cardiaca, nella quale i singoli miociti aumentano di dimensioni per cercare di compensare la sua funzione di pompa e diminuire la tensione della parete ventricolare

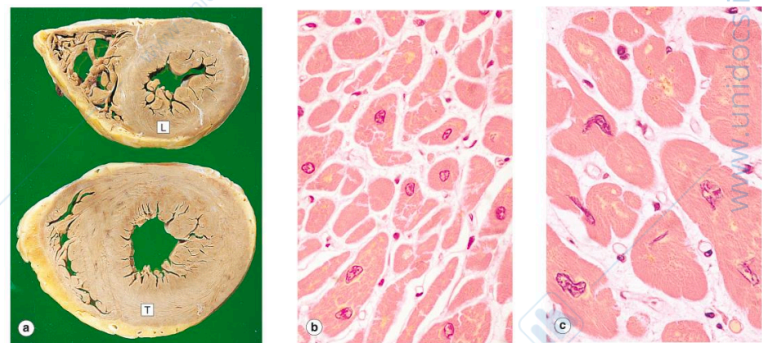
L'ipertrofia cardiaca patologica e' quindi la risposta del cuore ad una varieta' di stimoli che determinano un aumento dello stress biomeccanico

Il risultato dell'ipertrofia cardiaca e' un aumento della massa muscolare, un aumento delle dimensioni cellulari, disorganizzazione di cardiomiociti e fibrosi a cui non corrisponde una maggiore capacità di risposta ad un aumento di richiesta funzionale. Infatti il miocardio ipertrofico è intrinsecamente più debole del miocardio normale perché l'ipertrofia muscolare non si associa a neoformazione di capillari e quindi l'apporto di O2 e nutrienti è insufficiente.



Ipertrofia del muscolo cardiaco in risposta a valvulopatia

- A. Sezione trasversale di un cuore normale e di un cuore con ipertrofia del ventricolo sinistro
- B. Istologia del muscolo cardiaco di un cuore normale
- C. Istologia del muscolo cardiaco di un cuore ipertrofico



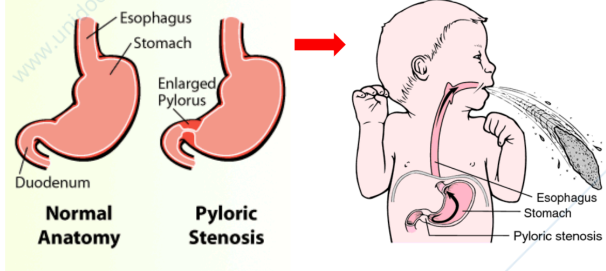
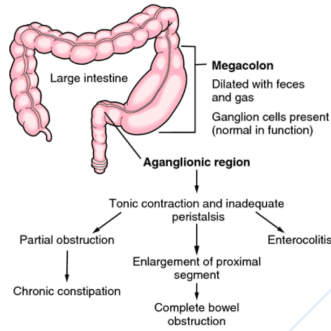
Cause di ipertrofia:

- Aumento della stimolazione ormonale
- Ipertrofia della muscolatura liscia uterina in gravidanza (fisiologica)

Ipertrofia delle cellule muscolari lisce dovuta alla segnalazione dell'ormone estrogenico attraverso I recettori degli estrogeni che alla fine si traduce in aumentata sintesi proteica

- Iperalimentazione
- Ipertrofia e iperplasia delle cellule adipose
- Ipertrofia congenita
- Alterazioni dello sviluppo

Dovuta ad alterazioni dello sviluppo (ingrandimenti dell'apparato digerente, quali il megasigma, il megacolon, l'ipertrofia pilorica)



Ipertrofia congenita

malattia di Hirschsprung - o megacolon congenito agangliare - è una malattia congenita del colon presente già alla nascita, causata da un difetto di innervazione che si manifesta con una forte difficoltà nell'evacuazione delle feci. È causato da un arresto nello sviluppo e nella migrazione delle cellule nervose gangliari derivante da una mutazione del recettore tirosin-chinasico. Queste cellule migrano dal tratto iniziale dell'apparato digerente (esofago) e raggiungono progressivamente gli altri tratti dell'intestino, fino alla parte più distante, il sigma- retto. Più precoce è l'arresto di migrazione durante la fase di sviluppo embrionale e più lunga sarà la porzione d'intestino priva di cellule nervose. Le cellule nervose dette cellule gangliari sono contenute normalmente nella parete intestinale del colon che è l'ultima parte dell'intestino. La loro funzione è di provocare il movimento dell'intestino (peristalsi), che nel colon permette alle feci di essere evacuate.

I neonati che presentano un megacolon congenito hanno quindi difficoltà ad evacuare spontaneamente. Di questo problema è affetto circa un neonato su 5.000. Nella gran maggioranza dei casi il megacolon non è una malattia ereditaria. Il megacolon può essere curato chirurgicamente con risultati anche ottimi nella maggioranza dei casi, spesso già in epoca neonatale. Si interviene chirurgicamente una volta confermata la diagnosi.

Cause di ipertrofia:

- Ipertrofia congenita
 - Alterazioni dello sviluppo
 - Macrosomia fetale

Feto di dimensioni nettamente superiori alla norma) generalmente causata dal diabete mellito materno. Nel caso di diabete mellito della madre, si verifica anche ipertrofia compensatoria delle cellule b del pancreas fetale (deputate alla sintesi e secrezione di insulina)

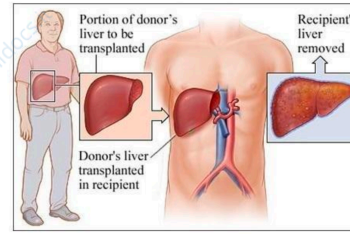
Nonostante il monitoraggio prenatale e il controllo del glucosio l'incidenza delle malformazioni maggiori nei figli di madri diabetiche è tra il 6- 10%. L'iperiglicemia materna induce iperinsulinemia fetale con conseguente macrosomia fetale (organomegalia e aumento del grasso corporeo e della massa muscolare)

Iperplasia

- Aumento del numero di cellule in un organo o tessuto
- Può avvenire solo se il tessuto presenta cellule che hanno la capacità di dividersi
- Può essere:
 - fisiologica
 - patologica
- Può essere causata da:
 - maggior domanda funzionale
 - Stimolazione da ormoni o fattori di crescita

Cause di iperplasia

- Stimoli ormonali: l'aumento dei livelli di estrogeni in pubertà o durante il ciclo mestruale fa aumentare il numero di cellule stromali dell'endometrio e dell'utero; la secrezione di eritropoietina da parte di tumori renali porta ad iperplasia degli eritrociti nel midollo osseo
- Aumentata richiesta funzionale: in alta quota il contenuto di ossigeno dell'aria relativamente basso causa iperplasia compensatoria dei precursori eritrocitari nel midollo osseo e aumento degli eritrociti circolanti (policitemia secondaria)
- Danno cellulare cronico: un'inflammatione cronica o l'esposizione cronica ad un agente chimico lesivo sono spesso associati ad una risposta iperplastica
- Aumento compensativo dopo danni o resezioni: Iperplasia compensatoria da rigenerazione del fegato (fisiologica); Iperplasia midollo osseo (fisiologica)

Iperplasia compensatoriatrapianto di fegato da donatore adulto**Iperplasia compensatoria del midollo osseo**Iperplasia compensatoria dei precursori eritrocitari

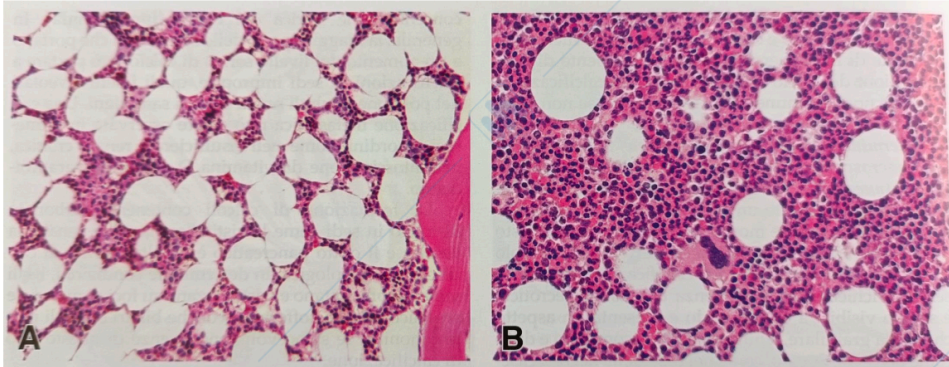
Schema del trapianto da vivente.

1994: First right hepatic lobe transplant in Japan

1997: First successful right hepatic lobe transplant U.S.

2002: 0.28% donor death mortality reported (Kam I., NEJM)

2006: Donor deaths "possibly-definitely related" to hepatectomy in US and EU: 7 and 9 out of 4598 (0.15-0.20%). (Trotter JF, Liver Transplantation)



Midollo osseo normale

Iperplasia midollo osseo

Cause di iperplasia

- Dovuta ad infezioni virali: Papilloma virus
- Azioni eccessive o inadeguate di ormoni o fattori di crescita che agiscono su cellule bersaglio (patologiche): Iperplasia endometriale; Iperplasia prostatiche benigna; Iperplasia della tiroide

Iperplasia prostatica benigna

- L'ipertrofia o iperplasia prostatica benigna (BPH o IPB) è una malattia caratterizzata dall'ingrossamento della ghiandola prostatica. L'incremento di volume della prostata è collegato a una crescita della quantità di cellule prostatiche epiteliali e stromali e alla creazione di noduli. La ghiandola ingrossata può schiacciare il canale uretrale, provocandone una parziale occlusione e disturbando la capacità di minzione.
- Dovuta a stimolazione da parte degli androgeni (testosterone, diidrotestosterone)
- Può regredire o stabilizzarsi se la stimolazione viene eliminata

Iperplasia della tiroide**Malattia di Graves**

- Malattia autoimmune che colpisce la tiroide caratterizzata da una o più manifestazioni come: ipertiroidismo, aumento del volume della tiroide (gozzo), talvolta patologia oculare (oftalmopatia) e, in rari casi, patologia della pelle (dermopatia)

Riassunto:**✓Ipertrofia**

- Aumento delle dimensioni delle cellule (l'organo ipertrofico non ha nuove cellule)
- Può essere fisiologica o patologica
- Esempi: muscolo scheletrico, cardiaco, tessuto adiposo, forme congenite)

✓Iperplasia

- Aumento del numero di cellule in un organo o tessuto
- Può avvenire solo se il tessuto presenta cellule che hanno la capacità di dividersi
- Può essere fisiologica o patologica
- Esempi: midollo osseo, prostata, tiroide

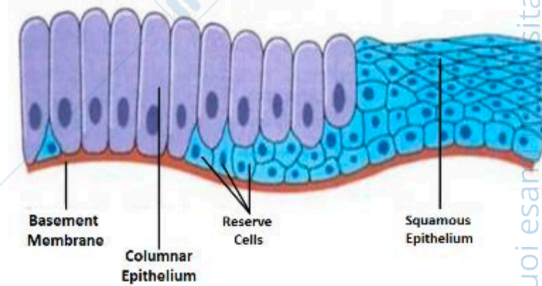
Metaplasia

- È la modificazione di un tessuto differenziato in un altro tessuto sempre differenziato ma con caratteristiche diverse
- È una risposta adattativa ad un danno cronico e persistente ed è caratterizzata da un cambiamento del fenotipo cellulare per garantire la migliore protezione al danno

- Si verifica solo nelle cellule capaci di replicarsi e non in cellule post-mitotiche come i neuroni che sono cellule perenni altamente specializzate
- Indica una modificazione reversibile della differenziazione cellulare causata nella maggioranza dei casi dalla persistenza di processi infiammatori. Le cellule metaplastiche hanno cambiamenti morfologiche e funzionali che consente acquisire o perdere determinate proprietà se confrontate con le cellule originali
- LE MODIFICAZIONI AVVENGONO SEMPRE NEL CONTESTO DELLA STESSA LINEA DIFFERENZIATIVA, DELLO STESSO ISOTIPO. Ad esempio cellule epiteliali cilindriche diventano piatte o cellule dell'epitelio esofageo acquisiscono le caratteristiche delle cellule epiteliali intestinali
- Generalmente reversibile alla rimozione dello stimolo nocivo ma può portare alla trasformazione neoplastica: tumore del polmone, stomaco e vescica spesso originano da aree metaplastiche

Metaplasia

- Non deriva da un mero cambiamento fenotipico di un tipo cellulare differenziato in un altro è il risultato di:
 - una riprogrammazione di cellule staminali (progenitrici) presenti nei tessuti normali
 - Un'attivazione di cellule mesenchimali indifferenziate presenti nel tessuto connettivo
- È indotta da:
 - Citochine
 - Fattori di crescita
 - Componenti della matrice extracellulare



Esistono due grandi classi di metaplasie:

1) METAPLASIA EPITELIALE

È il risultato di un'irritazione cronica

• **metaplasia squamosa o cornea:** un epitelio cilindrico ciliato viene sostituito da un epitelio squamoso stratificato (simile a quello dell'epidermide). Es: bronchi dei fumatori, vie urinarie dei pazienti affetti da calcolosi ed infezione

Formazione di aree biancastre (**leucoplachia**): lesioni a rischio di trasformazione neoplastica, cioè lesioni precancerose

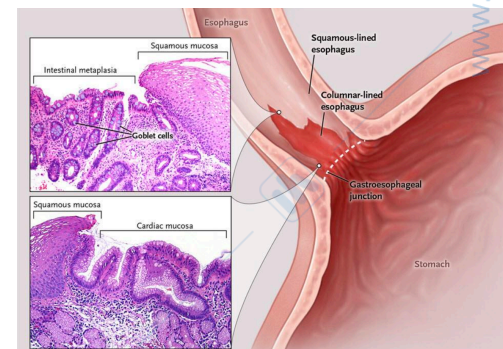
L'epitelio stratificato squamoso è più resistente allo stress ma perde la funzione.

Se lo stimolo che predispone alla metaplasia persiste, esso può indurre la *trasformazione neoplastica nell'epitelio metaplastico*.

metaplasia ghiandolare: un epitelio stratificato viene sostituito da un epitelio cilindrico con predomnanti cellule caliciformi mucosecerneti (es: epitelio di rivestimento dell'esofago in caso di reflusso di succo acido dallo stomaco-esofago di Barrett)

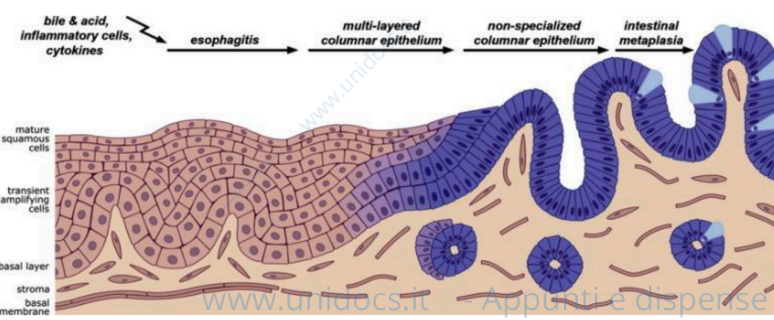
Esofago di Barrett

L'epitelio stratificato squamoso dell'esofago viene sostituito da un epitelio colonnare semplice con CELLULE CALICIFORMI MUCIPARE (che normalmente si trovano nel tratto intestinale più a valle) in seguito a esofagite dovuta da reflusso cronico. L'esofago di Barrett è associato a un aumento del rischio di adenocarcinoma di 30-40 volte.



Metaplasia inversa: Barrett's Esophagus

Reflusso gastro-esofageo/acidità cronica



Epitelio squamoso stratificato sostituito con epitelio intestinale

Peptic (Acid) injury → Ulceration → Chronic inflammation → Stem cell Commitment Change → Intestinal epithelialization

2) METAPLASIA CONNETTIVALE

metaplasia ossea: il tessuto connettivo può assumere le caratteristiche degli osteoblasti ed iniziare a deporre tessuto osseo

Questo può avvenire nelle cicatrici così come nelle infiammazioni croniche delle tonsille

Displasia

- Crescita e maturazione disordinata delle componenti cellulari di un tessuto
- La regolarità viene modificata da:
 - Variazione in dimensioni e forma delle cellule
 - Irregolarità dei nuclei
 - Disposizione irregolare delle cellule
- Si osserva più frequentemente in epitelio squamoso
- Regredisce con l'eliminazione dello stimolo nocivo
- Caratteristiche comuni con il cancro: lesione preneoplastica come tappa necessaria nell'evoluzione del tumore

Esempi di displasia:

- Cheratosi attinica epidermica
- Nelle aree di metaplasia squamosa di bronco e cervice
- Epitelio metaplastico (esofago di Barrett)
- Nelle aree di metaplasia squamosa di bronco e cervice
- Cellule colonnari mucosali nella colite ulcerosa
- Epitelio metaplastico (esofago di Barrett)

Cheratosi attinica epidermica

ispessimento dello strato squamoso dell'epidermide dovuto ad esposizione raggi UV (o infiammazioni corneiche)

Metaplasia squamosa di cervice

Infezione cronica all'endocervice

Epitelio cilindrico (endocervice) → epitelio squamoso stratificato
Segni di displasia

Riassunto:

✓ Metaplasia

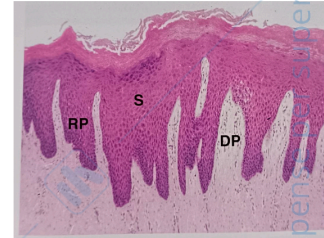
- Cambiamento del fenotipo cellulare
- Reversibile alla rimozione dello stimolo
- Esempi: bronchi dei fumatori, esofago di Barrett

✓ Displasia

- Crescita e maturazione disordinata delle componenti cellulari di un tessuto
- Reversibile alla rimozione dello stimolo
- Esempi: cheratosi attinica epidermica, cervice, esofago di Barrett



Cute sana



Cheratosi attinica epidermica