

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Autori:

Mencaroni Spartaco

Nardi Elisabetta

Rapicetta Cristian

Email mencaronispartaco@hotmail.com

Anatomia patologica Sezione I

APPARATO Circolatorio

CAP I INTRODUZIONE ALL'ANATOMIA PATOLOGICA

L'anatomia patologica è la materia che attraverso lo studio dei tessuti e delle lesioni fornisce informazioni sulle malattie e sui processi degenerativi. Questo avviene principalmente ad un livello post-clinico, ma anche ad un livello diagnostico, ad esempio con l'analisi dei frammenti biotici.

Gli obiettivi della materia sono:

- Base razionale per la comprensione delle malattie (obiettivo formativo)
- Approfondimento diagnostico
- Valutazione prognostica
- Indirizzo terapeutico

L'ATTIVITÀ AUTOPTICA

L'autopsia ha come obiettivi principali:

- Stabilire un rapporto fra lesioni osservate e fenomeni morbosi
- Approfondire le conoscenze sulla malattia
- Affinare le capacità diagnostiche

C'è generalmente una correlazione diretta fra la pratica autoptica e la qualificazione dei medici, lo standard ospedaliero e l'efficacia dell'insegnamento.

L'autopsia resta l'unica occasione per osservare il malato nel suo insieme e scoprire le relazioni patologiche fra i vari organi. Inoltre permette la verifica dell'operato del medico (si stima che per un controllo di qualità efficace dovrebbero essere trattati in sala settoria il 25% dei decessi).

Iter dell'autopsia

- Trasporto del cadavere all'obitorio
- Acquisizione dei dati
- Reperto
- Diagnosi anatomo-istologica
- Epicrisi
- Discussione anatomo-clinica

L'acquisizione dei dati significa conoscere la storia clinica del paziente, attraverso l'anamnesi familiare, personale fisiologica, patologica prossima e patologica remota. Il reperto anatomopatologico è invece un riscontro obiettivo a carico di un organo o di un tessuto, o di un insieme di tessuti. Il reperto non cambia nel tempo e non è suscettibile di interpretazione, mentre può cambiare di molto il significato che gli si dà e il significato clinico di quel reperto.

Per ragionamento epicritico si intende l'ordinamento in senso causale dei reperti riscontrati, in modo da mettere in luce la successione degli eventi che si sono riscontrati nel soggetto.

La discussione anatomo-clinica è il raffronto fra il riscontro autoptico e la storia clinica del paziente.

I **tempi del riscontro autoptico** sono essenzialmente due, l'esame esterno e l'esame interno.

Esame esterno

- **Tipizzazione del cadavere:** sesso, età, statura, peso, razza, caratteristiche particolari (amputazioni o deformità, pisello ritto).
- **Modificazioni patologiche esternamente visibili:**
 - Stato della cute
 - Nutrizione e idratazione

Sono sottoposti ad autopsia... (ART. 37, dl n°285 del 10/9/1980)

- Cadaveri di persone decedute senza assistenza medica
- Cadaveri deceduti in ospedali, cliniche, istituti, se il personale curante o dirigente richiede il riscontro autoptico (evento per il quale **non è necessario il consenso dei parenti**).
- Richieste dell'autorità giudiziaria
- Cadaveri di persone decedute a domicilio, per malattia infettiva, o qualora il medico curante ne faccia richiesta allo scopo di sciogliere un dubbio od un quesito clinico.

Dopo il riscontro, il cadavere deve essere ricomposto con la miglior cura.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

3

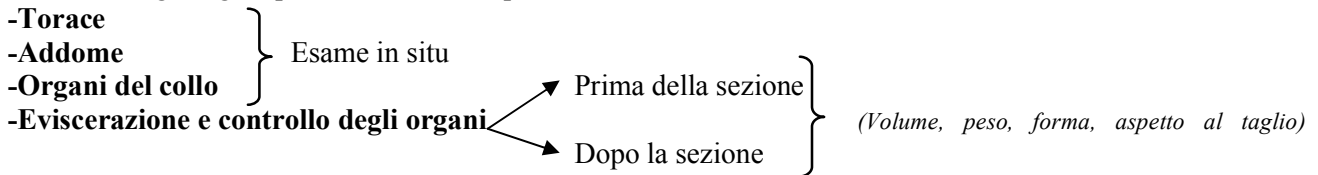
- Stato dell'apparato muscolo – scheletrico
- Linfonodi

● **Cronologia della morte:**

- Raffreddamento
- Macchie ipostatiche (1-2h fino a 12h)
- Rigidità (24h – 4 giorni)
- Putrefazione (>4 giorni)

Esame interno

Controllo degli organi prima, durante e dopo l'estrazione



Gli **organi parenchimatosi** sono organi con forma e dimensioni proprie, non modificata, e sono avvolti da una capsula. Sono formati da un tessuto effettuato di tante piccole unità funzionali uguali fra di loro.

Gli **organi cavi** sono invece formati da un insieme di tessuti collaboranti alla stessa funzione e organizzati in strati diversi.

Gli **organi filamentosi** sono invece organi formati da unità allungate, nelle quali è rappresentata tutta la funzione dell'organo (muscoli, ossa, nervi e sistema nervoso, tendini e connettivo).

CAP 2 PATOLOGIA SISTEMATICA DEL CUORE

Data la funzione e l'importanza del cuore, ogni malattia dell'organo produce un danno grave ed importanti conseguenze nella attività dell'organismo. Le malattie cardiache sono la prima di causa di mortalità nei Paesi occidentali, attorno al 40% (mortalità in salita fino al 1970, oggi in lieve diminuzione per una miglior prevenzione e minor esposizione ai fattori di rischio).

2.1 DATI GENERALI SUL CUORE

☆ Il pericardio contiene normalmente 30-40 ml di liquido trasudatizio limpido, con un $ps > 1020$ e reazione di Rivalta negativa (con citrato di sodio).

Il liquido diventa emorragico nel tamponamento cardiaco. La rapidità con la quale si forma il liquido è essenziale per gli effetti sulla funzione cardiaca. Se avviene lentamente, il cuore riesce ad adattarsi anche a tamponamenti di 500-600 ml di liquido.

In seguito ad infiammazione, il pericardio può essere sede di formazione di saldature (sinechie) fra i due foglietti, o fra il parietale e i tessuti circostanti, che aumentano il lavoro del cuore e portano alla insufficienza cardiaca. Si può anche avere la **concreto pericardio**.

☆ Il cuore normale pesa fra i 250 e i 300 grammi nella donna, 300 – 350 nel maschio. Lo spessore della parete libera del Vdx è 0.3-0.5 cm, mentre a sx si va da 1.3 a 1.5 cm.

Ipertrofia: aumento dello spessore dei ventricoli

Dilatazione: aumento del volume delle camere cardiache

Cardiomegalia: aumento globale del peso e delle dimensioni del cuore.

☆ Il miocardio è formato da cellule muscolari striate particolari, con dimensioni in lunghezza più contenute rispetto alle fibre scheletriche, meccanismo di eccitazione e di contrazione ambedue dipendenti dal Ca^{++} , metabolismo aerobio (23% del volume cellulare occupato dai mitocondri, contro il 2% del m. scheletrico).

Il sarcomero cardiaco ha una dimensione compresa fra 1,6 e 2,2 μm . Secondo la legge di Starling, i valori all'estremo dx di questo intervallo sono associati con una contrattilità maggiore, fino al limite di 2,2 al di sopra del quale la forza comincia a calare. Per questo un meccanismo di compenso ad una insufficienza del miocardio può essere appunto l'ipertrofia. Pur occupando il 90% del volume del cuore, i miocardiociti ne costituiscono solo il 25% della popolazione. Altri elementi importanti sono l'**endotelio**, distribuito nell'endocardio e nella fitta rete capillare del cuore, gli elementi specializzati di conduzione, connettivo e poche cellule infiammatorie.

Le cellule muscolari atriali sono più piccole e meno differenziate di quelle del ventricolo, e la loro struttura a volte contiene granuli di secrezione del peptide natriuretico senoatriale, che induce aumento della natriuresi, ipotensione e blocco dell'asse renina angiotensina. Le cellule sono accoppiate fra di loro dalle *strie intercalari*, che contengono gap-junction, le strutture che permettono la sincronizzazione elettrica del miocardio.

Vascularizzazione del cuore

Il cuore dipende raucamente del tutto dall'apporto di ossigeno e quindi dal flusso di sangue che arriva dalle coronarie. Esse sono due vasi, originanti dall'aorta ascendente, che decorrono sulla superficie del cuore con i rami maggiori, e danno vari rami piccoli e corti, le arterie intramurali, dai quali si dipartono i vasi perforanti, che sono i responsabili della irrorazione del miocardio.

A volte vi possono essere ponti muscolari che passano sopra le coronarie, e questo può avere delle conseguenze nella condizione di ipertrofia cardiaca.

Le coronarie principali sono 3:

① **Arteria coronaria di destra:** irroro la faccia anteriore e posteriore del ventricolo destro, il margine sinistro e la parte anteriore e basale del ventricolo sinistro. Irrora inoltre il terzo posteriore del setto interventricolare, con il **ramo discendente posteriore**, dove si trova il fascio di His.

Malattie cardiovascolari più frequenti:

Cardiopatía ischemica
Cardiopatía ipertensiva
Cuore polmonare
Malattie delle valvole
Cardiomiopatie primitive
Cardiopatie congenite
Malattie del pericardio
Tumori del cuore

① **Arteria coronaria sinistra, ramo discendente anteriore:** irroro la maggior parte dell'apice cardiaco, la parte anteriore del ventricolo sinistro e i due terzi anteriori del setto interventricolare.

① **Arteria circonflessa posteriore della coronaria sinistra:** irroro la parte laterale del ventricolo sinistro, anteriore e posteriore.

Il ramo discendente posteriore può originare sia dalla destra che dalla sinistra. Quella che lo origina si chiama di conseguenza **arteria dominante**. Questo ramo nasce comunque dopo circa 2 cm dall'origine dell'arteria principale (che di solito comunque è la sinistra).

Il sistema delle coronarie è un circolo di tipo terminale, che può avere comunque anastomosi fra i vari rami. Queste anastomosi si formano per lo più sotto lo stimolo funzionale, fisiologico (come ad esempio l'esercizio fisico) o patologico (ad esempio una stenosi progressiva del lume). **In ogni caso sono le regioni sottoendocardiche ad essere le più colpite dalla carenza di circolo, in quanto risultano quelle in cui l'irrorazione è più difficile a causa della compressione della massa muscolare cardiaca sui vasi.** Il cuore viene nutrito in diastole.

EFFETTI DELL'INVECCHIAMENTO SUL CUORE

- **Camere:** incremento delle dimensioni dell'atrio SX e riduzione del volume del corrispondente ventricolo. Il setto interventricolare assume una forma **sigmoidale**.
- **Valvole:** depositi calcifici nell'aorta, nell'anulus mitralico, ispessimento fibroso dei lembi. I lembi della mitrale tendono a sporgere nell'atrio sinistro
- **Coronarie epicardiche:** tortuosità, aumento del lume nelle sezioni trasverse, placche e depositi calcifici.
- **Miocardio parete:** incremento della massa, incremento del grasso subepicardico, atrofia bruna, deposizione di lipofusine, degenerazione e depositi di amiloide.
- **Aorta:** dilatazione e spostamento a destra dell'arco, depositi calcifici, frammentazione della tonaca elastica e accumulo in essa di collagene, placche aterosclerotiche.

Particolare importanza assume la combinazione fra lo spostamento del setto (dovuto alle modificazioni delle dimensioni delle camere a sinistra) e lo spostamento aortico. Questo può dare una significativa ostruzione al tratto di efflusso, tipico di alterazioni come la miocardiopatia ipertrofica.

Questo va a sommarsi alle notevoli alterazioni valvolari che provocano stenosi, e alla diminuzione della componente cellulare del miocardio a vantaggio di quella connettivale.

Tutto ciò fa sì che l'età sia un fattore di rischio importante per la genesi di numerose patologie cardiache che culminano con l'insufficienza d'organo.

I principali gruppi di patologia del cuore vengono divisi in 5 gruppi:

1. Insufficienza della pompa (di contrazione o di dilatazione)
2. Ostruzione al flusso (stenosi valvolare)
3. Rigurgito (insufficienza valvolare)
4. Alterazioni della conduzione cardiaca
5. Soluzioni di continuo del sistema circolatorio.

2.2 SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

Lo scompenso di cuore è una forma di arrivo di molte patologie, praticamente di tutte quelle dette. E' una condizione in cui il cuore non riesce a pompare ai tessuti una sufficiente quantità di sangue perché non riesce a smaltire il sangue che arriva dal ventricolo destro, oppure lo fa solo in condizioni basali a patto di mantenere una elevata pressione di riempimento. La malattia conclamata ha una mortalità di circa il 50% nei 5 anni successivi.

Il cuore mette in atto dei meccanismi di compenso:

- **Legge di Starling**
- **Rilascio di renina angiotensina, norepinefrina** (che è la forma di adrenalina prodotta dal simpatico che irroro il cuore), **aumento della natriuresi da pressione, aldosterone**
- **Dilatazione del muscolo miocardico (ipertrofia con o senza dilatazione)**

Questi meccanismi, seppure efficaci, possono essere alla fine superati, in genere perché la dilatazione del cuore e la ischemia progressiva finiscono per avere un'influenza negativa sulla forza contrattile, ma anche

perché si può verificare, nelle forme costrittive, nella fibrosi, nel tamponamento e nell'amiloidosi, una insufficiente capacità dilatatoria.

Eziopatogenesi

Ogni volta che il cuore deve far fronte ad un lavoro superiore al normale andamento basale, deve mettere in atto dei meccanismi che gli permettono di aumentare il suo lavoro. Questi meccanismi sono detti **riserva cardiaca**, e si dividono in **fisiologici e patologici**. I primi sono quelli che provocano sul cuore e sulla funzione effetti reversibili, i secondi invece finiscono con il danneggiare il miocardio e portano, a lungo termine, all'insufficienza.

I fattori **fisiologici** di riserva cardiaca sono rappresentati da:

- Aumento dell'**estrazione arteriosa di ossigeno** che è però limitato in quanto nel miocardio già in condizioni di riposo la differenza artero-venosa è pari all'80% cioè quasi massimale
- Aumento della **frequenza** cardiaca mediato dalla liberazione di catecolamine che agiscono sui recettori β -adrenergici cardiaci (effetto cronotropo positivo)
- **Volume sistolico di riserva** che rappresenta la quantità in più di sangue che i ventricoli possono espellere ad ogni sistole grazie ad un aumento della **contrattilità** mediata dalle catecolamine che agiscono sui recettori β -adrenergici (effetto inotropo positivo)
- **Riserva coronarica** esprime l'aumento della perfusione cardiaca che si ottiene per vasodilatazione delle arterie coronarie

Fondamentalmente l'attivazione della riserva cardiaca avviene tramite l'attivazione simpatica che inoltre determina vasocostrizione arteriolare con aumento della RVP e venocostrizione con riduzione della capacità venosa che determina un aumento del ritorno venoso fondamentale per il mantenimento di una adeguata gittata cardiaca.

L'adrenalina inoltre determina una ridistribuzione della gittata cardiaca favorendo il distretto cerebrale e quello coronarico.

Esistono inoltre altri 2 meccanismi di compenso **patologici** che si instaurano quando quelli fisiologici non riescono a far fronte ad un incremento di lavoro cardiaco cronico:

- **Ipertrofia cardiaca**
- **Dilatazione**

Entro certi limiti il ricorso alla riserva cardiaca permette al cuore di far fronte alle nuove richieste e si verifica quindi il quadro del **compenso** (in condizioni di riposo). Anche nella fase di compenso è diminuito il valore della riserva e pertanto il margine di extralavoro che il cuore può svolgere ad esempio in corso di attività fisica è ridotto.

Per **scompenso cardiaco latente** si intende la condizione in cui il cuore non è in grado di rispondere alle richieste metaboliche periferiche durante lo sforzo.

Se la cardiopatia si aggrava ulteriormente la riserva va progressivamente esaurendosi fino a che si instaura lo scompenso o insufficienza cardiaca.

Inoltre lo scompenso può verificarsi quando subentrano dei fattori scatenanti che determinano un incremento delle richieste di lavoro del miocardio o compromettono ulteriormente la sua funzionalità. Questi fattori scatenanti (descritti in seguito) hanno l'effetto di scatenare l'insufficienza in un cuore già compromesso ad opera dei fattori determinanti.

Le cause determinanti sono delle cardiopatie croniche che determinano un sovraccarico cronico di pressione o di volume al miocardio in modo da attivare in meccanismi patologici di riserva cardiaca.

Nel momento in cui la riserva cardiaca è ridotta il cuore è più vulnerabile e tende a scompensare nel momento in cui subentrano delle patologie che determinano un sovraccarico di lavoro del miocardio o ne compromettono ulteriormente la funzione (cause scatenanti).

La cause **determinanti di scompenso cardiaco sinistro**

- Ipertensione sistemica

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

- Ischemia e diminuzione della funzione del miocardio
- Malattie delle valvole aortica o mitrale (stenosi o insufficienza)
- Miocardiopatia primitiva

Le cause **determinanti di scompenso cardiaco destro**

- Scompenso ventricolare sinistro (scompenso cardiaco congestizio)
- Malattie del parenchima polmonare (evoluzione di cuore polmonare cronico)
- Malattie delle valvole polmonare o tricuspide
- Malformazioni congenite come lo shunt sinistro-destro

Le principali **cause scatenanti** sono:

- **infezioni**: i pazienti con congestione polmonare sono più suscettibili alle infezioni polmonari, la febbre, la tachicardia, l'ipossiemia e l'aumentato fabbisogno metabolico determinano un sovraccarico per il miocardio
- **anemia**: in presenza di anemia l'apporto di ossigeno ai tessuti può essere garantito solo da un incremento della portata cardiaca
- **tireotossicosi** e gravidanza: determinano un incremento delle esigenze metaboliche dei tessuti
- **aritmie**: determinano alterazioni dell'efficienza di contrazione del miocardio o della sua capacità di riempimento
- **infarto miocardico** che riduce il tessuto contrattile
- **embolia polmonare**
- **miocardite** o **endocardite**
- eccessiva assunzione di **sodio**
- eccesso di **attività fisica**
- **stress** psicologici
- **situazioni ambientali e climatiche** negative: eccesso di caldo umido o lunga permanenza in montagna o al mare

Ipertrofia & scompenso: relazioni fisiopatologiche

In moltissime condizioni, l'ipertrofia è l'anticamera dello scompenso, il quale finisce per manifestarsi dopo che i meccanismi di compenso del cuore sono diventati inefficaci.

In realtà lo scompenso e l'ipertrofia sono due facce della stessa medaglia: uno stimolo di richiesta funzionale aumentata è la condizione che provoca un aumento di sintesi proteica, e quindi della dimensione dei miociti, dei sarcomeri e del volume delle singole fibre cardiache. **Nel cuore adulto le cellule non sono in grado di dividersi e si verifica quindi solo l'ipertrofia, mai l'iperplasia. Si può però distinguere una ipertrofia concentrica, in cui è aumentato lo spessore delle pareti ma non il volume delle camere cardiache, secondaria ad un sovraccarico pressorio, ed una ipertrofia eccentrica, secondaria invece ad un sovraccarico volumetrico e in cui è aumentato prima di tutto il volume delle camere cardiache.**

Le due patologie possono anche sovrapporsi. In questo caso possiamo avere un cuore con camere dilatate e uno spessore parietale normale o addirittura ridotto.

Clinica

Cuore di 600 g: ipertensione polmonare e cardiopatia ischemica
Cuore di 800 g: ipertensione sistemica, stenosi aortica, insufficienza mitralica, cardiomiopatia dilatativa.
Cuore di 1000 g: insufficienza aortica, cardiomiopatia ipertrofica.

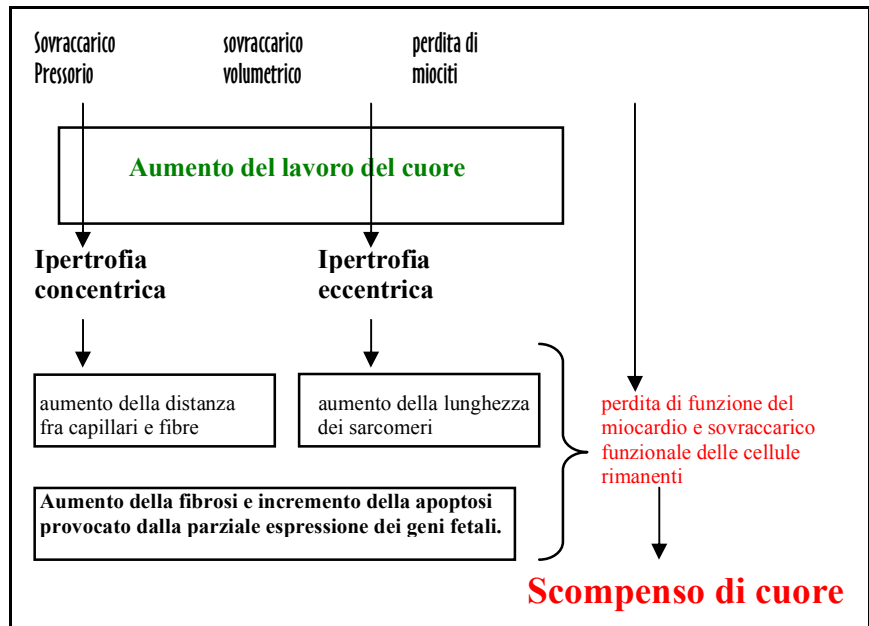
Dal punto di vista molecolare, appare sempre più evidente come lo stimolo alla proliferazione produca nei miociti un duplice effetto: da una parte la capacità di affrontare un sovraccarico funzionale in maniera efficace (aumento del volume e dei sarcomeri), dall'altra la stimolazione alla proliferazione riattiva geni fetali della proliferazione, che non trovano però un modo di esprimersi soddisfacente, e portano spesso alla morte per apoptosi della cellula o alla proliferazione del tessuto fibroso.

L'effetto si combina con le difficoltà di nutrizione del cuore ipertrofico.

Dunque l'ipertrofia è il risultato dello squilibrio fra proliferazione ed effetti negativi di questa.

Una volta che si crea scompenso, si ha:

- Aumento del volume telediastolico
- Aumento della pressione a monte
- Sovraccarico e ristagno venoso
- Insufficienza anterograda e ipoperfusione tissutale



Scompenso sinistro

- Stasi ed edema polmonare a monte
- Diminuzione della perfusione tissutale a valle
- Diminuzione della gittata
- Accumulo di sangue telediastolico, e rigurgito di sangue nell'atrio alla sistole. Questo porta a dilatazione atriale con possibilità di accumulo di trombi e fibrillazione
- Dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna si susseguono nel polmone, fino al quadro della **marea montante** e all'edema polmonare acuto

Nel **rene** c'è ipoperfusione ed attivazione del sistema renina angiotensina, con tutte le conseguenze sulla volemia che non fanno altro che aggravare la situazione di un miocardio già compromesso.

Se la perfusione renale è ridotta troppo, si può avere una iperazotemia, definita **prerenale**.

Nell'**encefalo** ci può essere ipossia con perdita della coscienza, irritabilità, perdita della capacità di attenzione e coma.

Scompenso destro

- Ipertensione venosa giugulare ed epatica
- Ascite da cirrosi cardiaca e ipertensione portale sopraepatica
- Edemi declivi progressivi, che tendono all'induramento
- Dolenzia epatica da dilatazione trasudativa della glissoniana
- Reflusso epatogiugulare
- PVC aumentata

Anatomia patologica

All'autopsia, si osserva un aumento di volume del cuore e spesso anche un aumento di peso. Il ventricolo appare dilatato, con ipertrofia e zone di diminuito spessore polmonare. Nell'atrio si osserva spesso una dilatazione secondaria che comporta a sua volta la stasi sanguigna e la formazione di trombi (frequenti nelle auricole)

Effetti dello scompenso sinistro

A differenza dello scompenso destro, l'insufficienza ventricolare sinistra ha come conseguenza del ristagno di sangue la congestione del polmone. Alcuni reperti autoptici sono caratteristici di questa condizione, e sono:

- Polmoni pesanti e umidi
- Nella fase iniziale dell'insufficienza si osserva un trasudato perivascolare che è visibile all'RX come **strie B di Kerley**. Il trasudato è drenato dai linfatici e non si diffonde al resto del tessuto polmonare.
- Successivamente si ha incapacità di riassorbire tutto il trasudato e allora si osserva **ampliamento edematoso dei setti alveolari**
- Ancora in seguito, si ha **riempimento di liquido degli alveoli (edema alveolare)**
- Il mescolamento del liquido trasudato con il surfactante provoca la creazione di una **schiuma** che nelle fasi finali dell'edema polmonare sale dalle basi all'apice, ed è responsabile di un **mormore respiratorio progressivamente ascoltabile dalle basi all'apice, detto marea montante**. Esso corrisponde alla fuoriuscita dalla bocca di liquido rossastro schiumoso, e come reperto autoptico corrisponde al rinvenimento, al taglio, di liquido schiumoso e all'assenza di crepitio alveolare
- Il riscontro di cellule polmonari particolari indica la presenza di pregressi episodi di edema polmonare. Queste cellule sono i **pneumociti II con corpi eosinofili** (accumulo di surfactante) e i **siderofagi, o cellule da vizio cardiaco**, che sono macrofagi carichi di ferro derivato dalle emazie stravasate durante l'edema

Effetti dello scompenso destro

Oltre che in poche rare patologie valvolari del cuore destro, la forma pura può essere secondaria all'**embolia** o all'**ipertensione** polmonare (cuore polmonare acuto e cronico). Più spesso si tratta però di una complicazione della insufficienza cardiaca di sinistra.

A livello del **cuore**, nella forma acuta si osserva essenzialmente uno **sfiacamento di cuore**, mentre in quella cronica c'è il tempo per cui si possa realizzare un **compenso ipertrofico**. In questo caso la protrusione del setto interventricolare a sinistra può causare alterazioni di quel ventricolo e della morfologia del cuore.

Gli aspetti dell'insufficienza di cuore destro interessano principalmente gli organi direttamente tributari del circolo venoso delle cave (e di quello portale per l'interessamento epatico).

Nel **fegato** la stasi venosa interessa prevalentemente la vena centrolobulare: gli epatociti più vicini ad essa sono perciò compressi e vanno incontro a steatosi. Questo aspetto di iperemia centrale con alone di necrosi grassa introno da un immagine finemente granulata detta fegato a **noce moscata**.

Quando le aree centrali tendono a diventare del tutto necrotiche, vengono sostituite da tessuto fibroso. Si forma allora il quadro della **cirrosi cardiaca** (o sclerosi cardiaca). La ipertensione portale può provocare **splenomegalia congestizia**, con peso della milza fra 300 e 500 grammi (di solito però alla fine l'organo tende ad atrofizzarsi).

Si può anche avere **ascite** ed **edema delle pareti intestinali** con diminuzione delle capacità di riassorbimento.

A carico del **rene** si ha una congestione più marcata che nello scompenso di cuore sinistro, e quindi una ritenzione di liquidi più intensa e azotemia pronunciata.

Nel **polmone** e nel **pericardio** possono esserci versamenti anche intensi. Nella pleura si arriva anche ad 1l e questo può produrre atelettasia nel polmone corrispondente.

Nei **tessuti sottocutanei** si possono trovare anche stati anasarcatichi che sono indice di uno scompenso di lunga durata.

Altri meccanismi che possono portare allo scompenso cardiaco

Oltre alle cause di ipertrofia, uno scompenso può essere acuto, e può essere causato da un ostacolo improvviso del circolo (sistemico o polmonare), dall'improvviso crollo delle resistenze periferiche o della volemia (shock), dalla perdita massiva di tessuto cardiaco (ischemia).

Anche il passaggio dalla fase di ipertrofia all'insufficienza cardiaca può avvenire in modo brusco. I fattori che lo condizionano sono quelli che aumentano il consumo di ossigeno del cuore, ed essenzialmente:

- Massa muscolare VS distribuzione della rete coronarica
- Tensione parietale
- Frequenza e contrattilità

Quando si sta per arrivare all'insufficienza, il cuore accumula sangue e il RV supera la GC. Questo produce una dilatazione progressiva non accompagnata da ipertrofia che caratterizza tutti i reperti autoptici di cuori con ICC (aumento di peso, assottigliamento delle pareti, alterazioni istologiche ipertrofiche).

Oltre al cuore, sono coinvolti anche gli organi a monte e quelli a valle, con lesioni che andiamo a descrivere. Sebbene le due parti della circolazione cardiaca siano fra di loro interconnesse, e non possa esistere una alterazione isolata di una di esse, si possono descrivere separatamente.

2.3 CARDIOPATIA ISCHEMICA

La mortalità per malattie cardiache è attualmente al primo posto nei Paesi occidentali, anche se dal 1970 per la migliore prevenzione applicata non è aumentata e si è stabilizzata attorno al 40%.

1. Cardiopatia ischemica
2. Cardiopatia ipertensiva sistemica e polmonare
3. Malattie valvolari
4. Cardiopatie congenite
5. Miocardipatie
6. Pericarditi
7. Collagenopatie che interessano il cuore

La **cardiopatia ischemica** è un insieme di condizioni patologiche collegate nel complesso ad una situazione in cui si verifica **uno squilibrio fra l'apporto di sangue al tessuto e le sue richieste funzionali**. Tale scompenso produce una **ipossia**, ma anche l'insufficiente apporto di sostanze nutritive e la scarsa rimozione dei prodotti del metabolismo. L'ipossia pura (ad esempio nell'anemizzazione) in cui è conservata la funzione di trasporto di sostanze è molto meno dannosa dell'ischemia completa.

Eziopatogenesi

🏠 Le cause dell'ischemia cardiaca sono nel 90% dei casi di natura **coronarico-ostruttiva**, anche se il cuore può temporaneamente soffrire la carenza di sangue in condizioni normali sotto sforzo. La malattia coronarica si manifesta non come una entità distinta ma con 4 identità nosologiche: **angina stabile, angina instabile, cardiopatia ischemica e morte cardiaca improvvisa**. Queste quattro entità sono la manifestazione, in circostanze diverse, della stessa malattia.

🏠 Il restante 10% delle cause di ischemia cardiaca sono:

- Embolia (soprattutto da fibrillazione atriale sx, ma è comune solo nell'insufficienza aortica)
- Stenosi degli osti coronarici
- Impianto anomalo degli osti coronari (dalla polmonare)
- Aneurisma dissecante delle coronarie (evento peripartum)
- Sifilide
- Traumatismo
- Arteriti

Il rischio di un individuo di sviluppare una CI dipende dal numero, dalla distribuzione e dal grado di stenosi che le placche ateromatose producono; la gravità delle conseguenze sono legate invece al grado, alla durata e alla velocità della stenosi.

Una lesione arteriosclerotica stabile delle coronarie non si manifesta fino a quando non occlude almeno il 50% del lume del vaso. A questo stadio, la manifestazione che si osserva in genere per prima è la **angina stabile**, il cui dolore retrosternale tipico si avverte dopo il superamento di una precisa soglia di sforzo, quando cioè la richiesta del flusso è maggiore delle possibilità del vaso parzialmente compromesso.

Le altre tre manifestazioni cliniche acute sono in genere legate alla **complicazione acuta** della lesione ateromasica (vedi oltre). Queste sono:

- Le due forme di **angina instabile e angina di Prinzmetal**, caratterizzate rispettivamente da una trombosi della placca (che poi si risolve subito) e da un vasospasmo, che occludono temporaneamente il lume del vaso.
- L'**infarto miocardico acuto (MIA)**, in cui l'occlusione dell'arteria nasce come una complicazione della placca, ma perdura abbastanza a lungo da provocare la morte di una parte rilevante delle cellule a valle.
- La **morte cardiaca improvvisa**, che è l'effetto di un improvvisa ed estesa ischemia a carico del sistema di conduzione

A questi aspetti acuti si deve aggiungere un quarto possibile evento che deriva dalla risoluzione dell'occlusione temporanea della placca con la fibrosi. Questa è la **cardiopatía ischemica cronica**, in cui la funzione del tessuto a valle è variamente compromessa ma non c'è necrosi massiva del tessuto. Questo spesso conduce alla sostituzione progressiva di porzioni del muscolo cardiaco con tessuto fibroso.

Le arteriole derivanti dalle coronarie hanno una buona capacità di adattamento a flussi diversi da quello abituale, in quanto il miocardio lavora costantemente ad un regime di estrazione di ossigeno vicino al massimo (e quindi è necessario aumentare il flusso per fornire più ossigeno al cuore). Questo è un vantaggio che deve però fare i conti con la condizione del circolo che è terminale. In effetti l'unica speranza di una coronaria con una lesione è che essa progredisca verso una stenosi lentamente, in modo da poter attivare i circoli collaterali di riserva.

L'aterosclerosi delle coronarie è più spesso segmentale che diffusa, e tende ad interessare i primi due cm di vaso. In genere questo è più frequente in corrispondenza della diramazione dei tronchi vascolari penetranti.

Patogenesi: le alterazioni coronarie stabili

Più del 90% dei pazienti con CI ne ha almeno una. Di solito si tratta di stenosi del 75%, situazione in cui anche la più grande vasodilatazione compensatoria non consente il minimo aumento di flusso dai livelli basali. In genere sono coinvolti i tratti iniziali dei tre rami coronarici maggiori (subepicardici), nel raggio di 2 cm dall'origine.

Poiché in genere la CI si verifica per la complicazione di questi quadri, e non deriva dalla alterazione stabile, non c'è una correlazione stretta fra le condizioni delle lesioni in questione e la prognosi della malattia ischemica che si verifica.

Patogenesi: modificazioni acute della placca

Le condizioni che modificano in modo acuto una placca parzialmente stenosante sono:

- **Emorragia nella placca**, con dilatazione improvvisa delle sue pareti
- **Rottura della placca**, con esposizione di componenti altamente trombogenici e creazione di un trombo
- **Erosione od ulcerazione della placca**, con esposizione al flusso ematico dei componenti della membrana basale.

E' difficile stabilire se ci sono dei fattori che determinano la evoluzione della placca, ma sembrano importanti sia eventi estrinseci che intrinseci.

- Picco dell'infarto fra le 6 e le 12, in corrispondenza dell'aumento della pressione e quindi dell'attività piastrinica
- Forti stimoli emotivi, riconducibili alla vasocostrizione adrenergica che ne segue.
- Caratteristiche intrinseche della placca, come **natura eccentrica, con un nucleo ampiamente colliquo, sottointimale, ricoperto da un sottile strato fibroso**.
- Le lesioni intervengono generalmente alla giunzione fra la placca e la parete normale, dove lo strato fibroso è sottoposto al massimo stress meccanico.
- **Le lesioni che tendono a complicarsi sono purtroppo quelle ricche in lipidi che possono più facilmente fissurarsi. Queste lesioni sono di regola asintomatiche e non stenotiche. Si può ragionevolmente affermare che un discreto numero di soggetti asintomatici è a rischio di infarto.** Infatti oltre ad essere molli e fissurabili, queste lesioni sono sottoposte ad uno stress meccanico da flusso maggiore di quelle stenotiche, e non ostruendo il vaso non stimolano la produzione a monte di circoli collaterali.
- **L'ischemia miocardica ripetuta non letale risulta sicuramente protettiva per un meccanismo non ancora noto che prende il nome di precondizionamento, e che non si verifica nelle lesioni asintomatiche.**

Patogenesi: trombosi della placca

Nell'infarto miocardico transmurale (a tutto spessore) la trombosi occlude completamente la placca.

Nella morte cardiaca improvvisa un trombo completamente o parzialmente occludente frige le cellule del sistema di conduzione.

Nell'infarto subendocardico e la angina instabile si ha una parziale occlusione (o una completa molto transitoria), che provoca la sofferenza ischemica e la morte di quelle cellule meno vascolarizzate e quindi più sensibili all'ischemia (appunto le cellule subendocardiche). In questo momento patogenetico è importante

anche il ruolo della **vasocostrizione**, che si verifica per evitare lo stress su una parete vascolare già danneggiata.

I trombi possono dare anche embolizzazione, che può essere responsabile di una trombosi distale.

Patogenesi: ruolo della vasocostrizione

La vasocostrizione riduce la dimensione del lume e peggiora la vascolarizzazione del tessuto a valle. La stimolazione adrenergica e i vari fattori endoteliali e piastrinici possono essere alla base di un evento di vasospasmo che può allegramente mandare all'altro mondo il paziente con una lesione stabile.

ANGINA PECTORIS

Sindrome caratterizzata da dolore tipico, retrosternale e costrittivo, provocata dal verificarsi di sofferenza ischemica del miocardio in genere non completa e comunque mai sufficiente a provocare la morte delle cellule, della durata variabile fra i 15 secondi e i 15 minuti.

La patogenesi di queste transitorie riduzioni di flusso è variabile, ed è legata essenzialmente a trombosi della placca, aumento di richiesta funzionale del miocardio, ridotta perfusione, placche stenotiche stabili, vasospasmo, embolizzazione ed aggregazione piastrinica.

Gli episodi si manifestano a livelli di sforzo e con modalità variabili nei vari pazienti, e si è ormai accertato che la presenza di ischemia non è sempre rilevabile dal paziente.

Angina stabile: Il cuore è sottoposto ad una lesione stenotica stabile, che permette una funzione cardiaca basale, ma provoca sofferenza ischemica ogni volta che la richiesta metabolica aumenta sopra ad un livello in genere ben preciso, che il paziente conosce e "evita". La condizione che scatena l'angina può essere uno sforzo, il freddo, uno stress emotivo.

In genere regredisce spontaneamente in seguito al riposo, o all'uso di NO, potente vasodilatatore che esplica la sua azione non tanto sulle coronarie, già dilatate, ma sui vasi periferici, diminuendo il lavoro cardiaco.

Angina di Prinzmetal: Angina prodotta dal vasospasmo, non correlata ad attività fisica o a stress emozionale, che risponde prontamente ai vasodilatatori.

Angina instabile: Indicativa di una lesione che va complicandosi, questa forma di angina insorge a riposo, in maniera parossistica, o con una soglia di attività fisica che va progressivamente diminuendo. Le lesioni trombotiche della placca tendono a produrre la stenosi calcifica, e a portare un progressivo peggioramento della funzione del miocardio a valle.

Non è infrequente il verificarsi di microinfarti, in quanto l'unica differenza fra l'angina instabile e la CI è la durata dell'occlusione e la conseguenza sul miocardio.

INFARTO MIOCARDICO ACUTO

Struttura e funzione delle coronarie

La perfusione coronarica dipende da diversi fattori, e molte condizioni possono ridurla:

- Diminuzione della pressione aortica o aumento della pressione atriale
- Riduzione in sistole per:
 - Effetto venturi negli orifizi coronarici
 - Compressione da parte della muscolatura sui rami penetranti
- Stenosi coronarica fissa o instabile: le placche che provocano una stenosi sono per lo più localizzate nel punto di origini dei rami secondari

Le coronarie sono composte da strati concentrici che sono organizzati, dall'interno all'esterno, in:

- Endotelio
- Membrana basale
- Strato subendoteliale
- Lamina elastica interna
- Tonaca muscolare

- Tonaca elastica esterna
- Avventizia: contiene vasi e nervi per gli strati esterni compresa la muscolare

I vasa vasorum irrorano l'avventizia e i 2/3 esterni della tonaca media. Il resto viene irrorato direttamente dal sangue luminale.

Epidemiologia

Distribuzione delle occlusioni:

- 40-50% anteriore discendente
- 30-40% coronaria di destra
- 15-20% circonflessa

Il 98% degli infarti coinvolge il ventricolo di sinistra o il setto (che funzionalmente viene considerato parte del ventricolo sinistro) per 2 ragioni anatomico-funzionali:

- 1) il ventricolo sinistro nella faccia postero-inferiore è irrorato anche dalla coronaria di destra perciò l'occlusione di questa ha ripercussioni anche sul ventricolo sinistro
- 2) il ventricolo sinistro ha maggiore fabbisogno energetico poiché compie maggiore lavoro

In realtà l'interessamento di questo ventricolo è solo in 1/3 dei casi isolato, e spesso avviene in concomitanza con infarti atriali o con porzioni del destro, perché la distinzione di vascolarizzazione a destra e a sinistra non è netta.

Complessivamente il 60% delle morti per cardiopatia ischemica sono dovute ad un infarto miocardico e alle sue conseguenze (il resto è da imputarsi a quei casi di morte improvvisa o alle conseguenze a lungo termine dell'infarto stesso).

Età	% di causa di morte	
40-49 anni	10%	1/2
50-59 anni	25%	1,5:1 (protezione estrogeni)
60-69 anni	35%	3:1
		6:1

Le cause sono spessissimo l'aterosclerosi, in misura minore le arteriti e le altre cause di malattia ischemica descritte precedentemente

Patogenesi

Esistono due tipi di infarti:

Infarto transmurale a tutto spessore

Origina per l'occlusione completa di un tratto di coronaria (lesione coronarica >75%, trombi, embolie). Si tratta del tipo più frequente di infarto, e il meccanismo patogenetico è l'interruzione pressoché completa del flusso sanguigno in una zona circoscritta di miocardio. Sebbene le cellule del cuore siano diversamente sensibili all'ipossia e quelle vicine all'endocardio siano più vulnerabili, in questo caso l'interruzione di flusso è totale e tutte le cellule indiscriminatamente muoiono in poco tempo.

Infarto subendocardico da subocclusione

Condizione in cui il flusso di sangue si *riduce* senza interrompersi e quindi la zona più sensibile e quella soltanto viene a subire il danno ischemico fino alla morte. Si ha perciò la necrosi di una zona di miocardio profonda, subendocardica, e non di tutta la parete.

Questo tipo di infarto è raro perché il suo verificarsi richiede una condizione di flusso parzialmente ischemico, e perché spesso gli infarti subendocardici tendono a estendere il processo necrotico a tutto spessore alla parete cardiaca, e diventano transmurali.

Le condizioni che possono provocare questa riduzione parziale di flusso sono:

- Vasospasmo: agonisti adrenergici, fattori piastrinici, carenza di NO e/o danno endoteliale, mediatori infiammatori di probabile origine mastocitaria
- Aggregazione piastrinica
- Anemia

<http://www.hackmed.org>

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

- Aritmie
- Aumento della richiesta funzionale

E' importante capire che i due tipi di infarto possono avere anche la stessa patogenesi e che non sempre un trombo o una complicazione di placca provoca un infarto a tutto spessore: infatti

una trombosi di placca che si risolve rapidamente da sola o venga trattata tempestivamente può provocare la morte delle cellule sottoendocardiche più sensibili e risparmiare il resto della parete.

Risposta del miocardio all'infarto

Alterazioni metaboliche

Come evidenziato dal grafico, il miocardio usa preferenzialmente in condizioni normali gli acidi grassi attraverso la β ossidazione, ed è in grado di utilizzare anche una piccola quantità di acido lattico.

Nel corso di ischemia la carenza di ossigeno impedisce lo svolgimento dei processi ossidativi, e viene utilizzato prevalentemente glucosio nella glicolisi anaerobia. Questo produce un sacco di **lattato** che viene rilasciato in circolo.

L'utilizzo di grandi quantità di glucosio nella riperfusione si spiega con la necessità da parte del miocardio di avere a disposizione in tempi brevi grandi quantità di ATP per ripristinare le condizioni di membrana, e ottiene questo attraverso la glicolisi anaerobia, che è più rapida del ciclo di Krebs.

E' proprio la carenza di ATP infatti che è responsabile della maggior parte dei danni cellulari in corso di ischemia. Infatti la carenza di ATP comporta:

- La diminuzione di attività delle pompe di membrana, con perdita di potassio e ingresso di sodio nei miociti. Questo è alla base delle alterazioni del potenziale di membrana che provocano le anomalie funzionali e le alterazioni ECG.
- La diminuzione del trasporto di calcio, con accumulo di calcio intracellulari. Questo attiva le chinasi e provoca danneggiamento del sarcolemma, con rilascio di enzimi lisosomiali, che, favoriti dal pH acido che si crea a causa del lattato, provocano la necrosi della cellula.

Questi effetti sono alla base della **instabilità elettrica** che si crea in corso di ischemia e che è responsabile delle aritmie, la prima causa di morte dopo l'infarto del miocardio.

La riperfusione del tessuto ischemico non porta alla immediata risoluzione di queste alterazioni, ed è necessario un certo periodo di tempo perché la funzionalità metabolica ed elettrica della zona colpita torni alla normalità, a meno che abbia subito, come spesso succede, dei danni irreversibili.

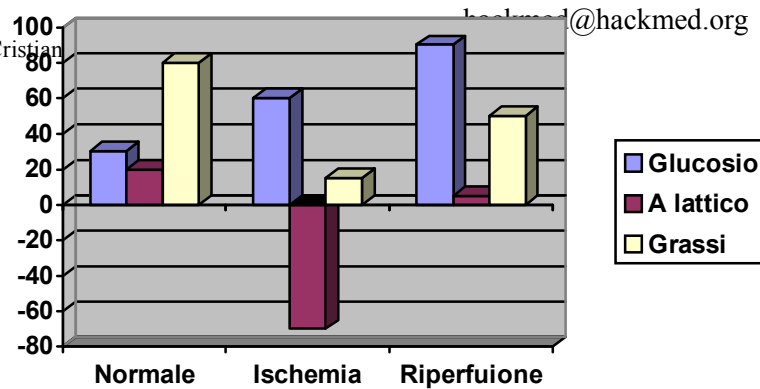
Anomalie di funzione meccanica

Le alterazioni della contrazione ventricolare si **verificano in corso di ischemia solo dopo un minuto di sofferenza**. La curva di contrazione del ventricolo interessato si riduce grandemente, e si ha:

- Diminuzione dell'ampiezza delle contrazioni
- Perdita della forza contrattile
- Aumento della concentrazione di Ca^{++}
- Acidosi con pH che scende fino a 5

La perdita di forza di contrazione avviene nonostante l'aumento delle concentrazioni di calcio perché all'interno della cellula si ha acidosi, che riduce la affinità della tropomiosina per la troponina.

La zona ischemica diventa quindi **ipocinetica** (in alcuni casi questa condizione si rende manifesta anche all'ECG con la permanenza per lungo tempo dopo l'infarto di alterazioni dell'onda T), e in certi casi recupera la sua funzione con la riperfusione.



La sofferenza ischemica porta anche a **perdita della compliance** del tessuto interessato: nel grafico P/V, si nota che a piccoli aumenti di volume corrisponde un forte aumento della tensione parietale (misurata come pressione) nel ventricolo ischemico. Questa condizione è una modificazione patologica della normale curva di Starling, che normalmente assicura un aumento di contrazione proporzionale alla dilatazione ventricolare (e mantiene il flusso in uscita uguale a quello in entrata), ma portata agli estremi impedisce la distensione ventricolare e quindi il RV.

A seconda dell'estensione della zona interessata, queste condizioni di ipocinesi e di perdita di compliance possono provocare:

- Diminuzione della gittata
- Diminuzione della pressione arteriosa
- Diminuzione della contrattilità (di tutto il miocardio)
- Diminuzione della distensibilità (di tutto il miocardio)

Il cuore cerca di compensare la perdita di contrazione con la dilatazione per accogliere un normale RV e per sfruttare la legge di Starling, ma questo compenso è molto poco efficace se si associa anche perdita di compliance. Si ha quindi una **diminuzione della frazione di eiezione e un aumento della pressione a monte, con ipertensione polmonare**

Nel corso di ischemia la carenza di ossigeno impedisce lo svolgimento dei processi ossidativi, e viene utilizzato prevalentemente glucosio nella glicolisi anaerobia. Questo produce un sacco di **lattato** che viene rilasciato in circolo.

Relazioni temporali

Le alterazioni descritte fino ad ora sono **del tutto reversibili** se si riperfonde il miocardio rapidamente.

TEMPO	ALTERAZIONE
Millisecondi	Alterazioni elettrocardiografiche di sofferenza ischemica (onde T)
Secondi	Alterazioni metaboliche. Inizio del consumo di ATP e della produzione di lattato
Minuti (<2)	Alterazioni della contrattilità
Decine di minuti	Riduzione del contenuto di ATP sotto al 10% del normale
20-40 minuti	Inizio del danno cellulare irreversibile
Ore	Danno all'endotelio coronarico e morte dei miociti

Importante quindi sia la riperfusione precoce nella prima ora dopo l'infarto che nelle 5-6 ore successive, quando la vitalità dei miociti non è ancora completamente compromessa, e una parte dei danni cellulari possono essere ancora recuperati.

Inoltre si deve tenere presente **che la principale causa di morte precoce di un IMA** è data dalle genesi di una aritmia fatale, e che questa per manifestarsi non ha bisogno della morte dei miociti: le alterazioni della genesi dell'impulso elettrico e della polarizzazione cellulare che si verificano nella prima ora dall'infarto sono sufficienti a provocare il 50% delle aritmie fatali proprio in questo intervallo di tempo.

La necrosi inizia nella zona sottoendocardica, l'area più sensibile (eccetto una piccola striscia di qualche cm che viene perfusa direttamente dal sangue nel ventricolo), e si estende nelle ore successive a tutto il territorio di distribuzione del ramo occluso (**area di rischio**). Il tipo di necrosi è oggetto di studi approfonditi:

- **Necrosi coagulativa:** tipica dell'infarto miocardico, è la forma di necrosi più frequente e di principale riscontro.
- **Degenerazione vacuolare:** si accompagna alla necrosi coagulativa ma in modo quantitativamente molto meno importante. Risulta essere reversibile e legata alla ischemia severa anche in assenza di infarto, e si localizza infatti **ai margini della zona necrotica**
- **Apoptosi:** in modo e con significato ancora non chiarito, alcune cellule vanno incontro ad apoptosi appena inizia a manifestarsi ischemia. Gli interventi precoci con terapie che limitano il processo apoptotico potrebbe rivelarsi una nuova frontiera nella terapia dell'infarto.

Estensione dell'infarto

L'estensione del processo infartuale oltre l'area di rischio può dipendere da:

- Estensione retrograda di un trombo

- Vasospasmo prossimale
- Stimolazione dell'attività piastrinica
- Sequele delle modificazioni contrattili del cuore danneggiato e della sua perdita di funzione

Fattori influenzanti il decorso

- Sede, severità di ostruzione delle coronarie
- Estensione dell'area di rischio
- Durata
- Necessità metaboliche del miocardio (ipertrofia, ipossiemia)
- Circoli collaterali (gradualità di insorgenza dell'occlusione)
- Presenza e caratteristiche di eventuale spasmo coronarico
- Malattie sottostanti e condizioni metaboliche

Anatomia patologica

E' frequente riscontrare in un cuore più infarti, dovuti ad episodi distinti nel tempo, oppure nella stessa area infartuata una distribuzione circolare delle lesioni nel tempo, per via dell'estensione di uno stesso processo ischemico-necrotico dal centro alla periferia.

In ogni caso, le aree danneggiate vanno incontro ad una serie di modificazioni che possono essere classificate con un ordine temporale abbastanza netto, e che permettono quindi di analizzare con sufficiente sicurezza la storia clinica del paziente.

Le lesioni e gli aspetti morfologici della fase successiva di riparazione e di cicatrizzazione non sono diversi da quelli che si verificano in altri organi sottoposti ad un danno ischemico.

- **0 – 2 ore:** macroscopicamente non è rilevabile nessuna alterazione, e i danni microscopici sono rilevabili solo in ME come rigonfiamento delle miofibrille e dei mitocondri. Questa fase corrisponde al danno cellulare reversibile, con deficit di ATP grave e diminuita attività delle Na/K ATPasi di membrana, con conseguente ingresso di liquidi nella cellula
- **2 – 4 ore:** come prima non si notano alterazioni cellulari se non in ME, dove sono visibili le rotture del sarcolemma e delle membrane endocellulari. Questo deriva da un aggravamento delle condizioni cellulari di deficit energetico e il danno cellulare a questo punto è irreversibile. Si repertano inoltre **fibrocellule ondulate**, un reperto che è visibile a volte in MO: questa immagine deriva dalla condizione di trazione a cui sono sottoposte durante la sistole le cellule del miocardio danneggiato da parte di quello normalmente funzionante. Le tecniche di **immunoistochimica** evidenziano la mancata colorazione della zona infartuata con coloranti come la *fucsina basica* o il *cloruro di trifeniltetrazolio*.
- **4 – 12 ore:** solo occasionalmente è visibile ad occhio nudo una **sfumatura scura** nell'area danneggiata, mentre in microscopia ottica si vede un **edema ed emorragia**. Le cellule iniziano ad andare incontro ad una diffusa **necrosi coagulativa**, che viene in questa fase evidenziata solo con particolari tecniche di colorazione. Si possono poi identificare, ai margini della lesione cellule in **degenerazione vacuolare** o **miocitolisi**. Questo reperto consiste in ampi spazi all'interno delle cellule che contengono acqua. Si tratta di una alterazione reversibile che riguarda i miociti in sofferenza ischemica ma non morti¹.
- **1 – 3 giorni:** inizia la necrosi coagulativa delle cellule in maniera massiccia. Questo stimola una **intensa reazione infiammatoria** che porta un iniziale infiltrato di **PMN**. Il nucleo subisce **picnosi**, e si osserva **necrosi a bande di contrazione** che consiste nella presenza di cellule morte in contrazione e che quindi hanno perso il loro aspetto striato. Si vedono molti nuclei nel vetrino in quanto il tessuto risulta infiltrato dai PMN. L'aspetto macroscopico del tessuto è scuro, anche perché in questa fase si ha di solito la riapertura del circolo a monte e quindi l'infarcimento di sangue dell'area infartuata.
- **3 – 7 giorni:** i macrofagi iniziano l'opera di ripulitura della lesione, e fagocitano le miofibrille morte, i PMN e il sangue stravasato nella zona. L'area centrale è pallida o giallastra perché vi sono all'interno cellule infiammatorie che rimuovono i detriti.
- **7 – 10 giorni:** continuano le attività di rimozione del materiale necrotico, e infatti il centro della lesione è sempre giallastro, ma meno spesso perché il materiale è stato in parte rimosso. Ai margini comincia ad organizzarsi **tessuto di granulazione**, visibile come un bordo rosso (iperemico) e rilevato

¹ Se si riscontra questa alterazione in assenza di infarto, è indice di una ischemia cronica di grado severo

- **10 – 14 giorni:** tessuto di granulazione evidente e che comincia a depositare collagene, che forma quindi una prima **cicatrice**. La crescita di questa avviene dai margini, che risultano quindi passare dal rosso (segno di tessuto di granulazione) al grigiastro (segno di deposizione di collagene)
- **2 – 8 settimane:** deposizione della cicatrice fino al suo completamento. Il colore bianco-grigio avanza dai bordi al centro sostituendo il tessuto giallastro. Il processo è in genere completo dopo 2 mesi. In queste fasi di riparazione l'aspetto istologico è caratterizzato da una grande ricchezza in macrofagi, in vasi e in fibroblasti. Dopo 40 giorni il tessuto è completamente guarito dal punto di vista funzionale e il soggetto può riprendere una vita normale.

[*versione breve*]

Le alterazioni che incorrono nelle prime 12 ore sono molto poco visibili ad occhio nudo, ed infatti gli infarti datati sotto le 12 ore sono raramente apprezzabili dal punto di vista macroscopico. Dopo le 12 ore, invece, su fissazioni di tessuto non colorate è possibile apprezzare ad occhio nudo la zona necrotica come un'area **pallida** (12-24 ore) o **rosso bluastra** per il sangue intrappolato (2 – 3 giorni), e successivamente come un'area **pallida e giallastra**, infiltrata di cellule infiammatorie (3 – 10 giorni). Infine dopo almeno 10 giorni inizia a formarsi una cicatrice che inizialmente non si nota ad occhio nudo. In questa fase è visibile solo una **depressione dell'area infartuata, circondata però da margini iperemici** che sono tessuto di granulazione, e in seguito, dopo 2 – 8 settimane, diventa **bianca o grigia**. La crescita della cicatrice in questi giorni procede dai bordi alla periferia, e si completa del tutto solo dopo 2 mesi.

Markers sierologici dell'infarto

Enzimi	Tempo di comparsa	Picco	Normalizzazione
CPK	6-8	24-30	3-4 giorni
CPK-MB	4-6	18-24	36-48 h
AST	8-12	24-48	3-5 giorni
LDH	24-48	4-5 giorni	8-15 giorni

Isoforme CPK-MB: L'isoenzima MB della creatin chinasi **CPK-MB** presenta un'ottima sensibilità e specificità essendo presente quasi esclusivamente nel miocardio, cosa che invece non avviene per la CPK. **Notare che la CPK non specifica si alza anche nell'iniezione intramuscolare di analgesici per controllare un dolore cardiaco, cosa che spesso è fonte di errate diagnosi di infarto.** Anche la CPK-MB comunque può elevarsi in corso di cardioversione elettrica o di interventi sul cuore, dando un quadro falsato. Un parametro importante è il rapporto fra le isoforme della CKMB: la forma 2 infatti è quella che viene liberata dal miocardio, e viene trasformata nel plasma nella forma 1. Quindi il rapporto CKMB2:CKMB1 diviene altamente significativo di infarto quando è > 1,5.

LDH: Più tardivamente compare in circolo la lattico deidrogenasi LDH che ha elevata sensibilità ma scarsa specificità, tuttavia poichè perdura in circolo a lungo è utile per la diagnosi in pazienti che sono giunti tardivamente all'osservazione clinica quando la CPK-MB è ormai tornata nella norma.

Troponina T ed I cardiache: la cTnT e la cTnI sono altamente specifiche, e possono essere usate con efficacia con l'impiego di anticorpi monoclonali altamente specifici. In corso di infarto si osserva un aumento di circa 20 volte rispetto ai livelli basali. Sono importanti soprattutto per due motivi: permettono di differenziare un danno miocardico da uno muscolare con più sensibilità della CKMB, e permangono nel siero più a lungo della LDH (10-14 giorni).

Markers precoci: la **mioglobina** e le **CKMB**, sebbene meno specifici delle troponine, hanno il vantaggio di una notevole rapidità di comparsa, che quindi permette il follow-up del paziente con infarto miocardico e la diagnosi di ricadute.

Esiste una correlazione diretta fra area sottesa dalla curva ed estensione del danno tissutale, mentre il picco di concentrazione raggiunto non è correlabile all'estensione del danno. In particolare, la ricanalizzazione dell'arteria, spontanea o iatrogena, è associata ad un picco più alto e precoce.

Reazione non specifica: in corso di infarto si mette in atto una reazione che è priva di specificità per l'infarto miocardico, ma che è caratterizzata da:

- Leucocitosi PMN, che si manifesta poche ore dopo il dolore, permane per 3-7 giorni e spesso raggiunge valori di 12000 – 15000
- Innalzamento VES più lento e più duraturo (2-3 settimane)

Complicazioni dell'infarto

Complicanze precoci

Intervengono prima che si è avviato il processo riparativo.

Disfunzione ventricolare

Situazione che interviene fin da subito dopo un infarto, che provoca una progressiva modificazione di dimensioni, morfologia e spessore della zona colpita e della zona vicina. Si ha una successione di eventi:

- **Dilatazione ventricolare** secondaria all'espansione della zona infartuata. In quest'area le fibre si sfaldano fra di loro e vengono a creare un assottigliamento della parete.
- **Allargamento della cavità con alterazioni emodinamiche**

A seconda della zona di ventricolo colpita, la gravità di queste alterazioni è variabile. In genere se viene colpito l'apice del ventricolo la probabilità di avere scompenso congestizio è alta. La terapia con diuretici può ridurre queste complicazioni.

I segni di compromissione emodinamica compaiono quando il ventricolo è interessato oltre il 20%. Oltre il 40% si arriva allo shock cardiogeno, con mortalità di 2/3 dei pazienti.

Aritmie

Sono dovute al fatto che l'ischemia determina il verificarsi di un metabolismo di tipo anaerobio con acidosi e conseguente aumento del potassio extracellulare e del calcio intracellulare, dalla enorme attività del simpatico, dall'ipossia.

La **fibrillazione ventricolare**, insieme al **ritardo o blocco di conduzione**, rappresenta la complicanza più temibile nelle prime ore di un infarto poiché determina un arresto cardiocircolatorio ed è spesso responsabile di morte.

Sono oggi complicanze meno temibili perché possono essere trattate con successo nelle unità coronariche e perché sono possibili comunque metodiche di diagnosi precoce.

Pericardite epistenocardica

Fra la seconda e la terza giornata si manifesta una pericardite fibrinosa o fibrino-emorragica circoscritta localizzata nella regione sovrastante l'area necrotica, che generalmente si risolve con la cicatrizzazione dell'infarto.

La pericardite rappresenta un epifenomeno in sede epicardica dell'infiammazione evocata dal sottostante infarto transmurale.

Si manifesta clinicamente con dolore continuo che si accentua con il respiro e sfregamenti pericardici.

Rottura di cuore

Si tratta di una rottura di una parte del miocardio che può verificarsi in qualsiasi momento ma è più frequente nei primi 3-7 giorni. Dovuta all'indebolimento meccanico che interviene nel miocardio necrotico, si manifesta in tre aree diverse:

rottura di un muscolo papillare

La semplice disfunzione del muscolo papillare dovuta ad ischemia è responsabile di un rigurgito mitralico di lieve o modesta entità che è presente in una elevata percentuale dei pazienti.

La rottura del muscolo papillare è invece una grave complicanza determinando **insufficienza mitralica acuta**.

Rottura del setto interventricolare

Determina comunicazione interventricolare con shunt sinistro-destro. Le possibilità di successo sono migliori di quelle della rottura della parete ventricolare. In questi soggetti si osserva una gravissima ed improvvisa insufficienza ventricolare con soffio olosistolico. Spesso è impossibile distinguerla dalla insufficienza mitralica acuta dovuta a rottura del muscolo papillare.

Analogamente a quanto accade nell'insufficienza mitralica, la diminuzione della pressione sistolica aortica aiuta a mantenere un normale flusso verso la periferia.

Rottura della parete ventricolare

La rottura può verificarsi in qualsiasi momento ma è più frequente dopo 4-7 giorni in cui il tessuto di riparazione presenta la massima fragilità, ed è più frequente nei soggetti anziani. Si verifica più spesso al primo infarto in cui si è avuta anamnesi positiva per ipertensione. La rottura, praticamente sempre fatale, determina **scomparsa del polso, perdita di coscienza e tamponamento cardiaco** per cui il massaggio risulta inefficace.

Trombosi murale

Determinata dalla stasi ventricolare in associazione con alterazioni dell'endotelio, causa **embolia sistemica**. La necrosi inoltre determina incremento della coagulabilità del sangue. L'embolia è considerata la principale causa di morte nel paziente dimesso dopo infarto, perché frequentemente da complicazioni cerebrali e renali. In un terzo dei pazienti è possibile rilevare trombi ventricolari con l'eco cuore, e se non sussistono complicazioni in questi deve essere fatta subito una terapia anti trombotica.

Embolia polmonare

Causata da stasi venosa soprattutto agli arti inferiori (**trombosi venosa profonda**) in particolare quando il paziente è costretto a letto.

Complicanze tardive

Intervengono dopo il processo riparativo cioè quando il tessuto infartuato è stato sostituito da tessuto cicatriziale.

Sindrome di Dressler

È considerata l'espressione di una reazione autoimmunitaria alla necrosi miocitaria causata dallo smascheramento di Ag con epitopi in comune con altre membrane sierose:

- **pericardite siero-fibrinosa** diffusa con superficie del pericardio a vetro smerigliato che determina sfregamenti pericardici
- **pleurite**
- **polmonite interstiziale**

Clinicamente è caratterizzata dalla presenza di versamento pericardico abbondante con febbre leucocitosi, sfregamenti pericardici.

Risponde bene al trattamento con salicilati.

Aneurisma ventricolare

Dilatazione ventricolare a livello dell'area cicatriziale che si presenta più sottile mentre nella restante parte c'è ispessimento per ipertrofia compensatoria del miocardio non infartuato.

L'aneurisma può dare stasi e predisporre alla trombosi tardiva.

Il problema dell'aneurisma è che le fibre del miocardio interessato devono contrarsi molto di più per permettere una equivalente gittata cardiaca rispetto al tessuto normale.

Questa condizione rimane silente per molto tempo dopo l'infarto (settimane o mesi), ma può dare delle temibili complicazioni:

- Scompenso cardiaco congestizio
- Aritmie ventricolari
- Trombosi ventricolare ed embolia arteriosa

I più comuni aneurismi si riscontrano all'apice del ventricolo.

Pseudoaneurisma

Si tratta di una rottura ventricolare trattenuta dal pericardio, che mantiene la comunicazione con la restante cavità del ventricolo. La rottura di uno pseudoaneurisma è altamente probabile.

Infarto progressivo

L'area infartuata tende ad estendersi poichè la trombosi si estende prossimalmente o distalmente.

Infarto estensivo

L'area infartuata viene sottoposta a stiramento e assottigliamento

Modificazioni dell'infarto causate dalla terapia

Poiché le cellule cardiache non muoiono immediatamente nemmeno a seguito dell'ischemia più severa, una ricanalizzazione precoce può avere effetti determinanti sulla funzione del miocardio residuo e in definitiva sulla prognosi. Siccome però non tutte le cellule colpite da ischemia hanno gli stessi tempi di danneggiamento, possiamo avere quadri di beneficio molto diversi fra di loro a seconda del momento in cui è stato fatto l'intervento precoce.

Infatti **soltanto se si effettua una riperfusione dopo 15-20 minuti dall'occlusione del vaso** si riesce a salvare completamente tutte le cellule dalla necrosi, mentre successivamente si ha un salvataggio soltanto di quelle cellule che sarebbero morte solo in seguito.

Inoltre la riperfusione tardiva si associa ad una serie di eventi non necessariamente vantaggiosi per il paziente:

- **Infarcimento emorragico:** alcuni vasi colpiti dall'ischemia provocano stravaso ematico se viene ripristinato il flusso
- **Accelerazione della distruzione dei miociti danneggiati irreversibilmente:** alcune cellule miocardiche che muoiono in seguito all'ischemia possono presentare l'aspetto della **necrosi a bande di contrazione**. Questa è dovuta alla contrazione delle fibrille interne alla cellula morta, che si verifica quando la perfusione porta a contatto con esse ioni calcio plasmatici. Le membrane della cellula infatti hanno perso la permeabilità selettiva e gli ioni sono liberi di entrare in contatto con le fibrille. Queste cellule contraendosi alterano l'architettura del miocardio e contribuiscono a comprometterne la funzione residua.
- **Danno da riperfusione:** per esposizione del tessuto a radicali liberi di O₂
- **Stordimento miocardico:** persistenza, per alcuni giorni dopo il recupero funzionale dovuto ad una riperfusione precoce, di alterazioni ed anomalie biochimiche e metaboliche (come ad esempio l'alto consumo di glucosio).

Per tutti questi motivi alcuni autori tendono a pensare che la riperfusione tardiva sia comunque poco utile perché i modesti benefici che provoca non giustificano i danni strutturali e molecolari che produce nel miocardio.

Rapporto lesioni sintomi

- Ischemia → dolore (data dal miocardio sofferente, cessa quando questo diventa necrotico)
- Deplezione funzionale → insufficienza
- Necrosi → alterazione ECG, infiammazione, trombosi parietale, liberazione enzimi, pericardite
- Riassorbimento prodotti necrotici → febbre, leucocitosi, VES

CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

Condizione legata ad aterosclerosi coronarica maggiore di progressiva, di lunga durata, riferita a pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca con andamento cronico e insidioso in seguito a danno miocardico ischemico progressivo.

Patogenesi

Alla base c'è una perdita progressiva di tessuto miocardico, dovuta a due ordini di fattori:

- Micro-ischemie ricorrenti per aterosclerosi diffusa
- Ipertrofia inadeguata o non efficace che viene attuata come compenso dopo un infarto

In ognuno dei due casi, si tratta di condizioni di perdita di funzione progressiva del cuore dovuta alla sostituzione del tessuto muscolare con quello cicatriziale e fibroso. Come nell'infarto², quindi, la riduzione di miociti porta alla perdita di compliance e di contrattilità, con aumento del volume telediastolico e

² C'è però la significativa differenza che nell'infarto la lesione primitiva è focale, qui invece la sclerosi dei miociti è diffusa (cosa che riflette una diversa patogenesi). Inoltre la rapidità di instaurazione della ICC è molto diversa fra le due malattie, essendo l'infarto una malattia ischemica acuta e questa una cardiopatia ischemica cronica.

insufficienza sia anterograda che retrograda. Anche i meccanismi di compenso sono gli stessi, e di nuovo l'ipertrofia e l'iperplasia delle fibre rimanenti.

In questo caso l'ipertrofia si trova a fronteggiare una situazione di scarsità nutrizionale già responsabile del precedente danno, e si instaura quindi un circolo vizioso nel quale viene a mancare sempre di più nutrimento per il cuore. Nuove cellule vengono quindi sostituite da tessuto fibroso e *a lungo andare* la cardiopatia ischemica cronica può esitare in una ICC, in una morte cardiaca improvvisa (aritmia fatale), in una aritmia non fatale, in una angina o in IMA.

Anatomia patologica

All'apertura del sacco pericardico un reperto frequente di queste lesioni è la presenza di **aderenze pericardiche fra i due foglietti**: sono questi gli esiti cicatriziali di pericarditi associate agli episodi di infarti pregressi, a volte anche asintomatici.

Il cuore appare **dilatato, ipertrofico in alcune aree e ipotrofico in altre**, a testimonianza dello squilibrio fra ipertrofia e carenza nutrizionale. La parete appare **rigida e la compliance delle cavità diminuita**.

Al taglio il miocardio appare ricco in **aree grigiastre fibrose**, esiti cicatriziali dei pregressi infarti.

Le coronarie appaiono spesso **stenosate in più tratti, alcuni dei quali addirittura del tutto occlusi da organizzazione trombotica**.

L'endocardio è generalmente normale ma può presentare **ispessimenti fibrosi sparsi lungo la superficie**.

Istologicamente si repertano con frequenza:

- Fibrosi interstiziale
- Atrofia diffusa e aree di ipertrofia
- Vacuoli subendocardici (miocitolisi)
- Necrosi bruna
- Aree di cicatrice ampiamente diffuse (esiti di pregressi infarti)

MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Decesso improvviso avvenuto per cause cardiache entro un'ora dalla comparsa dei sintomi o in assenza completa di questi.

Eziopatogenesi

La maggior parte di questi episodi sopraggiunge:

- Come complicazione precoce di un IMA (frequente negli adulti e nei cardiopatici)
- Come complicazione primitiva di una occlusione stabile maggiore del 75% (trombosi o emorragia di placca)

In soggetti giovani e non interessati da fenomeni di aterosclerosi le eziologie possono essere varie (cardiopatie congenite, valvulopatie, miocarditi, miocardiopatie, anomalie acquisite o ereditarie del sistema di conduzione) ma nel complesso la malattia è meno diffusa.

Un discorso a parte merita il ruolo, nei giovani, dell'**ipertrofia cardiaca** nel generare sporadici ma allarmanti episodi di morte cardiaca improvvisa, un evento non frequente ma nemmeno raro fra i giovani e soprattutto fra gli atleti che hanno come fattore di rischio solo un aumento della massa miocardica.

La causa prossimale che porta al decesso è una **aritmia fatale** che conduce ad asistolia o fibrillazione ventricolare. Questo avviene per interessamento, diretto o indiretto, del sistema di conduzione. Questo può essere danneggiato da:

- **Aterosclerosi** → atrofia miocardica diffusa → fibrosi → danno e instabilità del sistema di conduzione (aree nodulari di sclerosi che possono essere la base di foci ectopici)
- **Ischemia acuta** → attivazione del miocardio distante dal sistema di conduzione
- **Alterazioni elettrolitiche**
- **Anomalie congenite**

Anatomia patologica

Nell'80-90% dei casi si reperta una **aterosclerosi severa delle coronarie con stenosi critica del lume (> 75% e spesso anche sopra al 90%)**.

Spessissimo esiti di pregressi infarti recenti rispetto all'episodio attuale.

Frequente una **degenerazione vacuolare (miocitolisi)** del miocardio sottoendocardico, indice di una ischemia cronica severa

2.4 CARDIOPATIA IPERTENSIVA

Epidemiologia

Nel 90-95% dei casi l'eziologia della malattia ipertensiva è sconosciuta, e si parla quindi di ipertensione essenziale. In genere si parla di ipertensione quando la pressione diastolica supera i 90 mmHg e la sistolica i 140 mmHg, anche se molti autori considerano questi valori come borderline o associati ad un rischio molto lieve.

A seconda del limite scelto, si hanno diversi valori di prevalenza nella popolazione, che va dal 25% di soggetti con PD > 90 al 5% con PD > 105.

In Italia circa il 36% della popolazione è affetto da vari gradi di ipertensione. Di questi solo 1/3 si trova in terapia. Ogni anno il 2,5% degli ipertesi sviluppa una complicazione.

Nelle donne la malattia aumenta molto la sua incidenza dopo i 50 anni, essenzialmente per motivi legati allo squilibrio ormonale della menopausa.

Eziologia

In genere l'ipertensione può essere di distinta in **essenziale** e **secondaria** a seconda se è presente o meno un evento morboso scatenante.

Ipertensione essenziale

Sono essenziali o idiopatiche circa il 90% delle ipertensioni. In genere sono fattori di rischio per l'ipertensione essenziale:

- **Ereditarietà:** da tempo è nota l'esistenza di una correlazione diretta fra ipertensione e familiarità. Si tratta per lo più di situazioni di eredità multifattoriale e multigenica.
- **Fattori ambientali:** Obesità, alimentazione, famiglia, tipo di lavoro e stress. Nelle società ricche l'ipertensione è una malattia molto diffusa, esattamente all'opposto che nelle società povere. Il fattore ambientale più studiato è l'assunzione di **sale**, che però sembra in grado di modificare la pressione arteriosa soltanto in quei pazienti che già hanno modificazioni patologiche in grado di dare ipertensione (cioè peggiora la malattia, ma non è in grado di provocarla).
- **Renina:** alcuni ipertesi presentano una emivita plasmatica della renina maggiore dei soggetti normotesi. La clinica distingue quindi due categorie di soggetti, quelli con normale livello di renina e quelli con aumentato livello di renina. I pazienti a bassa concentrazione di renina sono in genere afroamericani, che si pensa abbiano una maggiore suscettibilità della corticale del surrene all'angiotensina II (sono circa il 20%). Alcuni di questi pazienti possono avere anche un livello di renina normale. Il gruppo ad alta renina ha una ipertensione che però resiste al Losartan e ad altri inibitori dell'AT II, per cui si pensa che sia il livello di renina che l'ipertensione siano da imputarsi all'ipertono adrenergico. Infine esiste un gruppo detto **non modulatori**, che ha livelli normali di renina, e in essi l'ipertensione risulta provocata da un difetto renale di escrezione del sodio e dalla incapacità del SNA di modulare la risposta pressoria in base ai livelli di sodio (probabilmente un difetto della macula densa).
- **Ruolo degli ioni:** alcuni studi recenti mettono in luce il fatto che l'incremento di cloro e di calcio sia responsabile di parte delle ipertensioni essenziali. In particolare, il calcio sembra in grado di aumentare l'attività della muscolatura liscia vasale e quindi di provocare ipertensione. Alcuni fattori nutrizionali sembrano agire inibendo la Na/K⁺ ATPasi e quindi provocando un aumento di calcio intracellulare secondario.
- **Difetto di membrana diffuso a tutte le cellule di trasporto del calcio**
- **Resistenza all'insulina:** l'iperinsulinemia che consegue alla resistenza all'insulina provoca ipertensione attraverso quattro meccanismi diversi. Ciò presuppone però che i tessuti coinvolti nel mantenimento della glicemia siano resistenti, mentre quelli coinvolti nella risposta ipertensiva siano normalmente sensibili
 - Ritenzione renale di sodio
 - Aumento dell'attività simpatica
 - Ipertrofia delle cellule muscolari lisce vasali secondaria alla stimolazione mitogenica
 - Aumento del trasporto di calcio intracellulare

Ci sono moltissimi valori prognostici che possono modificare la prognosi dell'ipertensione, come età di insorgenza, razza, sesso, assunzione di alcool, fumo, colesterolemia, intolleranza al glucosio, peso. L'aterosclerosi è invariabilmente associata all'ipertensione, e così l'obesità.

Ipertensione secondaria

Circa il 10% delle forme di ipertensione riconosce invece come causa alterazioni specifiche della regolazione della pressione arteriosa:

- **Ipertensione renale:** può essere prodotta da una disfunzione del parenchima renale oppure dalla stenosi dell'arteria renale.
 - **Ipertensione nefrovascolare:** È causata dalla **stenosi dell'arteria renale** di almeno il 30%. La stenosi dell'arteria renale determina una forma di ipertensione definita ipertensione chirurgica poiché può essere guarita tramite trattamento chirurgico. La causa più frequente di stenosi dell'arteria renale (70% dei casi) è l'occlusione da parte di una **placca ateromasica** posta all'origine dell'arteria. La placca è di solito di tipo eccentrico spesso con trombosi sovrapposta.
 - **Ipertensione delle nefropatie parenchimali:** L'ipertensione può accompagnare qualsiasi malattia renale che determini riduzione della VFG con attivazione del sistema renina-angiotensina. Le cause più comuni sono la **glomerulonefrite** e la **pielonefrite acuta**.
- **Ipertensione endocrina:** si raccolgono in questa denominazione tutte le cause di ipertensione che dipendono dalla secrezione di sostanze vasopressive.
 - **Feocromocitoma:** è un tumore secernente adrenalina e noradrenalina generalmente localizzato a livello della midollare del surrene. È caratterizzato da ipertensione di tipo: continua (da noradrenalina) con crisi (da adrenalina) continua con parossismi
 - **Diabete:** nel diabete di tipo I l'ipertensione si manifesta dopo l'insorgenza della patologia mentre nel diabete di tipo II le 2 patologie coesistono. L'incremento del glucosio fa aumentare la pressione per effetto osmotico richiamando liquidi. Inoltre si ha:
 - riduzione della funzione dell'endotelio
 - aumento del trombossano
 - riduzione della regolazione del flusso
 - aumento di angiotensina e catecolamine
 - aumento del calcio intracellulare
 - **Iperreninemia primaria:** deriva da tumori secernenti renina come gli emangiopericitomi, costituiti da cellule iuxtaglomerulari, presenti per lo più in soggetti di giovane età.
 - **Iperaldosteronismo primario:** l'incrementata produzione di aldosterone determina ritenzione di sodio e perdita di potassio con soppressione del sistema renina-angiotensina.
 - **Cushing:** il morbo provoca l'ipertensione in casi gravi, a causa probabilmente della saturazione dei siti di catabolismo epatico per i mineralcorticoidi da parte dei glucocorticoidi.
 - **Iperparatiroidismo**
 - **Ipertiroidismo**

Fisiopatologia

Possiamo inoltre distinguere l'ipertensione in:

- 1) **ipertensione sistolica** con aumento della pressione massima e della differenziale (causata dall'aterosclerosi e dai circoli ipercinetici)
- 2) **ipertensione diastolica** causata da aumento della pressione minima con diminuzione della differenziale
- 3) **ipertensione sisto-diastolica** con innalzamento sia della sistolica che della diastolica per cui la differenziale rimane costante

In ogni caso, l'ipertensione provoca nel cuore una serie di modificazioni nel cuore che rappresentano la risposta dell'organo ad un eccessivo carico di lavoro conseguente alla ipertensione sistemica. Anche in altri organi si osservano manifestazioni analoghe che hanno lo stesso significato patogenetico. Descriviamo qui di seguito organo per organo queste manifestazioni.

CARDIOPATIA IPERTENSIVA SINISTRA

Definizione: effetti dell'ipertensione sistemica sul ventricolo sinistro.

I **criteri anatomici minimi** per definire questa alterazione sono:

- Ipertrofia ventricolare sinistra (tipicamente concentrica) in assenza di altra malformazione o lesione che possa causarla
- Ipertensione sistemica conclamata o comunque presente in anamnesi

Studi recenti hanno messo in luce come la presenza di una ipertensione lieve (140/90) sia sufficiente, se abbastanza prolungata, alla creazione di una malattia ipertensiva cardiaca.

Il reperto macroscopico principale è l'**ipertrofia senza dilatazione (concentrica)** del ventricolo sinistro. Tale ispessimento risulta simmetrico e c'è un aumento del rapporto fra lo spessore della parete (che aumenta anche fino a 2 cm) e il volume delle cavità (che diminuisce).

Il **peso del cuore** risulta **umentato** in maniera spropositata rispetto all'incremento (raggiunge facilmente i 500g).

L'ipertrofia cellulare non si accompagna ad una identica proliferazione di tessuto vascolare e quindi si ha degenerazione e morte dei miociti che vengono sostituiti da tessuto fibroso. La proliferazione di questo tessuto provoca **rigidità della parete ventricolare** che diminuisce la sua compliance e quindi si può osservare **dilatazione dell'atrio sinistro**.

A livello microscopico si trova precocemente una **ipertrofia dei miociti** con aumento del diametro trasverso in misura maggiore di quello longitudinale. A lungo andare questa ipertrofia si accompagna a segni di sovraccarico ventricolare (**degenerazione vacuolare**) e a **fibrosi diffusa interstiziale**.

A livello clinico queste alterazioni producono una dilatazione atriale con predisposizione alla trombosi, alla fibrillazione e alla cardiopatia ischemica. Si ha poi alla fine una diminuzione del volume di riempimento e della gittata sistolica.

Sebbene nella fase di compenso la cardiopatia ipertensiva sinistra sia asintomatica, e si possano rilevare alterazioni cardiache solo con ecografia o ECG, dopo un certo numero di anni il sistema cardiaco non riesce a mantenere il compenso e si può avere una delle complicazioni predette o ICC.

L'evoluzione della funzione cardiaca e la prognosi del paziente dipendono dal tipo e dalla severità dell'ipertensione.

CARDIOPATIA IPERTENSIVA DESTRA (CUORE POLMONARE)

La cardiopatia ipertensiva destra è una malattia del cuore destro legata all'aumento della pressione a livello del piccolo circolo, per qualsiasi causa, che riguardi il polmone o il cuore di sinistra, o la genesi dell'arteria polmonare.

Quando la alterazione primitiva riguarda il polmone o i grossi vasi polmonari si parla specificamente di **cuore polmonare**, cosa che non si fa quando invece deriva da una alterazione congenita o acquisita del cuore sinistro.

Eziologia e fisiopatologia

In base alla rapidità di insorgenza si distinguono due forme di cuore polmonare:

- **Cuore polmonare acuto:** essenzialmente è la dilatazione del ventricolo destro che fa seguito ad **embolia polmonare massiva** con occlusione di oltre il 50%, ma anche a ARDS e altre condizioni simili.

Essendo causata da un evento improvviso, questo tipo di alterazione provoca una **dilatazione** del cuore, ma **non ipertrofia**, che non fa in tempo a realizzarsi. In sezione trasversa si perde la normale forma a falchetto del cuore destro che viene sostituita da una forma **ovale**.

Clinicamente si osserva un brusco aumento della pressione venosa a monte dell'ostruzione con stasi nelle vene del collo, nel fegato e nella milza. Si avrà dispnea a brusca insorgenza, con senso di oppressione toracica e di soffocamento. Il mancato precarico del VSX provoca insufficienza anterograda più o meno grave a seconda della entità dell'ostruzione e quindi tachicardia, diminuzione della GC, ipotensione fino allo shock.

- **Cuore polmonare cronico:** dilatazione graduale del ventricolo destro preceduta da ipertrofia secondaria a sovraccarico pressorio **prolungato**, causato da ogni condizione di ostruzione delle arterie polmonari o per compressione o obliterazione dei capillari settali. Le condizioni che possono fare questo sono moltissime:
 - **Malattie polmonari:** BPCO, fibrosi interstiziali, pneumoconiosi, bronchiectasie
 - **Malattie dei vasi polmonari:** embolia ricorrente, ipertensione primitiva, arteriti polmonari, sclerosi vascolare da farmaci o tossine, neoplasie polmonari diffuse
 - **Malattie che alterano i movimenti della gabbia toracica:** compromettono l'espansione del polmone
 - **Malattie che inducono costrizione delle arteriole polmonari:** acidosi, ipossiemia, ostruzione delle vie aeree, ipoventilazione idipatica alveolare

In questa condizione il cuore si presenta **ipertrofico** con un marcato ispessimento della parete ventricolare (che supera il cm). Negli stadi intermedi dell'ipertrofia è possibile notare un ispessimento del tratto di **efflusso della polmonare** o del tralcio muscolare che connette il muscolo papillare anteriore al setto. Questo può provocare **stenosi polmonare prevalvolare** e aggravare l'ipertrofia.

Permanendo per lungo tempo, l'ipertensione nel cuore destro fa sentire i suoi effetti a monte. Abbiamo così la creazione di **fegato a noce moscata** con dilatazione centrolobulare e steatosi ipossica pericentrolobulare, e necrosi. Questa condizione prende il nome di **pseudocirrosi cardiaca**, distinguibile dalla cirrosi per l'assenza di noduli di rigenerazione.

Si hanno segni di sovraccarico venoso anche nella **milza** e nell'**intestino** con ascite, nel sottocute con **edemi declivi che possono arrivare nei casi più gravi all'induramento**.

Segni clinici sono il reflusso epatogiugulare e l'ipertensione venosa del giugulo.

2.5 CARDIOPATIE CONGENITE

Si tratta di anomalie strutturali presenti alla nascita. Le anomalie della struttura e della funzione cardiaca, presenti al momento della nascita, riguardano l'1 per mille dei nati vivi. La maggior parte di questi raggiunge l'età adulta grazie alle cure ricevute.

L'incidenza aumenta se si ha un parente affetto di primo grado e se la madre è diabetica (macrosomia fetale).

Nell'incidenza non si possono valutare efficacemente quelle malformazioni gravi che causano la morte fetale o l'aborto, e nemmeno quelle asintomatiche. Circa il 25% di queste malformazioni si associano anche a patologie extracardiache.

Eziologia

Nel 90% dei casi risulta sconosciuta,

- **Fattori genetici:** Mucopolisaccaridosi, S. di Marfan, S. di Ehlers-Danlos, Trisomie 21, 18, 15
- **Fattori materni:** alcolismo, diabete, LES, fumo e anche infezioni materne (**rosolia e toxoplasmosi**)
- **Farmaci:** talidomide, morfina, litio, ormoni sessuali, radiazioni,

Fisiopatologia

Alcuni punti fondamentali sono evidenziati in questo paragrafo.

🏠 Molte malattie che sono asintomatiche e benigne nel corso dell'infanzia diventano successivamente gravi e invalidanti con il progredire all'età adulta.

🏠 Alcune connessioni sono frequentemente associati alle malattie cardiovascolari congenite:

- **Ipertensione polmonare:** associata a varie cardiopatie, si ritiene abbia una genesi prevalentemente emodinamica, a causa dell'incremento del flusso ad alta pressione al circolo polmonare. In particolare in presenza di un grosso shunt sinistra – destra, il circolo polmonare si ipertrofizza e assume delle condizioni di resistenza maggiore, tale da provocare l'inversione dello shunt (sindrome di Eisenmenger)
- **Eritrocitosi:** causata dalla ipossiemia cronica, spesso provoca sindrome da iperviscosità e trombosi, e a volte si deve ricorrere al salasso di 500 ml di sangue intero in 45 min e reinfusione di pari quantità di soluzione fisiologica.

🏠 In tutti i soggetti con cardiopatia congenita è indicata la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva quando vi sia un substrato cardiovascolare adatto e la presenza di un focolaio setticemico. Massima attenzione all'igiene dentale e cutanea.

✧ Esercizio fisico da evitare assolutamente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e anche i quelli con shunt sinistro destro, nei quali la caduta delle resistenze sistemiche provocata dall'esercizio fisico può provocare l'inversione temporanea dello shunt con gravi conseguenze nell'ossigenazione del sangue e dei tessuti.

Le malformazioni più frequenti sono:

- difetto del setto interventricolare
- difetto del setto interatriale
- persistenza del dotto arterioso di Botallo
- tetralogia di Fallot
- coartazione aortica

Classificazione

Possono essere classificate in 4 gruppi in base alle alterazioni funzionali che comportano:

- **Shunt SX → DX:** dette anche **non cianogene con shunt**. Sono caratterizzate dall'assenza di cianosi fino all'insorgenza della sindrome di Eisenmenger. Queste malattie sono: *pervietà del setto interatriale, pervietà del setto interventricolare, pervietà del dotto di Botallo*.
- **Shunt DX → SX:** dette anche **cianogene con shunt**, sono caratterizzate dalla cianosi precoce e sono molto gravi. *Tetralogia di Fallot, Tronco Arterioso comune, Atresia della tricuspide (malattia dotto dipendente)*
- **Malformazioni ostruttive:** dette anche **non cianogene senza shunt**, non provocano cianosi **mai** e sono caratterizzate dalla ostruzione del tratto di efflusso dell'aorta o della polmonare (più raramente). *Atresia dell'aorta, Atresia della polmonare, Coartazione aortica*.
- **Malposizioni:** dette anche **cianogene senza shunt**, provocano cianosi ma senza un flusso fra destra e sinistra. L'unica condizione del genere è la *trasposizione dei grossi vasi*.

CARDIOPATIE NON CIANOGENE CON SHUNT

La presenza di uno shunt fra sinistra e destra non provoca il mescolamento del sangue arterioso con quello venoso. Ma il ventricolo destro viene sottoposto ad uno sforzo notevole e ad un sovraccarico pressorio che ne provoca l'ipertrofia e soprattutto si crea ipertensione polmonare, sia attiva che passiva.

Abbiamo quindi due condizioni distinte che producono un aumento di pressione nel ventricolo destro:

- **L'ipertrofia**, che nasce come risposta al sovraccarico e comporta una riduzione del volume e della compliance ventricolare, e una stenosi del tratto di efflusso della polmonare
- **L'ipertensione polmonare**, che per il fenomeno dello sbarramento precapillare (ipertensione attiva di Condorelli, con ipertrofia della muscolare delle arteriole polmonari e vasocostrizione) provoca un ulteriore ostacolo all'efflusso polmonare.

A questo punto la via di efflusso dal ventricolo DX a minor resistenza diventa proprio quella dello shunt, e quindi si crea un'inversione del flusso con mescolamento del sangue venoso con quello arterioso. Naturalmente questa inversione avviene gradualmente nell'arco di anni. Ma quando si verifica questo, **gli effetti della cardiopatia sono considerati irreversibili**, ed è essenziale un intervento precoce.

Difetti del setto interatriale (DIA)

Da non confondersi con il **forame ovale pervio**, che interessa 1/3 dei pazienti ma che non ha significato clinico in assenza di una notevole pressione nell'atrio destro.

Sepimentazione atriale: la sepimentazione degli atri avviene verso la fine della 4° settimana.

Sul tetto dell'atrio primitivo comincia a formarsi una sottile lamina divisoria denominata **septum primum** che cresce verso il basso fino a raggiungere i cuscinetti endocardici.

I due atri rimangono in comunicazione attraverso una apertura denominata **ostium primum** che si chiude del tutto durante la 6° settimana.

Prima che ciò avvenga però nella parte superiore del septum primum compare una apertura detta **ostium secundum** che permette al sangue di continuare a fluire dall'atrio di destra (dove nel circolo fetale la pressione è maggiore) nell'atrio di sinistra anche dopo la chiusura dell'ostium primum.

Successivamente a destra del septum primum si forma una seconda lamina divisoria denominata **septum secundum** che si dirige verso i cuscinetti endocardici e forma una seconda apertura chiamata **forame ovale**.

L'ostium secundum ed il forame ovale sono sfalsati tra di loro perciò il sangue può continuare a fluire dall'atrio di destra a quello di sinistra soltanto finché la pressione atriale a destra è maggiore, in quanto il septum secundum è rigido, ma il primo è invece molle e può essere disteso da questa pressione.

Alla nascita l'aumento del flusso polmonare e l'interruzione del flusso placentare determinano l'inversione del gradiente pressorio tra i 2 atri, perciò l'aumentata pressione dell'atrio di sinistra spinge il septum primum contro il septum secundum formando una parete divisoria priva di aperture.

Morfologicamente il DIA può essere di tre tipi, che prendono nome diverso a seconda della loro localizzazione³:

- **DIA tipo "ostium secundum"**: circa il 90% dei DIA, si localizzano, nella maggior parte dei casi come difetto isolato, nella regione della fossa ovale. Deriva da una alterazione embrionale del septum primum o del secundum, o di entrambi. La comunicazione ha dimensioni variabili, e può essere multipla, singola o fenestrata.
- **DIA tipo "ostium primum"**: circa il 5% dei DIA, localizzati nella parte bassa del setto interatriale, sotto e davanti alla fossa ovale e in vicinanza delle valvole AV. In questa condizione spesso si associano alla fissurazione del lembo anteriore della valvola mitrale (**difetto parziale del setto AV**).
- **DIA tipo "sinus venosus"**: circa il 5% dei DIA, localizzati in prossimità dello sbocco della vena cava superiore. Talvolta si associano allo sbocco anomalo delle vene polmonari destre nella cava o nell'atrio destro.

Indipendentemente dal tipo, tutte queste malformazioni provocano uno shunt **sinistra destra**, sostenuto dal gradiente di pressione fra atrio sinistro e atrio destro, e di entità dipendente dalle dimensioni del difetto dalle proprietà diastoliche dei due ventricoli, e dalle caratteristiche di resistenza del piccolo e del grande circolo.

Il sovraccarico atriale dx si riflette anche nel ventricolo e nel circolo polmonare.

In queste fasi della malattia, che possono durare anche fino ai 40 anni, non si ha mai di solito una sintomatologia evidente, eccetto un modesto aumento delle infezioni respiratorie, e l'unico segno obiettivo è un **soffio da eiezione della polmonare, dovuto all'eccessivo flusso**.

Con il passare degli anni si sviluppano diverse anomalie:

- **Distensione atriale**: insorgenza di aritmie e fibrillazione atriale
- **Ipertensione polmonare**: disturbi cardio-respiratori, cuore polmonare cronico
- **Inversione dello shunt**: instaurazione di una cardiopatia cianogena

Difetti del setto interventricolare (DIV)

Costituiscono la più frequente cardiopatia congenita e spesso si associano alla tetralogia di Fallot. Questo è giustificabile con la conoscenza della organogenesi di questa sepimentazione:

Sepimentazione ventricolare: La sepimentazione dei ventricoli avviene alla 4° settimana quando si forma un **setto muscolare** che si diparte dall'apice cardiaco e si dirige in alto verso i cuscinetti endocardici.

Inizialmente rimane una apertura detta forame interventricolare che lascia in comunicazione i 2 ventricoli, durante la 7° settimana si ha la chiusura definitiva con la formazione della cosiddetta **parte membranosa** che risulta formata dalla confluenza di 3 diverse membrane:

- Una proveniente dal septum inferius
- Una dal septum intermedium che divide il canale atrioventricolare, formando gli orifizi aortico e polmonare
- Una dal septum trunci che divide l'aorta dalla polmonare

Il septum trunci è responsabile della maggior parte della sepimentazione e se questo non scende in asse con il setto muscolare si crea una comunicazione anomala con aorta a cavaliere, che la noxa patogena primitiva della tetralogia di Fallot.

³ I nomi assegnati ai tre tipi di DIA **non hanno il minimo senso** e non si deve pensare che siano legati alla caratteristica dei DIA stessi o alla struttura embrionale da quale derivano. Si vive meglio senza cercare di capire tutto!

I DIV vengono classificati in base alla loro localizzazione e alle loro dimensioni. Il DIV nel 90% dei casi si localizza nel setto membranoso (**DIV membranoso**), e nel restante 10% si trova nella parte muscolare. Più raramente si osservano DIV nel cono di efflusso della polmonare (**DIV infundibolare**).

Sono in genere singoli, ma possono anche essere multipli, e allora il setto prende il nome di **setto a formaggio svizzero**.

Circa il 50% dei DIV si chiudono spontaneamente, e degli altri la maggior parte non danno significative alterazioni. Questo non è sempre vero per i DIV di grandi dimensioni (in genere membranosi o infundibolari), che provocano un significativo flusso sinistro-destro, destinato all'ipertensione polmonare e all'inversione. Il DIV si tratta con la chiusura chirurgica entro l'anno di vita se lo shunt è significativo, altrimenti si attende la fine dell'infanzia per la possibilità di chiusura spontanea.

Persistenza del dotto di Botallo (PDA)

La maggioranza dei casi di PDA sono difetti isolati che non si associano con altre malattie. Alcuni casi invece sono legati a difetti del setto interventricolare o alla stenosi o coartazione aortica.

Di solito non provoca alterazioni rilevanti se è di piccole dimensioni e può essere anche del tutto asintomatico eccetto un soffio sistolico. Lo shunt che si crea è sinistro destro e non provoca inizialmente cianosi.

Le cose cambiano per quei dotti di grandi dimensioni, o se le dimensioni del dotto aumentano con la crescita. In questo caso l'afflusso di sangue direttamente nella polmonare provoca molto facilmente ipertensione polmonare e inversione dello shunt. **Essendo però il flusso destro sinistro localizzato al livello dell'aorta discendente, non si osserva ipocratismo e cianosi nelle estremità superiori, ma solo nelle gambe.**

La terapia di questo difetto è sempre meno frequentemente chirurgica, in quanto si preferisce, soprattutto per dotti di piccole dimensioni, la terapia farmacologica con **indometacina**, che inibendo la sintesi di PGE provoca la chiusura del dotto.

La chiusura è assolutamente da evitare in quelle malattie di trasposizione di vasi, o di mancato efflusso dalla polmonare o dall'aorta, nelle quali la permanenza del dotto risulta l'unica possibile strategia di sopravvivenza. In questi casi si somministra PGE per mantenere il dotto pervio fino alla correzione chirurgica, se possibile, del difetto primitivo.

Difetti del setto atrioventricolare (DAV)

Questi difetti nascono dalla errata giustapposizione in fase embrionale dei cuscinetti endocardici, con alterazione della formazione del setto AV e delle valvole mitrale e tricuspide.

Esistono due tipi di DAV:

- **DAV parziale:** fissurazione del lembo anteriore della mitrale (con insufficienza della valvola) e DIA di tipo ostium primum
- **DAV completo:** ampio difetto settale e unica valvola AV comune ai due ventricoli. Questo permette una comunicazione completa fra tutte e quattro le camere cardiache e lo sviluppo di ipertrofia in ognuna di esse. Si associa nel 35% dei casi alla sindrome di Down.

In tutti questi difetti la riparazione chirurgica è possibile e rappresenta la terapia di elezione.

CARDIOPATIE CIANOGENE CON SHUNT

Sono tutte quelle malattie che hanno shunt sinistro destro fin dall'inizio e si associano a cianosi precoce.

Tetralogia di Fallot

Costituisce da sola il 10% di tutte le patologie congenite del cuore, ed è la malformazione cianogena più frequente (definita anche **morbo blu**).

E' caratterizzata da quattro alterazioni che derivano da una **alterazione della genesi dell'aorta:** durante la sepimentazione del bulbo arterioso, infatti, si realizza un difetto a scapito della polmonare, che comporta una sua **stenosi**, e un **difetto di sepimentazione ventricolare**. Inoltre l'aorta rimane a **cavallo** di questo difetto. La comunicazione fra i due ventricoli provoca infine **ipertrofia ventricolare destra**.

La poesiola da imparare a memoria è quindi:

- DIV

- Ostruzione sottopolmonare
- Aorta a cavaliere
- Ipertrafia ventricolare destra

Clinica

E' principalmente correlata alla gravità dell'ostruzione all'efflusso ventricolare destro, e può essere di tre gradi:

- Lieve
- Moderata o severa
- Atresia polmonare

Nelle forme lievi di ostacolo al flusso polmonare c'è uno shunt sinistro destro attraverso il DIV che si limita a provocare dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro (**tetralogia rosa**).

Maggiore è il grado della stenosi polmonare, maggiore è il flusso dalle sezioni destre a quelle sinistre del cuore attraverso il DIV.

A questo fa seguito la cianosi, la poliglobulia e le conseguenze di una severa ipossiemia sistemica. Spesso il difetto è lieve alla nascita, ma progressivamente inaggravante.

Il lattante assume la posizione a canna di fucile per comprimere le arterie poplitee ed aumentare così la resistenza del circolo sistemico.

Nell'atresia l'unica sopravvivenza possibile è la pervietà del dotto di Botallo. Da qui infatti il sangue non ossigenato dell'aorta raggiunge i polmoni (cardiopatia dotto dipendente).

Diagnosi

ECG: segni di ipertrofia ventricolare (raramente atriale) destra

Alla **RX torace** è possibile evidenziare l'aspetto del cuore con ventricolo destro dilatato e atresia della polmonare (cuore a scarpa).

Ecografia evidenzia la DIV, la stenosi polmonare.

Accurata valutazione del tratto di efflusso ventricolare destro si ottiene con l'angiografia selettiva con mezzo di contrasto iniettato nel ventricolo destro.

Anatomia patologica

Il cuore risulta spesso ingrandito e assume una forma a scarpa (**cuore a scarpa**), per la grande ipertrofia ventricolare destra, che si sviluppa principalmente all'apice cardiaco. Il DIV è molto ampio e spesso raggiunge le dimensioni della valvola aortica, che trovandosi a cavallo di esso con il lembo anteriore pesca in entrambe le camere. Si nota una **stenosi sottoinfundibolare del tratto di efflusso della polmonare**. Altri difetti che possono essere variamente associati alla malattia sono l'**insufficienza valvolare aortica**, **difetti del setto interatriale**, e un **arco aortico destro**, che si riscontra nel 25% dei casi.

Quando la stenosi polmonare è severa, le pareti dell'arteria polmonare sono sottili e ipoplasiche, mentre l'aorta aumenta progressivamente di volume e diametro. Con la crescita del cuore, l'orifizio polmonare non cresce proporzionalmente perché non viene stimolato da un adeguato flusso sanguigno, e questo aggrava molto la stenosi.

Un vantaggio dato da tutto questo è il fatto che il circolo polmonare rimane a bassa pressione e i danni da ipertensione polmonare non si creano nella tetralogia di Fallot. Anche l'ipertrofia ventricolare destra e la corrispondente insufficienza di questo ventricolo non si verifica correntemente perché il VDX ha uno sfogo nel DIV.

Quando si risolve chirurgicamente il difetto il circolo polmonare risulta quindi preservato da gravi danni.

Terapia

Rapida correzione chirurgica consente di evitare l'aggravarsi della ostruzione infundibolare e i ritardi di sviluppo corporeo secondari all'ipossia.

Però si deve aspettare che il bambino abbia raggiunto uno sviluppo tale da presentare arterie polmonari sufficienti a sostenere l'intervento.

Tronco arterioso comune

Conseguenza della mancata divisione durante lo sviluppo fetale del tronco primitivo nell'aorta e nella polmonare, al di sotto del quale è presente un DIV. Questo provoca il mescolamento precoce del sangue arterioso e venoso, che viene ripartito in uguale misura fra la polmonare e l'aorta.

Si crea quindi una cianosi e contemporaneamente ipertensione polmonare. Quando questa è irreversibile, la malformazione è inoperabile.

Atresia della tricuspide

Per una anomala divisione del primitivo canale AV, si può avere un allargamento anomalo della mitrale e una completa atresia della tricuspide, che risulta quindi del tutto chiusa. Si hanno quindi alcune modificazioni che permettono la circolazione, e cioè un **DIA**, che permette il passaggio del sangue venoso fra atrio dx e atrio sx, e un **DIV**, che permette il passaggio fra VSX e VDX, e quindi il deflusso del sangue nella polmonare. La cianosi precoce è gravissima, e si ha una alta mortalità nei primi mesi di vita.

Ritorno venoso anomalo polmonare totale (RVAPT)

Nessuna vena sbocca nell'atrio sinistro, mentre le vene polmonari si connettono con la vena anonima di sinistra o nel seno venoso.

Esiste poi un DIA che permette il ritorno di sangue dall'atrio destro al sinistro. Questa patologia da principalmente un sovraccarico pressorio all'atrio di destra, mentre lo shunt, almeno nelle fasi iniziali, risulta poco importante. Poi però si aggrava la contaminazione di sangue venoso quando si sviluppa ipertensione polmonare.

ANOMALIE DI TRASPOSIZIONE (CARDIOPATIE CIANOGENE SENZA SHUNT)

Si tratta della **trasposizione dei grossi vasi**, una discordanza ventricolo-arteriosa in cui l'aorta origina dal ventricolo di destra e la polmonare da quello di sinistra. Questa condizione origina da una anomala rotazione e sepimentazione del tronco arterioso.

E' una condizione incompatibile con la vita post-natale a meno che sia presente un'ampia comunicazione tipo DIV che permette lo scambio di parte del sangue ossigenato con quello venoso e quindi la nutrizione dei tessuti e l'ossigenazione del sangue⁴.

In questa condizione si osserva **ipertrofia del ventricolo destro** (che lavora come un ventricolo sistemico) e contemporanea **atrofia del ventricolo sinistro** (che si adatta alla pressione polmonare).

In genere la sopravvivenza a lungo termine è possibile solo con intervento di rotazione dei grossi vasi effettuata entro le prime settimane di vita.

ANOMALIE CONGENITE OSTRUTTIVE (CARDIOPATIE NON CIANOGENE SENZA SHUNT)

Le ostruzioni congenite al flusso sanguigno possono insorgere in una porzione del cuore o lungo il decorso dei grossi vasi.

In nessun caso provocano cianosi e non è mai presente una miscelazione di sangue dalle due sezioni del cuore.

Coartazione aortica

Una delle forme più frequenti di malformazione strutturali, questa patologia colpisce il sesso 1 circa 3 – 4 volte più spesso di quello 2 (fanno eccezione le donne portatrici della sindrome di Turner, colpite molto spesso).

Esistono due aspetti morfologici:

- **Forma infantile:** è una ipoplasia dell'arco aortico prima dello sbocco del dotto di Botallo, che nella maggior parte dei casi risulta pervio. Risulta spesso sintomatica nella prima infanzia.
- **Forma adulta:** stenosi posteriore allo sbocco del dotto di Botallo, subito al di sotto di esso. Qui l'aorta assume una conformazione a **clessidra**.

Nel 50% dei casi si manifesta in associazione ad **aorta bicuspidale**, mentre altre volte possono essere presenti stenosi della valvola aortica, DIA, DIV ed aneurismi.

La gravità clinica della malattia dipende principalmente dalla gravità del restringimento. La clinica risulta significativamente diversa nei due tipi di malformazione.

👑 Nella **forma infantile** il principale problema è dato dalla presenza del dotto arterioso pervio: in questo caso si verifica **cianosi e ippocratismo digitale** ma soltanto dagli arti superiori in giù. Comunque la malattia risulta molto grave e spesso porta a morte nel giro di poche settimane.

⁴ In realtà è possibile la sopravvivenza alla nascita anche con un DIA o con un PDA. Questi shunt però risultano instabili e non è possibile garantire la sopravvivenza del neonato senza un intervento chirurgico del setto interventricolare

⚡ Nella **forma adulta** il problema è la stenosi, e l'ipoafflusso renale, che provoca ipertensione di tutto il circolo sistemico a monte del dotto, con ipotensione delle estremità inferiori e a valle.

In questa forma è tipico lo sviluppo di un circolo collaterale che sfrutta le arterie mammarie interne e quindi la dilatazione di esse. Questo può provocare delle lesioni delle coste dette **lesioni a colpo d'unglia**.

In ogni caso, nelle coartazioni più severe, è presente cardiomegalia per l'**ipertrofia del ventricolo sinistro**.

Atresia e stenosi aortica

Sono caratterizzate dal restringimento e dall'ostruzione della valvola aortica presente fin dalla nascita.

La malattia è caratterizzata da tre aspetti morfologici distinti:

- **Stenosi aortica valvolare:** in questo caso si hanno anomalie delle cuspidi, che possono essere ipoplastiche, displastiche, ispessite o in numero anomalo. Quando questa stenosi raggiunge un grado notevole, si ha una **ipotrofia del ventricolo sinistro e dell'aorta ascendente**, e il ventricolo stesso può presentare una cospicua **fibroelastosi endocardica**. Inoltre rimane il dotto di Botallo per permettere il passaggio del sangue dal ventricolo all'aorta e da qui in via retrograda alle coronarie. Questa condizione nel complesso si chiama **sindrome ipoplastica del ventricolo sinistro** ed è quasi sempre letale nella prima settimana, quando il dotto di Botallo viene a chiudersi.
- **Stenosi subaortica:** è caratterizzata da un ispessimento sotto le cuspidi che rende difficile il passaggio del sangue. Questo ispessimento può essere **anulare**, e presentarsi come un semplice anello fibroso, oppure **tubulare** e presentarsi invece come un lungo tratto ispessito e ristretto. Nell'80% dei casi è isolata oppure si associa ad altre condizioni come la coartazione o la pervietà del dotto arterioso.
- **Stenosi sopraortica:** si tratta di una forma di **displasia aortica** ereditaria, in cui la parte ascendente dell'arteria si ispessisce in maniera notevole. Si tratta probabilmente di una sindrome che comprende anomalie di sviluppo di diversi vasi e di altri organi, e l'ipercalcemia dell'infanzia (**sindrome di William**).

In linea generale, se non è particolarmente grave, risulta una alterazione piuttosto ben tollerata, e nelle forme leggere si sviluppa solo una ipertrofia del ventricolo sinistro. L'intervento chirurgico risulta comunque consigliabile per la possibilità di complicazioni aritmiche gravi.

Atresia e stenosi della polmonare

Relativamente frequente, ostruzione a livello della valvola, che può essere lieve o severa a seconda delle circostanze. Raramente isolata, può accompagnarsi ad un difetto come la tetralogia di Fallot o la trasposizione dei grossi vasi. Quando coesiste stenosi sottopolmonare come nella tetralogia, allora si può avere anche **ipoplasia dell'arteria polmonare**.

Nella stenosi si sviluppa ipertrofia del ventricolo destro e a volte una dilatazione post-stenotica dell'arteria polmonare, che deriva dal danno provocato alla parete arteriosa da parte del flusso ematico turbolento a valle della stenosi.

L'atresia della polmonare è invece una condizione molto più grave che per permettere la sopravvivenza ha bisogno di un DIV, oppure un DIA (più frequente), e dotto arterioso pervio.

In questo caso può essere presente ipoplasia del ventricolo destro, e non si ha dilatazione della polmonare post-stenotica, in quanto anch'essa risulta ipoplastica.

CAP 3 MALATTIE DEL MIOCARDIO (CARDIOMIOPATIE)

Le diverse alterazioni del miocardio viste fino ad ora sono condizioni legate ad altre patologie. Le alterazioni primitive del miocardio che riconoscono come causa un problema interno al muscolo cardiaco sono invece più rare, e in definitiva meno conosciute.

Nonostante si cominci solo adesso a far luce con esattezza su queste condizioni patologiche, esistono comunque alcuni concetti e definizioni acquisiti che permettono di effettuare una trattazione clinica e morfologica, e di abbozzare una prima classificazione.

Si definiscono **cardiomiopatie** tutte le alterazioni **primitive** del muscolo cardiaco. A sua volta queste sono distinguibili in due grandi gruppi:

- **Miocarditi:** malattie primitive **infiammatorie** del muscolo cardiaco.
- **Miocardipatie:** malattie primitive **non infiammatorie** del muscolo cardiaco. Queste ultime riconoscono una così grande varietà di eziologie e sono così poco note che una classificazione eziologica non è possibile. Si dividono perciò in tre sottogruppi sulla base della loro morfologia:
 - **Restrittive**
 - **Ipertrofiche**
 - **Dilatative**

3.1 MIOCARDITI

Condizione di **presenza contemporanea di cellule infiammatorie e di danno miocardico** di riscontro istologico nel cuore. La sola presenza di cellule infiammatorie non è sufficiente per la diagnosi, in quanto può trattarsi comunque di una risposta infiammatoria, mentre invece nella miocardite si osserva che l'infiltrato infiammatorio è la causa, e non la conseguenza, del danno.

Eziologia

Principalmente virale o batterica.

Coxsackie B, Rickettsia, Clamidia, Micoplasma, Borrelia, Tripanosomiasi Americana (parassiti dentro i miociti) HIV e CMV sono i patogeni più comuni. Sono possibili anche eziologie autoimmunitarie postvirali, come sequele di LES, reazioni a farmaci e reazioni di rigetto nei trapianti.

Una parte di eziologia deriva da cause tossiche fisiche o chimiche (catecolamine, adriamicina) Anche altre condizioni come la Sarcoidosi o la miocardite a cellule giganti, di natura idiopatica, sono di raro riscontro.

Complessivamente, all'autopsia si reperta un quadro di miocardite in circa il 4% dei pazienti senza significative differenze fra maschi e femmine.

Fisiopatologia

Il danno al miocardio può essere diretto o indiretto. Nel primo caso si ha una infezione come ad esempio da Tripanosoma cruzi, o da parte di una tossina come nella difterite. In altri casi si può avere una reazione immunitaria nei confronti del miocardio infetto che è responsabile del danno.

Nel caso di un danno non infettivo, si ha o una tossicità diretta da parte ad esempio di farmaci o tossine, oppure un meccanismo di ipersensibilità con danno immunomediato.

Anatomia patologica

L'aspetto del cuore colpito da miocardite è diverso a seconda della fase in cui siamo. Si distinguono infatti una fase acuta e una fase cronica.

Fase acuta

Tipicamente il cuore appare **dilatato e ipertrofico**, con evidenza di lesioni che hanno principalmente aspetto nodulare. Il miocardio appare **flaccido al taglio**, di aspetto **variegato per l'alternarsi di aree pallide e di piccoli focolai emorragici**. L'endocardio è indenne e anche le valvole, ma a volte si repertano **trombi murali** nelle camere cardiache.

Istologicamente, si possono osservare un **pesante infiltrato infiammatorio**, maggiore nelle forme da ipersensibilità, in genere costituito da **linfociti**. Nelle forme da ipersensibilità si aggiungono anche **macrofagi ed eosinofili** e l'infiltrato assume posizione prevalentemente perivascolare. Nelle aree dove ci sono le cellule infiammatorie c'è anche **necrosi**, che si capisce essere prodotta proprio dai linfociti perché è **a focolai, non ischemica**.

Caratteristico è l'aspetto che assume il tessuto a seconda del tipo di infezione: mentre infatti l'infiltrato è abbastanza omogeneo, il tessuto assume aspetti peculiari del patogeno infettante (microascessi, suppurazione eccetera). Si osserva inoltre un **edema** interstiziale che fa assumere ai miociti una posizione distanziata fra loro e rispetto ai capillari.

Fase cronica

Possiamo avere l'assenza di ogni alterazione, o a volte una modesta **ipertrofia, con cicatrici focali** (esiti di necrosi a focolai). Più frequente è la presenza di **ipotrofia e appiattimento delle trabecole**.

Associazione istologia – eziologia

- Eosinofili → parassiti / reazione di ipersensibilità
- Linfociti → virus
- PMN → batteri
- Cisti → toxoplasma
- Cellule giganti → forma idiopatica

Clinica

Nelle forme asintomatiche, i pazienti guariscono da soli senza nessuna alterazione.

Nella maggior parte dei casi sintomi aspecifici, (dispnea, febbre, VES, leucocitosi, debolezza, dolori precordiali) ma in neonati e donne incinte può essere pericolosa la presenza di disturbi del ritmo, insufficienza cardiaca e morte. In questi casi si può avere anche una sintomatologia tipica di infarto miocardico acuto.

E' importante l'**associazione fra una miocardite progressiva e l'insorgenza improvvisa di una miocardiopatia dilatativa. In alcuni casi, seguiti con continue biopsie, si è documentata la transizione dalla prima alla seconda malattia.**

Molto spesso la risoluzione è spontanea, ma è anche possibile la cronicizzazione a miocardiopatia dilatativa; si deve evitare l'esercizio fisico finché perdurano le alterazioni dell'ECG. Se si sviluppa ICC; essa risponde efficacemente ai normali trattamenti. Le aritmie sono invece più difficili da trattare.

3.2 CARDIOMIOPATIE

Sono malattie che non possono essere riconosciute immediatamente sulla base di osservazioni cliniche e che traggono la loro definizione da elementi morfologici e funzionali. Quelle dilatative sono le più frequenti, seguiti da quelle ipertrofiche e da quelle restrittive. Ognuna di queste può avere come causa un processo idiopatico, primitivo o secondario.

Grazie a queste difficoltà diagnostiche, si è diffusa negli anni la procedura del **prelievo bioptico endomiocardico**, fatto con una pinza collegata ad un catetere venoso che viene inserito nella giugulare e arriva fino al setto IV. Tutto lo strumento si chiama **miotomo**, e l'esecuzione di queste biopsie viene fatta di routine per il follow up dei pazienti cardiomiopatici.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

Condizione, derivata da un gran numero di danni al miocardio per molte cause, in cui abbiamo:

- Dilatazione del cuore (tutte e 4 le camere)
- Modesta ipertrofia (mascherata dalla dilatazione)
- Disturbi della contrattilità

Eziologia

- **alcolismo**: a differenza di quella idiopatica, che è inesorabilmente progressiva, questa condizione regredisce con l'eliminazione dell'alcool dalla dieta. E' la forma più comune nei paesi occidentali. Sono possibili anche effetti acuti dell'abuso di alcool sul cuore (**cardiomiopatia da vacanza**), essenzialmente di tipo aritmico. Effetto tossico diretto (acetaldeide), eliminazione della tiamina dalla dieta.
- **displasia ventricolare destra**: malattia particolare con sostituzione progressiva di tessuto adiposo alla muscolatura cardiaca, frequentemente associata ad aritmie ventricolari e quindi alla morte improvvisa; è chiamata anche **miocardiopatia aritmogena**.
- **Farmaci e altre sostanze**: **carenza tiamina, cobalto** (responsabile del **cuore bovino dei bevitori di birra**), antitumorali antraciclici (**doxorubicina**)
- **Malattie neuromuscolari degenerative (distrofia di Duchenne)**
- **deficit nutritivi associati alla gravidanza** (forma peripartum: nell'ultimo trimestre della gravidanza o nei primi 6 mesi del puerperio)

- **Miocardite virale acuta con possibilità di intervento di fattori immunitari**

L'alcolismo è la causa più importante, seguita dall'esposizione al cobalto e dalla pregressa miocardite virale acuta.

Sono importanti anche alcuni dati di associazione genica e di familiarità, come per esempio la **mutazione della distrofina** (distrofia muscolare di Duchenne), o della fosforilazione ossidativa, o per la β ossidazione. Tutte queste cause genetiche ricoprono un ruolo più o meno importante nel 20-30% delle CMPD.

Da non dimenticare che la maggior parte delle CMPD è infine idiopatica.

Anatomia patologica

Peso 2-3 volte superiore al normale, **volume** aumentato, **consistenza flaccida**, **dilatazione di tutte le camere**. Poiché la dilatazione procede di pari passo con **ipertrofia**, a seconda dell'importanza relativa di questi due fenomeni possiamo trovare un **aumento, diminuzione o normalità** dello spessore della parete, e questo può modificarsi anche nel corso della malattia.

La dilatazione delle camere provoca insufficienza anterograda e può compromettere la funzione valvolare, creando un reflusso da incontinenza, anche se **non ci sono alterazioni valvolari primitivi**. In ogni caso, il ristagno di sangue predispone alla trombosi murale e si trovano infatti spesso **trombi ed emboli** in circolo.

Non si trovano in maniera significativa lesioni coronariche e aree di fibrosi cicatriziale estese (ma si trovano al MO).

Istologicamente, le alterazioni sono aspecifiche, e non sono indicative di un processo eziologico particolare, e nemmeno la loro gravità è un indice prognostico. Si trovano cellule **ipertrofiche** con nuclei ingranditi, accanto a cellule **assottigliate e striate**. Si trova **fibrosi interstiziale** di grado variabile e piccole **aree di cicatrice fibrosa**. Queste lesioni sono dovute all'ischemia che si provoca nelle fasi avanzate della malattia dovuta alle alterazioni funzionali.

La parete del ventricolo destro risulta severamente assottigliata e presenta una estesa infiltrazione adiposa, con perdita di miociti e fibrosi interstiziale.

Clinica

Le manifestazioni cliniche sono quelle dell'**insufficienza cardiaca congestizia**, e sebbene nella maggior parte dei casi i sintomi insorgono gradualmente e progrediscono verso il quadro finale dello scompenso lentamente, si può avere anche un passaggio molto rapido verso lo scompenso.

Si manifesta a qualunque età (ma è più frequente fra i 20 e i 60 anni). Dopo 2-5 anni il paziente in genere muore, e la frazione di eiezione a questo punto risulta inferiore al 25%. Di solito la malattia è progressiva ed è una indicazione al trapianto cardiaco.

I sintomi iniziali sono rappresentati da dispnea da sforzo e facile affaticabilità.

La cardiopatia dilatativa si associa frequentemente a **aritmie ipercinetiche**.

Le cause di morte sono rappresentate da:

- insufficienza cardiaca
- embolia sistemica o polmonare
- cardiopatia ischemica
- fibrillazione ventricolare

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

Epidemiologia ed eziologia

Dimostrato che nella metà dei casi la malattia ha una base genetica, con trasmissione autosomica dominante ad espressività variabile. I rimanenti casi sporadici sono o mutazioni ex novo o casi a trasmissione recessiva, più difficili da individuare.

I geni coinvolti riguardano le proteine contrattili del miocardio (miosina β , troponina T, α -tropomiosina, proteina C). La sequenza che porta dalle mutazioni alla malattia è sconosciuta.

Fisiopatologia

È associata ad ipertrofia cardiaca senza dilatazione (**ipertrofia concentrica**).

A differenza dell'ipertrofia che si verifica in condizioni di sovraccarico pressorio cardiaco (ipertrofia appropriata da aumento del postcarico) nella cardiopatia ipertrofica l'ipertrofia è dovuta ad una malattia intrinseca del miocardio e non risulta quindi appropriata al postcarico (**ipertrofia inappropriata**).

Inoltre l'ipertrofia è generalmente asimmetrica, interessa il **ventricolo sinistro** e in particolare la porzione sinistra del setto interventricolare (a spese quindi del ventricolo destro), e si associa ad un incremento del rapporto massa/volume, **l'incremento dello spessore parietale infatti riduce la cavità ventricolare**.

Ciò può determinare un'**ostruzione dinamica e intermittente all'efflusso del ventricolo sinistro**, che avviene in circa il 25% dei pazienti, unita ad una **disfunzione diastolica di compliance**, che si verifica invece nella maggioranza dei casi.

Infatti questa malattia si chiama anche **stenosi subaortica ipertrofica idiopatica**, ed è la stenosi, unita alla disfunzione diastolica e all'ipertrofia (con le sue conseguenze ischemiche) a provocare gli squilibri emodinamici che caratterizzano la malattia.

Anatomia patologica

Massiva **ipertrofia concentrica** senza dilatazione del miocardio che è il reperto principale e la causa delle alterazioni.

L'ipertrofia riguarda particolarmente il setto ed è **asimmetrica** a svantaggio della parte destra, e localizzata prevalentemente nella sede subaortica, dove provoca ostruzione dinamica. Il setto in sezione assume allora un aspetto **a banana**. Nel 10% dei pazienti, però, l'ipertrofia è simmetrica. Come conseguenza del contatto fra il lembo anteriore della mitrale e il setto ispessito, si può trovare **ispessimento** primo e **placche fibrose murali nel setto**.

Anche l'atrio risulta dilatato con **pericolo di trombosi**.

Istologicamente, colpisce il **notevole grado di ipertrofia dei miociti**, con diametro trasverso che aumenta dai normali 15 anche a 40 um, la **disorganizzazione delle miofibrille** che provoca perdita della normale morfologia strutturale dei sarcomeri e delle striature, **l'accumulo di glicogeno e fibrosi interstiziale sostitutiva**. Sono presenti infine anche **anomalie coronariche**.

Clinica

La riduzione del volume cavitario e la presenza di alterazioni all'efflusso provocano una insufficienza anterograda, e accumulo di sangue nel circolo polmonare. Nel paziente sintomatico il sintomo più frequente è la **dispnea cardiaca** secondaria all'incremento della pressione a livello polmonare.

Può essere presente anche **angina da sforzo** secondaria alla cardiopatia ischemica.

Possono essere presenti anche **sincope o lipotimia** scatenate da **aritmie ventricolari o sopraventricolari**.

È presente un **soffio meso-telesistolico** dovuto all'**ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare** sinistro che aumenta durante la manovra di Valsava (espirazione forzata a glottide chiusa che riduce il ritorno venoso al ventricolo destro ed aumenta quello del ventricolo sinistro per riduzione della capacità delle vene polmonari).

Essendoci ipertrofia, alta pressione e deficit anterogrado, nonché anomalie coronariche, sono presenti spesso aree di cicatrizzazione fibrosa ed è frequente il dolore anginoso.

Le **complicanze** sono:

- Fibrillazione atriale (principale e più temibile) → trombi murali → emboli
- Endocardite infettiva della mitrale
- ICC non trattabile
- Aritmie e morte improvvisa

Data la grande quantità di mutazioni possibili (circa 50), la prognosi è estremamente variabile e alcuni quadri possono migliorare o addirittura regredire. Risultano alcune associazioni fra mutazioni specifiche e prognosi migliori o peggiori.

CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA

In questa malattia non viene interessata la funzione sistolica del ventricolo, ma c'è un significativo deficit di riempimento diastolico. È caratterizzata da un incremento della consistenza e della rigidità miocardica secondaria ad un processo di **fibrosi** con riduzione della compliance ventricolare.

L'incremento di rigidità della parete inoltre determina stasi con suscettibilità alla **trombosi** che determina embolia sia polmonare che sistemica.

Eziologia

Può essere idiopatica, ma anche associata ad altre cause di malattia:

1. Fibroelastosi endomiocardica

è caratterizzata dall'ispessimento fibroelastico dell'endocardio, in corrispondenza del tratto di afflusso del ventricolo e spesso anche delle valvole AV. Il miocardio è sostituito da un tessuto più rigido anche se si ha la presenza di fibre elastiche, e può essere focale o diffusa. Si associa spesso ad altre malformazioni cardiache

congenite. E' una malattia ad eziologia sconosciuta, che colpisce i bambini delle zone dell'Africa a più alta povertà. Il fatto che colpisca il ventricolo destro o sinistro rende ragione della differente sintomatologia che si manifesta in questa malattia.

2. **malattia di Loeffler**

forse rappresenta una fase evolutiva successiva rispetto alla fibroelastosi endomiocardica in cui la fibrosi che inizia dal tessuto endocardico coinvolge tutta la parete. La malattia compare nel contesto di una **sindrome da ipereosinofilia**, che può essere idiopatica o manifestarsi in corso di leucemia, neoplasie o malattie allergiche. Gli eosinofili circolanti presentano alterazioni funzionali.

Si ritiene che la liberazione da parte di infiltrati di eosinofili a livello miocardico di sostanze tossiche ed in particolare la proteina basica maggiore determini il danno endocardico con successiva riparazione tramite fibrosi.

3. **amiloidosi**

Può essere localizzata o generalizzata e colpisce soprattutto individui al di sopra dei 70 anni;

4. **emocromatosi**

caratterizzata da depositi di Fe ben evidenziabili con il Blu di Prussia

5. **sarcoidosi**

caratterizzata dai tipici granulomi non caseificanti e non confluenti con cellule giganti che presentano inclusioni citoplasmatiche (corpi asteroidi).

Anatomia patologica

Nella cardiomiopatia restrittiva idiopatica i ventricoli sono normali di dimensioni o leggermente ingranditi. Il miocardio ha consistenza aumentata e la dilatazione riguarda solo gli atri. L'aspetto istologico predominante è quello della **fibrosi diffusa**.

3.3 ALTRE CAUSE DI DANNO PRIMITIVO DEL MIOCARDIO

Miocardite a cellule giganti

Forma idiopatica ad eziologia sconosciuta. La prognosi è per lo più infausta. Se il paziente sopravvive alla fase acuta, si può avere una riparazione fibrosa delle lesioni senza esiti eccessivamente gravi.

Esteso infiltrato infiammatorio, formato da macrofagi, linfociti, eosinofili e plasmacellule assieme a caratteristiche cellule **giganti multinucleate**. C'è nel contempo necrosi dei miociti, spesso estesa. Le cellule giganti derivano a volte dai miociti, altre dai macrofagi.

Miocardite da farmaci e da tossine

Molti composti sono responsabili di danno diretto del miocardio per stimolazione della perossidazione lipidica e quindi danneggiamento del sarcolemma. **Adriamicina, Litio, Fenotiazine, Catecolamine e Cocaina, e la tossina difterica** sono i composti più pericolosi da questo punto di vista. Tutti questi hanno effetti dose-dipendenti, ma possono anche insorgere bruscamente se la somministrazione avviene in dose elevata.

Tipico aspetto di queste miocarditi è la **vacuolizzazione miocitica**, per accumulo al loro interno di lipidi. Le cellule miocardiche possono morire singolarmente (miocitolisi) oppure nel contesto di quadri gravi come la **necrosi focale**. Nel caso della ciclofosfamida, possiamo avere un danno vascolare con **emorragia miocardica**.

Nel caso delle catecolamine invece l'aspetto principale è la **necrosi a bande di contrazione**. Si pensa che questa dipenda o da una tossicità diretta sulle membrane cellulari che porta al sovraccarico di calcio, oppure alla genesi di una ischemia per azione sui recettori coronarici vasocontrittori. In questi quadri, si ha la necrosi ischemica dei miociti, seguita da riperfusione e da contrazione post-mortem.

Amiloidosi

L'amiloidosi è una malattia da accumulo che può presentarsi sotto varie forme. Ognuna di queste deriva dalla produzione anomala e dal deposito di proteine, che hanno in comune la caratteristica di uscire dai vasi e depositarsi nel tessuto attorno ad esse formando una sostanza traslucida e bianca (a **grasso di prosciutto**), colorabile con il **rosso congo**.

L'interessamento cardiaco dell'amiloidosi prende origine da tre diverse forme di malattia:

- **Amiloidosi senile**: può essere cardiaca isolata oppure sistemica con coinvolgimento cardiaco. In ogni caso si ha una deposizione di **trasretinina**, una molecola precursore dell'albumina, che trasporta

molecole endogene nel sangue. Clinicamente le lesioni sono indistinguibili da altri tipi di amiloidosi, anche se la prognosi è un po' migliore. In alcune forme esiste una mutazione di questa molecola che la rende più propensa a precipitare e a formare depositi in età precoce.

- **Amiloidosi atriale isolata:** i depositi sono costituiti da peptide natriuretico atriale
- **Amiloidosi primaria:** da molte cause, può avere coinvolgimento cardiaco

L'interessamento del cuore tende a provocare un quadro di tipo restrittivo, ma può anche essere asintomatica, oppure provocare aritmie, ischemia o insufficienza valvolare. **Questo dipende dal luogo di accumulo di amiloide, che può essere rispettivamente l'interstizio, il sistema di conduzione, i vasi cardiaci o le valvole.**

Cuore di **aspetto compatto**, con **consistenza duro-elastica, parete ispessite e ridotta dilatabilità**. Ha in genere le camere di dimensioni normali anche se a volte possono essere dilatate. Nell'endocardio, soprattutto nell'atrio sinistro, si possono trovare **noduli ispessiti traslucidi**, con aspetto a **gocce di cera**.

I depositi di amiloide si trovano istologicamente a livello di tutti i tipi di tessuti del cuore, come detto prima, e sono facilmente identificabili per la **birifrangenza verde su sezioni colorate al rosso Congo**. Nell'interstizio si dispone attorno ai singoli miociti, mentre nei vasi l'accumulo può essere tale da provocare la compressione della parete e quindi ischemia.

Emosiderosi

Secondaria a trasfusioni o primitiva, provoca nel cuore le identiche manifestazioni. **L'accumulo di ferro provoca in ogni caso una cardiomiopatia dilatativa**, probabilmente per interferenza con sistemi enzimatici contenenti essi stessi ferro.

A parte il fatto che appare di **color ruggine**, il miocardio è indistinguibile da quello della normale cardiomiopatia dilatativa. L'accumulo istologico di emosiderina avviene all'interno dei miociti, e si osservano **siderosomi perinucleari**, ossia lisosomi contenenti ferro attorno al nucleo, colorabili con blu di Prussia. Inoltre ci sono vari gradi di degenerazione cellulare e fibrosi sostitutiva

Ipertiroidismo e ipotiroidismo

Le manifestazioni cliniche delle disfunzioni tiroidee sul cuore sono molto precoci, e così il danneggiamento istologico di esso.

Ipertiroidismo: il miocardio appare **ipertrofico**. Nel mixedema avanzato si trova **flaccidità, dilatazione e ingrossamento del muscolo cardiaco**, e c'è **edema interstiziale** ricco di mucopolisaccaridi. Le cellule sono in **degenerazione basofila, rigonfie** e hanno perso le striature. Talvolta il liquido tipico dell'edema si trova anche nel sacco pericardico. Tutto questo prende il nome di **mixedema cardiaco**.

CAP 4 MALATTIE DELL'ENDOCARDIO

Nel capitolo dedicato all'endocardio verranno trattate le **valvulopatie**, le **endocarditi** e la **malattia reumatica**, anche se non interessa soltanto l'endocardio, ma tutto il cuore.

4.1 VALVULOPATIE

Gli interessamenti valvolari delle malattie del cuore provocano essenzialmente due conseguenze: la stenosi e l'insufficienza. Queste possono presentarsi sia in **forma pura** che contemporaneamente (in **forma mista**) nella stessa valvola, spesso come conseguenza dello stesso processo patologico. Spesso uno dei due difetti prevale.

Si parla di malattia **isolata** quando interessa una singola valvola, e **combinata** quando ne colpisce più di una. Infine si definisce **reflusso funzionale** quella condizione di insufficienza che si ha in seguito alla **dilatazione ventricolare**, con spostamento in senso centrifugo dei muscoli papillari e dilatazione dell'anulus valvolare.

Ovviamente le conseguenze cliniche delle valvulopatie dipendono dall'entità del difetto e dalla rapidità con cui si instaura. Queste possono essere sul cuore (ipertrofia compensatoria, dilatazione, insufficienza), sugli organi a monte (ristagno venoso, edema polmonare), sugli organi a valle (insufficienza anterograda) o sull'endocardio stesso (**lesioni da flusso turbolento, fibrosi da reflusso**).

Le malattie possono essere provocate sia da processi acquisiti che da condizioni congenite, ma:

- La **stenosi** riconosce praticamente sempre una eziologia dovuta ad anomalie delle cuspidi, congenite o acquisite, ed è un processo sempre **cronico**. **In genere riconosce poche cause acquisite.**
- L'**insufficienza** può essere legata alle alterazioni cuspidali ma anche alle patologie delle strutture di sostegno (corde e muscoli papillari), ed avere carattere **cronico**, oppure **acuto**, come nella rottura di una corda tendinea o nell'infarto del muscolo papillare. **In genere riconosce molte cause acquisite.**

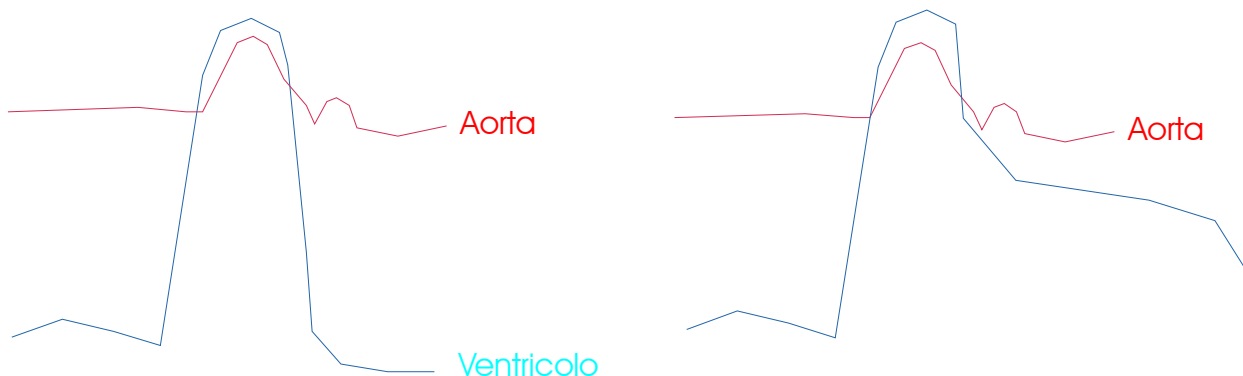
Le condizioni più frequenti che sono causa delle varie patologie valvolari sono:

STENOSI MITRALICA	MALATTIA REUMATICA
INSUFFICIENZA MITRALICA	PROLASSO MITRALICO
STENOSI AORTICA	CALCIFICAZIONE SU VALVOLA NORMALE CALCIFICAZIONE SU VALVOLA BICUSPIDE
INSUFFICIENZA AORTICA	DILATAZIONE DELL'AORTA ASCENDENTE PER IPERTENSIONE E/O ETÀ AVANZATA

Malattie da insufficienza valvolare

INSUFFICIENZA AORTICA

Fisiopatologia



Un reflusso di sangue nel ventricolo provocata dalla insufficienza della semilunare aortica produce un aumento della pressione telesistolica del ventricolo sinistro, e questo produce con il tempo una **ipertrofia eccentrica del ventricolo da aumento del precarico**. **E' questo un meccanismo di compenso** perché

permette di mantenere una normale contrattilità e gittata di eiezione con la dilatazione e l'aumento del volume ventricolare. Questo compenso può raggiungere entità enorme (cuori di anche 1000 g di peso), ma alla fine si deteriora la funzione ventricolare e si ha scompenso.

Dal grafico si nota un aumento diastolico della pressione ventricolare; si mantiene quindi nel corso della diastole un gradiente pressorio aorta-ventricolo che normalmente è prevenuto dalla chiusura ermetica della valvola. Il reflusso all'interno del ventricolo tende ad esaurirsi verso la fine della diastole, e la pressione ventricolare tende ad eguagliare quella aortica.

L'aumento di lavoro del cuore e l'ipertrofia tendono a produrre ischemia miocardica, e nelle fasi avanzate si manifestano segni di insufficienza ventricolare sotto sforzo.

Eziologia

2/3 di origine reumatica, con ispessimento, deformazione e accorciamento delle cuspidi valvolari.

Endocardite con perforazione della cuspidi

Aorta bicuspidi

Prolasso di una cuspidi in pazienti con DIV

Fissurazione congenita

Perforazione traumatica

Sifilide e Spondilite anchilosante possono causare una dilatazione dell'aorta discendente (infiltrazione fibrosa della media) e provocare così una dilatazione consequenziale dell'anulus aortico

Altre collagenopatie

Ipertensione arteriosa grave

Clinica

- **Polso scoccante:** dovuto alla brusca caduta della pressione diastolica, si manifesta con una sensazione di percezione della pulsazione, e con cefalea pulsante. Può durare molti anni prima della comparsa degli altri sintomi che sono invece debilitanti
- **Dispnea da sforzo → ortopnea → dispnea parossistica notturna**
- **Precordalgie:** dovute all'ischemia miocardica oppure allo stress meccanico del cuore ingrandito contro la parete toracica
- **Angina a riposo:** dolorosa e resistente ai nitrati
- **Tendenza alla ritenzione idrica, epatomegalia ed edemi declivi, fasi avanzate della malattia.**

Nei casi di insufficienza acuta, come quella traumatica, il complesso dei sintomi può instaurarsi molto rapidamente ed essere anche velocemente fatale per edema polmonare.

Diagnosi

- **Segni obiettivi:** pulsatilità della testa, polso scoccante di Corrigan, polso capillare di Quinke (alternanza di iperemia e pallore del letto ungueale quando viene applicata una pressione), tono a colpo di pistola sulle femorali (segno di Traube), soffio femorale in va e vieni (soffio di Duroziez)
- **Pressione differenziale aumentata:** non correlato direttamente alla gravità della malattia, il valore di pressione differenziale può essere modestamente aumentato (140/60) o anche enormemente aumentato, con sistolica che raggiunge i 300 mmHg. Un segno dell'iperdinamismo ventricolare è la presenza di un movimento sussultorio nell'area dell'itto.
- **Auscultazione:** comune la presenza di terzo e quarto tono. **Soffio pandiastolico in decrescendo**, che diminuisce in intensità, in quanto la pressione aortica diminuisce durante la diastole normalmente, e ancora di più per via dell'insufficienza della valvola. Il soffio principale è questo, poi si possono trovare altri due soffi minori:
 - **Soffio di Austin Flint:** fremito mesodiastolico, provocato dalla vibrazione dei lembi mitralici in consonanza con il reflusso
 - **Soffio sistolico:** ad alta intensità, dovuto alla distensione dell'aorta per via della aumentata gittata sistolica.

I reperti auscultatori si attenuano con la diminuzione delle RVP che provocano una diminuzione del reflusso attraverso la valvola insufficiente.

- **ECG: Ipertrofia ventricolare sinistra**, sovraccarico ventricolare (slivellamento ST). Sfavorevole per la prognosi la deviazione assiale sinistra e l'allargamento del complesso QRS.
- **ECO-doppler:** esame diagnostico di elezione
- **RX**

Terapia

E' prevalentemente chirurgica. Il trattamento della ICC con digitale, diuretici e vasodilatatori è solo parzialmente risolutivo e serve più che altro a preparare il paziente all'intervento. E' importante riuscire ad operare prima che si crei una ICC, spesso purtroppo il primo sintomo grave, perché l'intervento non riesce a far recuperare la funzionalità cardiaca.

Nell'insufficienza aortica acuta, che si manifesta con edema e ipertensione polmonare associato a scompenso cardiaco a bassa gittata è essenziale l'intervento chirurgico immediato, che può salvare la vita al paziente.

INSUFFICIENZA MITRALICA

Eziologia

- Malattia reumatica per retrazione fibrosa dei lembi e delle corde valvolari (più frequente nei maschi)
- Infarto del muscolo papillare
- Aneurisma ventricolare sinistro che coinvolge la base del muscolo papillare
- Congenita
- Miocardiopatia ipertrofica
- Eventi acuti (trauma con rottura delle corde tendinee, infarto, endocardite infettiva)
- Fenomeni degenerativi con calcificazione dei lembi (più frequente nelle femmine)

La malattia tende ad essere **progressiva**, in quanto determina dilatazione sia dell'atrio (reflusso primario) che del ventricolo (aumento del precarico) e quindi provvede lei stessa a provocare la degenerazione dell'apparato valvolare.

Clinica

A seconda dei meccanismi di compenso che si mettono in atto, abbiamo due tipi di pazienti sintomatici:

- Pazienti che sviluppano **ipertensione atriale con normale funzionalità ventricolare**. In questi pazienti non si ha ipertrofia eccentrica del ventricolo, e quindi non si manifesta insufficienza ventricolare. Il sovraccarico però si scarica nell'atrio e nelle vene polmonari, provocando dispnea da sforzo ed edema polmonare
- Pazienti che sviluppano un **marcato aumento della compliance atriale ed ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro**. In questi non si ha sovraccarico polmonare, in quanto la pressione atriale è normale, ma sono evidenti i segni di una bassa funzionalità ventricolare anterograda.

La maggior parte delle situazioni si trova in una posizione intermedia, con sintomi di sovraccarico polmonare uniti a sintomi di insufficienza ventricolare.

Diagnosi

- **Soffio pansistolico** di grado anche elevato (III-IV) che a volte può essere in decrescendo se l'atrio risulta molto sovraccarico. In genere si irradia all'ascella, ma se l'insufficienza è isolata al lembo posteriore, possiamo avere un soffio irradiato al tronco aortico. Aumenta con lo sforzo muscolare e si riduce con la manovra di Valsalva.
- **Primo tono** ridotto o assente, **mai accentuato**.
- **Terzo tono** che segue la chiusura della valvola aortica, e si manifesta al termine della fase di riempimento rapido del ventricolo. Indica la presenza di un flusso AV notevole e se è presente è un indice grave di insufficienza valvolare.
- **ECG**: segni di dilatazione atriale, e anche in fasi successive di dilatazione ventricolare destra. Frequente nei casi gravi la fibrillazione atriale.
- **ECODoppler**: esame di elezione non invasivo. Indica i flussi, l'ipercinesia del ventricolo sinistro, la presenza di eventuali lembi rotti dal movimento anomalo, ed altri reperti (calcificazioni, vegetazioni) che rendono più facile la diagnosi eziologica
- **RX e ventricolografia con mezzo di contrasto**

Terapia

Riposo, poco sodio e diuretici.

Farmaci che riducono il postcarico (sodio nitroprussiato e nitrati) stabilizzano il paziente in fase acuta, diminuendo assieme al postcarico anche il reflusso ventricolare.

Nelle fasi avanzate anticoagulanti, profilassi della trombosi venosa degli arti, ACE-inibitori.

La terapia **chirurgica** è riservata ai pazienti con manifestazioni gravi e fortemente sintomatici. I pazienti con ICC non sono in genere capaci di recuperare dopo l'intervento chirurgico se non in casi gravi, ma non rispondono nemmeno alla terapia medica. La terapia di elezione è la valvuloplastica con ricostruzione dell'anulus mitralico, ma non sempre è possibile.

CALCIFICAZIONE DELL'ANELLO MITRALICO

Un processo del genere è abbastanza comune nell'età avanzata, e sebbene non sia di regola sintomatico, in rari casi può provocare insufficienza per l'interferenza con la contrazione sistolica dell'anello, o stenosi per retrazione dei lembi valvolari.

Fattori di rischio per questa malattia sono:

- Età elevata (>60 anni)
- Sesso femminile
- Prolasso della mitrale
- Pressione sistemica elevata
- Cardiomiopatia ipertrofica

Si tratta di accumulo di **materiale nodulare regolare, duro come pietra, di dimensioni di 2-5 mm** sulla faccia posteriore (parietale) dei foglietti valvolari. Molto più raramente questi accumuli penetrano in profondità e possono ledere il sistema di conduzione, causare aritmie e provocare occasionalmente morte improvvisa. Questi noduli calcifici sono frequentemente sede di adesione trombotica, e i pazienti che li hanno sono a rischio di embolia, e di endocarditi infettive.

PROLASSO DELLA MITRALE (SINDROME DI BARLOW)

Si tratta della causa più frequente di insufficienza mitralica isolata, ed è considerata la valvulopatia più frequente nei Paesi occidentali. E' chiamata anche degenerazione mixomatosa della valvola mitrale.

Epidemiologia ed eziologia

Colpisce frequentemente le donne giovani, ed è presente circa nel 3% della popolazione.

Molto probabilmente l'alterazione deriva da una imperfetta genesi del connettivo valvolare, in quanto è frequentemente associata con la **sindrome di Marfan, di Elerls Dunlos** e altre malattie congenite del connettivo. E' particolarmente difficile capire se in un paziente con prolasso mitralico è presente una alterazione congenita di questo tipo, in quanto le valvole, essendo sottoposte a continuo stress dinamico, sono molto suscettibili ad alterazioni della sintesi proteica che nel resto dell'organismo rimangono silenti.

E' stata identificata una mutazione della fibrillina in pazienti con fenotipo **MASS**, comprendente prolasso mitralico e dilatazione aortica senza dissezione.

Fisiopatologia

Uno od entrambi lembi della mitrale sono allungati e di consistenza molle (detta anche malattia della valvola floppy), e durante la sistole, la valvola prolassa nell'ostio e sporge nell'atrio. Di solito si tratta di una condizione asintomatica, che solo in una minoranza dei casi può avere delle conseguenze.

Anatomia patologica

La lesione principale è la **ridondanza intercordale dei lembi** (ossia la presenza di lembi eccessivamente sviluppati, a cappuccio, fra una corda e l'altra), e queste porzioni sono frequentemente **ispessiti e di consistenza elastica**. In essi si osserva una degenerazione dello strato fibroso e un ispessimento di quello spongioso. Dal primo strato dipende l'integrità delle cuspidi, e mentre normalmente le due strutture hanno lo stesso spessore, nel prolasso conclamato abbiamo una netta preponderanza di quella spongiosa.

Le corde possono essere allungate e assottigliate e a volte vanno incontro a rottura con gravi conseguenze. Caratteristico, e molto raro nelle altre cause di insufficienza mitralica, è la **dilatazione dell'anulus**, ma **non si osserva mai fusione delle commissure**, evento molto frequente, invece, nella patologia reumatica (e quindi non c'è mai stenosi). Il continuo sfregamento dei lembi ridondanti uno sull'altro e sulle strutture vicine finisce per provocare alcune alterazioni caratteristiche:

- Ispessimento fibroso
- Ispessimento lineare dell'endocardio sinistro, nel punto in cui le corde tendinee, abnormalmente lunghe, sfregano sulla parete
- Ispessimento dell'endocardio parietale di atrio o ventricolo, nel punto in cui i lembi prolassati sfregano contro di esso

- Trombi sulla superficie atriale dei lembi valvolari
- Calcificazione della base del lembo mitralico posteriore

Clinica

Spesso asintomatico o associato ad un click mesosistolico, in altre condizioni può essere fonte di sintomi particolari come:

- Dispnea
- Palpitazioni
- Affaticamento e angina
- **Sintomi psichiatrici come depressione e tendenza all'ansia**

A volte la valvola diventa insufficiente e allora tardivamente rispetto al click mesosistolico si ausculta un soffio tardivo da insufficienza.

Il prollasso mitralico evolve raramente verso la **insufficienza mitralica grave**, ma questa può essere improvvisa e a volte anche fulminante. Altre complicazioni possono essere:

- Endocarditi infettive
- Ictus o infarti sistemici per la frammentazione dei trombi sulle cuspidi valvolari
- Aritmie, sia atriali che ventricolari

Il rischio di complicazioni è maggiore negli uomini, nei pazienti anziani, e in coloro che hanno aritmie o altre cardiopatie.

INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Si tratta di solito di una patologia funzionale, legata cioè alla dilatazione, da qualsiasi causa, del ventricolo destro, che comporta anche un allargamento dell'anulus tricuspideale. Nel caso in particolare della ipertensione polmonare, l'insufficienza tricuspideale è parzialmente reversibile se l'ipertensione recede.

Come nella stenosi, la sintomatologia è un ristagno venoso sistemico e una riduzione della portata. Se la causa è la ipertensione polmonare, si osserva che al momento dell'instaurazione dell'insufficienza tricuspideale si ha cessazione dei sintomi polmonari.

La malattia è accompagnata da un soffio sistolico che si riduce nella inspirazione e aumenta nell'espiazione. Comune la fibrillazione atriale.

In forma isolata la malattia è ben tollerata e non richiede una terapia specifica. Infatti anche l'escissione chirurgica di una valvola tricuspideale infetta non comporta particolari alterazioni se la pressione polmonare è normale.

Malattie da stenosi valvolare

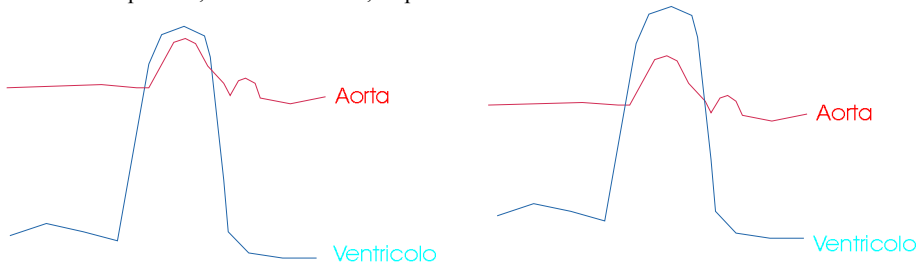
STENOSI AORTICA

Eziologia

- **Stenosi aortica congenita:** con sviluppo di fibrosi e calcificazioni nei primi tre decenni di vita e stenosi progressiva. In alcuni casi è anomala fin da subito e manifesta stenosi nell'adolescenza.
- **Endocardite reumatica dei lembi:** provoca fusione dei lembi valvolari e riduzione del lume valvolare, aggravato anche dal fatto che la forma anormale della valvola produce una maggiore suscettibilità di questa agli stress emodinamici, con formazione di calcificazioni che aggravano la stenosi
- **Stenosi calcifica idiopatica:** raramente significativa, lesioni degenerative calcifiche associate all'età
- **Lesioni ostruttive del tratto di efflusso:**
 - **Miocardipatia ipertrofica** (marcata ipertrofia del setto interventricolare)
 - **Stenosi aortica sottovalvolare** (congenita)
 - **Stenosi aortica sopravalvolare** (congenita)

Fisiopatologia

L'ostacolo al deflusso viene vinto con la creazione di un gradiente ventricolo-aorta, che porta alla creazione di una ipertrofia ventricolare sinistra.



E' necessario questo gradiente maggiore per poter vincere l'ostacolo della stenosi. Poiché come abbiamo visto nei momenti patogenetici di questa alterazione è previsto in genere l'instaurarsi di una stenosi progressiva, l'ipertrofia di compenso ha tutto il tempo di instaurarsi in maniera progressiva e quindi la lesione può rimanere asintomatica, con un elevato gradiente ventricolo aorta per molto tempo. Alla fine però si sviluppano comunque delle alterazioni.

Allora quando la pressione transvalvolare supera i 50 mmHg, che corrisponde in genere ad un ostio ridotto ad un terzo del suo diametro, la curva di contrazione ventricolare si modifica e diventa isometrica.

Durante le fasi iniziali della malattia, la perdita del contributo atriale alla pompa ventricolare (ad es. fibrillazione atriale) può far precipitare il quadro clinico. Nelle fasi terminali invece la pressione telediastolica ventricolare tende ad aumentare sempre di più, e l'ipertensione si trasmette all'atrio e al circolo polmonare.

Infine, segni di ischemia miocardica si verificano per l'ipertrofia e anche per la compressione delle coronarie.

Clinica

Asintomatica per lungo tempo, finché non si riduce ad 1/3 del diametro e regge il compenso dell'ipertrofia cardiaca. I sintomi principali sono la dispnea da sforzo, l'angina pectoris e la sincope.

- **Dispnea:** secondaria al sovraccarico ventricolo sx → atrio sx → circolo polmonare
- **Angina:** dovuta all'ipertrofia e alla diminuzione della gittata
- **Sincope da sforzo:** evocata dalla presenza di una aritmia atriale o dalla diminuzione della gittata rispetto alle richieste. Quando la gittata non aumenta in maniera sufficiente, infatti, il sangue disponibile va a riempire i circoli a minor resistenza, in questo caso le arteriole muscolari, dilatate dall'adrenalina e dall'esercizio fisico, e questo provoca l'insufficiente afflusso cerebrale.

Nelle fasi terminali sono caratteristiche alterazioni come astenia e cianosi, tipiche di uno scompenso a bassa gittata, e sintomi polmonari come ortopnea e dispnea parossistica notturna.

Diagnosi

Itto iperdinamico dislocato a sinistra (ipertrofia ventricolare), a volte distinguibile nelle due componenti atriali e ventricolari (dimostrazione della grave ipertrofia atriale che si può verificare)

Schiocco di apertura dell'aorta, che scompare quando la valvola diventa calcifica

Sdoppiamento paradossico del secondo tono (ritardo della chiusura dell'aorta, a causa della prolungata eiezione ventricolare, che copre e supera il tono polmonare)

Quarto tono apicale: riflette lo stato iperdinamico del ventricolo

Terzo tono: indica ridotta compliance ventricolare ed è un segno di scompenso.

Soffio: soffio sistolico che inizia immediatamente dopo il primo tono, aumenta di intensità e raggiunge il picco a metà della sistole (**soffio pansistolico in crescendo decrescendo**). Rude e a bassa intensità, si irradia al collo. In pazienti con insufficienza ventricolare conclamata può non essere intenso.

ECG: Ipertrofia sinistra (deviazione dell'asse elettrico), Inversione dell'onda T

ECO-cardiografia: osserva dilatazione ventricolare e con il doppler segni di reflusso. Differenzia molto bene la stenosi aortica dalla miocardiopatia ipertrofica.

Cateterismo e angiografia: nei casi dubbi, e in molti casi preoperatori, o dove sia presente una coronaropatia.

Caratteristiche morfologiche della stenosi aortica calcifica

Le valvole cardiache sono sottoposte ad un pesante stress in particolare a livello dei perni delle cuspidi e del margine libero dei lembi. Esse sono sottoposte a 40 milioni di cicli all'anno, in ognuno dei quali c'è deformazione del tessuto, e quelle del cuore sinistro sono sottoposte a pressioni di 80-120 mmHg (significativamente diverse da quelle del cuore destro, dove l'incidenza di queste malattie è molto minore).

I danni, strettamente legati all'usura e quindi all'età, si traducono in una proliferazione delle componenti fibrose e deposizione di calcio.

La calcificazione, l'evento più frequente di stenosi aortica **acquisita**, avviene sia sulle valvole bicuspidi (vedi oltre) che su quelle normali, e nella grande maggioranza dei casi risulta legata all'età. Nelle valvole bicuspidi il picco di incidenza della calcificazione è di 60-70 anni, mentre in quelle normali di 80-90 anni.

La calcificazione dell'aorta **non reumatica** è legata alla presenza di **masserelle calcifiche** che protrudono all'interno dei seni di Valsalva, impedendo l'apertura della valvola durante l'efflusso. Ciò può in alcuni casi dare importanti disturbi di vascolarizzazione delle coronarie.

Questi depositi distorcono l'architettura delle cuspidi soprattutto alla base, mentre i margini liberi non sono in genere coinvolti.

Una importante differenza con l'aterosclerosi è il fatto che il processo di calcificazione inizia a livello della base e quindi l'architettura istologica dei lembi resta conservata; questo ha la conseguenza che per tutta la prima fase della calcificazione non si hanno significative lesioni dal punto di vista emodinamico.

Differenze con la malattia reumatica:

- Assenza di calcificazioni contemporanee della valvola mitrale
- Assenza di fusione delle commissure

La valvola aortica calcifica è per lo più stenotica, per le difficoltà di aprirsi. La calcificazione può anche essere secondaria a lesione reumatica (10% dei casi), ma in questo caso abbiamo un contemporaneo interessamento della mitrale e le calcificazioni non sono nelle commissure, ma sui lembi in entrambe le facce.

Caratteristiche morfologiche della valvola aortica bicuspidale congenita

1-2% della popolazione. Le due cuspidi hanno dimensioni differenti, in quanto quella grande deriva dalla mancata separazione delle due altre cuspidi, e difatti presenta un rafe mediano. Le valvole che diventano bicuspidi per lesioni acquisite, come ad esempio lesioni infiammatorie, presentano una sola cuspidale composta con una commissura al suo interno.

Queste valvole di per se non sono stenotiche, ma tendono ad andare incontro a numerose complicazioni:

- Calcificazione (il rafe è la zona primaria dove essa avviene)
- Endocardite infettiva
- Insufficienza

Per ragioni non precisate, le valvole bicuspidali congenite si riscontrano in associazione con la coartazione aortica, con gli aneurismi e la dissezione aortica.

STENOSI MITRALICA

Restringimento progressivo e lento che diventa sintomatico quando supera un certo grado di stenosi.

Eziopatogenesi

2/3 donne, colpisce il 40% dei pazienti che hanno malattia reumatica, la quale rappresenta la prima causa eziologica. La lesione iniziale è reumatica, e porta all'ispessimento diffuso dei lembi valvolari, che appaiono ispessiti e fibrosi.

Questo comporta fusione delle commissure mitraliche e irrigidimento dei lembi valvolari, e quindi stenosi. La valvola si restringe e assume un aspetto a tunnel. Inoltre la malattia reumatica interessa anche le corde, che si retraggono e si accorciano. Alla stenosi in sistole si aggiunge quindi spesso la insufficienza in diastole (stenoinsufficienza reumatica della mitrale).

Infine, la valvola può essere sede di complicazioni come **calcificazione dei bordi e formazione di emboli**.

La conseguenza principale di tutto questo è la creazione di un **progressivo gradiente atrio-ventricolare**: normalmente l'area dell'ostio è di 4-6 cm², e quando diminuisce al di sotto di 3 cm comincia ad essere rilevante questo gradiente. Infatti esso aumenta lievemente con l'aumentare del flusso, ma sale esponenzialmente con il restringimento dell'ostio.

Al di sotto di 1 cm², è necessaria una pressione atriale di almeno 25 mmHg per mantenere un flusso minimo e permettere una gittata cardiaca basale. **E' importante capire che la stenosi non determina una riduzione del flusso, ma un aumento della pressione.** Infatti $F = P / R$

Ovviamente la conseguenza di questa è l'ipertensione venosa polmonare, che produce dispnea principalmente da sforzo: infatti l'esercizio fisico eleva la gittata cardiaca e la frequenza. Durante la tachicardia diminuisce in

proporzione la diastole più della sistole, e questo fa sì che si abbia ancora meno tempo per il passaggio del sangue nell'orifizio, con aumento ulteriore del gradiente. La soglia dell'edema polmonare è una pressione AV di 35 mmHg.

Spesso il processo cicatriziale della valvola si estende a parte del miocardio ventricolare. Questo, unito alla cronica diminuzione del precarico, fa sì che in 1/4 dei pazienti con stenosi mitralica post reumatica si abbia anche disfunzione ventricolare sinistra con aumento della pressione telediastolica.

Nella stenosi si ha una modificazione dell'onda di pressione venosa, con incremento dell'onda a di contrazione atriale e decremento della velocità di discesa y, che riflettono le difficoltà della sistole atriale. Quando la pressione arteriosa della polmonare supera i 50 mmHg, si comincia a sviluppare ipertrofia ventricolare destra, la quale è favorita anche dal fenomeno dell'ipertensione precapillare attiva di Condorelli, ossia la contrazione reattiva delle arteriole polmonari quando si ha edema dei capillari, per evitare sovraccarico al parenchima.

In genere la **portata cardiaca** nei casi di stenosi moderata si mantiene normale durante il riposo a spese di una pressione AV elevata, mentre diventa insufficiente nell'esercizio fisico. Invece nella stenosi grave essa è già insufficiente a riposo.

Clinica

Manifestazione circa 20 anni dopo la malattia reumatica (media: 4° decade). Dal momento della manifestazione se non si interviene la morte arriva dopo 2-5 anni.

In tutti i casi, anche nella stenosi più lieve, l'esercizio fisico intenso, l'attività sessuale, la febbre e la tireotossicosi possono portare all'innalzamento delle pressioni polmonari con dispnea e tosse.

Con il progredire della stenosi, diminuisce la soglia di sforzo che produce la sintomatologia respiratoria, e compare dispnea parossistica notturna, a causa della redistribuzione del circolo in clinostatismo. In questi pazienti lo sforzo fisico intenso non si limita a creare tosse e dispnea, ma provoca spesso anche edema polmonare. Frequente la tachicardia atriale e il flutter, che provocano aggravamento della pressione atriale.

Emottisi: compare come sintomo frequente nell'ipertensione venosa polmonare, causata dalla rottura di piccoli vasi. Non è quasi mai fatale e si deve differenziare dalla secrezione ematica dell'edema, della bronchite e dell'infarto polmonari, condizioni frequenti nella malattia mitralica.

Con la progressione della malattia, si riducono i sintomi polmonari, perché si sviluppa ipertensione attiva che trasferisce il sovraccarico al ventricolo destro con stasi venosa epatica e sistemica.

Altri sintomi importanti sono le **infezioni polmonari** (brucopolmoniti, polmoniti lobari), le **embolie polmonari**, le **precordialgie**.

Funzionalità respiratoria: oltre al sovraccarico venoso e quindi all'edema e la dispnea, si assiste ad un ispessimento fibroso dei setti interalveolari e delle vie aeree.

Diagnosi

- **Esame obiettivo:** solo nei casi molto gravi c'è cianosi, e nei casi altrettanto gravi di insufficienza ventricolare destra c'è edema, reflusso epatogiugulare e pulsatilità giugulare. Se il paziente ha i lembi valvolari fibrotici si avverte il primo tono con la palpazione, e l'itto ventricolare destro può essere palpato se c'è ipertrofia del ventricolo.
- **Auscultazione:** il **primo tono** è sdoppiato, perché la chiusura a sinistra della mitrale è ritardata, dato che c'è ipertensione atriale. Nella ipertensione polmonare c'è sdoppiamento anche del **secondo tono**. C'è poi uno **schiocco di apertura della mitrale** che si verifica per la elevata pressione differenziale, e che segue la chiusura dell'aorta. Questo intervallo fra A2 e OS è importante, in quanto l'apertura della mitrale si ha quando la pressione ventricolare è scesa ai livelli di quella atriale. Quindi maggiore è la stenosi mitralica, e quindi la pressione telediastolica atriale, minore è l'**intervallo A₂OS**, che risulta inversamente proporzionale alla gravità della stenosi. C'è poi un **soffio oloedistolico** che va dall'OS alla fine della diastole, e che ha un caratteristico rinforzo presistolico provocato dalla sistole atriale, che avviene proprio un attimo prima della fine della diastole ventricolare. Questo rinforzo viene naturalmente a mancare durante la fibrillazione atriale.

- **Riconoscimento dell'associazione steno-insufficienza:** si trova in genere un **soffio pansistolico apicale**, che non si attenua con il progredire della sistole, perché anche se il reflusso tende ad uniformare le pressioni atrio-ventricolari il flusso rimane per molto tempo massimale. Ci può anche essere un **terzo tono**. In genere nei pazienti con stenoinufficienza non c'è il primo tono (o è molto attenuato) e non c'è lo schiocco di apertura.
- **ECG:** deviazione assiale destra da ipertrofia ventricolare destra, onde P con voltaggio aumentato da dilatazione atriale.
- **Ecocardio con doppler:** metodica di elezione, che evidenzia flussi, gravità della stenosi, associazione di insufficienza e spessore dei lembi valvolari. Inoltre valuta la dilatazione delle cavità cardiache, definisce la presenza di rigurgiti tricuspидali o polmonari.
- **RX:** permette di valutare la dilatazione degli atri e del ventricolo a monte della stenosi

4.2 MALATTIA REUMATICA

La **febbre reumatica**, detta anche **reumatismo articolare acuto (RAA)**, è una condizione di malattia infiammatoria acuta non suppurativa, immuno-mediata, che seguita alla infezione da parte di Streptococco β emolitico di gruppo A.

È tipica dei bambini da 3 a 15 anni

In seguito alla miglior conoscenza della malattia, alla terapia delle infezioni da streptococco e alla perdita di virulenza del batterio, l'incidenza della malattia è molto diminuita negli ultimi tempi. Rimangono comunque molti casi, in quanto la malattia insorge nel 3% delle infezioni da streptococco della gola.

Le caratteristiche cliniche di questa patologia, provocata dalla cross-reattività di alcuni antigeni del batterio (proteina M) con le strutture endogene (proteine del sarcolemma), sono:

- Febbre e artalgia (criteri minori)
- **Poliartrite migrante delle grosse articolazioni**
- **Pancardite**
- **Noduli sottocutanei**
- **Edema marginato sottocutaneo**
- **Corea di Sydenham** (movimenti involontari e rapidi)

Per la diagnosi sono necessari due criteri minori e uno maggiore, oppure due maggiori, in presenza di una pregressa infezione da Streptococco β EA.

Fisiopatologia

Il fatto che la malattia sia una risposta immunitaria tardiva è indicato dal tempo di latenza dall'infezione streptococcica alla manifestazione del RAA, che è di circa **14 giorni**, e dalla presenza di anticorpi contro lo streptococco, evidenziabili con molti test (Ab diretti contro: TAOS, proteina M, streptochinasi, DNAsi, RNAsi).

La malattia ha un interessamento articolare limitato e che si risolve rapidamente, mentre invece i noduli sottocutanei e l'interessamento cardiaco (**cardiopatìa reumatica**) è il fenomeno più importante, perché è intenso, non si risolve facilmente e può portare a ICC anche dopo 20 anni di latenza. Per questo si dice che la **malattia reumatica lambisce le articolazioni e morde il cuore**.

Cardiopatìa reumatica

🏠 Nella fase acuta del processo, il reperto principale è dato dalla presenza di **noduli**, distribuiti a focolai, che si trovano **sia nel pericardio, che nel miocardio che nell'endocardio**, ed anche in altri organi e tessuti. Sono questi il risultato di lesioni infiammatorie e vengono detti **noduli (o corpi) di Aschoff**.

Sono formati da focolai di **necrosi fibrinoide** circondati da linfociti, macrofagi e a volte plasmacellule. Oltre a queste cellule "convenzionali" dell'infiammazione, sono presenti due popolazioni cellulari patognomoniche della malattia:

- **Cellule di Anitschkow:** citoplasma abbondante con nucleo centrale rotondo o ovoidale. La loro caratteristica è la cromatina, disposta a filamento attorno al nucleo come un bruco, da cui il nome *cellule a forma di bruco*.

- **Cellule giganti di Aschoff:** cellule grandi con numerosi nuclei e nucleoli prominenti. Alcune volte sono caratteristicamente binucleate.

Le cellule caratteristiche derivano probabilmente dai miociti.

La posizione di questi noduli nei vari strati del cuore è anche caratteristica:

- Nel pericardio, si localizzano nel connettivo fibroadiposo sottosieroso, e sono accompagnate da un essudato **fibrinoso**. Questo aspetto di sostanza densa biancastra con noduli rilevati da al pericardio un aspetto caratteristico noto come **pericardite pane e burro**. Questa in genere si risolve senza conseguenze.
- Nel miocardio, i noduli sono sparsi nel connettivo in prevalenza attorno ai vasi. I miociti circostanti appaiono spesso danneggiati.
- Endocardio: l'interessamento in questo caso è caratteristico, e i focolai di necrosi fibrinoide sono significativamente differenti da quelli del resto del cuore, tanto da **non chiamarsi noduli di Aschoff** sebbene siano comunque la stessa cosa dal punto di vista patogenetico. Qui si formano, **lungo le cuspidi valvolari e sulle corde tendinee**, dei piccoli focolai di necrosi fibrinoide ricoperti da **vegetazioni di fibrina**, friabili, di 1 o 2 mm. Siamo cioè di fronte ad una **endocardite verrucosa**. **Esse non sono esclusivamente valvolari, ma anche cordali, parietali e settali. Prediligono ugualmente entrambe le AV e entrambi i lati dei lembi.**

Queste verruche non hanno inizialmente un significativo impatto sulla funzionalità valvolare, ma lo acquistano in seguito, quando si viene a creare un quadro di cardiopatia reumatica cronica, dove le lesioni progrediscono ulteriormente.

Sempre nella fase acuta, invece, si possono formare sul connettivo sotto all'endocardio degli **ispessimenti** legati alle sollecitazioni che il tessuto riceve dal reflusso e dalle turbolenze causate dai noduli. Questi ispessimenti, tipici a sinistra e con localizzazione **atriale**, sono detti **placche di Mac Callun**.

✧ Nella fase cronica, invece, il danneggiamento delle strutture valvolari avviene per la deformazione fibrosa permanente dei lembi. Infatti il tessuto valvolare non è vascolarizzato, e a causa dell'edema infiammatorio, nella fase acuta, si rigonfiano. L'endotelio che riveste entrambi i lembi viene quindi facilmente compresso e va in sofferenza ischemica (visto che non ha una vascolarizzazione indipendente). Questo viene aggravato dai traumi normali della circolazione intracardiaca e dalle turbolenze che il flusso assume per la presenza dei suddetti rigonfiamenti. Sulle aree disepitelizzate e di necrosi fibrinoide si impiantano trombi, sui quali si formano verruche di fibrina. **Queste verruche stimolano la proliferazione dei fibroblasti e l'organizzazione di un tessuto di granulazione attorno ad essi**, con vasi neoformati e a volte anche granulomi. I lembi quindi si ispessiscono e si retraggono, e questo avviene sia a carico delle cuspidi che a carico delle corde tendinee. A questo punto possono succedere due cose:

- Le cuspidi ispessite si toccano, si organizzano e si saldano in parte insieme (stenosi valvolare)
- Le cuspidi e le corde tendinee si retraggono (insufficienza)

Nell'endocardio non si trovano quindi noduli di Aschoff, che vengono sostituiti dalla riparazione fibrosa. Le valvole danneggiate dalla malattia reumatica sono, nell'ordine:

- Mitrale: stenosi nel 99% dei casi, nel 25% dei casi assieme all'aorta (nel 65% isolata)
- Aortica
- Tricuspidi
- Polmonare

La stenosi è accompagnata dalla presenza di tessuto fibroso e di calcificazioni nelle commissure fra le cuspidi, e l'aspetto morfologico è a **bocca di pesce o ad asola**.

Clinica

Il danno al cuore è manifestato in genere da sfregamenti pericardici, tachicardia e aritmie e deboli soffi cardiaci. Al primo attacco generalmente la prognosi è buona e solo l'1% dei pazienti sperimenta forme fulminanti. Contemporaneamente si hanno le manifestazioni extracardiache. Dopo un attacco, però, la vulnerabilità alle infezioni da streptococco è stranamente aumentata, e i danni al cuore sono cumulativi. Le complicazioni e l'evoluzione del quadro cardiaco sono molte:

- Rischio di embolizzazione per la partenza di emboli dai trombi murali atriali o dalle vegetazioni infettive che si formano facilmente sulle valvole danneggiate (emboli settici)
- Stenosi: ipertrofia atriale, emboli, fibrillazione, dilatazione atriale che porta a:
 - Dislocamento esofageo (disfagia)
 - Compressione ricorrente e laringeo inferiore (disfonia)

- Ipertrafia cardiaca da stenosi (concentrica) o da insufficienza (eccentrica) con tendenza allo sviluppo di ICC

Nei casi gravi, l'aspettativa di vita risulta molto migliorata dalla sostituzione delle valvole danneggiate con protesi .

4.3 ENDOCARDITI

Classificazione

Secondo 4 criteri:

classificazione clinica

- **acute** durata inferiore a 6 settimane con inizio improvviso
- **subacute** durata superiore a 6 settimane con inizio lento e subdolo
- **croniche**
- **ricorrenti** episodi acuti che si inseriscono in un quadro di malattia cronica

classificazione topografica

- **valvolari**
- **parietali**
- **cordali** (corde tendinee)
- **settali** (setto interventricolare)ù

eziologica

- **infettive**
- **non infettive**

anatomo patologica

- **ulcerativa** (caratterizzata da ulcerazioni = soluzioni di continuo della parete endocardica)
- **verrucosa** (caratterizzata da verruche = formazioni piccole e aderenti)
- **vegetante** (caratterizzata da vegetazioni = formazioni voluminose e friabili)

Siccome però classificarle così è da pazzi, esiste una classificazione riassuntiva che correla l'andamento clinico all'aspetto morfologico più frequente che questo assume e all'eziologia più probabile:

EZIOLOGIA	ASPETTO CLINICO	ASPETTO MORFOLOGICO
Infettive Non aderenti, in genere tendono a dare frammenti	Acuta	Ultero-vegetanti
	Subacuta	Sempre vegetanti
	Ricorrente e cronica	
Non infettive (LES, RAA). Sono più localizzate e aderenti.	Acuta	Verrucose
	Subacuta	
	Ricorrente	
	Cronica	Endocardite parietale
Varie (da carcinoide, stenosi aortica calcifica, calcificazione mitralica, prolasso mitralico, marantica)	Variabile	Variabile

Descriviamo ora le varie endocarditi, partendo dai processi non infettivi.

ENDOCARDITE IN CORSO DI LES (MALATTIA DI LIBMAN-SACKS)

Talvolta nel lupus si verifica una infiammazione valvolare che si risolve nello sviluppo di piccole vegetazioni sterili, tipicamente **verrucose**. La valvola mitrale è interessata più frequentemente dell'aortica.

Le vegetazioni sono piccine, di circa 1-4 mm di diametro, a superficie granulosa e rosa. Si localizzano nell'endocardio ventricolare con preferenza, ma anche nelle corde e in **entrambi i lembi valvolari**. Queste verruche si associano ad una

intensa reazione di necrosi fibrinoide nelle regioni circostanti, e gli esisti di questa necrosi possono essere molto pesanti per le valvole, che si deformano molto.

Istologicamente, sono presenti nelle verruche piccole granulazioni di materiale eosinofilo, che contiene i **corpi ematossinofili**, un reperto tipico del Lupus.

Oltre che al LES, può essere associata anche alla **sindrome da Ab anti fosfolipidi** (trombosi arteriosa e venosa, aborti ripetuti e piastrinopenia).

ENDOCARDITE E SINDROME DA CARCINOIDE

Il carcinoide è un tumore di origine neuroendocrina sul quale torneremo, che produce amine biogene come serotonina, ma anche una notevole quantità di peptidi attivi e trasmettitori periferici. Il tumore quindi produce una serie di manifestazioni cliniche caratteristiche, legate a questa attività secernente, detta **sindrome da carcinoide**. Tali sintomi non si manifestano, o sono poco evidenti, se il prodotto tumorale viene a riversarsi nella vena porta e nel fegato, dove subisce un notevole metabolismo. Sono quindi molto attive le metastasi dei tumori carcinoidi intestinali, che si localizzano al di fuori dell'intestino ed hanno una notevole attività, anche maggiore della neoplasia originaria.

I sintomi sono:

- Rossore (episodi di arrossamento cutaneo improvviso, detti **flusching**, in associazione con l'assunzione di alcool o di altre sostanze che liberano le amine)
- Telangectasia
- Broncospasmo
- Alterata motilità intestinale
- Edemi
- Macchie cutanee

L'interessamento cardiaco avviene principalmente a livello del cuore destro, in quanto nel circolo polmonare la bradichinina ed altri enzimi inattivano completamente queste amine.

Le lesioni sono l'**ispessimento intinale** delle superfici del cuore destro, sia le camere cardiache che le valvole, ma **solo la parte assiale**. Questi ispessimenti a placca sono formati da **cellule muscolari lisce**, frammiste a tessuto collagene ed immerse in una matrice di mucopolisaccaridi acidi. Al di sotto dell'epitelio non si trovano alterazioni. Sono legate, sembra direttamente, al livello di 5HT nel sangue. L'interessamento cardiaco sinistro avviene quando la produzione di 5HT è molto alta, o in caso di carcinoide polmonare, o ancora in caso di shunt intracardiaco.

Questi ispessimenti a placca nelle valvole e nelle corde tendinee possono provocare **stenosi** o **insufficienza**, a seconda che prevalga la giustapposizione delle lesioni o la retrazione valvolare.

ENDOCARDITE TROMBOEMBOLICA

Ha molti nomi (marantica, terminale, endocardite trombotica abatterica), ma si tratta sempre comunque della stessa cosa: una endocardite caratterizzata dal deposito di piccole masse di fibrina, piastrine ed altro materiale ematico nei lembi delle valvole, **conseguente ad uno stato di ipercoagulabilità ematica**. Queste vegetazioni sono piccole, sterili, friabili e poco adese alle superfici cardiache.

Le conseguenze a livello dell'endocardio e delle valvole sono minime, in quanto **il tessuto non viene interessato a fondo e non diventa mai sede di coinvolgimento infiammatorio**. Importantissimo però diventa l'effetto sull'encefalo, intestino e rene degli emboli che da queste vegetazioni si possono staccare.

Eziologia

Varie condizioni di ipercoagulabilità si associano all'endocardite tromboembolica:

- **Sindrome di Trousseau**: medico francese che si accorse, dal reperto di tromboflebiti migranti, di avere un carcinoma della testa del pancreas. Gli adenocarcinomi producono mucina che aumenta lo stato di coagulabilità ematica, e abbiamo **tromboflebiti migranti, endocardite abatterica in associazione con carcinoma mucinoso del pancreas**
- **Stati marantici**: fase terminale di molte neoplasie si accompagna ad ipercoagulabilità
- **Iperestrismo**
- **Traumi dell'endocardio** (spesso iatrogeni)
- **Ustioni, sepsi ed altri stati di ipercoagulabilità**

Anatomia patologica

Piccole masserelle sterili, contenute in fibrina ed elementi ematici, disposte **sul bordo di chiusura** dei lembi valvolari che si trovano nelle 4 valvole cardiache, in genere non danneggiate da questo. Oltre a non essere settiche e destruenti, rimangono piccole, e si dispongono in maniera isolata lungo il margine di chiusura, cosa che permette la diagnosi differenziale morfologica con le vegetazioni infette. Sono formate da materiale trombotico senza retrazione e organizzazione, nessuna reazione infiammatoria né danno valvolare. Se il paziente sopravvive alla malattia di base, è possibile l'organizzazione in piccole bande di fibrina

ENDOCARDITI INFETTIVE

Sono considerate fra i processi infettivi più preoccupanti, sono caratterizzate dalla colonizzazione delle valvole cardiache da parte di microrganismi che formano vegetazioni infette costituite da tessuto friabile e infetto, con ampia distruzione del tessuto sottostante.

Le lesioni possono interessare anche l'aorta.

I microrganismi responsabili sono moltissimi: tutti i batteri, funghi, rickettsie, clamidie. I batteri però sono i maggiori responsabili.

Classificazione

Acute: sostenute da germi molto virulenti che si impiantano **anche in cuori sani**. Nel 50% dei casi portano a morte entro poche settimane e sono refrattarie alla terapia. Morfologicamente sono quasi sempre **ulcerose**, a sottolineare il processo altamente distruttivo a carico della valvola.

Subacute: sostenute da germi a bassa virulenza che per impiantarsi hanno bisogno di **cuori con pregresse alterazioni**. Portano ad una malattia insidiosa, con poche caratteristiche di aggressività, che si sviluppa in giorni o settimane e che generalmente guarisce senza problemi con una terapia convenzionale. Le lesioni valvolari sono scarse e guariscono bene.

Fra le due forme esiste naturalmente un'ampia gamma di aspetti intermedi.

Epidemiologia e patogenesi

È naturale che il maggior fattore predisponente alle endocarditi infettive è la presenza di lesioni valvolari che permettono l'impianto dei germi. Questo ruolo una volta era svolto dal RAA, mentre oggi i fattori di rischio sono cambiati, e diventano importanti:

- Calcificazione senile dell'aorta e della mitrale
- Aorta bicuspidale congenita
- Valvole artificiali e trapianti vascolari, impianto di pacemakers

Dall'altro lato, quello dell'aumento della carica infettante e diminuzione delle difese, abbiamo:

- Neutropenia, immunodeficienza e terapie immunosoppressive
- Diabete mellito
- Abuso di alcool
- Abuso di droghe per via endovenosa, che dà le rare endocarditi del cuore destro, quasi limitate a questa categoria a rischio.

Di conseguenza la distribuzione delle endocarditi infette ha subito un innalzamento dell'età media di insorgenza e presenta una distribuzione bimodale (anziani e giovani tossicodipendenti e sieropositivi).

Il fattore iniziale dell'endocardite è la contaminazione batterica del sangue, e la porta di ingresso per questi batteri è:

- Interventi chirurgici o odontoiatrici
- Parodontiti
- Prostatiti
- Iniezioni non sterili
- Infezioni occulte del ge

Anatomia patologica

Vegetazioni friabili, estese, grosse, dai margini irregolari e ad ampio accrescimento, che si trovano frequentemente sulle valvole cardiache e molto meno sul resto dell'endocardio. Queste non hanno preferenza per le varie valvole, e crescono o su lesioni già presenti o su valvole sane a seconda del tipo di endocardite.

Nelle forme **acute** abbiamo una serie di processi distruttivi a carico della valvola, che possono arrivare fino ad invadere il **miocardio adiacente**, formando in esso delle cavità ascessuali tipiche dette **ascessi anulari**, che sono una delle complicazioni più gravi. La diffusione in profondità del processo infettivo acuto fa sì che la vegetazione sia più stabile, in quanto la parte superiore è ricoperta da fibrina e da materiale coagulato, e le colonie si approfondano nel tessuto sottostante. Questo fa sì che la principale sintomatologia sia la **batteriemia intermittente**, associata ad episodi febbrili anch'essi intermittenti.

Nelle forme **subacute** abbiamo invece una crescita di vegetazioni friabili in cui la base è costituita da fibrina e scarse colonie impiantate su una lesione preesistente. Le colonie si accrescono verso l'esterno della valvola, aggettano nella cavità cardiaca e possono facilmente distaccarsi dei frammenti settici. **L'embolo settico** è dunque la complicanza principale di queste endocarditi, e si formano numerosi infarti settici, soprattutto renali e cerebrali.

Il danno alle valvole risulta molto grave, con erosioni e perforazioni, nelle forme acute, e quasi inesistente nelle forme subacute, almeno all'inizio: in seguito, infatti, alla base delle vegetazioni subacute si forma un tessuto di **granulazione** che produce retrazione fibrosa della valvola.

Clinica

Forma subacuta in genere paucisintomatica con febbre e calo ponderale, a volte sindrome flu-like. I soffi e le leggere alterazioni emodinamiche che compaiono possono essere legate anche alle alterazioni preesistenti. Viceversa nelle forme acute c'è una brusca insorgenza di sintomi, ed entro le prime settimane si manifestano le complicazioni:

- Soffi ben distinti e prima del tutto assenti (perforazioni e turbolenze causate dalle vegetazioni)
- Frammentazione ed embolie
- Insufficienze o stenosi valvolari fino alla ICC
- Ascessi anulari del miocardio, dell'aorta (perforazione), del setto e coinvolgimento del sistema di conduzione
- Pericardite suppurativa
- Deiscenza parziale di una valvola cardiaca artificiale
- Complicanze renali: infarto settico, glomerulonefrite da cross-reattività con gli antigeni streptococcici, ascessi multipli da colonizzazione discendente del rene.

SCHEMA RIASSUNTIVO DEGLI ASPETTI MORFOLOGICI

	LES	TROMBOEMBOLICA	INFETTIVA	RAA
ASPETTO LESIONI	Piccole verruche granulose rosa	Masserelle sterili, omogenee, grigio fibrina	Grandi vegetazioni voluminose, friabili e irregolari	Piccole verruche di fibrina
DIMENSIONI	1-4 mm	1-5 mm	Alcuni cm	1-2 mm
LOCALIZZAZIONE	Sparse nel ventricolo, nelle valvole e nelle corde tendinee. Entrambi i lembi interessati	Singolarmente o a gruppi lungo i margini di chiusura delle valvole . Non sono adese al tessuto	Spesso nelle valvole, nel margine delle cuspidi, e si estendono in contiguità anche alle corde tendinee sottostanti	Punti in cui i lembi valvolari si accollano gli uni agli altri, e nelle corde tendinee. In fila, interessano entrambi i margini e entrambe le valvole AV (dx e sx)
CRESCITA	Rimangono in loco	Non si approfondano, non danneggiano le valvole	Estensione in profondità e grave danneggiamento della valvola e miocardio	Rimangono in loco

4.4 COMPLICANZE DELLE PROTESI VALVOLARI

Le protesi valvolari sono essenzialmente di due tipi: **protesi meccaniche** che utilizzano vari meccanismi di chiusura, e **protesi biologiche** che usano lembi valvolari di animale, soprattutto maiale, montati su supporto meccanico.

Circa il 60% dei portatori di protesi comincia a sviluppare, dopo 10 anni dall'impianto, una serie di complicazioni:

- **Complicazioni tromboemboliche:** principale problema delle valvole meccaniche. Queste necessitano di una terapia anticoagulante a lungo termine, con rischio di ictus ed emorragie del GE
- **Endocarditi infettive:** solo nel 6% dei pazienti, ma molto grave. Spesso (sempre nelle protesi meccaniche) si sviluppa danno del miocardio con ascessi ad anello. Oltre alle vegetazioni sulle cuspidi, si creano fenomeni erosivi sulla base di impianto della valvola con deiscenza e dislocazione dell'intera protesi.
- **Deterioramento strutturale:** calcificazione, rottura o semplicemente usura delle valvole meccaniche sono rare ma devono essere considerate
- **Emolisi meccanica al flusso:** in tutte le valvole meccaniche in misura variabile
- **Crescita di tessuto fibroso**

CAP 5 MALATTIE DEL PERICARDIO

Sono quasi sempre associate ad altre alterazioni dei componenti del cuore, oppure a disordini sistemici o a traumi. Le alterazioni primitive del pericardio sono molto rare.

Trascuriamo qui l'emopericardio, il tamponamento cardiaco e lo pneumopericardio, argomenti di interesse prettamente clinico.

Non si deve però trascurare che l'emopericardio risulta molto importante perché può indicare una rottura di cuore, una dissezione aortica, o essere la conseguenza di una importante ICC, nel qual caso si accompagna ad idrotorace

5.1 PERICARDITI

Processo infiammatorio analogo a quelli che interessano le altre cavità sierose, come detto prima di solito secondaria a patologie cardiache (pericardite epistenocardica), a malattie sistemiche (pericardite uremica), a metastasi e tumori mediastinici. Quella primitiva è rara e ha origine virale.

La maggior parte delle pericarditi insorgono come malattie **acute**, e le forme **croniche** sono molto rare come insorgenza primitiva, e limitate alla TBC e alle infezioni fungine. Sono invece importanti le forme croniche come esiti di processi riguardanti le pericarditi acute.

- **Acute:** sierosa, sierofibrinosa, siero-fibrino-emorragica, fibrinosa, emorragica, suppurativa, caseosa, gangrenosa
- **Croniche:** semplice, adesiva, costrittiva, mediastino pericardite adesiva

Un altro tipo di classificazione è quella che riguarda l'eziologia:

- Infettive: batteriche, fungine o virali (queste quasi sempre sierose)
- Non infettive: post traumatica, post infartuale, infiammatorie (LES, RAA), uremiche, neoplastiche

La miglior classificazione è quella morfologica, in particolare riferita al tipo di essudato.

PERICARDITE SIEROSA

LES, RAA, sclerodermia, neoplasia, uremia, irritazione per processo flogistico vicino, pericarditi virali.

Caratterizzata da un **essudato sieroso**, senza altro materiale che il siero, è tipica dei processi infiammatori non infettivi. Per quanto riguarda i virus, essi sono spesso provenienti da un focolai vicino (polmonite, pleurite, parotite) e solo molto raramente primitivi.

L'aspetto morfologico principale è quello di una **modesta reazione infiammatoria superficiale**, con PMN, linfociti ed istiociti. Di solito il liquido non è abbondante, circa 50 – 200 ml e si accumula lentamente. L'organizzazione con aderenza fibrose è molto rara.

All'apertura si reperta una modesta quantità di liquido torbido, con PS elevato e ricco in proteine, a differenza del trasudato che è giallo citrino.

PERICARDITE FIBRINOSA E SIEROFIBRINOSA

Pericardite epistenocardica, pericardite di Dressler, uremia, irradiazione del torace, RAA, LES, traumi, interventi chirurgici.

Causate dalle stesse condizioni, in questi due tipi di malattie si accumula liquido essudativo accompagnato da una variabile quantità di materiale fibrinoso.

Nelle forme **fibrinose** la quantità di fibrina è abbondante. Il cuore all'apertura del sacco perde la sua lucentezza, e la superficie del miocardio appare ruvida, asciutta e finemente granulata. Uno schifosissimo esempio da vomito che fanno sempre gli anatomo-patologi è quello del **pane imburato quando si separano le fette** (pericardite pane e burro).

Nelle forme **siero-fibrinose** abbiamo un essudato meno ricco in fibrina, che contiene però numerosi leucociti ed eritrociti. L'aspetto di questo liquido è **giallo-opaco**, ma se il numero di eritrociti è molto abbondante può apparire emorragico (siamo allora nel quadro della **pericardite siero-fibrino-emorragica**).

Come tutti gli essudati, la componente di fibrina si può riassorbire oppure andare incontro ad un processo di organizzazione che lascia aderenza fibrose importanti (vedi oltre).

Clinicamente, il segno principale è la presenza di **sfregamenti pericardici**, che sono sempre meno udibili quanto abbondante è il liquido del versamento, che separa i due foglietti.

PERICARDITE SUPPURATIVA

Infezione del pericardio per via: diffusione diretta (empiema pleurico, polmonite lobare, infezioni del mediastino) disseminazione ematogena, linfatica, trauma o evento penetrante.

L'essudato può essere limpido o costituito da pus altamente cremoso, in quantità attorno a 400-500 ml. Talvolta la flogosi si estende alle strutture circostanti e da origine ad una **mediastinopericardite**. Il tessuto è sede di una reazione infiammatoria acuta con molti PMN, e i foglietti sono arrossati, granulosi e ricoperti di essudato. Raramente questo processo infiammatorio va incontro a risoluzione, e spesso si ha **organizzazione**. Siccome però la reazione infiammatoria è molto intensa, la conseguenza di questo è la **pericardite cronica costrittiva**. Anche qui, come nella fibrinosa, ci sono sfregamenti. Questo, assieme alla tendenza all'evoluzione costrittiva, indica che la pericardite suppurativa contiene molta fibrina, mascherata dall'essudato purulento.

PERICARDITE EMORRAGICA

Tubercolosi, coinvolgimento diretto del pericardio da parte di neoplasie maligne, gravi infezioni batteriche in pazienti con diatesi emorragica.

L'essudato è costituito da fibrina o pus misto a sangue. Se il processo è di natura neoplastica, si ha la presenza di cellule neoplastiche nell'essudato, che possono essere analizzate citologicamente. Il decorso è **identico a quello della suppurativa**.

PERICARDITE CASEOSA

Sempre tubercolare, molto raramente infezione da miceti

I bacilli della TBC arrivano al pericardio attraverso diffusione diretta da un focolaio nei linfonodi circostanti. Le lesioni sono quelle dei granulomi tubercolari, e l'evoluzione è la **pericardite costrittiva cronica pericalcifica**, un processo altamente inabilitante.

GUARIGIONE ED EVOLUZIONE DELLE PERICARDITI ACUTE

- **Pericarditi sierose, sierofibrinose, siero-fibrino-emorragiche** → risoluzione, oppure formazione di placchette di ispessimento fibroso epicardiche, dette placche da lavoro, di nessun rilievo funzionale
- **Pericarditi fibrinose** → **pericardite adesiva**, processo cronico in cui il sacco pericardico è completamente oblitterato da una sottile pellicola di fibrina che provoca l'adesione completa dei due foglietti. Anche questa evenienza è di solito completamente asintomatica
- **Pericarditi purulente ed emorragiche** → **pericardite cronica costrittiva (vedi)**
- **Pericarditi suppurative o caseose** → **mediastinopericardite adesiva**

Pericardite cronica costrittiva

L'essudato che si è versato è molto abbondante e difficilmente riassorbibile, e si organizza in un tessuto connettivo. Si organizza quindi un abbondante tessuto connettivale che può arrivare a formare una corazza attorno al foglietto viscerale del pericardio, che ostacola la normale dinamica cardiaca (**concretio cordis**). Non si sviluppa né ipertrofia né dilatazione cardiaca, ma si ha insufficienza di grado variabile. La pericardiectomia, fatta precocemente, può ristabilire la gittata cardiaca.

Mediastinopericardite cronica adesiva

Rappresenta la sequela di un evento infiammatorio molto intenso ed importante (essudato suppurativo o caseoso, oppure dovuto a irradiazione). Il pericardio estende la sua flogosi anche agli organi vicini, formando una importante quantità di aderenza fibrose anche con le strutture mediastiniche. Ad ogni ciclo cardiaco, il cuore deve vincere la resistenza offerta da queste strutture. Si osserva quindi una retrazione sistolica della gabbia toracica che è patognomica.

Sottoposto ad un enorme carico di lavoro, il cuore sviluppa ipertrofia e dilatazione, al contrario della forma cronica costrittiva.

CAP 6 NEOPLASIE DEL CUORE

Le neoplasie primitive cardiache sono estremamente rare. Si trovano invece un 5% di metastasi al cuore nei pazienti deceduti per carcinoma. In ordine di frequenza troviamo:

- **Mixoma**
- **Fibroma**
- **Lipoma**
- **Fibroelastomi papilliferi**
- **Rabdomiomi, angiosarcomi**

Sono tutti tumori benigni e costituiscono oltre il 90% dei tumori cardiaci primitivi. I sarcomi, maligni, sono rarissimi.

MIXOMA

Tumori primitivi cardiaci più frequenti dell'adulto, sono localizzati in tutte le camere cardiache con netta prevalenza per gli **atri**, e per la **sezione sinistra** (4:1). La sede elettiva è la **fossa ovale** dal lato sinistro.

Generalmente singoli, le forme multiple sono rare e sincrone. Dimensioni variabili da 1 a 10 cm, aspetto morfologico:

- Sessile
- Peduncolato

Le forme sessili a volte sono così mobili e lunghe da protrudere lungo le valvole cardiache AV e provocare una compressione intermittente. Sui foglietti valvolari così sollecitati si possono riscontrare lesioni dette a **lancio di martello**. L'aspetto può essere variabile, da consistente e rotondo, a molle e traslucido, oppure con superficie villosa.

Istologia: cellule mixomatose globose o stellate (cellule **lepidiche**), cellule endoteliali, muscolari lisce, cellule immature. Tutto è immerso in abbondante connettivo mucopolisaccaridico acido, e formano a volte strutture caratteristiche che ricordano le ghiandole. Tutta la massa è infine rivestita da endotelio. Si ritiene che derivino dalle cellule totipotenti del mesenchima.

Clinica

- Compressione intermittente → sincopi e lipotimie
- Embolizzazione
- Sintomi influenzali per la produzione di IL-6 da parte di alcuni mixomi.

Nel 10% dei casi sono legati alla trasmissione ereditaria nel contesto nella sindrome di Carney

LIPOMI

Localizzazione: in tutti i tre tessuti cardiaci, generalmente nel ventricolo sinistro, nel setto e nell'atrio destro. A seconda della localizzazione possono dare compressione dell'ostio AV (endotelio), aritmie per interferenza con il sistema di conduzione (miocardio).

Hanno masse a margini mal definiti e per lo più asintomatiche.

FIBROELASTOMI PAPILLIFERI

Strane lesioni occasionalmente repertate in sede autoptica ma che possono causare emboli

Localizzati in genere a livello delle valvole, sulla faccia ventricolare delle semilunari e su quella atriale delle AV (quindi in direzione dell'origine del flusso). Hanno un aspetto tipico di **proiezioni simili a capelli, di circa 1 cm di lunghezza, che rivestono l'endocardio per diversi cm²**.

Istologicamente sono tessuto mixomatoso rivestito da endocardio. Sono probabilmente trombi organizzati, di scarso significato clinico, che si formano sulle valvole degli anziani

RABDOMIOMI

Tumori più frequenti dell'infanzia, sono diagnosticati nel primo anno di vita perché causano una ostruzione dell'orifizio valvolare o delle camere cardiache.

Masse miocardiche bianche o grigie, in genere piccole ma occasionalmente molto grandi (diversi cm). Possono comprimere ed ostruire gli osti cardiaci. Sono formate da cellule caratteristiche, dette **cellule a ragno**, ed elementi grandi e poligonali con molti vacuoli carichi di glicogeno. Tutte le cellule contengono miofibrille. In genere queste cellule si ritengono di origine displastica piuttosto che neoplastica, e fra i pazienti con questi tumori vi è una abbondante frequenza di sclerosi tuberosa.

<http://www.hackmed.org>

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

hackmed@hackmed.org 56

EFFETTI CV DI NEOPLASIE EXTRACARDICHE

- Infiltrazione diretta (carcinoma mammario e polmonare)
- Metastasi:
 - Diffusione linfatica retrograda
 - Disseminazione ematogena
 - Contiguità
 - Diffusione endovenosa
- Ostruzione dei grossi vasi (trombosi della vena cava inferiore e superiore)

Conseguenze indirette sono:

- Endocardite tromboembolica
- Sindrome da carcinoide
- Cardiopatia da feocromocitoma
- Amiloidosi associate a mieloma
- Effetti della necessaria chemio o radioterapia (cardiotossicità della ciclofosfamide)

CAP 7 MALATTIE DEI VASI ARTERIOSI

Le strutture arteriose sono colpite dalle seguenti malattie:

- Anomalie congenite: emangiomi, fistole arterovenose, coartazione dell'aorta, aneurisma a barca congenito del poligono del Willis
- **Malattia arteriosa cronica (detta anche arteriosclerosi): aterosclerosi, arteriolosclerosi, calcificazione**
- Vasculiti
- Aneurismi

A parte le malattie congenite, in questo capitolo tratteremo tutto il resto della patologia arteriosa.

7.1 VASCULITI

Le vasculiti sono malattie infiammatorie dei vasi sanguigni, con restringimento del lume e conseguente ischemia dei tessuti irrorati a valle. La sintomatologia può essere molto vasta perché si tratta di malattie che colpiscono tutti i tipi di vasi e di arterie. Possono essere una malattia a parte, oppure la manifestazione secondaria di un altro processo patologico.

CLASSIFICAZIONE E PATOGENESI

Classificazione

- Vasculiti sistemiche necrotizzanti
 - Panarterite nodosa
 - PAN classica
 - Poliangoite microscopica
 - Malattia di Churg-Strauss
 - Sindromi da overlap
- Granulomatosi di Wegener
- Arterite temporale
- Arterite di Takayasu
- Vasculiti da ipersensibilità a stimoli esogeni (**prevalente componente cutanea**)
 - Porpora di Schonlein-Henoch (da agenti infettivi)
 - Malattia da siero
 - Da farmaci
- Vasculiti da ipersensibilità a stimoli endogeni (Ab contro antigeni self)
 - Vasculiti associate a neoplasie (soprattutto linfoidi)
 - Vasculiti associate a connettiviti (LES, artrite reumatoide, sclerodermia, sindrome di Sjogren)

Patogenesi

Si pensa che la maggior parte di queste malattie riconosca una componente immunogenetica, in particolare sembra comunemente implicato il ruolo degli **immunocomplessi** e la loro deposizione sulla parete del vaso, anche se non si riesce ad identificarlo con certezza in tutte le malattie.

- **Danno da immunocomplessi:** in eccesso di Antigene, si formano complessi che precipitano nella parete dei vasi, favoriti dai processi di flogosi infiammatoria. A questo livello, essi provocano la liberazione di sostanze vasoattive attraverso il rilascio di C5a. La presenza di questo fattore chemiotattico e la permeabilità vascolare rendono possibile l'infiltrazione di cellule neutrofile che fagocitano gli IMMUNOCOMPLESSI dando luogo ad un danno endoteliale. Quando il processo si cronicizza, abbiamo una infiltrazione di cellule stabile e visibile.
- Danno da immunità cellulo-mediata di tipo granulomatoso. La formazione di granulomi può anche essere innescata dalla produzione di IMMUNOCOMPLESSI: se attivate dall'INF, le cellule endoteliali possono presentare le MHC II, e secernere IL1 con attivazione dei CD4. A favorire l'aggregazione delle cellule monocitiche necessarie alla formazione del granuloma provvederebbero le stesse cellule endoteliali, con l'espressione delle ELAM-1 e VCAM-1.

- ADCC diretta contro le cellule endoteliali
- Azione dei CTL contro le cellule endoteliali
- **Degranolazione dei neutrofili indotta dagli ANCA:** Gli *antineutrophil cytoplasmatic antibodies*, sono Ab diretti contro alcune proteine dei neutrofili che sono presenti nella malattia granulomatosa di Wegener e in altre malattie. Ci sono due tipi di ANCA: i c-ANCA, affini ad antigeni citoplasmatici come la **proteinasi 3 (serina-proteasi)** e i p-ANCA, affini ad antigeni nucleari o perinucleari, come la **mieloperossidasi**. Sebbene non si capisca come vengono prodotti, gli ANCA possono contribuire alla patogenesi delle vasculiti. Il fatto è che nei **neutrofili attivati la proteinasi 3 è esposta nella membrana e può essere attivata dagli ANCA, e a sua volta attivare la degranolazione neutrofila e la produzione di radicali dell'ossigeno che mediano il danno tissutale.**

Oltre a questi processi esiste una serie di fattori di varia natura, compresa una predisposizione individuale. Quando gli IMMUNOCOMPLESSI sono coinvolti nella malattia, allora la capacità dell'organismo e del sistema reticolo endoteliale di rimuoverli è ovviamente determinante.

VASCULITI NECROTIZZANTI SISTEMICHE

PANARTERITE NODOSA CLASSICA

Vasculite necrotizzante sistemica che colpisce le arterie muscolari di **piccolo e medio calibro**, senza interessare le arterie polmonari.

Una variante è la **poliangioite microscopica** in cui c'è scarsa o nulla la deposizione di immunocomplessi, ma è più frequente la glomerulonefrite e la malattia dei capillari del polmone.

Fisiopatologia

Lesioni segmentarie delle arterie che si estendono per pochi mm attorno alle biforcazioni e alle ramificazioni, **ma possono diffondere nei piani circostanti ed interessare le vene adiacenti, anche se questo non fa parte del quadro della malattia classica.**

Nella fase acuta, i neutrofili infiltrano tutti gli strati della parete vasale e le aree vicino al vaso. La parete degenera, e si ha una proliferazione dell'intima. Il quadro è quello della **necrosi fibrinoide**, con compromissione della pervietà del lume vascolare e trombosi, infarti e in alcuni casi emorragie. La riparazione di queste lesioni può decorrere con deposizione di collagene, che produce un ulteriore restringimento del lume vascolare.

- Sono caratteristiche e patognomoniche le **dilatazioni aneurismatiche della parete, anche di 10mm di diametro**
- Non sono caratteristiche e non si trovano mai le infiltrazioni di eosinofili, tipiche della angioite allergica e della granulomatosi.

Gli elementi patogenetici dispongono a favore di una **deposizione di immunocomplessi, e pare che ci sia almeno in una parte dei pazienti una sovrapposizione con l'infezione del virus dell'epatite B.**

Clinica

Non interessa le arterie polmonari, ma può dare diverse manifestazioni sistemiche:

- **Rene:** insufficienza renale e ipertensione. Lesioni di natura arteritica, ma nel 35% dei casi glomerulitica.
- **Muscoloscheletrico:** Artrite, artralgie e mialgie
- **SNP:** mononeurite multipla
- **Digerente:** dolore addominale, nausea, vomito, sanguinamento, infarto, perforazione intestinale, colecistite, infarto di pancreas e fegato.
- **Cute:** Rash, porpora, noduli, infarti cutanei e fenomeno di Raynaud
- **Cuore:** ICC, infarto, pericardite
- **Genitali:** dolore testicolare, ovarico o dell'epididimo.
- **SNC:** alterazioni mentali, accidenti vascolari cerebrali e convulsioni

Possono essere presenti, nel 50% dei pazienti, sintomi sistemici come febbre, perdita di peso, malessere generale, anoressia, cefalea, dolori addominali e mialgie, ipertensione rapidamente progressiva.

• **Laboratorio:**

- Aumento della VES, leucocitosi con neutrofilia.
- ANCA positivi nei pazienti con poliangerite microscopica
- Arteriografia positiva per alterazioni aneurismatiche

Morfologia

Lesioni segmentarie che possono interessare solo parte della circonferenza del vaso, con predilezione per i punti di biforcazione. Le erosioni causano un indebolimento della parete → possibile rottura/aneurisma. Le lesioni consistono in noduli palpabili all'es. obiettivo e visibili con l'arteriografia.

Istologicamente si ha un'infiammazione transmurale della parete arteriosa con un infiltrato di PMN ed eosinofili, con necrosi fibrinoide della metà interna della parete del vaso. L'infiltrato interessa l'avventizia, il lume può essere trombizzato. Negli stadi avanzati l'infiltrato può scomparire a vantaggio della proliferazione di tessuto fibroso. **Caratteristica importante della PAN è che i vari stadi della malattia possono coesistere sia nello stesso vaso che in vasi differenti.**

Diagnosi

Dimostrazione biptica delle lesioni arteriose e osservazione di aneurismi all'arteriografia. La biopsia degli organi sintomatici è spesso positiva, mentre quella alla cieca di organi silenti è per lo più negativa.

ANGIOITE GRANULOMATOSA ALLERGICA (SINDROME DI CHURG-STRAUSS)

E' una malattia simile alla panarterite nodosa, ma si distingue da essa per una serie di parametri, come:

- Elevata frequenza dell'interessamento polmonare
- Interessa anche le venule e i vasi sanguigni di tutti i tipi e le dimensioni
- Ci sono granulomi nella parete vascolare
- Ci sono infiltrati tissutali e nei granulomi stessi di **eosinofili**
- C'è una forte associazione con asma grave
- C'è eosinofilia periferica

Fisiopatologia

La caratteristica della malattia sono i **granulomi con infiltrato eosinofilo**, che si localizzano a livello tissutale, ma anche dentro alle pareti dei vasi, e che sono diffusi per lo più nel **polmone**, in netto contrasto con la PAN. La sua patogenesi non è chiarita, ma sembra associabile a fenomeni di ipersensibilità e senza dubbio ad una alterazione immunitaria.

Clinica

- **Sintomi non specifici analoghi alla PAN**
- **Interessamento polmonare:** dominano il quadro clinico con attacchi asmatici e infiltrati polmonari.
- **Lesioni cutanee:** circa nel 75% dei pazienti, con noduli e porpora
- **Sintomi sistemici come nella PAN, ma senza l'interessamento polmonare**
- **Rene:** in genere meno grave della PAN e meno frequente
- **Eosinofilia marcata (anche >1000u/u)**
- **Positività per i p-ANCA**

Diagnosi

Associazione di lesione biptica di tipo granulomatoso con infiltrato eosinofilo e eosinofilia periferica. La prognosi è sfavorevole se non trattata, per il coinvolgimento del cuore e del polmone

SINDROME POLIANGIOITICA MISTA

Si da questo definizioni a tutte le condizioni di vasculite necrotizzante sistemica che non rientra in nessuna forma classificativa precisa.

GRANULOMATOSI DI WEGENER

Malattia granulomatosa ben definita, abbastanza rara, caratterizzata da granulomi nelle vene, arterie e **vie aeree superiori e inferiori**. Si distingue dalla malattia di Churg-Strauss per:

- La mancanza di eosinofilia periferica e di infiltrati eosinofili nel granuloma.
- L'interessamento delle vie aeree superiori
- Il grave e predominante interessamento renale

La malattia si manifesta con una serie di **noduli cavi, multipli e bilaterali nel polmone**, che possono dare, per la loro genesi vascolare e quindi vicino ai bronchi, ostruzioni e atelettasie, prodotte anche dal processo fibrotico di riparazione.

Patogenesi

Correlata probabilmente ad una ipersensibilità ad antigeni esogeni che entrano nelle vie aeree o endogeni che qui si localizzano. Lo stato di portatore di S. Aureus si associa ad una maggior incidenza della malattia. Il fatto che si localizzi a livello prevalente delle vie aeree o del polmone può far pensare ad una patologia da corpo estraneo. Molti pazienti sono c-ANCA positivi. Aumenta costantemente nei granulomi polmonari individuati il numero dei neutrofilii.

Morfologia

La G. di Wegener si manifesta con

1. **Granulomi acuti necrotizzanti** (interessa l'apparato respiratorio sup. e inf.)
2. **Vasculite necrotizzante o granulomatosa focale** (colpisce vasi di piccole/medie dimensioni, soprattutto le venule)

I GRANULOMI hanno distribuzione a carta geografica con aree di necrosi circondate da linfociti, plasmacellule e variabili PMN, MO e cell. giganti. I granulomi sono circondati da una proliferazione fibroblastica reattiva e possono cavitarsi come le caverne tubercolari (D.D. con infezioni batteriche e fungine come l'aspergillosi).

A livello del rene abbiamo una glomerulonefrite focale necrotizzante nelle fasi iniziali o nelle forme fruste, oppure una glomerulonefrite proliferativa diffusa con formazione di semilune.

Clinica

Triade sintomatologica: **Interessamento delle vie respiratorie superiori, inferiori e del rene.**

- **URW (Upper Respiratory Ways):** sinusiti, dolore dei seni paranasali, secrezione purulenta ed ematica dal naso, con o senza ulcerazioni della mucosa; otite media sierosa da blocco del condotto di Eustachio; perforazione del setto nasale
- **LRW:** tosse, emottisi, dispnea e disturbi toracici; nel 16% dei pazienti stenosi subglottidea con grave ostruzione delle vie aeree minacciosa per la vita del paziente.
- **Occhi:** dalla congiuntivite alla dacriocistite, sclerite e uveite.
- **Cute:** papule, macule e noduli ulcerati tutti con componente granulomatosa.
- **SNC:** neurite dei nervi cranici e più raramente vasculite encefalica.
- **Cuore:** 8% dei pazienti con pericarditi e vasculite delle coronarie
- **Rene:** di solito domina il quadro clinico. Inizia con una glomerulonefrite con proteinuria, ematuria e cilindri ialino-epiteliali, e progredisce con insufficienza renale progressiva.
- **Laboratorio:** VES elevata, modesta anemia, iperglobulinemia, titolo di fattore reumatoide aumentato. 90% dei pazienti sono c-ANCA positivi.

Diagnosi

Dimostrazione di una infiammazione granulomatosa in pazienti con alto titolo di c-ANCA e interessamento clinico delle vie aeree superiori ed inferiori, specie in presenza di glomerulonefrite in fase attiva.

Gli ANCA possono restare positivi anche per molti anni dopo la malattia senza indicare il segno di una recidiva.

Malattia a decorso spontaneo solitamente maligno.

ARTERITE TEMPORALE

Arterite delle **arterie di grosso e medio calibro**, che colpisce caratteristicamente i rami della carotide, in particolare l'**arteria temporale, da cui il nome**. Può interessare anche altri vasi, in particolare l'arco aortico (**aortite gigante-cellulare**).

Malattia ad incidenza legata a particolari aplotipi HLA (DR4, DRB1*04), ed associata alla *polimialgia reumatica*.

Fisiopatologia

Arterite estesa a tutta la parete delle arterie di calibro grande, con infiltrato di cellule mononucleate e formazione di cellule giganti. Sebbene sia clinicamente più evidente nella temporale, colpisce tutte le arterie. C'è una intensa proliferazione dell'intima e frammentazione della lamina elastica interna, che ha come conseguenza il restringimento del lume e le **lesioni ischemiche degli organi a valle**.

L'eziologia autoimmune è suggerita da particolari pattern di produzione di citochine e dalla presenza di linfociti T con specifici recettori antigenici, e ci sono segni che indicano la presenza di **un clone di T reattivi contro antigeni della parete vascolare (come l'elastina)**.

Clinica e laboratorio

Febbre, anemia, VES elevata e cefalea in pazienti anziani (50 o+ anni); manifestazioni corollarie sono malessere, affaticamento, anoressia e perdita di peso. La malattia è associata alla polimialgia reumatica, con rigidità e dolore dei muscoli del collo e delle spalle, del tratto lombosacrale, delle anche e delle cosce.

Nei pazienti con arterite della temporale il segno più importante è la **cefalea, con ispessimento nodulare dell'arteria, dolente alla palpazione e interessamento oculare dovuto a neurite ischemica del nervo ottico**. Sebbene questa manifestazione possa portare alla cecità, si hanno disturbi oculari per parecchi mesi prima che la malattia degeneri in quel senso.

Se sono interessati i vasi sistemici: ischemia miocardica, alterazioni neurologiche e gastroenteriche.

VES elevata, lieve anemia, aumento della ALP e livelli elevati di IgG sono gli elementi di laboratorio più comuni.

Morfologia

Brevi segmenti delle arterie colpite possono sviluppare ispessimento nodulare con riduzione del lume e possibile deposizione di trombi. 2 possibili tipi di alterazione istopatologica:

- Lesioni granulomatose a livello della membrana elastica interna frammentata, con infiltrati di cellule mononucleate e cellule giganti (tipo corpo estraneo o tipo Langhans)
- Niente granulomi ma solo panarterite aspecifica con infiltrati infiammatori di carattere eterogeneo ma senza cellule giganti. Si può osservare però necrosi **fibrinoide**. Forma meno comune.

Nelle fasi tardive di entrambi i tipi si osserva ispessimento collageneo e l'organizzazione del trombo luminale che trasforma l'arteria in un cordoncino fibroso.

Diagnosi

Sintomi e segni descritti. Biopsia della temporale con prelievo di un segmento di qualche cm se le lesioni non sono evidenti. Circa 1/3 delle biopsie sono negative pur in presenza di sintomi inequivocabili: questo dipende dalla focalità delle lesioni.

ARTERITE DI TAKAYASU

Malattia infiammatoria stenosante dell'arco aortico e delle sue diramazioni, per questo detta anche **sindrome dell'arco aortico**. La malattia predilige le diramazioni aortiche, succlavia in testa, e può colpire anche la polmonare. Può anche interessare la polmonare e provocare la parziale occlusione della renale, con conseguente ipertensione.

Morfologicamente c'è un infiltrato di cellule mononucleate e occasionalmente giganti in tutto lo spessore della parete arteriosa. L'intima prolifera con fibrosi, la media prolifera e va incontro a processi di vascolarizzazione e rottura della lamina elastica. Il risultato è la progressiva e irreversibile occlusione del vaso.

Dal punto di vista clinico, si distinguono due gruppi di sintomi e segni: uno aspecifico, comprendente malessere, febbre, anoressia e affaticamento, e uno comprendente tutti i segni derivati dall'occlusione del distretto interessato.

Questa malattia perciò ha vari quadri di insorgenza a seconda delle arterie che interessa:

- **Succlavia:** claudicatio dell'arto superiore, scomparsa del polso succlavio. Circolo anastomotico con la carotide interna tramite il poligono di Willis e la basilare. **Lipotimia ogni volta che si usa l'arto del vaso lesso.**
- **Carotide comune:** disturbi del visus e sincope. Circolo anastomotico inverso a quello precedente.
- **Aorta addominale:** disturbi ischemici dell'intestino, ipertensione, circolo anastomotico intercostale con soffi da ipercinesia nella parte alta del torace posteriore

Interessa anche vertebrale, carotidi, tronco celiaco, mesenteriche, iliaca, polmonare. Il decorso può essere improvviso e fulminante oppure stabilizzarsi e rendersi responsabile di una serie di manifestazioni croniche e di alterazioni del circolo.

Si diagnostica per lo più nelle donne giovani, che presentano variazioni dei polsi periferici e anisofimbia, ed è confermata dalla presenza di lesioni angiografiche. L'età è il principale elemento di diagnostica differenziale con le altre malattie a cellule giganti dell'aorta.

Il decorso è variabile e si possono avere remissioni spontanee. La mortalità è varia, ma la terapia associata con prednisione e angioplastica chirurgica la abbassa al di sotto del 10%.

VASCULITI DA IPERSENSIBILITÀ A STIMOLI ESOGENI

Sono dette anche **vasculiti con prevalente interessamento cutaneo**, perché hanno come comune denominatore **l'interessamento dei vasi della cute**. La maggior parte di queste forme ha come responsabilità una risposta di ipersensibilità ad un antigene esogeno, che provoca una risposta di tipo linfocitolitico. Il quadro comunque può avere anche molte variazioni, in relazione al fatto che non sempre interessa solo la cute, ma anche gli altri tessuti, anche se in misura minore rispetto alle vasculiti necrotizzanti sistemiche.

Il tipico riscontro è la **vasculite dei piccoli vasi, principalmente delle venule post-capillari**. Nella fase acuta è prevalente un infiltrato di neutrofili nella parete, mentre nelle fase cronica si riscontrano per lo più monociti e a volte eosinofili. I detriti dei neutrofili della fase acuta danno un caratteristico quadro detto leucocitoclasia. Raramente si repertano depositi di IMC.

La patogenesi è praticamente sempre legata ad un complesso immune che si forma con un antigene esogeno. **Le forme di vasculite associate ad uno stimolo endogeno sono una conseguenza della presenza di anticorpi contro un antigene self, e questo provoca oltre alla vasculite lo sviluppo di una patologia ben più grave. Queste malattie, che hanno una vasculite da ipersensibilità come associazione, verranno trattate a se e sono:**

- LES
- Sclerodermia
- Artrite reumatoide
- Sindrome di Sjogren

+ dell'80% dei pz. Presenta gli Ab ANCA, in particolare i p-ANCA.

Il quadro predominante è quello cutaneo, e si manifesta con **porpora palpabile**, e anche altre lesioni come macule, papule, noduli, ulcere, vescicole, bolle, orticaria cronica o ricorrente. Si può avere anche interessamento viscerale, ed anche nei pazienti con interessamento cutaneo e basta c'è spesso febbre, malessere, astenia e anoressia. Piuttosto comuni sono le glomerulonefriti necrotizzanti e le capillariti polmonari (90%).

Caratteristiche cliniche importanti sono l'emottisi, l'ematuria e la proteinuria

Le lesioni sono più ricorrenti sulle zone declivi (per via della pressione idrostatica che grava sulle venule postcapillari), come piedi e zona sacrale. Ci può essere edema e in corrispondenza delle lesioni croniche non è incomune trovare iperpigmentazione.

Morfologia

Poliangioite microscopica: lesioni simili alla PAN ma sono risparmiate le aa. muscolari e quelle di calibro maggiore (→per questo gli infarti sono rari)

Necrosi fibrinoide presente in % variabile; spesso le alterazioni si limitano alla presenza di PMN che si frammentano man mano che diffondono attraverso la parete arteriosa (fenomeno appunto della **leucocitoclasia**). Gli IMC e i componenti del C' sono evidenziabili solo entro 24h ca. dalla loro deposizione, poi scompaiono (**lesione scarsamente immune**).

Si diagnosticano con la biopsia vascolare, e attraverso l'anamnesi e tutta una serie di prove specifiche si cerca di stabilire l'antigene esogeno implicato o la presenza contemporanea di un processo infiammatorio sistemico. Nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente, ma altre forme hanno un quadro altalenante con remissioni parziali. In genere non hanno una terapia soddisfacente che ne influenzi il decorso, ma la loro relativa benignità non le rende minacciose per la vita del paziente. Nel caso di interessamento d'organo, la malattia deve essere trattata con prednisone e se non basta con ciclosfamida, come le vasculiti sistemiche.

PORPORA DI SCHONLEIN-HENOCH

Porpora della cute (specie glutei e arti inferiori), associata con artralgie e interessamento gastroenterico. Correlata alla deposizione di immunocomplessi di IgA e antigeni vari, derivati da infezioni delle vie aeree, farmaci, alcuni alimenti e punture di insetto.

E' una malattia tipicamente pediatrica, che si manifesta nella metà dei casi con sintomi **cutanei, articolari e intestinali**. Avremo quindi rispettivamente porpora palpabile dei glutei e degli arti inferiori, artralgie in assenza di una vera artrite, coliche addominali con nausea, vomito, diarrea o dissenteria ma anche stipsi. Spesso c'è anche un coinvolgimento renale con ematuria e proteinuria microscopica, che in genere si risolve spontaneamente, ma può anche complicarsi in una glomerulonefrite acuta che è la principale causa di morte associata a questa malattia. Lieve leucocitosi e lieve aumento delle IgA.

La prognosi è eccellente e la maggior parte dei pazienti guarisce da solo. Indicato l'uso degli steroidi.

VASCULITE FARMACO-INDOTTA

Porpore palpabili, di solito delle estremità ma anche di altre aree, non infrequentemente associate a vescicole, ulcere od orticaloidi.

Possono verificarsi anche reazioni sistemiche e non è infrequente la febbre e il malessere generale. Tra i farmaci responsabili ci sono **allopurinolo, tiazidici, penicillina, sulfonamidici, fenitoina**.

VASCULITE DA SIERO

Il primo contatto con proteine eterologhe o con alcuni farmaci che hanno una reattività simil-siero, produce entro 7-10 giorni una serie di manifestazioni come febbre, orticaria, poliartralgie e linfadenopatia, ovviamente legate alla deposizione di immunocomplessi. La malattia si manifesta in capo a 2-4 giorni alla seconda esposizione all'antigene. Alcuni pazienti possono presentare una venulite cutanea tipica che raramente evolve in una **vasculite sistemica**.

VASCULITI DA MALATTIE INFETTIVE

Occasionalmente si può manifestare una vasculite leucocitoclastica con prevalente interessamento cutaneo ed estensione rara ad altri organi in corso di endocardite batterica subacuta, infezione da EBV, epatite cronica attiva, HIV e colite ulcerosa.

La vasculite può anche essere associata a tumori maligni, specie linfoidi e reticolocitari. Importante **l'associazione fra la tricoleucemia e la PAN classica**. In genere queste malattie interessano particolarmente la cute, ma non è raro che possano "sconfinare" ad un coinvolgimento sistemico. Sebbene possano anche essere aggressive, solitamente la neoplasia che le ha originate costituisce la causa di morte dei pazienti interessati.

MALATTIA DI KAWASAKI

O Sindrome muco-cutanea linfonodale, è un'arterite che coinvolge le aa. di piccole, medie e grandi dimensioni (spesso le aa. coronarie). Colpisce nell'80% dei casi neonati e bambini al di sotto dei 4 anni.

Clinicamente si ha:

- Nella fase ACUTA: febbre, eritemi e congiuntivite, eritemi del palmo di mani e piedi, rash cutanei sistemici desquamanti e linfadenopatia.
- Fase CRONICA: normalmente la malattia è autolimitante ma nel 20% dei sogg. può lasciare complicanze cardiovascolari come dilatazione coronarica, con possibile rottura o trombosi, e soffi cardiaci di entità variabile.

Patogenesi: Difetto dell'immunosoppressione con attivazione di L. T e macrofagi, secrezione di citochine e attivazione policlonale dei L.B e formazione di auto Ab contro le EC e le fibrocellule muscolari lisce. Evento scatenante: infezione virale in individui geneticamente predisposti.

Morfologia

Lesioni simili alla PAN ma con necrosi fibrinoide meno pronunciata ed estensione più variabile (da necrotizzanti estese a fibrinoidi moderate ad interessamento intimale limitato). E' durante la fase acuta che possono svilupparsi gli aneurismi coronarici.

TROMBOANGOITE OBLITERANTE

O Malattia di Buerger, è caratterizzata da un processo infiammatorio acuto o cronico, con distribuzione segmentale, a evoluzione trombosante. Interessa le arterie, talora le vene, di piccolo e medio calibro.

Colpisce individui maschi ma soprattutto **fumatori**, inizia anche prima dei 20 anni, e comunque prima dei 35. La > parte dei pz. mostra ipersensibilità all'intradermoreazione con estratti di tabacco.

Tra i mecc. di danno patogenetico risulta il danno endoteliale mediato dall'ipersensibilità. Tra gli individui colpiti è > la prevalenza dell'Ag leucocitario A9 e dell'aplotipo HLA-B5 (coinvolgimento genetico?)

Morfologia

Lesioni segmentali, di solito a carico delle arterie di piccolo e medio calibro (quelle grandi vengono risparmiate) degli arti. Nella fase acuta si ha un'infiltrazione di PMN in tutti gli strati della parete, seguita dalla trombosi murale e luminale occlusiva. **Contrariamente alla trombosi ateromastica, qui si evidenziano MICROASCESSI**. Vene e nervi sono interessati secondariamente da un processo di incapsulamento fibroso.

Clinica

Flebite nodulare superficiale, sensibilità al freddo, fenomeno di Raynaud, claudicatio del collo del piede indotto dall'esercizio. Insufficienza arteriosa con dolore forte (probabilmente anche per l'interessamento nervoso) e infine gangrena delle estremità.

MALATTIA DI RAYNAUD

Malattia di Raynaud

E' una sindrome clinica che si manifesta con episodi di pallore e cianosi soltanto a livello delle estremità delle mani e dei piedi, più raramente colpisce la punta del naso o le orecchie.

Ha una precisa sequenza di manifestazioni, colpisce dopo una esposizione al freddo seguita da riscaldamento, e provoca prima pallore, poi cianosi e poi iperemia.

Il motivo è che si tratta di una ipereattività al freddo, e quindi prima c'è vasocostrizione che porta il pallore, poi la desaturazione dell'emoglobina, che porta la cianosi, e infine quando la temperatura aumenta e il vasospasmo si risolve, c'è iperemia reattiva.

Spesso si associa a cefalea e angina.

Colpisce tipicamente giovani donne sane, e nelle parete delle loro arterie non si trovano alterazioni di nessun tipo (cosa che fa propendere per una alterazione di tipo funzionale della sensibilità arteriosa al freddo, oppure della sensibilità centrale alle emozioni). Negli stadi tardivi della malattia si può avere una proliferazione intimale.

Fenomeno di Raynaud

Stessa condizione clinica dell'omonima malattia, ma dovuta questa volta ad insufficienza arteriosa "a frigore", provocata da diverse condizioni, delle quali può rappresentare l'esordio.

- malattie del connettivo quali LES, sclerodermia, AR e sindrome di Berger
- malattie del sistema nervoso e periferico
- malattie arterioso-occlusive: tromboangite obliterante, arteriosclerosi obliterante, ostruzione arteriosa su base embolica
- malattie neurogene: sindrome dello stretto toracico superiore, sindrome del tunnel carpale
- alterazioni ematologiche: crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia

7.2 FORME DI ARTERIOSCLEROSI E L'ATEROSCLEROSI IN DETTAGLIO

L'arteriosclerosi comprende, come detto, tre condizioni. La prima di queste condizioni in ordine di importanza è l'Aterosclerosi, che ci occuperà tutto il resto di questo paragrafo. Le altre due condizioni sono molto meno frequenti e ci limitiamo qui a ricordarle:

- **Sclerosi calcifica mediale di Monckeberg:** caratterizzata dalla calcificazione delle arterie muscolari in individui con oltre 50 anni. Queste calcificazioni, che a volte possono addirittura ossificare, si localizzano nella media e formano dei sottili anelli trasversali. Possono essere palpate come noduli oppure identificate radiologicamente. Questa malattia ha una rilevanza clinica assai modesta
- **Arteriolosclerosi:** malattia delle arterie di piccolo calibro, associata frequentemente con l'ipertensione e il diabete mellito. Si tratta qui invece di patologie dal significato importante perché sono alla base di molti danni associati alle due malattie maggiori.

ARTERIOLOSCLEROSI

Si distingue in due manifestazioni di danno:

- **Arteriolosclerosi ialina:** manifestazione tipica del soggetto anziano, anche normale, ma molto più frequente negli ipertesi e nei diabetici. Indipendentemente dal contesto clinico, abbiamo un quadro morfologico caratteristico. Le lesioni sono caratterizzate da **ispessimento ialino** della parete, omogeneo, che comporta la perdita di dettagli strutturali e **restringimento del lume**. La patogenesi di questa malattia è abbastanza semplice: il continuo stress emodinamico dell'ipertensione o il danno del diabete provoca il danneggiamento dell'endotelio, e quindi permette il passaggio di sostanze dal lume alla media. Qui queste sostanze stimolano la **proliferazione del connettivo**. La conseguenza è che la pressione a monte di queste arterie aumenta, e il flusso all'organo diminuisce. Quando questo succede nel rene, ciò provoca un aggravamento dell'ipertensione stessa. Infatti l'arteriolosclerosi ialina è la base della nefroangiosclerosi benigna (che sarebbe l'arteriolosclerosi ialina nel rene, ma ai medici piace dare tanti nomi alle stesso cose).
- **Arteriolosclerosi iperplastica:** si manifesta in genere quando vi è una **ipertensione molto elevata e mantenuta nel tempo**, con una pressione diastolica necessariamente superiore a 110 mmHg. Questa condizione è nota con il nome di **ipertensione maligna**, e provoca nelle piccole arterie un caratteristico ispessimento a strati concentrici, detto **a buccia di cipolla**, nella media. Questo ispessimento è formato da cellule muscolari lisce. Anche la membrana basale risulta raddoppiata e ispessita. A volte queste lesioni iperplastiche sono associate ad un quadro molto grave di necrosi **fibrinoide** nel contesto dell'intima. Questo quadro si verifica nel rene a seguito di ipertensione maligna, e prende il nome di

nefroangiosclerosi maligna o arteriolite necrotizzante. Possono essere comunque colpite tutte le arteriole del corpo.

ATEROSCLEROSI

Viene definita come una patologia cronica delle arterie che presentano un ispessimento intimale costituito da placche fibro-lipidiche, responsabile di gravi e pesanti manifestazioni a carico di diversi organi e apparati, fra cui cuore, rene e cervello. La malattia ha un impatto sociale e una diffusione estremamente elevata nella popolazione occidentale, che è sottoposta a numerosi fattori di rischio, mentre risulta molto meno diffusa in altre aree come nell'Africa, dove intervengono differenze razziali e ambientali, essendo questa una malattia multifattoriale.

Epidemiologia

Causa più frequente di mortalità (con tutte le sue conseguenze) nel mondo occidentale, dove la mortalità delle manifestazioni dell'aterosclerosi viene ad essere sempre più ridotta dall'attuazione di misure preventive, di diagnosi precoci e dall'affinamento delle tecniche di risoluzione delle complicazioni acute:

- Prevenzione primaria sui fattori di rischio
- Terapia dell'infarto e dell'ictus
- Prevenzione delle recidive

Interessa prevalentemente le arterie elastiche, e le arterie muscolari di grande e medio calibro. Sono sedi preferenziali di insorgenza le **coronarie, l'aorta (alla biforcazione delle renali), le carotidi**. Sono invece del tutto escluse dalle manifestazioni dell'aterosclerosi le arterie renali, le mesenteriche, e le arterie degli arti superiori.

Le principali conseguenze della malattia sono quindi:

- **Infarto miocardico**
- **Angina e cardiopatia ischemica cronica**
- **Morte improvvisa**
- **Ictus cerebrale**
- **TIA**
- **Atrofia cerebrale diffusa senile**
- **Aneurisma aortico**
- **Arteriopatia obliterante dei grossi tronchi arteriosi degli arti inferiori**
- **Ischemia acuta intestinale**

La malattia inizia a manifestarsi dal punto di vista morfologico fin nei primi anni di vita, ma diventa clinicamente rilevante attorno ai 40-50 anni.

Eziologia

I fattori di rischio accertati per l'aterosclerosi sono probabilmente solo una parte delle condizioni realmente implicate.

- **Fattori razziali e genetici:** è esperienza comune la presenza di una familiarità nelle malattie cardiocircolatorie. Predisposizione ereditaria all'aterosclerosi è data da numerose patologie come il **diabete, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia familiare**. Man mano che si accrescono le conoscenze sul meccanismo molecolare della patogenesi delle placche lipidiche, aumentano anche i geni possibilmente implicati nell'origine della malattia. Ad esempio gli africani hanno le strie lipidiche, ma esse non progrediscono alla creazione di un cuscinetto miointimale, probabilmente per diversa costituzione delle cellule miointimali
- **Età:** la malattia si sviluppa a partire dai 15-20 anni e aumenta ogni decade il rischio di complicazione ischemica fino ad età avanzata

- **Sesso:** a causa della protezione da parte degli estrogeni, le donne hanno un rischio di 1/5 di quello dei maschi nell'età compresa fra 35 e 55 anni. Questo rischio si uniforma a quello degli uomini attorno ai 60-70 anni.
- **Iperlipidemia:** importante la colesterolemia, mentre i trigliceridi giocano un ruolo minore. L'associazione fra malattia e alti livelli di LDL è giustificata dal loro ruolo patogenetico, mentre il colesterolo HDL svolge un ruolo realmente protettivo probabilmente anche perché asporta lipidi persino dagli ateromi già formati. Le varie dislipoproteinemie sono un fattore di rischio. Esse possono dipendere:
 - **Da mutazioni genetiche primitive**
 - **Da altre malattie secondarie:** ipertiroidismo, diabete mellito
- **Iperensione:** è forse il **maggior fattore di rischio** per l'aterosclerosi, e dopo i 45 anni di età supera di gran lunga il ruolo del colesterolo. Risulta da studi recenti un danno indipendente provocato sia dalla sistolica che dalla diastolica elevate.
- **Fumo di sigaretta:** grave fattore di rischio legato al danno endoteliale, alla diminuzione della sintesi del NO e all'aumento del colesterolo LDL.
- **Diabete mellito:** ipercolesterolemia, microangiopatia e ipertensione sono regali della malattia diabetica. I danni principali si hanno a carico degli arti inferiori dove l'aumento della gangrena secca è di circa 100 volte rispetto ai non diabetici.
- **Omocisteina plasmatica:** l'epidemiologia lo ha considerato un fattore di rischio indipendente già dal 1960 quando si trova a concentrazioni maggiori di 100 uMOL/l, oggi si sa che produce radicali dell'ossigeno responsabili di danno endoteliale. Può essere aumentata dalla carenza di folati e di vitamina B6 e B12.
- **Fattori che agiscono sull'emostasi e sulla coagulazione.** Si tratta essenzialmente dell'**inibitore dell'attivazione del plasminogeno (PAI-1)** e della **lipoproteina Lp(a)**. Il primo agisce inibendo la fibrinolisi, mentre la seconda agisce con un meccanismo molto simile, essendo strutturalmente correlata al PAI.
- **Fattori di rischio emergenti:** sono definiti così quei fattori di rischio non precedentemente considerati nella definizione di rischio globale. Si tratta di fattori molto individuali, come lo **stress**, **l'obesità**, **l'attività fisica e la dieta**, che una volta considerati hanno messo in luce come la presenza di fattori di rischio sommersi fosse alla base di errori nella valutazione epidemiologica della malattia.

Due fattori di rischio presenti in concomitanza presentano il fenomeno del sinergismo.

Patogenesi e sviluppo delle lesioni intimali

La placca, la lesione fondamentale della malattia, è costituita da una placca localizzata e rilevata situata nell'intima e dotata di un centro lipidico e di un cappuccio fibroso che lo riveste.

Gli ateromi hanno dapprima distribuzione focale poi giungono ad interessare tutta la circonferenza delle arterie più severamente colpite.

Le placche si accrescono ed invadono progressivamente il lume dell'arteria estendendosi anche nella tonaca media sottostante.

🏠 Il primo momento patogenetico della formazione della placca è dato dalla produzione di una **stria lipidica**, ossia un accumulo di lipidi nel contesto dell'intima dell'arteria, sottoforma di LDL.

I meccanismi che permettono questo accumulo sono di natura endoteliale e di natura lipoproteica insieme:

- **Danneggiamento della superficie endoteliale:** in queste aree danneggiate vengono esposti proteoglicani sottoendoteliali che si fissano alle proteine di superficie delle LDL
- **Aumento della componente di proteoglicani che legano le LDL:** eccesso di eparsolfato
- **Perossidazione delle LDL**
- **Glicazione non enzimatica delle LDL:** nei soggetti diabetici il glucosio circolante si può sostituire alle proteine delle LDL

Le LDL così modificate, e l'aumento delle strutture chimiche che le legano, sono così responsabili dell'accumulo di lipidi

🏠 Il secondo momento patogenetico, che si identifica con la comparsa nel luogo della lesione delle così dette **cellule schiumose**, è prodotto dal richiamo dal circolo di macrofagi e di linfociti (monociti ematici). Questo

dipende molto probabilmente dalla presenza, nella struttura proteica delle LDL, di molecole in grado di aumentare l'espressione delle V-CAM nelle cellule endoteliali, e la produzione di citochine.

Esiste anche una affascinante spiegazione sul perché le lesioni si localizzano preferenzialmente alle biforcazioni delle grosse arterie: in queste aree vige un regime di flusso turbolento, e si è scoperto che il flusso laminare inibisce l'espressione delle CAM, attraverso una maggior induzione della NOS e quindi dell'ossido nitrico, che ai bassi livelli prodotti protegge l'endotelio, anche limitando la chemiotassi infiammatoria.

Le cellule richiamate si infiltrano nell'intima, dove cercano di svolgere un ruolo protettivo, accumulando lipidi e trasformandosi in cellule schiumose, attratti dalle componenti proteiche modificate delle LDL. Alcuni di questi riescono ad allontanarsi e a sottrarre lipidi dalla placca. Il destino della lesione dipende dalla potenza di questo meccanismo protettivo in relazione all'ingresso di lipoproteine che si verifica nella placca stessa. E' questo il principale motivo della maggior resistenza delle donne all'aterosclerosi a parità di fattori di rischio.

Altro meccanismo che permette l'attivazione delle fasi successive è l'**adesione piastrinica** ad aree di denudazione endoteliale, quando presenti, o ai monociti stessi. Le piastrine producono anch'esse citochine e fattori di crescita.

☆ La presenza dei macrofagi nella lesione ha come effetto la produzione di citochine che stimolano la proliferazione di **miociti** e di **fibroblasti**. Queste due linee cellulari che aumentano nella placca ne condizionano il successivo sviluppo. Inoltre fin dalle prime fasi della formazione di cellule schiumose i macrofagi iniziano a subire processi di apoptosi nel contesto della placca, producendo in essa una zona centrale di necrosi che caratterizzerà poi le lesioni in stadi più avanzati.

☆ La crescita delle cellule muscolari nel contesto della placca non avviene in tutte le strisce lipidiche, e quindi alcune di esse progrediscono alle fasi più avanzate della placca, altre no. Questo fatto assume particolare rilievo anche nel differenziare popolazioni a rischio da popolazioni relativamente protette dall'aterosclerosi (come gli africani) che non progrediscono alle lesioni avanzate.

Le miocellule crescendo e soprattutto migrando nel contesto della placca (sotto lo stimolo delle citochine dei leucociti e dell'endotelio attivati) provocano il primo vero ispessimento significativo della placca, che prende il nome di **cuscinetto miointimale**. Queste cellule comprimono la media, e cominciano a produrre tutti i fattori caratteristici del connettivo fibroso.

☆ Infine, la produzione di collagene fornisce alla placca un rivestimento fibroso duro e bianco (**placca fibrolipidica**). Nel contesto di questa lesione avanzata, si ha un nucleo centrale di necrosi esteso. La proliferazione cellulare è ridotta, anche a causa del prevalere del connettivo e della secrezione di citochine apoptotiche come l'INF- γ . Fondamentale per lo sviluppo della lesione e per la sua complicazione è la presenza di una rete di microvasi che si forma a partire dai vasa-vasorum in corrispondenza della placca. Da questi vasi arriva anche una componente piastrinica che produce trombina nel contesto dell'ateroma. Tale produzione provoca l'attivazione delle cellule muscolari e dei fibroblasti e promuove la genesi della placca fibrosa.

Ruolo patogenetico delle componenti strutturali

L'attuale teoria patogenetica che va per la maggiore unifica le due teorie precedenti (quella della proliferazione delle cellule intimali come reazione all'insudazione di proteine plasmatiche e quella della genesi della placca dalla formazione di trombi) e si chiama **ipotesi della risposta cellulare al danno**, che considera l'aterosclerosi come una **reazione infiammatoria della parete arteriosa al danno endoteliale**.

Ruolo dell'endotelio

Si ritiene sempre di più che il danno endoteliale sia almeno inizialmente di ordine funzionale e non necessariamente morfologico, e consista in una aumentata espressione di fattori di adesione molecolare e in una aumentata permeabilità.

Questo porta all'insudazione lipidica, naturalmente molto più frequente e grave in seguito alla presenza di **ipercolesterolemia, ipertensione, stimoli nocivi all'endotelio** (fumo di sigaretta, alcool, ipossia, omocisteina).

Si tenga presente che il semplice aumento delle CAM può provocare l'adesione dei monociti, i quali a loro volta **fagocitano** le LDL presenti nel sangue e promuovono un meccanismo a catena in cui la presenza di lipidi chiama altri macrofagi e così via.

Ruolo dei lipidi

L'iperlipoproteinemia da sola produce comunque aumento del danno endoteliale (attraverso l'aumento di radicali liberi e lo stress ossidativo). Queste, provocando direttamente l'accumulo di macrofagi e danneggiando l'endotelio, favorendo quindi l'inserimento di altre cellule monocitiche, provocano una attivazione dei macrofagi con produzione di radicali liberi, che promuovono la trasformazione ossidativa delle LDL. Le LDL ossidate, prodotte con questo meccanismo di autocatalisi ma anche con altri danni (come il fumo di sigaretta), provocano anche altri danni:

- Si fagocitano più facilmente da parte dei macrofagi
- Sono chemiotattiche per i monociti circolanti
- Inducono CAM
- Inibiscono la motilità dei macrofagi
- Stimolano il rilascio di fattori di crescita
- Sono citotossiche per le cellule endoteliali
- Sono immunogene

Ruolo dei macrofagi

Danno ossidativo sull'intima, sull'endotelio e sulle LDL stesse (che diventano LDL ossidate), e poi produzione di fattori chemiotattici e di fattori di crescita per le cellule muscolari lisce e di fibroblasti.

All'inizio comunque il danno è **sostenuto dall'ipercolesterolemia e dall'ossidazione delle LDL**, ed è questo che permette la migrazione dei macrofagi e la loro trasformazione come cellule schiumose. **In questa fase infatti le strie lipidiche che si formano sono considerate reversibili se si riduce la colesterolemia**, mentre in seguito non è più così.

Ruolo della proliferazione delle cellule muscolari lisce

Il loro ruolo è essenzialmente quello di produrre una crescita fibrosa, e trasformare un ateroma lipidico in una placca fibrolipidica. In questo contesto diventa importante la produzione e la responsività di queste cellule agli adatti fattori di crescita e ai fattori inibitori. Questo può essere il motivo per cui gli africani non progrediscono a lesioni fibrolipidiche. Queste cellule inoltre sono monoclonali nel luogo di proliferazione, e questo fa pensare che il ruolo della loro crescita sia decisamente importante anche indipendentemente dalla presenza di una insudazione lipidica e di fattori di crescita.

Anatomia patologica delle lesioni intimali

Le placche inizialmente hanno distribuzione **focale**, ma con la progressione della malattia arrivano ad assumere un aspetto decisamente diffuso ed invadono tutto il lume dell'arteria.

Nelle arterie **piccole**, provocano quindi ostruzione al flusso e ischemia a valle (come nelle coronarie o nei vasi cerebrali) nella arterie **grandi**, invece, provocano distruggono la parete e provocano aneurismi, dilatazioni e trombosi, oppure distaccano dal loro contesto frammenti di materiale friabile che si disloca lungo il percorso a valle della zona colpita.

🏠 Strie lipidiche

Sono lesioni precoci che non sporgono nel lume in maniera significativa e non danno disturbi di flusso ematico, ma sono considerati i precursori delle placche. Iniziano come macchie giallastre multiple che confluiscono a formare **strisce di circa 1 cm**, e sono formate da **monociti che hanno fagocitato lipidi (cellule schiumose)**. Compaiono in tutti gli individui sopra ai 10 anni di età, e sono fisiologiche nell'aorta, e dopo l'adolescenza anche nelle coronarie. Sono localizzate ovviamente in tutte le sedi dove successivamente si sviluppa aterosclerosi.

Non tutte le strie e non in tutti gli individui progrediscono alla placca fibrolipidica.

🏠 Placca ateromatosa

Si tratta della lesione principale del processo aterosclerotico. **E' una placca focale, localizzata nell'intima, con un nucleo centrale lipidico e ricoperta da un cappuccio fibroso**. Appare di colore bianco o giallastro, e tende a protrudere nel lume arterioso provocando gravi disturbi alla circolazione. La porzione più interna è giallastra e molle (lipidi), mentre quella esterna è dura e biancastra (fibrina). Complessivamente le dimensioni vanno da 0,3 a 1,5 cm, con

la possibilità della confluenza in lesioni più estese. La parte più interna dell'ateroma può contenere materiale poltaceo o materiale necrotico prodotto dalla compressione e dal danno ossidativo.

In genere interessano la parete del vaso in modo focale ed eccentrico, senza estendersi all'intera circonferenza di esso, ed hanno una distribuzione non uniforme nel contesto della lunghezza del vaso.

Istologicamente sono costituite da: cellule muscolari lisce, monociti, fibroblasti, tessuto connettivo, e depositi lipidici intra ed extra cellulari. Le proporzioni relative di cellule, connettivo e lipidi variano da una placca all'altra. Nel centro necrotico si possono trovare anche calcio e cristalli di colesterolo, cellule schiumose, fibrina, trombi più o meno organizzati ed altre proteine plasmatiche.

Il cappuccio è costituito da fibrociti, tessuto connettivo denso e pochi leucociti.

Alla periferia della lesione, dal lato intimale, si possono trovare **aree di neovascolarizzazione**, con proliferazione dei vasi sanguigni.

Le placche più vecchie possono vedere una crescita proporzionale della parte fibrosa a scapito di quella lipidica.

Complicazione della placca fibrolipidica

- **Riduzione del lume** del vaso nelle arterie di piccole calibre con riduzione del flusso sanguigno che determina lesioni ischemiche. In realtà ci sono due considerazioni da fare. La prima è che la placca fino alle fasi avanzate non comporta stenosi significativa nel vaso, in quanto cresce in profondità. La seconda è che spesso nel circolo coronarico soprattutto la lentezza con cui la stenosi si instaura rende possibile l'attivazione delle collaterali.
- **Calcificazione** focale o diffusa tipica degli stadi avanzati della malattia. Questa complicazione è tipica delle lesioni avanzate e dell'aorta, la quale assume la fragilità di un guscio di uovo e una notevole rigidità. Le calcificazioni possono essere osservate direttamente all'RX
- **Decapitazione o rottura** del rivestimento fibroso della placca. Se tale danno è esteso prende il nome di **ulcerazione**. Questo facilita l'emissione in circolo di materiale altamente trombogenico o comunque di emboli di colesterolo.
- **Trombosi sovrapposta** in caso di lesioni fissurate o ulcerate: se il rivestimento fibroso della placca ateromasica si rompe le fibre collagene dell'intima sono esposte e ciò determina l'aggregazione piastrinica e la attivazione della cascata della coagulazione con formazione di un trombo, i trombi possono determinare l'occlusione parziale del lume e venire incorporati nel contesto della placca intimale attraverso un processo di organizzazione
- **Emorragia di placca**: se si rompe il rivestimento fibroso di una placca il sangue può farsi strada fino al centro di essa rigonfiandola e facendola sporgere nel lume vasale tanto da ridurre il lume ed il flusso sanguigno, ne risulta un ematoma che può provocare la **rottura della placca** stessa con formazione di emboli costituiti dal materiale necrotico. Questo evento può avvenire anche per la rottura dei capillari neoformati che vascolarizzano la placca.
- **Indebolimento della parete vasale** con formazione di un aneurisma: gli ateromi gravi dell'intima possono causare un assottigliamento della media con perdita della cellule muscolari lisce e di fibre elastiche e loro progressiva sostituzione con collagene anelastico che determina a lungo andare una dilatazione generalizzata della parete arteriosa fino alla formazione di un **aneurisma** (l'aorta addominale è la più frequente sede di aneurismi secondari ad aterosclerosi)
- **Distacco di emboli** soprattutto dagli ateromi più estesi che sono costituiti da materiale friabile

7.3 ANEURISMI

Dilatazioni localizzate della parete di un vaso, permanente, con la presenza e la partecipazione di tutti gli elementi della parete arteriosa. L'aneurisma infatti è definito **vero** quando tutti gli strati sono presenti nella dilatazione, anche se molto spesso assottigliati, mentre è definito **falso** quando si tratta di una cavità nel contesto della sola sierosa, oppure fuori dell'arteria ma in comunicazione con il sistema vasale e ripiena di sangue (è detto anche ematoma pulsante).

Le **dissezioni arteriose**, che vengono dette impropriamente aneurismi dissecanti, sono invece alterazioni nel contesto delle tonache dell'arteria, per le quali si crea un canale fra la media e la sierosa dove scorre sangue e che comunica con uno o due fori con il lume arterioso.

- **Morfologia:**
 - Sacciformi: sviluppo in una parte limitata della parete del vaso, con un colletto di comunicazione fra la parte dilatata e quella normale
 - Fusiformi: dilatazione circonferenziale uniformemente estesa a tutta la porzione del vaso
 - Anulari
 - A barca (poligono del Willis)
 - Dissecanti
 - Fistole
- **Sede:**
 - Venosi
 - Arteriosi
 - Arterovenosi (fistole o shunt)
- **Dimensioni**
 - Macroaneurismi
 - Microaneurismi

Nel SNC gli aneurismi più frequenti sono le dilatazioni congenite del poligono di Willis. Qui infatti le arterie sono particolari, ed hanno una **lamina media più sottile, per offrire una minor resistenza al flusso.**

Eziologia

Sebbene sia considerata multifattoriale la genesi degli aneurismi viene classicamente suddivisa in tre gruppi causali:

- **Aneurismi congeniti:** come si diceva tipicamente endocranici, dipendono da una debolezza della parete presente alla nascita. Esistono due varianti. Il tipo “mesenchimale” deriva dalla deposizione di cellule angioblastiche anormali al momento della genesi del vaso, mentre il tipo “vestigiale” deriva dal mancato riassorbimento di componenti embriologici. Altra causa di aneurismi congeniti sono le malattie del connettivo, come la **S. di Marfan e di Ehlers-Danlos**, e malattie come la **S. di Turner e la sclerosi tuberosa.**
- **Aneurismi degenerativi:**
 - Aterosclerotici
 - Secondari a necrosi della media
 - Secondari alla fibrodisplasia
- **Infiammatori:** quasi sempre presenti in sede sottorenale, con parete fibrosa e biancastra, e fibrosi parietale fortemente adesa agli organi vicini
- **Luetici:** con caratteristico tropismo verso la porzione discendente dell’arco aortico, sono legati alla infezione della tonaca avventizia dei vasa vasorum: da lì il processo si estende lungo la media e si forma un aneurisma dissecante.
- **Aneurismi micotici:** salmonella, streptococco D e stafilococco, sono responsabili della distruzione della parete arteriosa quando vengono portati ad essa da un embolo settico.
- **Secondari a trauma:** anche se il danno non viene a creare la rottura del vaso, può produrre una zona di minor resistenza con la creazione di un successivo aneurisma.

ANEURISMI ATEROSCLEROTICI (AORTA ADDOMINALE)

Frequentemente nel tratto compreso fra la biforcazione iliaca e la genesi delle arterie renali si formano degli aneurismi provocati dall’assottigliamento della media secondario al processo aterosclerotico. Questa localizzazione infatti ricalca quella delle lesioni precoci dell’aterosclerosi. Possono essere comunque coinvolti anche i tratti carotideo, l’aorta toracica e l’arco aortico. In quest’ultima sede si possono avere compressioni importanti del circolo dei grossi vasi con gravi complicazioni.

Si tratta di aneurismi veri, sacciformi, fusiformi o cilindrici, con dimensione variabile fino ad un massimo di 15 cm di diametro per 25 cm di lunghezza.

Nella parete vasale aneurismatica è frequente trovare ulcere e trombosi complicata. Frequenti anche gli emboli che si localizzano nel tratto intestinale e nelle gambe.

I trombi possono occludere l'intera sacca aneurismatica e comprimere anche la genesi delle mesenteriche. La compressione di queste può essere dovuta anche all'estensione della sacca aneurismatica. In rari casi l'aneurisma può erodere la parete del tenue e svuotarsi su di esso, provocando una massiva melena.

Il tratto renale dell'aorta è sottoposto allo stretto rapporto con le vertebre lombari e l'onda sfigmica che si abbatte su di essa provoca un meccanismo di incudine-martello.

Questi aneurismi si manifestano in età avanzata (oltre i 50 anni) e sono molto più frequenti nel sesso maschile. Come per l'aterosclerosi, anche la debolezza congenita della media è oggetti di trasmissione ereditaria e quindi la patogenesi dell'aneurisma può essere considerata multifattoriale.

Le **complicazioni** dell'aneurisma possono essere:

- **Rottura** nelle cavità peritoneali o retroperitoneali. Frequente se il diametro è maggiore di 6 cm
- **Compressione** delle strutture vicine
- **Occlusioni** vasali per compressione diretta sia a seguito della formazione di trombi, soprattutto della genesi delle iliache e delle renali.
- **Formazioni di masse addominali di difficile diagnosi differenziale con il tumore**
- **Trombosi ed embolie**

Importante l'intervento precoce: gli aneurismi si rompono in misura direttamente proporzionale alle loro dimensioni e inoltre la mortalità operatoria è del 5% negli aneurismi integri e del 50% in quelli sottoposti a rottura anche parziale.

ANEURISMI LUETICI E AORTITE LUETICA

Oggi evenienza rara, questi aneurismi sono la conseguenza di un processo infettiva legato alle manifestazioni della sifilide terziaria. Tale processo è localizzato all'aorta toracica e prende il nome di **aortite toracica**. Gli aneurismi che ne derivano sono quindi localizzati all'arco e all'aorta discendente toracica.

Il processo inizia con la formazione di una reazione infiammatoria a carico dell'avventizia, soprattutto a carico dei **vasa vasorum**. Questi sono compressi da un infiltrato linfoplasmacitario, e si crea una **endoarterite obliterante**. I vasa vasorum si occludono e questo determina un **danno ischemico della tonaca media**. Essa si ripara per fibrosi e neovascolarizzazione, e la perdita di cellule muscolari e fibre elastiche provoca alla fine la **dilatazione aneurismatica**.

Comunque la mesoaortite luetica ha anche diverse altre possibili evoluzioni, più frequenti dell'aneurisma:

- Retrazione fibrosa della media, con aspetto a **corteccia d'albero** dell'arteria
- Formazione di aterosclerosi, che si può localizzare all'interno di aneurismi luetic (di difficile diagnosi differenziale, a questo punto, con gli aneurismi aterosclerotici), oppure molto raramente alla radice dell'aorta, con compressione e occlusione degli osti coronarici (**varietà giardino** dell'aterosclerosi)
- Dilatazione dell'anello aortico con conseguente insufficienza

I sintomi e le complicazioni sono:

- Compressione di strutture vicine
- Difficoltà respiratoria per compressione delle vie aeree
- Disfagia per compressione esofagea
- Dolore causato da erosione delle coste e dei corpi vertebrali
- Disturbi cardiaci per dilatazione dell'anello aortico o ostruzione delle coronarie
- Rottura

DISSEZIONE AORTICA

Condizione estremamente grave di slaminamento delle strutture della tonaca media dell'aorta, che senza dilatazione del vaso forma un canale interno alla sua parete dove scorre il sangue. Questo secondo lume spesso va incontro ad emorragie massive ed estremamente pericolose.

E' una condizione rara, che riguarda 3 casi su 100000 abitanti, ed è estremamente grave. Il 35% dei pazienti muore entro 15' dai primi sintomi, il 75% entro una settimana.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

73

Riguarda principalmente due gruppi di pazienti:

- Uomini compresi fra 45 e 60 anni, quasi costantemente sofferenti di **ipertensione** (90%), 1/2 3:1
- Soggetti più giovani sofferenti di sindrome di Marfan o altre connettiviti (1/2 1:1)

Patogenesi

- Ipertensione è il principale fattore di rischio
- Medionecrosi cistica idiopatica
- Molti quadri idiopatici

Fattori strutturali

- **Sindrome di Marfan:** collagenopatia con alta statura, longelineità, lassità legamentare, prolasso mitralico, sublussazione del cristallino.
- **Gravidanza:** progesterone
- **Aterosclerosi complicata**
- **Diabete mellito**

Quando si determina la rottura, la presenza di una camera ad alta pressione (il lume aortico) che alimenta la dissezione è responsabile della progressione della dissezione. La riduzione della pressione a valori normali determina comunque un significativo rallentamento della progressione del danno.

Anatomia patologica

Nell'intima si trova quasi sempre una lacerazione evidente, che rappresenta la porta di accesso alla dissezione, e che si localizza generalmente nei primi 10 cm dopo l'aorta. Questa ha una dimensione di 1-5 cm e margini marcati ma dentellati. La dissezione si può estendere sia verso il cuore che lungo l'aorta per lunghezze variabili. Talvolta interessa le iliache e le femorali.

Di solito la dissezione avviene fra il terzo medio e il terzo esterno dell'aorta. A volte il canale parallelo al lume ha un secondo sbocco nel lume principale e si crea un flusso parallelo. Questo di solito evita una emorragia fatale e l'aorta in questione si chiama **a doppia canna di fucile**.

Istologicamente, si riporta molto spesso un quadro caratteristico denominato **medionecrosi cistica**. Questo reperto istologico si trova anche associato alla parete arteriosa di aneurismi veri, ed è caratterizzato da:

- Frammentazione e distruzione delle fibre elastiche
- Separazione focale delle strutture muscolari da quelle elastiche ad opera di piccoli spazi cistici, contenente materiale amorfo simile alla sostanza fondamentale del connettivo
- Estesa distruzione della lamina elastica

Sono assenti fenomeni infiammatori. Questa alterazione è comune nella sindrome di Marfan, e sembra avere una correlazione netta con l'ipertensione e con l'età.

Clinica

Si classificano come tipo A, se riguardano l'aorta prossimale o l'arco aortico (e possono estendersi o meno alla discendente, A1 e A2), oppure tipo B se riguardano la discendente a qualunque livello ma non interessano la prossimale.

La causa più comune di morte è data dalla rottura della dissezione in cavità pericardica, pleurica o peritoneale. L'estensione della dissezione ai vasi del collo o alle coronarie può provocare gravissime compressioni anche mortali, e la dissezione retrograda verso l'aorta porta ad una complicazione notevole a carico dell'anello aortico.

Quando la dissezione si forma avviene improvvisamente, con un dolore acuto, lancinante, che parte dall'origine della dissezione progredisce nella direzione della dissezione. In genere dopo 15-20 minuti si attenua, e simula l'infarto.

FISTOLA

La fistola arterovenosa è una comunicazione anomala fra una arteria e la vena satellite di essa. Può insorgere come un difetto di sviluppo congenito o come conseguenza della rottura di un aneurisma in una vena vicina, come conseguenza di un trauma penetrante o della necrosi infiammatoria che si crea fra vasi vicini.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 74

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

La comunicazione può essere un vero e proprio tratto di vaso oppure un sacco aneurismatico. Può essere anche formata da un trombo organizzato con un canale centrale.

Il rischio è la rottura e le emorragie conseguenti, oppure, a lungo termine, il sovraccarico del cuore destro con sviluppo di insufficienza cardiaca ad alta gittata.

CAP 8 MALATTIE DELLE VENE E DEI LINFATICI

8.1 SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE

La compressione della cava che impedisce il reflusso del sangue dalla parte alta del torace, dal collo e dal capo è caratterizzata sul piano clinico da sintomi specifici:

- **Turgore delle giugulari:** non influenzato dagli atti del respiro
- **Congestione ed edema dei tessuti molli del capo e delle estremità superiore, delle spalle e degli arti superiori (edema a mantellina)**
- **Mancato svuotamento delle vene dell'arto superiore quando questo è rialzato.**

A seconda della sede dove viene a trovarsi l'ostruzione, la sintomatologia assume caratteristiche diverse. Importante è il rapporto dell'occlusione con l'ostio della vena azigos: se si occlude infatti questo, l'unica possibilità di circolo collaterale è la presenza delle mammarie interne, che nascono dall'anonima destra, e che portano il sangue alla cava inferiore per mezzo delle epigastriche. Si avranno quindi edema e turgore giugulare marcato, con segni importanti di circoli collaterali nell'addome a **decorso verso il basso, a differenza dell'ascite**. Mentre con l'azigos aperta, sia che l'occlusione sia a monte e a valle, essa funziona come sistema drenante molto efficace, prendendo il sangue dal plesso della spalla e riversandolo nella cava se l'ostruzione è distale al suo sbocco nella cava, invece prendendo il sangue dalla cava e immettendolo nella cava inferiore se l'ostruzione è prossimale al suo ostio e questo è pervio.

Il quadro descritto può essere solo oppure accompagnato da altri segni di compressione mediastinica di altre strutture. La massima parte delle volte si ha una compressione da parte di un linfonodo, sede di un processo neoplastico oppure di una reazione infiammatoria. Più raramente è un tumore maligno o benigno che infiltra direttamente la cava. Ancora più rara ma sempre possibile è la compressione da parte di un aneurisma aortico dell'aorta ascendente.

La sintomatologia si può instaurare bruscamente, e allora è più intensa per la mancanza di circoli collaterali di compenso, e si associa al **segno di Stokes**, la comparsa di fossette alla base del collo.

Dopo un po' di tempo i sintomi si attenuano per lo sviluppo di circoli collaterali che permettono lo smaltimento di una maggiore quantità di sangue e quindi la perdita dei segni come quello di Stokes. Rimane però sempre l'ipertensione venosa degli arti.

La TC è l'esame più sicuro per la diagnosi di ostruzione, in quando la cavografia rischia, specie in presenza di trombosi neoplastica, di far partire un embolo pericolosamente vicino al cuore.

8.2 TROMBOFLEBITIE FLEBOTROMBOSI

Si tratta fondamentalmente della stessa entità patologica, in quanto la presenza di un trombo provoca inevitabilmente la produzione di una reazione infiammatoria associata.

Oggi la distinzione fra tromboflebiti e flebotrombosi è superata, e si intende in genere un quadro clinico di trombosi delle vene profonde con scarso quadro infiammatorio e formazione di un trombo friabile, facilmente frammentabile in emboli come una **trombosi profonda**, e un quadro di infiammazione superficiale del circolo sottocutaneo spesso già alterato da varici o altro in cui precede la formazione del trombo un quadro di infiammazione della parete venosa e delle strutture perivenose come **trombosi superficiali**.

Nelle superficiali, l'embolo risulta saldamente adeso alla parete del vaso, e non da quasi mai origine a frammentazioni. Hanno un decorso benigno e quasi mai fatale.

Eziologia

E' rappresentata dalla **triade di Virchow**, nella quale le tre componenti (**stasi, coagulopatia e danno endoteliale**) possono intervenire separatamente o in associazione. In genere i trombi sono secondari a compressione del vaso che provoca stasi, e questo sembra essere il momento patogenetico della maggior parte delle trombosi venose. Le altre due componenti, tranne per quel che riguarda la sepsi e le malattie degenerative del collagene, hanno in genere una funzione accessoria. Per questa ragione la maggior parte delle trombosi non presentano alterazioni infiammatorie e sono asintomatiche almeno nella fase iniziale.

La stasi venosa può essere **primaria**, se la trombosi insorge in aree del circolo con stenosi fisiologica, come la femorale nel canale degli adduttori, le vene profonde del polpaccio, oppure secondaria alla compressione da parte di moltissimi fattori, fra cui sono dominanti le neoplasie gli aneurismi e le cisti.

Eventi che possono facilitare la genesi di un trombo sono:

- Età avanzata
- Immobilizzazione
- Interventi chirurgici
- Tumori maligni
- Gravidanza
- Contraccettivi
- Patologie cardiovascolari
- Obesità
- Diabete mellito
- Sindrome nefrosica
- Disordini mieloproliferativi
- Trombofilia, varici
- Malattie autoimmuni

I trombi superficiali avendo una componente solitamente infiammatoria (tromboflebiti) sono costituiti prevalentemente di fibrina ed hanno aspetto biancastro, mentre quelli profondi hanno il classico aspetto bianco della testa, variegato del corpo e rosso della coda.

Clinica

Varia molto a seconda che si tratti di una formazione superficiale o profonda: il 50% delle trombosi venose profonde è asintomatico, mentre quelle superficiali si associano a reazioni infiammatorie ben visibili. Inoltre, tanto più il trombo è prossimale e maggiore è il numero delle collaterali ostruite, tanto imponenti saranno i segni di stasi venosa a valle.

Trombosi venosa profonda

Nelle forme femorali e iliache, tutto l'arto appare edematoso, dalla coscia fino ai piedi, cianotico e dolente. C'è insufficienza funzionale, e se il processo interessa anche le vene superficiali, occludendo tutto il ritorno venoso dall'arto, si ha la scomparsa dei polsi e l'evoluzione verso la gangrena. Questa condizione si chiama *phlegmasia coerulea dolens*.

Nelle forme che interessano il polpaccio, si ha spesso la asintomaticità, o modesto gonfiore e dolenza della caviglia, che di solito è ipertermica.

In genere però un quadro sintomatologico di questa affezione non c'è e quindi nel 20% dei casi si ha che il primo segno di una trombosi venosa profonda è l'embolia polmonare.

Il dolore, che spesso è l'unica manifestazione di malattia, si esacerba durante la deambulazione, è evocato dalla dorsoflessione del piede a ginocchio esteso (manovra di Homans) e dalla palpazione della masse muscolari in corrispondenza del trombo. La compressione delle masse muscolari del soleo contro la membrana interossea provoca intenso dolore.

L'edema e la cianosi, come già detto, sono segni caratteristici molto chiari.

Se il flusso viene deviato verso il circolo superficiale, si ha una visione netta dei reticoli superficiali, e la cute allora appare calda, tesa e lucida (segno di Pratt) in sede pretibiale.

I segni generali sono di solito rari, eccetto che se si ha una tromboflebite settica, di solito rara.

Due quadri principali di flebotrombosi:

- **Phlegmasia alba dolens:** gamba dolente e pallida dovuta alla trombosi delle vene ileofemorali, che insorge generalmente nel terzo trimestre della gravidanza o dopo il parto (si chiama anche **gamba da latte**). Si ritiene che sia una lesione associata alla gravidanza con una risposta infiammatoria perivenosa che ostruisce i vasi linfatici, responsabili del gonfiore e dolore.

- **Tromboflebite migrante:** trombosi venose spesso multiple si manifestano in un distretto corporeo per poi scomparire e andare a localizzarsi in altre aree. Sindrome paraneoplastica di neoplasie del pancreas, polmone e colon.

Trombosi venosa superficiale

Sintomatologia più lieve con ectasia venosa, modesto dolore, calore e dolenzia alla palpazione dei circoli superficiali ectasici.

8.3 VENE VARICOSE

Vene tortuose enormemente dilatate che si sviluppano in conseguenza di un aumento prolungato della pressione venosa nell'arto inferiore, o meno frequentemente per la perdita della resistenza parietale venosa. Frequenti dopo i 50 anni, soprattutto nelle donne pluripare e nelle persone che stanno a lungo in piedi.

Eziologia

L'insufficienza venosa produce una stasi del sangue a monte del distretto insufficiente, e questo porta ad una congestione (edema) dei tessuti, e ad alterazioni di permeabilità e scambio osmotico a livello capillare (**microangiopatia**), con conseguente ischemia dei tessuti.

Clinicamente, si manifesta insufficienza venosa quando la pressione differenziale fra cuore e arto inferiore si mantiene maggiore di 30 cmH₂O anche durante la deambulazione, quando la pressione scende a 20-30.

L'edema che si crea è molle, ma può con il passare del tempo indurare. Inoltre è maggiore se la compressione o la causa che ha portato ad insufficienza venosa interessa anche i linfatici.

L'edema all'inizio si manifesta solo alla sera, mentre poi tende ad essere stabile tutto il giorno. La presenza di proteine nel tessuto è responsabile della proliferazione fibrosa di esso e del suo induramento.

La manifestazione di una insufficienza vascolare venosa dell'arto inferiore sono le **varici**, ossia dilatazioni sacculari delle vene, che spesso assumono un andamento tortuoso. Sono una patologia frequente, spesso ben sopportata, che riconosce come eziologia un carattere **primario** con associazione a determinati fattori di rischio, oppure un carattere secondario a diverse patologie, quali la flebite.

Le varici, a seconda del tratto interessato e delle caratteristiche morfologiche, si distinguono in **tronculari, reticolari, telangettasie**, che interessano rispettivamente **safena, afferenti alle safene, venule post capillari**. Pur essendo una malattia epidemiologicamente molto diffusa, (35% della popolazione), soltanto l'1-2% delle persone si ricovera per interventi sulle vene. In Europa è dieci volte maggiore che in Africa e Asia.

I vari fattori di rischio sono:

- **Età:** picco massimo fra 50 e 60 anni. Il rischio aumenta 3 volte in età adulta, e 15 volte in età geriatrica
- **Sesso:** netta preponderanza del sesso femminile, da 2 a 4 volte
- **Gravidanze:** proporzionale al numero di parti
- **Familiarità**
- **Eccesso di peso:** particolarmente nel sesso femminile
- **Attività lavorativa:** aumenta il rischio la stazione in posizione eretta in ambiente caldo
- **Stipsi cronica:** aumento continuo della pressione addominale

Patogenesi

Il meccanismo di base non è perfettamente noto: sembra non implicata la degenerazione valvolare, perché si possono avere varicosità anche in vene con valvole continenti, e viceversa il trapianto di safene senza valvole per essere usate come arterie non si associa a dilatazioni varicose.

Il momento patogenetico quindi deve stare nella parete della vena, che viene ad essere dilatata da processi degenerativi, dato che ci sono evidenze che nelle vene varicose sono presenti **meno elastina e collagene del normale**.

In altri momenti patogenetici come la **vecchiaia** sono importanti la **meioplasmia**, un processo che porta ad alterazione fibrosa della parete che si sfianca sotto la pressione del sangue, e naturalmente l'indebolimento dei tessuti connettivali che è legato all'invecchiamento.

Le importanti modificazioni che si verificano **durante la gravidanza** alterano l'equilibrio fisiologico tra coagulazione e fibrinolisi. La gravidanza e le prime 6 settimane dopo il parto possono essere considerate uno

stato di ipercoagulabilita' acquisita, che aumenta il rischio di trombosi venosa. L'incidenza totale di trombosi venosa profonda ed e.p. obiettivamente provate e' di 0.7:1000 partorienti.

La gravidanza rappresenta uno dei fattori piu' importanti nella genesi della malattia varicosa; circa il 25% delle primipare ed oltre il 50% delle pluripare e' affetto da varici ed oltre il 60% delle gravide affette da varici ha una anamnesi familiare positiva per malattia varicosa.

Le prime manifestazioni della gravidanza sono sempre molto precoci; cio' confermerebbe la importanza del fattore ormonale nel determinismo della malattia varicosa in gravidanza rispetto al fattore meccanico che, invece, assume un ruolo di maggiore rilievo solo con il progredire dell' eta' gestazionale; molteplici sono i fattori responsabili delle modificazioni morfologiche ed emodinamiche del sistema venoso durante la gravidanza:

- azione miorilassante del progesterone con ipotonia delle fibrocellule muscolari lisce e conseguente dilatazione venosa ed incontinenza valvolare,

- diminuzione del tono vasale e rammollimento del collagene parietale determinato dagli estrogeni,
- aumento della massa ematica circolante e del flusso ematico refluo dalle vene uterine con conseguente ipertensione delle vene degli arti inferiori.

L'aumento della massa ematica circolante viene compensato dalla aumentata distensibilita' del sistema venoso ad opera dei fattori ormonali (estrogeni e progesterone). La venodilatazione ha il ruolo di accogliere e smaltire l'aumentata massa ematica circolante accresciuta anche dalla apertura di numerose anastomosi artero-venose. Ma l'aumento del raggio venoso, in base alla legge di Leonardo, determina una riduzione della velocita' del flusso e quindi una stasi venosa responsabile della ipertensione venosa conseguente. L'ipertensione venosa, inoltre, viene accentuata dalla " precedenza " funzionale dello svuotamento delle vene uterine in vena cava rispetto agli arti inferiori e dalla diminuzione della attivita' della pompa muscolo venosa (del soleo e gastrocnemio) la cui funzionalita' decresce dalla sedicesima settimana di gestazione parallelamente all'incremento del tasso estrogenico.

L'ipertensione venosa e' soprattutto evidente nel II trimestre di gravidanza, epoca in cui e' piu' frequente la comparsa di varici. Anche l'aumento del volume plasmatico e' notevole tra la ventunesima e la ventiquattresima settimana gestazionale raggiungendo valori pari o superiori al 30% della norma. Intorno alla trentaseiesima settimana il volume plasmatico risulta notevolmente aumentato, ma solo del 10% rispetto ai valori precedenti. Cio' concorderebbe con l'incremento meno spiccato della pressione venosa nell'ultimo trimestre di gestazione, riconducibile unicamente al fattore meccanico dell'accresciuto volume dell'utero gravido.(3)

Altra cosa sono le così dette **varici d'atleta**, dilatazioni omogenee e rettilinee, non complicate, che si accompagnano ad integrità valvolare.

Anatomia patologica

Vene dilatate, tortuose ed allungate, sede spesso di processi cicatriziali. I vasi presentano una notevole variazione dello sviluppo parietale, con allungamento e assottigliamento nei punti di massima dilatazione. Spesso al loro interno è presente trombosi, e sono notevoli e frequenti le alterazioni delle valvole.

Istologicamente, accanto alla degenerazione della parete fibrosa, si trova ipertrofia compensatoria della muscolatura liscia e fibrosi intinale.

LINFANGITE E LINFEDEMA

I linfatici hanno una patologia primaria estremamente rara, e le loro condizioni infiammatorie (linfangite) sono in associazione con **infezioni batteriche** o **tumori**. Il vaso colpito si presenta dilatato, e contiene un essudato infiammatorio che nei casi più gravi si può estendere all'esterno verso la cute, provocando **cellulite** e **accessi locali**. Il linfonodo drenante il linfatico colpito si manifesta con le caratteristiche della linfadenite acuta.

Il processo linfangitico comincia con la presenza di **strie rosse sottocutanee**, arrossate e dolenti, che seguono il decorso dei linfatici. Se i linfonodi non riescono a risolvere il processo infettivo, esso raggiunge il sistema venoso e da origine a batteriemia e setticemia.

Invece l'occlusione dei linfatici (da qualsiasi causa) è seguita di un abnorme accumulo di liquido a monte nel tratto drenato. Questo processo prende il nome di **linfedema**. Le cause più frequenti sono:

- Diffusione di tumori maligni
- Interventi chirurgici radicali con estese linfectomie
- Fibrosi linfiatica post radiazionale
- Filariosi
- Tombosi e cicatrizzazione post infiammatoria dei canali linfatici
- Condizioni primarie isolate (**linfedema congenito**) o familiari (**malattia di Milroy**)
- Linfedema precoce: malattia ad eziologia sconosciuta che inizia fra i 10 e i 25 anni, in uno e entrambi i piedi, e interessa le gambe e anche il tronco.

Il perdurare dell'edema porta alla formazione di una notevole quantità di tessuto fibroso interstiziale, soprattutto a livello sottocutaneo, con aumento delle dimensioni delle parti colpite, indurimento bruno, aspetto a **buccia d'arancia della cute** e ulcerazioni cutanee.

Anatomia patologica

Sezione II

APPARATO Respiratorio

CAP I MALATTIE VASCOLARI DEL POLMONE

1.1 EMBOLIA, INFARTO ED EMORRAGIA

In questo capitolo vengono affrontate le conseguenze dell'ostruzione vascolare acuta del polmone. Questa può avere due aspetti principali: il quadro clinico dell'**embolia massiva**, conseguente alla ostruzione acuta e improvvisa dei tronchi arteriosi maggiori, e quello dell'**infarto polmonare**, che consegue alla ostruzione di tronchi arteriosi intrapolmonari minori con conseguente prevalenza dell'ischemia a carico del tessuto polmonare. In realtà le due patologie sono molto legate fra di loro tanto da poter essere considerate due aspetti diversi della stessa malattia, dato che da un lato molto spesso gli emboli più piccoli sono causa di infarti, e dall'altro che l'embolia polmonare massiva provoca necrosi ischemica di tutto il polmone, che non ha rilevanza clinica semplicemente perché il paziente decede prima per le conseguenze del cuore polmonare acuto.

Epidemiologia

3° causa di morte nel mondo occidentale dopo le malattie CV e i tumori, l'embolia polmonare si verifica soltanto in relazione alla presenza di trombosi venosa e quindi di embolizzazione del circolo venoso. La trombosi in situ delle grandi arterie del polmone è estremamente rara e si verifica soltanto in condizioni di aterosclerosi grave, ipertensione polmonare e ICC

L'incidenza autoptica varia dall'1% nella popolazione generale al 30% degli ustionati, traumatizzati e fratturati gravi. Emboli piccoli non fatali si trovano in circa il 65% delle autopsie con tecniche specializzate.

Come causa di morte riguarda il 10% degli ospedalizzati.

Eziologia

I trombi venosi hanno delle sedi preferenziali di formazione, come le gambe, il plesso prostatico e uterino, atrio destro. Dalle vene profonde delle gambe arrivano ai polmoni il 95% degli emboli. Le cause che predispongono di più allo sviluppo di embolia sono:

- Immobilità
- Stati di ipercoagulabilità
- Introduzione di un catetere venoso centrale
- Insufficienza cardiaca
- Fratture multiple (emboli adiposi)
- Traumi
- Interventi chirurgici
- Parto
- Contraccettivi orali
- Neoplasie addominali (o altro)

⊠ Gli emboli gassosi sono invece possibili nei sub o nelle infusioni in fleboclisi effettuate in maniera scorretta. Nella così detta "**malattia dei cassoni**" si ha una compressione durante la discesa del sub che aumenta la solubilità dei gas atmosferici nei tessuti (fenomeno che riguarda l'azoto). Durante la risalita, se non si fanno delle tappe di decompressione in modo adeguato, si ha un ritorno allo stato gassoso dell'azoto sottoforma di bollicine sia nel sangue (embolia) che nei tessuti, soprattutto in quello adiposo. Allora si può avere una **necrosi disseminata** da compressione, e anche **lesioni midollari** e paraplegia.

⊠ Gli emboli adiposi sono frequenti dopo la rottura delle diafisi delle ossa lunghe, meno spesso dopo traumi ai tessuti molli. Dopo qualche ora si ha evidenza clinica di embolia polmonare, con **trombocitopenia**, dato che le piastrine sono sequestrate dal tessuto adiposo che forma l'embolo

⊠ Embolia amniotica (1/50000 parti), più frequente nelle pluripare attempate che hanno un parto rapido con travaglio molto breve. Questi emboli contengono bile e meconio, ma anche PG vasocostrittrici, e fattori procoagulanti che aggravano l'evento embolico

⊠ Embolia trofoblastica: frammenti di trofoblasto di piccole dimensioni passano di frequente durante la gravidanza attraverso la placenta, ma arrivano a causare dispnea e insufficienza respiratoria soltanto quando sono veramente grandi.

Clinica

La rilevanza clinica dell'embolia dipende da tutta una serie di fattori, di cui i principali sono però i primi due dell'elenco sottostante. Da questi, infatti, dipende essenzialmente la prognosi del paziente.

- **Dimensioni dell'embolo e area arteriosa interessata**
- **Stato della circolazione locale (circoli collaterali) e generale (riserva cardiaca)**
- Rilascio di fattori vasoattivi

I trombi ad esempio a **corna di cervo**, che sono uno stampo della biforcazione polmonare, sono invariabilmente fatali o comunque gravissimi, mentre i piccoli emboli permettono la sopravvivenza se il sistema CV riesce a superare le conseguenze della diminuzione di ossigenazione dell'aumento di resistenza nel circolo polmonare e a fornire abbastanza sangue per la perfusione del polmone attraverso il circolo delle arterie bronchiali.

Una cosa particolare è che negli anziani dove spesso è presente insufficienza sia destra che sinistra, l'area a valle dell'embolo va incontro a necrosi e non a emorragia, in quanto il cuore sinistro non riesce a farvi affluire sangue attraverso le bronchiali e non si crea infarcimento.

Clinicamente si hanno due conseguenze:

- Diminuzione della funzione respiratoria (diminuzione dell'area ventilata, aumento dello shunt)
- Aumento della resistenza al circolo polmonare → insufficienza di cuore destro

Come detto, l'embolia acuta massiva è una delle poche cause di morte istantanea, e i pochi sopravvissuti all'attacco acuto decedono per le conseguenze sul cuore, che sono essenzialmente un esteso infarto del ventricolo sinistro per l'assenza di sangue nel sistema arterioso. Infatti si ha una **dissociazione elettromeccanica del cuore** per la presenza di attività ECG normale e per la assenza di polso.

I piccoli emboli causano invece di solito **infarto polmonare** soltanto nelle persone con ICC, mentre altrimenti causano una sintomatologia di dispnea, tachipnea, febbre, dolore toracico, ed eventualmente emottisi perché alla riperfusione o alla perfusione collaterale si crea **emorragia**.

Nel 3% dei casi abbiamo invece **emboli multipli** che provocano ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico

Spesso la risoluzione degli emboli avviene per retrazione e fibrinolisi, ma se questo non avviene la loro organizzazione porta a **cuore polmonare cronico e sclerosi polmonare con ipertensione**.

Spesso un embolo si accompagna ad un secondo, evenienza questa che si verifica nel 30% dei casi in cui non vengano rimossi, dopo un embolia, i fattori di rischio.

Per questo motivo la prevenzione nell'embolia è un elemento fondamentale e si applica a tutte le condizioni che si accompagnano a rischio.

Talvolta può essere necessaria l'inserzione di un filtro cavale per protezione di un paziente con trombosi grave alle gambe.

Anatomia patologica

Gli emboli sono tipicamente **grigi e friabrili**, non adesi all'endotelio a differenza dei trombi primitivi, che sono sempre grigi ma ben attaccati, e dei coaguli post mortem, che sono rossi e mollicci, e non adesi.

Soltanto il 10% degli emboli causano **infarto**. Questo si verifica quando un piccolo embolo provoca ostruzione e il sistema delle arterie bronchiali non riesce a supplire alle carenze vascolari provocate dall'embolia. Nel caso in cui invece il sistema bronchiale sia normoefficiente, allora si ha **emorragia**. Esse sono riconoscibili e distinguibili dall'infarto essenzialmente per la **conservazione dell'architettura alveolare**. Una volta riassorbito il sangue, infatti, è possibile ripristinare la funzione respiratoria.

Gli **infarti**, invece, rari nei giovani per le ragioni dette, sono nel 75% dei casi di competenza dei **lobi inferiori**, e nella metà dei casi sono eventi multipli. Le loro dimensioni variano da lesioni appena visibili ad occhio nudo fino ad alterazioni gravi con un massivo interessamento lobare. La localizzazione è tipicamente **periferica**, e l'area ha la forma di un **cuneo rovesciato**, con l'apice rivolto verso l'interno del polmone.

Si tratta tipicamente di un infarto **emorragico**, e l'area pleurica al di sopra di esso appare **rilevata** (a differenza dell'atelectasia, dove appare schiacciata), e ricoperta di essudato fibrinoso.

Il parenchima è di colore iniziale rosso-bluastro (violaceo) per lo stravasamento ematico. Entro 48 ore la lisi dei globuli rossi produce emosiderina e il tessuto diventa pallido e assume un colore dominante **rosso**. Con il tempo il tessuto periferico dell'infarto produce una cicatrice fibrosa partendo come al solito dai margini e diventa grigio. La cicatrice provoca **retrazione** del parenchima circostante.

Dal punto di vista istologico, all'interno del tessuto emorragico è possibile distinguere le aree di infarto da quelle semplicemente emorragiche per la presenza nelle prime di una estesa **distruzione ischemica del parenchima**, che interessa setti alveolari, bronchioli e vasi (per questo l'infarto è emorragico).

Nel caso di un embolo settico, a questo quadro si aggiunge una intensa reazione infiammatoria e un essudato neutrofilo. Gli infarti settici possono evolvere in ascessi.

1.2 IPERTENSIONE E SCLEROSI VASCOLARE

In condizioni normali i valori pressori del polmone sono 1/8 di quelli del circolo sistemico. Si parla di **ipertensione polmonare** quando la pressione media nel circolo polmonare raggiunge 1/4 di quella del circolo sistemico.

Eziologia ed epidemiologia

Le forme **idiopatiche** sono meno frequenti, e riguardano soprattutto le donne fra 20 e 40 anni, mentre le forme **secondarie** riconoscono come causa:

- **Aumento delle resistenze al flusso:**
 - Ostruzione: resezioni chirurgiche, emboli multipli o embolie pregresse, patologia da stenosi o reflusso del cuore sinistro
 - Restringimento della polmonare: sclerodermia, granulomatosi di Wegener
 - Ipossia cronica con relativa vasocostrizione: COPD, pneumoconiosi
- **Aumento del flusso:**
 - Malattie congenite del cuore con shunt sinistra destra

Patogenesi

Ruolo centrale nella patogenesi sia della ipertensione primitiva che di quella secondaria ce l'hanno le cellule **endoteliali del polmone**. Queste subiscono, in ogni forma di ipertensione polmonare, un certo tipo di danno che poi, come vedremo fra un attimo, determina la malattia. Nelle forme di ipertensione idiopatica questo danno è dato da:

- Malattie autoimmuni
- Deficit metabolici congeniti
- Determinanti genici specifici
- Cause sconosciute

Mentre nelle malattie secondarie il danno è di natura meccanica/pressoria (shunt sinistro-destro) o di natura metabolica (danno endoteliale provocato dalle componenti irritanti del trombo, come la fibrina, nella ipertensione di derivazione tromboembolica).

Una volta danneggiate, le cellule endoteliali producono l'ipertensione attraverso tre meccanismi:

- Aumento della trombogenicità dell'endotelio → deposizione di fibrina e piastrine → produzione di fattori di crescita per la matrice e per le cellule muscolari & ulteriore danno endoteliale
- Produzione da parte dell'endotelio di endotelina e di fattori di crescita analoghi a quelli piastrinici
- Diminuzione della produzione di NO, PI_2

Clinica

La malattia si manifesta clinicamente solo quando le lesioni arteriose si trovano in stato avanzato. In genere l'esordio è con dispnea, facile affaticabilità e a volte dolore toracico simile all'angina. Passando il tempo si sviluppa IR di grado variabile e nel giro di 2-5 anni l'80% dei pazienti muore per cuore polmonare cronico.

Alto il tasso di aumento del rischio di complicazioni emboliche e infettivi. Una terapia antipertensiva continua migliora la prognosi.

Anatomia patologica

Alcune alterazioni caratteristiche possono essere indicative di una specifica causa eziologica: ad esempio la presenza di fibrosi fa propendere per una causa ipossica come evento determinante, mentre la presenza di numerosi trombi in via di organizzazione è indicativa di una origine embolica.

Le alterazioni morfologiche possono interessare **l'intero albero vascolare del polmone**. Nei casi più gravi si repertano addirittura **lesioni ateromatose** nelle porzioni iniziali delle polmonari. Le arterie più colpite sono comunque quelle piccole e medie (40-300 µm), nelle quali si possono rilevare 3 livelli di alterazioni, progressivamente indicative di ipertensione sempre più grave:

- **Ipertrofia della media**: ispessimento della tonaca muscolare, e fibrosi dell'intima
- **Ipertrofia della media con iperplasia**
- **Sclerosi con fibrosi diffusa concentrica**

Caratteristiche delle cardiopatie congenite con shunt e dell'ipertensione polmonare primarie sono una serie di lesioni che danno il quadro della **arteriopatia polmonare plessiforme**. In essa le arterie appaiono a parete sottile e dilatate; nel contesto della parete si repertano una grande quantità di capillari anastomizzati simili a glomeruli.

1.3 EDEMA POLMONARE

L'edema polmonare riconosce essenzialmente due cause: l'aumento della pressione a valle per cause cardiocircolatore (edema polmonare emodinamico) e l'aumento della permeabilità vascolare nei capillari polmonari (edema da danno microvascolare).

Alcune rare condizioni come l'edema da altitudine e quello neurogeno sono classificati come origine indeterminata.

In ogni caso il polmone che ha subito edema si caratterizza con un aspetto pesante, di colore rossastro e consistenza aumentata e pastosa. Mostrano segni di congestione, edema interstiziale e alveolare.

Al taglio fuoriesce liquido schiumoso e a volte siero ematico, e il crepito alveolare è assente, specialmente alle basi. La docisamia idrostatica è positiva nelle zone interessate.

Edema polmonare emodinamico

Essendo la causa eziologica l'aumento della pressione idrostatica, l'edema da danno emodinamico ha il massimo delle sue manifestazioni nelle zone dove c'è fisiologicamente una pressione idrostatica maggiore. Si verifica quindi dapprima un accumulo nelle regioni basali dei lobi inferiori, e poi il processo si estende verso l'alto fino a interessare tutto il polmone (marea montante). Le lesioni che portano all'edema sono inizialmente un accumulo di liquido pericapillare, che poi si estende a tutto l'interstizio e soltanto infine arriva all'alveolo (questo corrisponde alla progressione clinica descritta nel capitolo dell'insufficienza cardiaca congestizia).

Negli alveoli si reperta un precipitato roseo e granulare, che contiene **macrofagi carichi di emosiderina (cellule da insufficienza cardiaca)**. Questi possono essere anche molto abbondanti nelle forme di insufficienza di lunga durata sono molto abbondanti, e assieme alla fibrosi e all'ispessimento delle pareti alveolari sono alla base dell'aspetto macroscopico di **indurimento bruno** che caratterizza questi quadri.

Tutte queste alterazioni modificano la funzione respiratoria e predispongono alle infezioni.

Edema da danno microvascolare

La lesione dei capillari dei setti alveolari può essere una causa di edema anche in una situazione emodinamica normale. Virus, danni infettivi e altre condizioni possono provocare un danno primitivo all'endotelio, oppure esso può essere danneggiato dalle conseguenze di un danno alveolare epiteliale (ad esempio nell'inspirazione di sostanze tossiche).

Questo produce una perdita di liquidi e proteine prima nell'interstizio e poi negli alveoli, ma **non di eritrociti**. **L'edema rimane di solito localizzato**, ed è coperto clinicamente dalle altre manifestazioni dell'infezione o dell'insulto tossico. Quando è diffuso, allora si parla di ARDS, che viene discussa nel capitolo seguente.

L'aspetto morfologico è descritto nell'ARDS

1.4 ARDS

La **sindrome da distress respiratorio dell'adulto** è conosciuta anche come SDRA (sindrome da danno alveolare diffuso) o polmone da shock.

Si tratta di una condizione caratterizzata da un danno grave e diffuso dei capillari alveolari, con instaurazione in breve tempo di una gravissima insufficienza respiratoria con cianosi e ipossiemia, refrattaria alla ossigenoterapia e molto spesso fatale.

Tale condizione frequentemente porta alla MOF. Nella maggioranza dei pazienti si verifica edema alveolare non emodinamico, e si trovano negli alveoli membrane ialine.

Eziologia

Cause primitive sono le infezioni gravi e diffuse, tossicità da ossigeno, inalazione di tossine e altri agenti irritanti, aspirazione di contenuto gastrico, eccetera.

La malattia riconosce anche numerose cause secondarie:

- Shock settico, associato a traumi
- Tossicità diffuse
- Pancreatite acuta emorragica
- Ustioni (aspirazione di tossine da combustione)
- Complicanze di interventi chirurgici
- Overdose
- Reazioni da ipersensibilità da solventi organici
- Emodialisi e chirurgia cardiaca

Patogenesi

Risultato finale di un danno alveolare acuto, innescato da meccanismi molto differenti ma comunque con un danno diffuso dei capillari alveolari, seguito da alterazioni fisiologiche comuni.

Danno cellulare endoteliale → aumento della permeabilità capillare → edema alveolare, essudazione di fibrina → formazione di membrane ialine.

In netto contrasto con l'edema alveolare cardiogeno, difficilmente l'essudato si riassorbe e le lesioni portano invariabilmente alla cicatrizzazione e alla fibrosi.

Le lesioni sono generalmente causate dalla presenza di cellule infiammatorie, radicali dell'ossigeno, metaboliti dell'acido arachidonico. Per le sue notevoli proprietà chemiotattiche anche l'LPS ha un ruolo importante nella genesi dell'ARDS.

Sono soprattutto i **neutrofili che producono queste sostanze nel polmone**. Essi abbondano infatti in quest'organo, che ne costituisce la struttura di deposito principale nell'organismo.

Inoltre, i neutrofili interagiscono con il complemento e sono richiamati e attivati da esso. In molte sepsi, ma anche negli interventi di cateterizzazione, dove il contatto dei materiali medici con il sangue può attivare il complemento, questo è l'inizio della patogenesi della malattia.

Come evento meno frequente, sono i **macrofagi** a produrre le tossine e le sostanze che fanno iniziare il danno. Tutti questi mediatori prodotti provocano infine la **vasoconstrizione e l'aggregazione piastrinica**, che contribuiscono a danneggiare il polmone e l'endotelio.

Clinica

L'ARDS in genere insorge come complicazione di una precedente malattia che ne costituisce la causa eziologica. Inizia con dispnea importante e tachipnea, e in seguito compaiono cianosi ingravescente, ipossiemia, insufficienza respiratoria, e si riscontrano infiltrati alveolari.

Nel polmone l'interessamento è diffuso ma non completo: esistono infatti aree "normali" in vicinanza e alternate ad aree rigide, infiltrate o collassate.

Mentre però nel polmone normale le aree collassate e non ventilate sono anche non perfuse, nell'ARDS, per il fenomeno della venomozione⁵, anche le aree danneggiate sono perfuse.

⁵ Cioè la paralisi muscolare dei vasi in fase di dilatazione, conseguente ad uno stimolo vasodilatatorio forte o al danno della componente muscolare

Nonostante questo però i pazienti traggono beneficio dall'inalazione dell'NO, dato che comunque le resistenze vascolari e la pressione arteriosa sono elevate nell'ARDS, anche a causa della situazione patologica di base.

Trattare questa patologia è difficile soprattutto per la presenza di gravi difficoltà ad iniziare l'ossigenoterapia senza provocare ulteriore danno alveolare.

La mortalità è ancora del 60%, e le conseguenze funzionali nei sopravvissuti sono molto debilitanti.

Anatomia patologica

I polmoni sono edematosi, congesti e di colore rosso. La consistenza è pastosa. Oltre agli aspetti caratteristici dell'edema, si repertano in essi una notevole quantità di **membrane ialine**, di aspetto omogeneo e vitreo, che rivestono la parete degli alveoli. Esse sono accumuli di fibrina stravasata, unita a **materiale** citoplasmatico, e lipidico, e altri residui dello sfaldamento necrotico delle cellule epiteliali. **La necrosi riguarda gli pneumociti di tipo I, e successivamente quelli di tipo II tentano di riepitelizzare l'alveolo.** Questo però è un evento molto raro e più comunemente si assiste alla proliferazione delle cellule interstiziali e alla deposizione di collagene. Nei casi a decorso fatale spesso si sovrappone una broncopneumonia.

1.5 SINDROME DA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NEONATALE (MALATTIA DELLE MEMBRANE IALINE)

È la prima causa di atelettasia secondaria del neonato, e la causa prima di insufficienza respiratoria neonatale. È una condizione legata ad una **insufficiente produzione di surfactant** negli alveoli polmonari del neonato, che compare come sindrome da insufficienza respiratoria nelle prime ore o minuti dopo la nascita.

Eziologia

Il surfactante è costituito da una combinazione di dipalmitoillecitina e sfingomielina, che formano una pellicola attorno alla superficie dell'alveolo. Questa sostanza abbassa la tensione superficiale fra aria e liquido ematico sottostante e permette all'alveolo di rimanere espanso. Alla nascita il polmone è pieno di liquido che impedisce la distensione degli alveoli, e questo viene espulso subito dopo e riassorbito dai linfatici in parte.

Tutte le condizioni che impediscono lo svuotamento completo del polmone e **soprattutto** la mancanza di surfactante possono portare alla malattia a membrane ialine.

Le più frequenti sono:

- Parto prematuro (non c'è tempo per produrre surfactante)
- Madre diabetica (macrosomia fetale → parto prematuro, inibizione diretta da parte dell'insulina fetale della sintesi del surfactante)
- Asfissia neonatale (danno alveolare)
- Parto cesareo (il passaggio nel canale vaginale permette la spremitura del surfactante dal torace del neonato)

Patogenesi

La diminuzione del surfactante produce **atelettasia**, con diminuzione del rapporto V/Q e l'ipoventilazione, provocano ipossiemia e ipercapnia, con acidosi respiratoria e quindi **vasocostrizione polmonare**.

L'ipossiemia e l'acidosi provocano aggravamento dell'atelettasia. La vasocostrizione produce una **diminuzione della perfusione polmonare che danneggia sia l'endotelio che l'epitelio polmonare**. Il danno all'endotelio fa stravasare fibrinogeno che si deposita sulla membrana alveolare.

Questi depositi di fibrina a strati concentrici, che costituiscono l'elemento morfologico predominante della malattia, produce un ispessimento della barriera ematoaerea e quindi ulteriore aggravamento dell'ipossiemia, che a sua volta produce ulteriore ipoperfusione dell'epitelio in un circolo vizioso.

La sintesi del surfactante avviene alla 34^a settimana di gestazione. Durante lo sviluppo fetale è possibile controllare in parte lo sviluppo di una corretta quantità di surfactante osservando il rapporto lecitina su sfingomielina (L/S). Questo rapporto normalmente è attorno a 2, e al di sotto di 1,2 si considera il soggetto a rischio. Allora si può fare la prevenzione con corticosteroidi per aerosol, che stimolano la produzione di surfactante.

Anatomia patologica

Rispetto alle forme di atelectasia primarie, questa è una condizione in cui il polmone si è espanso, e poi successivamente ha subito il danno.

L'aspetto è quello di un organo compatto, atelectasico, di colore rossastro simile al fegato. La docimasia idrostatica è positiva, L'atelectasia è diffusa, e nelle aree ancora espanse si rileva una serie di membrane rosate, ialine che occupano parte dello spazio disponibile e diminuiscono l'espansività del polmone. Al taglio in alcune aree si osserva la deposizione di una sostanza biancastra, che al MO si rivela essere fibrina.

Queste lesioni non si osservano mai nei nati morti o nei morti dopo poche ore, dove non c'è stato il tempo di produrre una intensa reazione infiammatoria. All'RX si mette in evidenza un aspetto di piccole opacità uniformi che danno l'aspetto a vetro smerigliato.

Se il bambino sopravvive più di 48 ore, possono cominciare a verificarsi fenomeni riparativi.

Un aspetto particolare che si può avere nei sopravvissuti è la **displasia broncoepiteliale**. Questa è una condizione definita come una dipendenza dall'ossigeno al 28° giorno di vita, ed è caratterizzata sul piano clinico da difficoltà respiratorie per 3-6 mesi, e su quello morfologico dalla presenza di displasia iperplasia delle vie aeree associata a metaplasia squamosa. Le pareti alveolari sono ispessite e si osserva la presenza di fibrosi peribronchiale e interstiziale. Questa complicazione è legata all'**uso neonatale dell'ossigeno**, che viene fatto anche per altre cause diverse dalla MMI. Nel complesso, la displasia broncoepiteliale ha infatti una incidenza di circa 1:2 bambini che pesano meno di 1000 g. Oggi si preferisce usare, per la ventilazione quando è necessaria, una serie di sostanze liquide perfluorate oppure la ventilazione extracorporea.

1.6 ATELECTASIA

Si tratta del collassamento di aree del polmone che risultano collassate e prive di aria. Si distingue una forma **primaria**, in cui il polmone o il segmento interessato non si è mai espanso, e una forma **secondaria**, in cui dopo un certo periodo di funzione normale, in qualsiasi momento della vita, un'area di polmone si svuota e perde il suo contenuto aereo.

Atelettasia primaria

Le cause di atelettasia primaria sono:

- Immaturità del centro del respiro
- Anomalie o insufficienza delle vie aeree o dei muscoli respiratori (che al primo atto devono compiere un notevole sforzo)
- Anossia intrauterina (distacco della placenta, torsione del cordone ombelicale)

Alla palpazione si ha una completa e diffusa assenza di crepitio, e il polmone appare piccolo e di consistenza gommosa. La docisimasia idrostatica è positiva, in quanto i polmoni contengono liquido amniotico. Al taglio il polmone è lucente e spremendo non esce liquido schiumoso, in quanto le bolle che fanno la schiuma si formano ovviamente in presenza di aria.

Atelectasia secondaria

Una forma di atelettasia secondaria neonatale è la **malattia delle membrane ialine**, precedentemente discussa.

Le atelettasie dell'adulto, invece, sono condizioni legate essenzialmente ai primi due fattori patogenetici, e gli altri elencati sono meno importanti:

- **Atelettasie da ostruzione o da riassorbimento:** consegue alla completa occlusione di un bronco o di una via aerea minore che con il tempo porta al completo riassorbimento dell'aria contenuta negli alveoli da essa dipendenti. Il flusso ematico, però, **non viene danneggiato e quindi non si crea ipertensione polmonare**. Dal lato atelectasico il polmone si riduce di volume, e quindi il mediastino si sposta da quella parte. In genere questo processo è la conseguenza di un aumento eccessivo della secrezione in un bronco, ed è comune nell'asma, bronchite cronica, bronchiectasie, neoplasie centrali ed interventi chirurgici. Le neoplasie, comunque, molto spesso provocano una subocclusione del bronco e quindi portano all'insorgenza di enfisema localizzato (meccanismo a valvola)
- **Atelettasia da compressione:** la cavità pleurica viene occupata da materiale estraneo di qualsiasi tipo (aria, essudati, sangue, neoplasie) e comprime il parenchima sottostante. Una evenienza abbastanza comune in questo senso è lo pneumotorace iperteso. Cause predisponenti sono l'ICC (trasudato pleurico), neoplasie pleuriche, abnorme sollevazione del diaframma da qualunque causa. Il mediastino in genere si sposta dal lato opposto, verso il polmone sano. Infatti la compressione sposta il polmone verso l'interno del torace.
- **Atelettasia focale:** perdita di sostanza surfactante in alcune aree del polmone (ARDS, MMI)
- **Atelettasia da contrazione:** fibrosi pleurica o polmonare che provocano retrazione del parenchima sottostante o circostante

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

89

L'atelectasia è di per se reversibile a condizione che non si sviluppino complicanze fibrotiche, ma predispone molto alle infezioni.

Macroscopicamente l'aspetto dipende dall'estensione dell'area interessata, che è sempre a forma di cuneo nelle forme compressive. La diagnosi differenziale morfologica con l'infarto polmonare si fa osservando la pleura, che nell'atelectasia è rilevata e non coperta da essudato di fibrina.

Microscopicamente si ha una **fetalizzazione** dell'epitelio, con congestione e dilatazione dei vasi settali.

CAP 2 MALATTIA POLMONARE CRONICA OSTRUTTIVA (COPD)

La distinzione accademica delle malattie del parenchima polmonare in ostruttive e restrittive è utile per correlare le alterazioni delle PFR con i reperti istologici e radiologici. Nelle prime infatti la patologia è inserita nelle vie aeree e il reperto fondamentale è una **riduzione della VEMS e del flusso espiratorio, con aumento delle capacità polmonari (insufflazione)**, mentre nelle seconde le malattie sono nel parenchima con aumento della fibrosi interstiziale e riduzione della capacità espiratoria. I reperti fondamentali sono qui una **diminuzione del volume inspiratorio, delle capacità polmonari in genere, senza una particolare riduzione della VEMS.**

Le patologie croniche ostruttive sono caratterizzate quindi da una riduzione della forza elastica del polmone, o da un aumento delle resistenze delle vie aeree, comunque da un ostacolo espiratorio. Le affezioni che provocano questo sono quindi:

- Bronchite cronica
- Enfisema
- Asma bronchiale
- Bronchiectasie

Epidemiologia

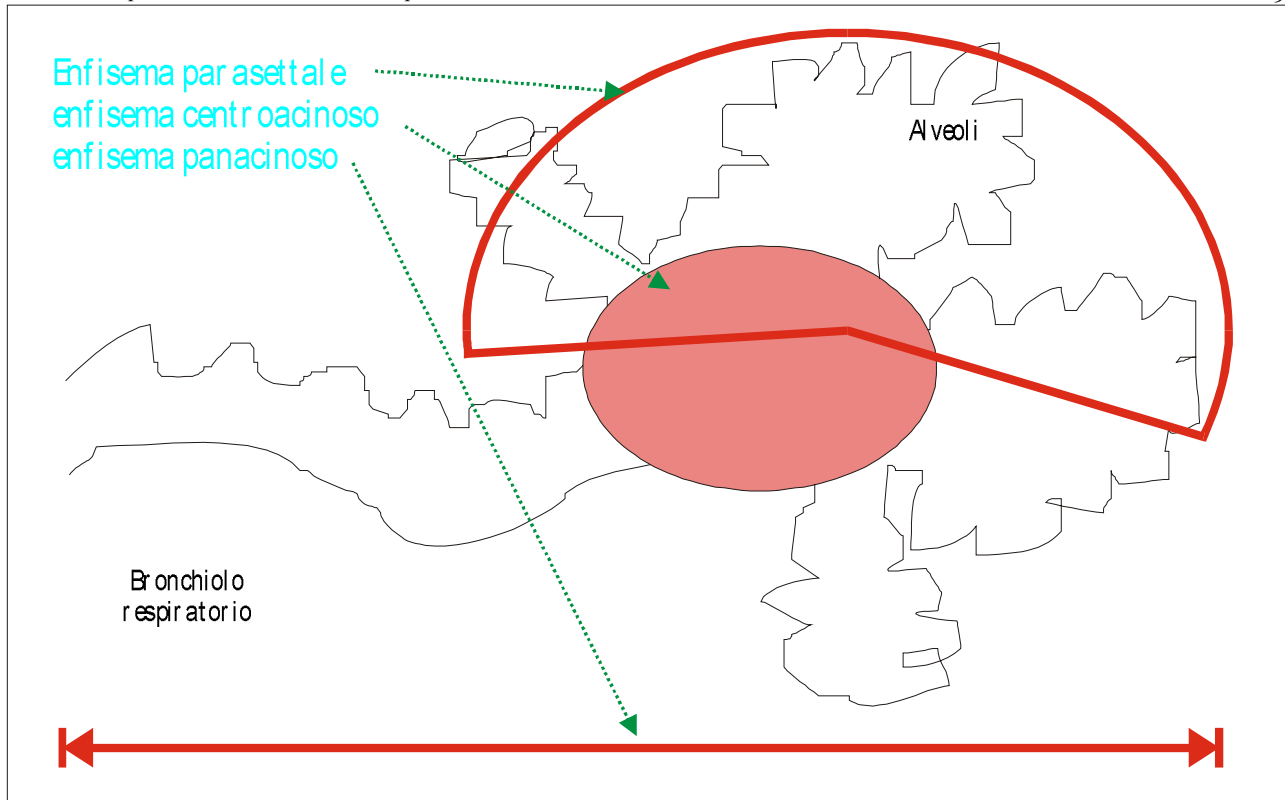
Bronchite cronica ed enfisema sono una entità patologica fondamentale delle malattie ostruttive, mentre l'asma bronchiale è l'altra (le bronchiectasie sono più rare).

Di solito la bronchite cronica e l'enfisema sono considerate come l'espressione di uno stesso danno a livello di due diverse strutture polmonari: infatti il **fumo di sigaretta**, e gli altri inquinanti ambientali, portano alla distruzione del parenchima (enfisema) da una parte, e al danno delle vie aeree (bronchite) dall'altra.

Sebbene esista quindi una significativa distinzione clinica fra enfisema e bronchite cronica (pink puffer e blue bloater), basata essenzialmente sul fatto che nell'enfisema la PO₂ non scende mai molto al contrario della bronchite cronica, spesso i pazienti che si osservano contengono un misto di entrambe le condizioni patologiche, e i due quadri fondamentali sono gli estremi di un ampio ventaglio.

Infine, anche l'asma finisce in varie occasioni per complicare questi quadri sottoforma di una ipereattività delle vie aeree. Da qui la dizione di MCPO come entità nosologica a se.

2.1 ENFISEMA



Etimologicamente enfisema significa “abnorme dilatazione”, e si usa questo termine per indicare una condizione di dilatazione permanente degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale, con distruzione dei setti fibrosi degli alveoli e assenza di fibrosi.⁶

Classificazione

Sulla base della zona di acino polmonare che viene colpito, si distinguono quattro tipi di enfisema:

- **Centroacinoso:** di gran lunga più frequente, rappresenta più del 90-95% dei casi. In questa forma sono interessate le pareti degli acini centrali o prossimali, che appartengono strutturalmente al bronchiolo terminale, e l'acino distale è risparmiato. Lesioni più frequenti e più gravi si trovano nei lobi superiori, specie nei segmenti apicali. Colpisce spesso forti fumatori e si associa di frequente alla bronchite cronica. Importanti anche le polveri dei carboni, tanto che di solito si trovano negli acini interessati pigmenti nerastri e infiltrati flogistici attorno a bronchioli e vasi. **Fumo, pneumoconiosi.**
- **Panacinoso:** interessa tutto l'acino, e a partire dagli acini a fondo cieco fino ai bronchioli respiratori tutta la struttura è aumentata di volume. A differenza dell'altro, è più frequente nella base del polmone e si associa spesso a **deficit di α -1 antitripsina**.
- **Parasettale:** interessa soltanto la parte distale dell'acino, ossia gli alveoli. E' frequente nelle zone sottopleuriche e nella parte distale di lobuli polmonari, specie nella metà superiore dei polmoni. E' molto più frequente nei giovani, ed è una causa di pneumotorace spontaneo con formazione di blebs sottopleurici.
- **Enfisema irregolare:** l'acino non è interessato in maniera precisa e non ci sono strutture interessate in maniera particolare. Nella maggior parte dei casi i focolai sono asintomatici.

Altre forme meno frequenti di enfisema

Si tratta di condizioni strettamente connesse all'enfisema ma che comunque non sono enfisema in senso stretto.

Enfisema compensatorio: dilatazione degli alveoli senza perdita di parenchima secondaria alla perdita di parenchima polmonare. L'esempio migliore è l'espansione del parenchima residuo che fa seguito ad interventi di pneumectomia o lobectomia.

⁶ Invece la dilatazione degli alveoli non accompagnata da distruzione dei setti prende il nome di **insufflazione**

Enfisema senile: modificazione della struttura dei dotti e degli alveoli che avvengono negli anziani, e che sono legate all'ingrandimento dei dotti e rimpicciolimento degli alveoli, senza perdita di tessuto elastico

Iperinflazione ostruttiva: espansione di un segmento di polmone per la conseguenza dell'intrappolamento di aria al suo interno. Si ha quando si forma una subocclusione di una via aerea, ed è abbastanza frequente in fase neonatale, per via dell'ipoplasia congenita delle cartilagini. A volte anche in corso di ostruzione completa si riesce comunque a far giungere aria nel polmone a valle attraverso la presenza di comunicazioni accessorie collaterali fra le vie aeree più piccole (pori di Kohn e canali di Lambert), che sono adatte a far entrare l'aria ma non a farla uscire. La parte colpita si dilata in maniera sufficiente da comprimere il parenchima circostante e mettere a rischio la vita del paziente.

Enfisema bolloso: qualsiasi forma di enfisema che porti alla formazione di grosse vescicole o bolle subpleuriche, (bolla = spazio enfisematoso che misura più di 1 cm in fase di distensione). Può causare PNX.

Enfisema interstiziale: penetrazione di aria nel tessuto polmonare o nel mediastino o nel sottocute. Di solito la causa è una lacerazione alveolare secondaria ad una rottura di una bolla di enfisema, ma a volte l'aria proviene anche dall'esterno. Di solito le lacerazioni degli alveoli sono secondarie a forti colpi di tosse.

Epidemiologia

Circa il 50% (25 nelle 2) delle autopsie presentano enfisema centroacinoso, e si calcola che la mortalità di questa malattia sia del 6,5%. Esiste una netta correlazione fra il **fumo di sigaretta** e malattia. Sebbene questa sia invalidante fra la quarta e l'ottava decade, le alterazioni ventilatorie iniziali si manifestano molto prima.

Patogenesi

Una vecchia ipotesi superata indicava nella presenza di bronchite cronica la causa di enfisema. Si è pensato infatti che il fumo di sigaretta portasse dapprima al danno e all'ispessimento dei bronchioli, e da qui si creasse un meccanismo a valvola che provoca l'enfisema per insufflazione e distruzione dei setti.

Anche se questo è vero, studi epidemiologici ed evidenze sperimentali hanno dimostrato che bronchite ed enfisema riconoscono gli stessi fattori eziologici, ma i meccanismi patogenetici sono diversi. Questo comunque non toglie che la bronchite cronica *aggrava* indubbiamente una situazione di enfisema.

L'ipotesi più recente è quella del meccanismo **proteasi-antiproteasi**, che metta in relazione la presenza di enfisema con un danneggiamento delle strutture elastiche e fibrose della zona di acino colpita. La distruzione del tessuto avviene per due tipi di meccanismi, strettamente connessi fra di loro: una **carenza genetica di inibitori della proteasi** da un lato, e dall'altro **stimoli che danneggiano il tessuto o promuovono l'attività delle proteasi**.

Nel polmone esistono una notevole quantità di enzimi che possono distruggere le componenti interstiziali e settali: elastasi, proteasi varie, radicali liberi dell'ossigeno e tossine dei PMN e macrofagi. Sull'altro piatto della bilancia, esistono invece una ristretta famiglia di molecole inibitorie, di cui la principale è l' **$\alpha 1$ antitripsina**, un enzima controllato nella sua espressione da un gene (detto Pi, proteasi inibitore) con due alleli: M, associato a una produzione normale di $\alpha 1$ AT, e Z, associato invece ad una carenza notevole (10%) di produzione.

Lo sbilanciamento di questo meccanismo avviene comunemente per una delle seguenti ragioni:

- **Deficit di $\alpha 1$ AT:** i fenotipi MZ, e soprattutto ZZ, sono molto carenti dell'enzima in relazione al fenotipo normale MM. Oltre l'80% degli ZZ sviluppa enfisema panacinoso giovanile, che è molto più sviluppato nei fumatori.
- **Attività dei neutrofili:** i neutrofili sono nel polmone i principali produttori di elastasi. Essi sono in genere marginati nelle zone inferiori del polmone dove producono i loro enzimi, in particolare alle basi. La rimozione di questi enzimi da parte della $\alpha 1$ AT è essenziale, ma in condizioni di aumento dell'attività dei neutrofili può non essere sufficiente. Infezioni quindi del polmone o altri stati di iperattività di queste cellule (provocato vedremo anche dal fumo) possono danneggiare il parenchima e produrre enfisema.
- **Fumo di sigaretta:** il fumo provoca enfisema in diversi modi
 - Produce sostanze chemiotattiche (IL-8 e nicotina) e mitogene per i neutrofili e i macrofagi, con conseguente produzione di **elastasi e radicali liberi**.
 - Inibisce direttamente la produzione di $\alpha 1$ AT

- Promuove direttamente il danno alle strutture parenchimali

Mentre nei soggetti ZZ il ruolo principale è svolto dai neutrofili, nel fumo di sigaretta esso viene svolto da questi e da macrofagi, tossine del fumo e CO.

Il fumo di sigaretta diffonde male fino agli alveoli, e tende a fermarsi alle pareti dei bronchioli respiratori. Ecco perché si crea essenzialmente un enfisema di tipo centroacinoso, localizzato agli apici più ventilati.

Invece nei fattori genetici abbiamo un enfisema di tipo panacinoso, dato che la carenza del fattore α 1AT è diffusa ovunque, maggiormente localizzato alle basi del polmone dove, essendo maggiore la perfusione, si ha un maggior transito di neutrofili.

Anatomia patologica

Si possono osservare i polmoni fissati in espansione ad occhio nudo o con lente. I polmoni risultano aumentati di volume, e spesso coprono il cuore all'apertura del torace (scomparsa dell'ottusità cardiaca). Inoltre appaiono **pallidi**, per diminuzione della perfusione. Nella forma centroacinosa questi due reperti sono meno sviluppati.

La superficie appare regolare, eccetto che in certe forme di enfisema irregolare dove si osservano fenomeni di cicatrizzazione. Nell'enfisema correlato con il fumo è importante l'osservazione di antracosi. La consistenza è cotonosa, e c'è un crepito **grossolano**, non diffuso uniformemente. Questo dipende molto dal fatto che si creano, negli stadi avanzati della malattia, delle **bolle** che derivano dalla fusione di cavità più piccole.

Al taglio il polmone è asciutto, di solito non c'è edema, grigiastro e spugnoso. Spesso i bronchioli respiratori e i vasi sono deformati e compressi dalla distorsione degli spazi aerei prodotta dall'enfisema.

Istologicamente la malattia è caratterizzata da una distruzione diffusa delle pareti settali, e una distribuzione caratteristica all'interno del lobulo a seconda del tipo di enfisema.

Clinica

Le manifestazioni cliniche dell'enfisema non si rendono note fino a quando il parenchima polmonare non è compromesso almeno per un terzo. In genere all'esordio c'è dispnea, che inizia in maniera insidiosa e progredisce poi. C'è comunque prevalente sintomatologia dispnoica su quella ipersecretiva.

Il paziente è in genere magro e longilineo e presenta caratteristicamente **dispnea** soprattutto **da sforzo** mentre la tosse e l'ipersecrezione sono modeste.

La dispnea tipicamente **espiratoria** insorge progressivamente, inizialmente si manifesta dopo sforzo poi diventa permanente e molto limitante nelle fasi avanzate.

L'inspirazione è molto prolungata poiché dipende dal ritorno elastico che è ridotto.

La caratteristica fondamentale è l'**iperventilazione** che permette al paziente di mantenere una adeguata ossigenazione ma determina la dispnea. Il tipo A viene infatti detto anche **pink puffer** = roseo soffiante.

Questi pazienti non vanno in contro alle crisi di insufficienza respiratoria da ipoventilazione in occasione delle riacutizzazioni.

L'alterazione è fondamentalmente costituita dall'**enfisema panacinoso** che determina una distruzione dei setti in corrispondenza delle parti periferiche dell'acino e anche i capillari che in essi decorrono.

Di conseguenza è mantenuto un **normale rapporto V/Q** anche se **entrambi sono diminuiti** e si ha una **normossia e assenza di cianosi a riposo**.

Tuttavia l'estensione del letto capillare è comunque inferiore al normale e la durata dell'esposizione dei globuli rossi agli scambi gassosi a livello dei capillari alveolari è ridotta.

Ciò non ha conseguenze a riposo perché il tempo di transito dei globuli rossi è comunque sufficiente a saturare l'emoglobina, in condizioni di attività invece il tempo di transito si riduce e determina un'insufficiente ossigenazione.

Ciò sta alla base dell'**ipossiemia da sforzo**.

La dispnea da sforzo dipende invece dal fatto che la riduzione del ritorno elastico del polmone determina il collasso delle vie aeree soprattutto nella respirazione forzata in cui si ha una notevole negativizzazione delle pressioni intrapleurica.

All'ispezione si ha un'iperdistensione del torace con tendenza ad assumere la tipica forma a **botte** e ridotta espansibilità (**torace iperespanso e ipoespansibile**).

È evidente difficoltà respiratoria soprattutto in corso di espirazione con uso dei muscoli accessori che determinano nel corso dell'inspirazione uno spostamento dello sterno in senso antero-superiore.

Ad ogni inspirazione gli spazi intercostali si retraggono e alla palpazione è possibile evidenziare un rientramento della parete toracica.

Il rientramento della pelle tra gli spazi intercostali è dovuto al fatto che la pressione atmosferica è maggiore della pressione toracica (?), cioè alla negativizzazione della pressione intrapleurica. In posizione seduta spesso il paziente si china in avanti e incrocia le braccia.

Il FVT è **ridotto**. Con la percussione si apprezza **iperfonesi** e all'auscultazione il **murmure vescicolare** appare **ridotto**.

All'**Rx torace** gli emidiaframmi sono abbassati e appiattiti e si ha un **ipertrasparenza** dei campi polmonari e un'attenuazione della trama vasale in direzione periferica, così che questa non diventa più riconoscibile a breve distanza dall'immagine ilare.

La TAC permette di stabilire la localizzazione e l'estensione dell'enfisema.

Gli esami spirometrici evidenziano un **aumento della capacità polmonare totale e del volume residuo** dovuti all'incremento della compliance.

La spirometria evidenzia un quadro di tipo ostruttivo con:

- riduzione della CV
- riduzione del VEMS a causa della riduzione del ritorno elastico del polmone

È diminuita anche la capacità polmonare di diffusione del CO.

La tendenza alle infezioni è inferiore rispetto ai pazienti con prevalente bronchite cronica.

In genere il cuore polmonare cronico insorge tardivamente e lo scompenso in genere è dovuto ad una insufficienza dei muscoli respiratori causata dalla **fatica muscolare**.

La principale causa di morte sono l'insufficienza cardiaca destra e l'insufficienza respiratoria ipercapnica.

Una complicazione cui vanno in contro questi pazienti è la formazione di un enfisema bollosa che può andare in contro a rottura con conseguente pneumotorace spontaneo che determina insufficienza respiratoria acuta.

A differenza del tipo B comunque il tipo A difficilmente va in carbonarosi perché iperventila.

2.2 BRONCHITE CRONICA E MALATTIA DELLE PICCOLE VIE AEREE

Malattia considerata per molto tempo poco grave, la bronchite cronica risulta essere invece una importante causa di COPD e a lungo termine foriera di gravi handicap funzionali e a volte anche di complicazioni gravi come il cuore polmonare cronico e trasformazioni carcinomatose.

Viene definita come **tosse persistente ed espettorazione per periodi minimo di tre mesi in almeno due anni consecutivi**. Si distinguono vari tipi di bronchite cronica:

- **bronchite cronica semplice**: l'irritazione cronica del fumo e/o di inquinanti atmosferici determina una irritazione cronica sulla mucosa bronchiale direttamente o sui recettori nervosi che tramite stimolazione continua porterebbero all'ipersecrezione di muco con ostruzione del lume bronchiale. Si ha riduzione del calibro delle vie aeree maggiori che non determina un significativo incremento della resistenza delle vie aeree, sono presenti anche alterazioni microenfisematose che determinano la cosiddetta **malattia delle piccole vie aeree**. Clinicamente l'ipersecrezione di muco determina **tosse ed espettorazione** soprattutto al mattino al risveglio allo scopo di espellere le secrezioni che hanno ristagnato nelle ore di riposo notturno.
- **bronchite cronica mucopurulenta**: la riduzione dei poteri di difesa dell'albero respiratorio facilita l'insorgenza di **infezioni** (*Haemophilus Influenzae*, *Stafilococcus Pneumoniae*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*) che determinano un'infiammazione di tipo purulento con l'aggravarsi del danno parenchimale. Il carattere dell'espettorazione, inizialmente mucoso, si fa purulento ed è presente ridotta tolleranza allo sforzo.
- **bronchite cronica ostruttiva e enfisema**: la riduzione di calibro dei bronchi determina un meccanismo a valvola per cui l'aria penetrata in inspirazione rimane intrappolata in espirazione (in cui si ha una ulteriore riduzione di calibro dei bronchi che serve ad impedire il loro collasso) e distende gli spazi alveolari determinando la rottura dei setti interalveolari con conseguente enfisema. La rottura dei setti determina la riduzione della trazione elastica esercitata su bronchi e bronchioli e di conseguenza la loro ostruzione con notevole incremento delle resistenze aeree.

- **Bronchite cronica asmatica:** con episodi parossistici di broncospasmo e respiro affannoso secondari all'ipereattività dell'albero bronchiale.

Epidemiologia

Fumatori e abitanti delle grandi città sono le categorie a rischio per questa malattia. Non sono per niente l'agente eziologico iniziale le forme infettive delle vie aeree, che semmai intervengono quando la malattia è già stabilita proprio perché facilitate da essa. Può comunque sovrapporsi una infezione e complicare o favorire l'andamento della bronchite cronica.

Può colpire entrambi i sessi a tutte le età, ma è più frequente negli uomini di mezza età e da 4 a 10 volte più frequente nei fumatori.

Patogenesi

Il **danno da sostanze inalate**, le **infezioni** e il **broncospasmo** secondario a stimoli irritanti provocano il danno iniziale a livello della mucosa bronchiale e bronchiolare.

Inizialmente quindi c'è ipersecrezione di muco e ipertrofia delle ghiandole della mucosa delle grosse vie aeree. In seguito lo stesso processo si estende anche alle vie aeree più piccole.

L'ipertrofia concentrica e l'aumento delle secrezioni provocano alla fine la **ostruzione progressiva delle vie aeree**.

Si ritiene che i fenomeni ostruttivi e secretivi delle vie aeree maggiori siano i responsabili dell'abbondante tosse produttiva, mentre quelli a carico delle vie aeree inferiori sino invece responsabili della malattia ostruttiva.

La **malattia delle piccole vie aeree, o bronchiolite**, è invece una condizione di ostruzione e ipertrofia delle piccole vie aeree che si manifesta precocemente nella bronchite cronica. L'importanza di questa alterazione è data dal fatto che colpisce, appunto, le vie aeree più piccole. In esse il fenomeno più rilevante è proprio quello dell'ostruzione, non della produttività, perché il calibro ridotto rende molto facile l'ostruzione anche completa (**bronchiolite obliterante**).

Quindi osserviamo, nei pazienti in cui si manifesta precocemente la bronchiolite, una tendenza a sviluppare la bronchite cronica a carattere enfisematoso predominante.

Come detto, il **ruolo dell'infezione è secondario**: essa non rappresenta l'alterazione primaria, ma contribuisce al suo sviluppo e può provocare riacutizzazioni.

Il **fumo** contribuisce in vario modo alla genesi di questa malattia:

- **ipersecrezione mucosa:** l'irritazione cronica determina ipertrofia e iperplasia delle caliciformi mucipare e delle ghiandole mucose della sottomucosa con conseguente incremento della secrezione mucosa
- **alterazione dell'efficienza della clearance muco-ciliare** che facilita le infezioni in particolare da *Streptococcus Pneumoniae* e *Haemophilus Influenzae*
 - a. lesione dell'endotelio
 - b. paralisi del battito ciliare
 - c. perdita delle ciglia
 - d. incremento della densità delle secrezioni
 - e. ridotta efficienza della tosse

Anatomia patologica

Macroscopicamente sono evidenti fenomeni di iperemia, rigonfiamento ed edema della tonaca mucosa bronchiale associati a abbondanti **secrezioni mucose o mucopurulente** stratificate sull'epitelio superficiale.

Talvolta **tappi densi di muco e pus** riempiono i bronchioli ed i bronchi.

Microscopicamente si ha un aumento delle dimensioni delle ghiandole mucosecermenti soprattutto le ghiandole mucose e meno le caliciformi mucipare.

L'**indice di Reid** (rapporto tra lo spessore dello strato ghiandolare mucoso e quello della parete) passa dal valore normale di $1/3$ a $1/2$.

La flogosi è presente sia a livello della parete che a livello del lume dove si ha presenza di muco, cellule infiammatorie (in particolare PMN) e cellule epiteliali di sfaldamento.

L'incremento dell'indice di Reid è in genere proporzionale alla gravità ed alla durata delle bronchite cronica.

L'epitelio bronchiale presenta riduzione del numero delle cellule ciliate e incremento delle caliciformi mucipare e può andare in contro a fenomeni di **metaplasia squamosa** e **displasia** che predispongono all'insorgenza del carcinoma broncogeno.

Se vi è una componente allergica si può avere anche ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale.

La flogosi cronica determina **fibrosi** con ulteriore restringimento del lume dei bronchioli, nei casi più gravi vi può essere anche obliterazione del lume (**bronchiolite fibrosa obliterante**).

Clinica

Prevalenza della sintomatologia ipersecretiva su quella dispnoica. Il paziente è generalmente brachitipo e in sovrappeso e accanito fumatore che da molti anni presenta una **tosse produttiva**.

L'insorgenza della tosse è di tipo subdolo e progressivo, inizialmente è presente al risveglio al mattino e raramente supera i 60 ml/die.

L'espettorazione mattutina ha lo scopo di espellere le secrezioni che hanno ristagnato nelle ore notturne a causa della riduzione della clearance mucociliare e della riduzione del tono ortosimpatico broncodilatatore.

All'inizio la tosse si manifesta solo nei periodi invernali e poi diventa persistente con periodi di espettorazione mucopurulenta o talvolta emorragica che si fanno sempre più frequenti, gravi e di durata maggiore.

È spesso presente **cianosi** anche nelle fasi di stato stabile e i pazienti vanno spesso in contro a episodi di **ipoventilazione** con esacerbazione dell'**ipossiemia** e comparsa di **ipercapnia** in occasione delle riacutizzazioni da infezioni.

Le alterazioni sono dovute alla bronchite cronica che si associa ad **enfisema centroacinoso** che interessa la porzione centrale del lobulo e compromette di meno quella periferica, dove sono più rappresentate le strutture vascolari.

Pertanto il danno maggiore si esercita nei confronti della componente ventilatoria il che determina una **riduzione del rapporto V/Q** con effetto shunt che determina ipossiemia e cianosi con ipercapnia.

Alla cianosi oltre che la desaturazione dell'emoglobina contribuisce anche la **poliglobulia** secondaria a ipossia renale con incremento di eritropoietina.

L'ipossiemia determina **vasocostrizione ipossica** delle arterie polmonari con conseguente incremento delle resistenze e **cuore polmonare cronico** che può condurre allo **scompenso ventricolare destro** con edemi declivi, epatosplenomegalia e ascite.

I pazienti di tipo B per questi motivi vengono anche detti **blue and bloated** = blu e gonfi.

Gli episodi di **apnea ostruttiva durante il sonno** accentuano l'ipossiemia e con essa l'eritrocitosi e l'ipertensione polmonare.

La frequenza respiratoria è normale ed i muscoli respiratori accessori non sono utilizzati.

All'auscultazione si percepiscono **ronchi** e **sibili** che a differenza dell'asma attivo si modificano per sede ed intensità con la tosse e l'espettorazione.

In fase di fluidificazione del catarro possono essere presenti rantoli che tipicamente scompaiono con il colpo di tosse che rimuove la secrezione.

Perché si abbiano dei rumori respiratori deve essere presente flusso aereo, quando il muco occlude totalmente il bronco non si ha alcun rumore.

La indagini spirometriche evidenziano:

- una capacità vitale e VEMS ridotti a causa dell'incremento delle resistenze delle vie aeree
- un volume residuo solo moderatamente aumentato

Il ritorno elastico del polmone è ridotto e la capacità di diffusione del CO è normale o di poco ridotta.

Gli episodi di insufficienza respiratoria sono frequenti e associati alla presenza di **infezioni** che aumentano la quantità, la viscosità ed il carattere purulento delle secrezioni determinando un incremento della broncoostruzione.

A differenza del tipo A il tipo B va facilmente in contro a **carbonaricosi** perché ipoventila, quando infatti al pCO₂ è troppo elevata anziché stimolare la ventilazione la deprime (il paziente respira per stimolo ipossico e non ipocapnico).

2.3 ASMA BRONCHIALE

Malattia infiammatoria cronica provocata dalla iper reattività delle vie aeree e dell'albero tracheobronchiale a stimoli di varia natura.

Si tratta di una malattia anche gravemente debilitante a causa dell'imprevedibilità e severità delle manifestazioni, che sono crisi con broncospasmo, dispnea e respiro sibilante, associate alla produzione di mediatori infiammatori. Sebbene almeno inizialmente il paziente risulti asintomatico nei periodi fra gli attacchi, nelle fasi successive l'albero bronchiale sviluppa una sempre maggiore reattività, e si possono avere complicazioni come la bronchite cronica e il cuore polmonare. Alcuni casi estremi, poi, vivono in un continuo stato di attacchi definito **stato asmatico**.

Classificazione

In base all'andamento nel tempo della bronco ostruzione è possibile distinguere:

- **asma accessuale intermittente** in cui gli attacchi asmatici di breve durata (da qualche minuto ad ore) si risolvono spontaneamente o inseguito a terapia medica e sono seguiti da periodi di remissione in cui il paziente si presenta asintomatico
- **asma continuo** caratterizzato dal perdurare nel tempo di un certo grado di ostruzione bronchiale
- **asma instabile** caratterizzato da una spiccatissima iper reattività bronchiale che da luogo al caotico susseguirsi di fasi di ostruzione intervallate da periodi di relativa attenuazione, spesso evolve verso lo stato asmatico
- **asma notturno** caratterizzato dal ricorrere dell'ostruzione asmatica nella notte o nelle prime ore del mattino a causa di:
 - a. posizione supina (il clinostatismo determina incremento del letto capillare)
 - b. sonno profondo
 - c. abbassamento della temperatura
 - d. riduzione della ventilazione e delle clearance muco-ciliare
 - e. aumento dell'attività vagale e riduzione dell'attività del NANC
 - f. calo notturno di adrenalina cortisolo e istamina a causa del ritmo circadiano
 - g. esposizione ad allergeni presenti nel letto (acari)
- **stato di male asmatico** caratterizzato da ostruzione di grado severo poco responsiva alla terapia broncodilatatrice (dura oltre 12 ore senza miglioramento) che rappresenta una condizione grave che può condurre entro breve tempo all'insufficienza respiratoria.

Epidemiologia

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'asma è intorno al **3-5%**.

La morbilità è elevata mentre la mortalità è insignificante.

Nella maggior parte dei casi l'esordio della malattia avviene entro i primi 20 anni di vita.

Nei casi ad esordio più tardivo la malattia in genere risulta più severa e meno reversibile.

Prima dei 10 anni M:F=2:1 poi M:F=3:2.

Eziopatogenesi

Classicamente l'asma è divisibile in 2 tipi:

Asma estrinseco

Dovuto ad una reazione di ipersensibilità di tipo I, comprende l'asma allergico, l'asma professionale e l'aspergillosi broncopolmonare allergica.

Spesso l'anamnesi familiare e/o personale è positiva per altre malattie allergiche quali rinite, orticaria o eczema.

I livelli sierici di IgE sono aumentati a causa di una predisposizione genetica (alterazione del cromosoma 11).

Asma intrinseco o idiosincrasico

dovuto a meccanismi non immuni tra cui l'esposizione a farmaci, sostanze irritanti, stress, sforzi o infezioni.

In genere la malattia si manifesta in seguito ad una infezione delle vie aeree superiori.

Molti pazienti non rientrano chiaramente in una delle due categorie ma appartengono ad un gruppo misto con caratteristiche intermedie.

In generale se l'insorgenza della malattia è precoce la componente allergica tende a prevalere mentre se la comparsa è tardiva l'eziologia può essere di tipo non allergico o misto.

Fattori causali posti all'origine della malattia

- **Fattori genetici:** sono fondamentali per quanto riguarda l'asma allergico in cui la **predisposizione atopica** è ereditata come carattere autosomico dominante. Anche in individui non atopici comunque esiste una non chiarita componente di **disregolazione immunitaria**. Anche gli individui non predisposti infatti sono potenzialmente suscettibili all'asma se esposti a determinate condizioni ambientali
- **Fattori allergici:** Esistono numerosi allergeni che possono determinare gli attacchi asmatici: acari della polvere, pollini (attacchi asmatici stagionali legati al periodo di fioritura della pianta)
- **Fattori farmacologici:** farmaci che possono indurre l'attacco asmatico sono i **β -bloccanti**. I **FANS** ed in particolare l'**acido acetilsalicilico** inibendo la via ciclossigenasica del metabolismo dell'acido arachidonico potenziano la via alternativa lipossigenasica con produzione di leucotrieni. Anche i **solfiti** possono promuovere la genesi dell'asma, essi sono utilizzati nell'industria farmaceutica o alimentare come conservanti o come disinfettanti.
- **Fattori occupazionali:** alcune sostanze presenti nell'ambiente di lavoro possono indurre sensibilizzazione.
- **Fattori inquinanti:** anche gli inquinanti atmosferici come ozono, diossido di azoto e diossido di zolfo in condizioni climatiche che fanno aumentare la loro concentrazione.

Fattori scatenanti

(responsabili dell'insorgenza degli attacchi asmatici acuti poiché in grado di stimolare la ipereattività bronchiale aspecifica)

- **Esercizio fisico:** l'**iperventilazione** induce una perdita di calore e di umidità delle vie aeree che determina disidratazione la quale stimola i recettori vagali (**asma da sforzo**). Ciò non si verifica nel nuoto dove invece l'ambiente umido riduce la sintomatologia.
- **Infezioni delle vie aeree:** sono gli stimoli che più frequentemente sono in grado di riaccutizzare le manifestazioni sintomatologiche dell'asma. Le infezioni in particolare virali infatti determinano lo sviluppo di una intensa risposta infiammatoria caratterizzata da un aumentato numero di leucociti e eosinofili. Inoltre l'infezione altera la struttura dell'epitelio bronchiale favorendo la penetrazione di agenti esterni e abbassa la soglia di sensibilità dei recettori vagali subepiteliali nei confronti delle sostanze irritanti.
- **Fattori irritativi ambientali:** aria fredda e umida, fumo di sigaretta, smog, gas di scarico.
- **Fattori emozionali:** agiscono determinando iperventilazione. Anche l'ansia legata alla paura dell'accesso asmatico è in grado di facilitare l'insorgenza dell'accesso stesso creando un circolo vizioso.
- **Reflusso gastroesofageo:** agisce tramite 2 distinti meccanismi:
 1. l'irritazione della mucosa esofagea può stimolare le terminazioni vagali determinando un **ipertono vagale** con risposta riflessa di broncocostrizione
 2. il materiale refluito in esofago può essere aspirato nelle vie aeree determinando una **risposta irritativa diretta**

Patogenesi

per comprendere la patogenesi dell'asma estrinseco ci si può riferire al **test di broncostimolazione specifica** che consiste nella valutazione della risposta di un paziente ad un allergene cui esso sia già stato precedentemente sensibilizzato.

Nel periodo immediatamente successivo allo stimolo si ha una broncocostruzione la cui intensità aumenta progressivamente fino a raggiungere l'acme in 20-30 minuti dopo di che va gradualmente attenuandosi fino a scomparire entro 2-3 ore (reazione precoce).

In un certo numero di pazienti a distanza di 4-5 ore dallo stimolo si osserva una ripresa della broncocostruzione che raggiunge il picco entro 8-12 ore e che gradualmente si attenua entro alcune ore (fase tardiva).

Quando l'attacco asmatico è andato in contro a remissione se il soggetto viene esposto ad uno stimolo aspecifico (diverso dall'allergene verso cui è sensibilizzato) si osserva un incremento della reattività bronchiale al di sopra dei livelli normali per il paziente (iperreattività aspecifica).

La genesi dell'asma può dunque essere legata ad una serie di tappe:

1. sensibilizzazione

è la condizione indispensabile al manifestarsi della predisposizione all'asma.

Le cellule dendridiche della mucosa delle vie aeree operano la presentazione dell'antigene ai linfociti T che si differenziano nel fenotipo Th2 in grado di interagire con i linfociti B stimolandoli alla produzione di IgE.

2. reazione immediata

nel soggetto allergico sensibilizzato l'esposizione all'antigene scatena la produzione di IgE le quali si legano ai recettori FC ϵ RI espressi sulla superficie di basofili e mastociti determinando la liberazione dei mediatori flogistici preformati contenuti all'interno dei loro granuli e la sintesi di nuovi mediatori a partire dall'acido arachidonico.

Mediatori preformati sono:

- **istamina** determina broncocostrizione, incremento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare, ha azione chemiotattica per gli eosinofili e eccita le terminazioni vagali
- **fattore chemiotattico per gli eosinofili (ECF)**
- **fattore chemiotattico per neutrofilii (NCF)**
- **serotonina**

Mediatori neosintetizzati sono:

- **prostaglandine** D2 e F2 inducono broncocostrizione e vasodilatazione
- **leucotrieni** C4 D4 e F4 inducono prolungata broncocostrizione, aumento della permeabilità vasale e della secrezione ghiandolare
- **PAF** induce aggregazione piastrinica e rilascio di istamina e serotonina dai loro granuli
- **trombossano** A2
- **enzimi proteolitici** che determinano danno epiteliale

oltre al meccanismo allergico anche fattori del tutto aspecifici possono provocare una tale liberazione di mediatori.

Il risultato dell'azione combinata dei diversi mediatori è rappresentato dalla **broncocostrizione**, dall'incremento della **produzione di muco** e **dall'edema** secondario alla vasodilatazione e all'incremento della permeabilità capillare.

Si ha inoltre l'apertura delle giunzioni intercellulari che permette la penetrazione dell'Ag al di sotto dell'epitelio dove vengono reclutate altre cellule immuni con un meccanismo di amplificazione. Inoltre, sempre nella sottomucosa, vengono attivate le fibre nervose parasimpatiche con aumento della broncocostrizione.

3. reazione tardiva

E' una risposta infiammatoria che non solo riesacerba la broncocostrizione ma determina anche l'iperreattività nel momento in cui la broncocostruzione cessa.

Mentre la reazione immediata è di tipo Th2 quella tardiva è di tipo Th1.

Nella reazione immediata vengono liberati fattori citotossici e chemiotattici che richiamano ed attivano cellule infiammatorie costituite da PMN basofili e eosinofili.

Si ha la formazione di un intenso infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da eosinofili e la liberazione di una seconda ondata di mediatori che sono fondamentalmente gli stessi della reazione precoce più quelli liberati dagli eosinofili.

Gli eosinofili liberano numerosi mediatori con effetto proinfiammatorio e citolesivo quali:

- **proteina basica maggiore (MBP)**
- **proteina cationica degli eosinofili (ECP)**
- **proteina X (EPX)**

a determinare la reazione tardiva contribuisce anche la **flogosi neurogena**.

La lesione dell'endotelio infatti rende più facilmente accessibili agli stimoli le terminazioni nervose non mielinizzate (fibre C) del sistema NANC la cui stimolazione da origine sia ad un riflesso mediato per via vagale sia ad un riflesso assonico per cui in seguito a stimolazione antidromica si realizza il rilascio di mediatori ad azione broncocostrittrice e flogogena (VIP e sostanza P).

Questi recettori possono anche essere stimolati da mediatori endogeni rilasciati dalle cellule infiammatorie le quali a loro volta possono essere reclutate ed attivate dai mediatori liberati dalle terminazioni nervose dando luogo ad un circolo vizioso.

L'attività degli eosinofili e lo stimolo infiammatorio cronico finisce per provocare una l'iperplasia delle cellule muscolari delle vie aeree, con aggravamento della broncoostruzione e dell'ostruzione al flusso.

☆ Nell'asma **non atopico** si ritiene che le infezioni virali frequenti abbassino la soglia di reattività dei recettori sottoepiteliali a stimoli di varia natura. Anche l'inalazione ripetuta di agenti irritanti possono effettuare lo stesso meccanismo.

☆ Molte sostanze possono provocare l'**asma indotta da farmaci**, come ad esempio l'**aspirina**, che provoca una reazione allergica nella quale si manifesta anche asma, sostenuta dall'aumentata produzione dei leucotrieni che il farmaco provoca inibendo la COX. Inoltre in questa manifestazione è presente anche orticaria.

☆ Nell'**asma professionale** l'elemento patogenetico è rappresentato da **fumi, polveri organiche, e altre sostanze chimiche** a cui i lavoratori sono esposti (resine epossidiche, polveri di legno, cotone, platino, e altre sostanze come la formaldeide).

Anatomia patologica

I polmoni sono iperdistesi per la iperinsufflazione, e possono essere presenti delle piccole aree atelettasiche per la compressione delle aree vicine dilatate.

Il reperto principali sono **tappi di muco** tenacemente adesi alle pareti bronchiali che occludono le vie aeree di piccolo calibro, e che sono costituiti da cellule epiteliali sfaldate, che si raggruppano in formazioni spiralfornite dette **spiralidi Curchmann**. Sono inoltre presenti numerosi eosinofili, le cui proteine di membrana si raggruppano in formazioni dette **cristalli di Charcot-Leyden**. Infine i **corpi di Creola** sono cellule epiteliali desquamate che si raggruppano in ammassi.

Si osservano inoltre:

- Ispessimento della membrana basale dell'epitelio bronchiale
- Edema della parete bronchiale con infiltrato costituito al 5-50% da eosinofili
- Aumento delle dimensioni delle ghiandole sottomucose
- Ipertrofia muscolare della parete bronchiale

L'epitelio mostra alterazioni di vario grado dalla perdita delle ciglia fino alla completa desquamazione. Una lesione tipica dei fumatori è la perdita delle ciglia causata dall'irritazione.

Clinica

L'asma dal punto di vista fisiopatologico è caratterizzata dalla riduzione del lume delle vie aeree causato non solo dallo spasmo della muscolatura bronchiale ma anche dall'ipersecrezione mucosa e dall'edema della parete bronchiale.

La **broncostenosi** determina un incremento delle resistenze al flusso nella vie aeree che si manifesta soprattutto in corso di espirazione e determina un incremento del lavoro respiratorio.

La sintomatologia dell'asma è caratterizzata dalla triade:

- **dispnea** prevalentemente **espiratoria** con tachipnea, espirazione prolungata e costrizione toracica
- **tosse** inizialmente stizzosa e non produttiva poi produttiva
- **sibili** udibili soprattutto in espirazione

in condizioni di estrema gravità il respiro sibilante può ridursi nettamente o scomparire, la tosse non ha più alcun effetto e il paziente rantola, questi segni sono indice di una massiva ostruzione e di soffocamento imminente.

In questi casi è necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica.

all'esame obiettivo l'iperinflazione determina **iperfonesi** e **abbassamento delle basi polmonari**.

L'auscultazione permette di rilevare i tipici rumori aggiunti da stenosi bronchiale: **fischi e sibili**.

L'intensità di questo reperto è espressione del grado di severità della broncoostruzione, tuttavia quando l'ostruzione è veramente serrata la ventilazione è abolita e con essa cessano i rumori respiratori.

In questi casi il silenzio auscultatorio costituisce un segno prognostico negativo.

Vi possono essere segni di impegno dei muscoli accessori della respirazione reclutati per superare il notevole carico resistivo.

Importanti sono anche i segni cardiovascolari quali la **tachicardia riflessa** (per riflesso chemiocettivo) e il **polso paradossoso** dovuto all'abbassamento notevole della pressione intrapleurica necessario per superare le notevoli resistenze al flusso.

Nel corso degli accessi gravi possono anche comparire ipossiemia e cianosi.

2.4 BRONCHIETTASIE

Una dilatazione per essere definita bronchiectasia deve essere permanente, e si distingue dalle forme di dilatazione transitoria che si manifestano in corso di altre infezioni batteriche e virali. Queste dilatazioni hanno varie origini:

- Infezione cronica necrotizzante delle vie aeree che provoca una abnorme dilatazione dei bronchi e dei bronchioli. E' associata a tosse, febbre e abbondante produzione di un escreato purulento di odore putrido.
- Polmonite necrotizzante da bacillo di Koch, dallo stafilococco o altri
- Ostruzione bronchiale da neoplasie, corpi estranei, che producono un ristagno di muco che provoca dilatazione nel segmento a valle dell'ostruzione
- Condizioni congenite ed ereditarie:
 - Bronchiectasie congenite
 - Fibrosi cistica
 - S. di Kartagener
 - S. delle ciglia immobili

Patogenesi

Dopo una ostruzione, l'aria viene riassorbita nelle vie aeree a valle dell'ostruzione, e si formano delle aree distali di atelectasia. A queste, però, si associa una flogosi che risale verso l'ostruzione e si ferma subito a ridosso di essa. Il muco e l'essudato prodotto provocano quindi, in un punto intermedio fra l'ostruzione e l'area di atelectasia, una dilatazione, che almeno inizialmente è reversibile.

Essa diventa però irreversibile, e quindi permanente, se si ha una **sovrapposizione infettiva** o se l'**ostruzione dura molto a lungo**⁷.

Nel primo caso, le infezioni giocano un ruolo importante con molti meccanismi:

- Aumento della flogosi nella parete bronchiale, che causa indebolimento ed ulteriore dilatazione
- Danno alle strutture parietali

La **fibrosi cistica** promuove, attraverso la diminuzione del secreto acquoso nel muco polmonare, la metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale, con perdita delle ciglia e ristagno di muco, e sovrapposizione di infezioni.

La **sindrome di Kartagener** agisce con un meccanismo molto simile perché c'è, oltre al situs viscerum inversus, una carenza congenita di movimento delle ciglia.

Anatomia patologica

Interessano più frequentemente i lobi inferiori, dove il ristagno di muco è più facile che si verifichi, e soprattutto i bronchi disposti verticalmente. Ovviamente, questo non vale per quelle bronchiectasie secondarie a tumori o aspirazione di corpi estranei.

Le vie aeree sono distese fino a 4 volte il loro normale diametro, e possono avere tre forme:

- **Cilindriche**
- **Fusiforimi**
- **Sacciformi**

I bronchi e bronchioli sono a volte così dilatati da poter essere seguiti fino alla superficie pleurica con il taglio. Nei casi attivi e gravi, c'è un intenso essudato infiammatorio acuto e cronico nelle zone dilatate, associate a desquamazione dell'epitelio, e ad estese aree di necrosi e ulcerazione. Nelle aree di epitelio residuo spesso si osserva una metaplasia squamosa. In alcuni casi si ha la completa distruzione delle pareti bronchiali e formazioni di ascessi, in altri il fenomeno assume un carattere cronico e si osserva fibrosi peribronchiale.

Clinica

⁷ Questo vale soprattutto nel periodo della crescita, quando la presenza di una ostruzione rende molto difficile il normale sviluppo delle vie aeree

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 102

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

Tosse, espettorato putrido, dispnea. Sono tipicamente parossistici, presenti al mattino (drenaggio delle raccolte purulente formatesi durante la notte), e aggravate da infezioni o stimoli irritativi delle vie aeree.

CAP 3 MALATTIE RESTRITTIVE DEL POLMONE (CRPD)

Sono malattie di tipo restrittivo, che provocano quindi un quadro di riduzione della capacità polmonare totale mentre il flusso in uscita è normale o proporzionalmente ridotto. Queste patologie provocano un aumento del ritorno elastico del polmone con difficoltà di distensione del parenchima e quindi ridotta insufflazione.

Questo può dipendere da due tipi di causa: alterazioni del parenchima polmonare con riduzione della distensibilità (**malattie infiltrative acute e croniche**), o da alterazioni della parete toracica (scoliosi, neuromiopatie) in assenza di danno polmonare.

In questo capitolo ci occupiamo di alcune delle più importanti malattie infiltrative del parenchima polmonare. Comprendono un'ampia gamma di disordini che coinvolgono primariamente il parenchima polmonare in modo diffuso.

Vengono anche dette **interstiziopatie o fibrosi interstiziale**.

Comprendono il 15% delle pneumopatie.

Presentano diversa eziologia ed evoluzione ma danno luogo ad un quadro anatomopatologico e clinico simile.

Colpiscono il tessuto interstiziale parenchimale perilinfatico, perivascolare, peribronchiale e peribronchiolare e spazi ivi compresi e anche le strutture parenchimali: epitelio ed endotelio alveolare.

L'interstizio comprende:

- **Trama portante** che funziona da sostegno e contenimento di vasi e bronchi, forma i setti e costituisce il connettivo subpleurico, è costituito da grosse fibre collagene e poca matrice ed è in genere poco interessato
- **Interstizio iuxtalveolare** situato tra alveoli adiacenti in cui avvengono gli scambi gassosi e ionici, che è quello principalmente sede di fibrosi

Classificazione

Non esiste alcuna omogeneità nelle varie classificazioni che si fanno di queste malattie, che comunque alla fine sono in pratica un elenco delle malattie che si raggruppano per l'omogeneità dei quadri clinici e degli aspetti radiologici.

1. **Primitive o idiopatiche** quando ad eziologia sconosciuta:

- Sarcoidosi
- Associate a vasculiti o collagenopatie (AR,LES, granulomatosi di Wegener)
- Sindrome di Goodpasture
- Emosiderosi polmonare idiopatica
- Polmonite eosinofila
- Istiocitosi X
- Proteinosi alveolare
- Polmonite interstiziale desquamativa
- Fibrosi polmonare idiopatica (alveolite fibrosante criptogenetica)

2. **Secondarie** quando ad eziologia nota

- **pneumoconiosi**
- **da farmaci**
- **da infezioni**

Classificazione clinica:

- **acute:** infettive, allergiche, tossiche, emodinamiche, vasculitiche, emorragiche, ARDS, idiopatiche
- **episodiche:** polmonite eosinofila, vasculite emorragica, sindrome di Chung-Strauss, alveolite allergica eosinofila, polmonite criptogenetica organizzata
- **da agenti occupazionali e ambientali:** polveri organiche fibrosanti (silicosi, asbestosi) non fibrosanti (siderosi) con granulomatosi (berilliosi)
- **da farmaci:** antibiotici, droghe, blemicina, amiodarone (farmaco antiaritmico di notevole efficacia)
- **cronica da cause sistemiche:** connettiviti, neoplasie, vasculiti, sarcoidosi, amiloidosi, TBC miliare
- **cronica senza cause sistemiche:** fibrosi polmonare idiopatica, neoplasie, proteinosi alveolare

Eziologia

Molto varia. Come si è visto farmaci, polveri, agenti infettivi (soprattutto negli immunocompromessi), alterazioni immunologiche (S. di Goodpasture) e metaboliche (emosiderosi) possono tutte essere implicate nell'insorgenza di questo ampio gruppo di malattie. Molto spesso riconoscono una causa idiopatica.

Le malattie che più frequentemente danno fibrosi interstiziale del polmone sono:

- **Pneumoconiosi (25%)**
- **Sarcoidosi (20%)**
- **Fibrosi polmonare idiopatica (15%)**
- **Collagenopatie (10%)**

Il resto delle malattie fibrose sono legate a oltre 100 eziologie differenti.

Patogenesi

Comunque sia l'eziologia, il quadro di arrivo è una presenza diffusa, nel parenchima polmonare, di **piccoli noduli, o strie irregolari dette ombre a "vetro smerigliato"**, da cui il termine di **malattie infiltrative**.

Sebbene nella fase iniziale sia possibile riconoscere una certa differenza fra una e l'altra malattia (in certi casi anche molto netta), alla fine della patogenesi il risultato è quello della distruzione di una parte molto ampia di parenchima e retrazione cicatriziale del polmone, che prende l'aspetto detto **"a favo"**.

La prima manifestazione è comunque quella dell'**alveolite**, ossia un infiltrato di cellule infiammatorie che si accumulano in grande quantità nella parete dell'alveolo. Normalmente le cellule infiammatorie sono meno del 7% delle cellule parenchimali, mentre nell'alveolite aumentano di numero. Inoltre la popolazione dell'infiltrato è diversa da quella normalmente presente come composizione percentuale.

L'alveolite ha due conseguenze:

- Distruzione della struttura alveolare e dei setti
- Rilascio di mediatori infiammatori che aggravano il danno settale e promuovono la proliferazione fibrosa del connettivo perialveolare

Alla fine, per il progredire di questi due fenomeni, il polmone diventa un insieme di spazi cistici separati da spessi tralci fibrosi.

L'attivazione delle cellule infiammatorie, specialmente i macrofagi, più che il danno tossico diretto, sembrano la causa principale di questo processo. Mentre alcune sostanze e/o processi patologici stimolano direttamente i neutrofili, altre cause eziologiche agiscono stimolando il complemento, oppure i macrofagi stessi "ab inizio" (come i corpi estranei o certi disordini immunologici come la sarcoidosi).

Clinica

Nelle forme acute è presente **dispnea** rapidamente ingravescente mentre nelle forme croniche si ha dispnea progressiva inizialmente da sforzo e poi anche a riposo.

È presente **tosse secca** persistente che successivamente diventa produttiva a causa della possibile concomitanza di alterazioni bronchitiche o bronchiectasiche.

Può essere presente **emottisi**.

Sono presenti anche segni di coinvolgimento generale quali:

- Astenia
- Malessere generale
- Perdita di peso
- febbre

Nelle forme terminali della malattia è presente **insufficienza respiratoria** con **cianosi** e ippocratismo digitale e cuore polmonare cronico.

All'esame obiettivo sono presenti fini **rantoli crepitanti basali bilaterali teleinspiratori** che non si spostano con i colpi di tosse.

La diagnosi differenziale con gli sfregamenti pleurici si fa premendo sulla parete toracica con il fonendoscopio: mentre gli sfregamenti pleurici si riducono i crepitii in corso di interstiziopatia aumentano.

Possono essere presenti i segni obiettivi di ipertensione polmonare quali l'accentuazione della componente polmonare del II tono o lo sdoppiamento del II tono e i segni del cuore polmonare cronico (insufficienza ventricolare destra): turgore giugulare, epatosplenomegalia e edemi declivi.

Le cause di morte sono:

- **insufficienza respiratoria**
- **scompenso cardiaco dovuto a ipertensione polmonare**
- **carcinoma broncogeno** (dovuto all'alterazione immunologica)

Laboratorio

vi possono essere segni sistemici di patologia infiammatoria:

- incremento della VES
- ipergammaglobulinemia policlonale
- IC circolanti

3.1 PNEUMOCONIOSI

Letteralmente significa "impolveramento polmonare", ed è un termine che è stato coniato per indicare le alterazioni polmonari secondarie all'inhalazione di polveri presenti nei luoghi di lavoro:

- Amianto → asbestosi
- Silice → silicosi
- Berillio → berilliosi
- Carbone → antracosi
- Stagno → stannosi
- Ferro → siderosi

Sono malattie che inizialmente interessavano i lavoratori delle industrie metalliche e delle miniere, ma che nei tempi recenti hanno subito un cambio di epidemiologia, interessando di meno i lavoratori per l'adozione delle norme igieniche appropriate, e di più i comuni cittadini per l'aumento dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane.

In generale la **patogenesi** di queste malattie dipende da diversi fattori riguardanti le particelle inalate:

- Dimensioni e forma (veicolabilità e filtrabilità)
- Quantità trattenuta nelle vie aeree
- Solubilità e reattività chimica
- Possibile associazione sinergica con altri irritanti come il fumo di sigaretta

Le particelle più pericolose hanno diametro compreso fra 1 e 5 μm , che sono abbastanza piccole da superare il filtro polmonare, e abbastanza grandi da essere citotossiche, per perforazione, per i macrofagi alveolari. **La presenza del fumo, con la sua attività di riduzione della clearance ciliare, aggrava moltissimo il danno provocato dalle polveri. In particolare la massima sinergia si ottiene con l'amianto.**

La solubilità è un elemento protettivo nei confronti del danno, in quanto se la particella è solubile può venir facilmente asportata dai linfatici e/o espulsa con l'espettorato. Invece le dimensioni, e soprattutto il rapporto volume/superficie, condizionano la citotossicità delle polveri nei confronti dei macrofagi.

Particelle piccole e appuntite, di forma allungata (basso rapporto V/S) hanno la capacità di perforare infatti queste cellule fagocitanti. Molte altre particelle, fra cui la silice, riconoscono invece come meccanismo principale di danno quello di natura immunologica. In questo caso, la possibilità di essere drenati dai linfatici aggrava il danno.

Antracosi

L'aspirazione di polveri di carbone è un evento piuttosto comune che porta a tre quadri patologici:

- **Antracosi asintomatica**: tipica dei fumatori e praticamente di tutti gli abitanti delle città, è caratterizzata da accumuli nerastri diffusi sulla superficie polmonare (depositi antracotici) e dalla completa asintomaticità.

- **Pneumoconiosi semplice:** cumuli di macrofagi nel polmone con effetti scarsi o nulli sulla funzione polmonare
- **Pneumoconiosi complicata o fibrosi massiva:** estesa fibrosi parenchimale e funzione polmonare compromessa. Quest'ultima evenienza può costituire una complicanza di qualsiasi pneumoconiosi, anche se è più frequente nella silicosi e nell'antracosi.

Non è ben chiaro cosa porti al passaggio dalla forma semplice a quella complicata, in questa e in altre pneumoconiosi.

🏠 **L'antracosi semplice** è una lesione che come si è detto è irrilevante dal punto di vista clinico e comune a tutti i fumatori o gli abitanti delle metropoli. I pigmenti inalati sono facilmente fagocitati dai macrofagi che si depositano poi successivamente lungo tutta la rete linfatica del polmone, che risulta facilmente identificabile all'esame autoptico proprio perché diffusamente annerita.

🏠 **La pneumoconiosi semplice** è caratterizzata da **macchie da carbone** nerastre, di 1-2 mm, e da **noduli da carbone**, un po' più grandi. Le prime sono semplici accumuli di macrofagi contenenti carbone, le seconda sono lesioni che oltre ai macrofagi hanno fibre collagene organizzate in reti sottili. Questi all'inizio si estendono attorno ai bronchioli respiratori, e poi si osserva una dilatazione di questi e degli alveoli al centro dell'acino. Il quadro è simile a quello dell'enfisema centrolobulare, ma senza la distruzione dei setti alveolari

🏠 **La pneumoconiosi complicata** si realizza in anni a partire da una forma semplice. Sono presenti nel polmone cicatrici multiple, diffuse, di 2-10 cm di diametro, molto ricche in collagene e di colore nero; la parte centrale della lesione è spesso necrotica. Queste grosse aree cicatriziali disorganizzano il parenchima polmonare con gravi conseguenze sulla funzione respiratoria.

🏠 **La sindrome di Caplan** è invece l'associazione dell'artrite reumatoide con la pneumoconiosi, in cui si hanno noduli identici a quelli dell'AR, ma con in più ricchezza di pigmenti di carbone. L'evoluzione è piuttosto rapida.

La forma complicata è quella che da delle importanti limitazioni alla funzione respiratoria, limitazioni ovviamente di tipo restrittivo. La progressione alla forma complicata avviene nel 10% dei soggetti che hanno un'altra forma di antracosi, non è chiaro per l'intervento di quali fattori.

L'antracosi semplice predispone alla bronchite cronica e all'enfisema, probabilmente alla TBC (associazione non chiara) e non al cancro.

Silicosi

Attualmente la malattia professionale più frequente al mondo, è una pneumoconiosi nodulare sclerosante che si manifesta dopo anni di esposizione alle polveri di biossido di silicio cristallino. La forma tipica è cronica e progredisce in diversi anni, ma una esposizione a grandi quantità di polveri in poco tempo provoca facilmente una forma acuta di accumulo di materiale proteino-lipidico nell'alveolo (simile alla **proteinosi alveolare**).

Il **quarzo** è la forma che più frequentemente causa la malattia (assieme alle altre forme cristalline della silice, tridimite e cristobalite). La silice che lo compone ha essenzialmente un meccanismo patogenetico di due tipi.

- **Citotossicità diretta:** i gruppi SiOH dei cristalli instaurano legami con le proteine di membrana e i lipidi di cellule epiteliali e **macrofagi**, provocandone la lisi cellulari. Inoltre la frammentazione della silice operata in miniera produce radicali liberi con una emivita di 30 h, e quindi la silice risulta molto più citotossica quando appena estratta.
- **Attivazione macrofagica:** il meccanismo primario è invece quello di una attivazione dei macrofagi ancora vitali con produzione di citochine infiammatorie ad azione fibrosante e radicali liberi dell'O₂. Il principale sembra essere il TNF.

Il risultato di questo è la presenza di **una notevole reazione fibrosa**, diffusa inizialmente ai segmenti apicali dei polmoni, e caratterizzata da una notevole composizione in fibrina fin dall'inizio. Importante che l'associazione del quarzo con altre polveri rende meno grave la fibrosi, e questo ha grande importanza perché in natura il quarzo si trova molto raramente allo stato puro. Questo avviene perché la reattività della silice si esplica soprattutto sulle altre componenti delle polveri e non sulle cellule.

Allo stadio precoce, si osservano noduli **minuscoli**, appena palpabili, chiari (nerastri solo se in concomitanza c'è antracosi), che nelle fasi successive confluiscono fino a diventare enormi cicatrici, fibrose e due, anche di diversi cm di diametro, oppure così grandi da ridurre un intero lobulo ad una massa fibrosa. Nella parte centrale di questi noduli si può avere necrosi o addirittura cavitazione (per sovrapposizione di TBC o ischemia).

Le cicatrici provocano retrazione e compressione, e la presenza di strutture compresse accanto ad altre espansive provoca il quadro del **polmone a favo**. Le lesioni sono costituite da strati di collagene ialino, circondate da una densa capsula fibro-necrotica.

Le lesioni sono estese anche alla pleura e ai linfonodi, dove si ritrovano a volte estese aree di calcificazione. A volte, la calcificazione assume un aspetto caratteristico detto "a guscio d'uovo", con un'area calcifica centrale circondata da uno spazio vuoto e da una ulteriore sottile striscia di calcio.

Fino alla progressione della malattia a **fibrosi polmonare massiva** (polmone a favo) non si riscontrano di solito gravi alterazioni cliniche. A questo stadio la compromissione respiratoria risulta lenta ma fatale.

Asbestosi

L'amianto ha una partecipazione epidemiologicamente significativa in una grande quantità di lesioni polmonari rilevanti:

- Placche fibrose localizzate nella pleura
- Versamenti pleurici
- Fibrosi interstiziale parenchimale (**asbestosi**)
- **Carcinoma broncogeno**
- **Mesotelioma pleurico**
- **Carcinoma del laringe e forse altre neoplasie extrapolmonari**

L'amianto esiste in due forme: **serpentino**, con fibre tortuose e flessibili, e l'**anfipolo**, con fibre dritte, rigide e più fragili. Questi ultimi, sebbene meno usati nell'industria, sono molto più patogenetici, soprattutto in relazione al mesotelioma pleurico; questo perché sono meno solubili e data la loro struttura rigida, si appigliano di meno dei serpentini alle ciglia vibratili delle vie aeree. Inoltre hanno dimensioni adatte a ledere i macrofagi (8 x 0,5 um).

I meccanismi di danno di queste fibre sono:

- Alta capacità di penetrazione fino agli alveoli, dove si accumulano anche in grandi quantità. Questo fa sì che l'asbestosi sia una malattia in genere più diffusa della silicosi
- Capacità citolitica nei confronti dei macrofagi
- Capacità di attivare i macrofagi e produrre una reazione fibrosante
- Capacità di **promotore** nell'oncogenesi
- Capacità di adsorbimento di sostanze tossiche e cancerogene presenti nell'ambiente sulle fibre di amianto (causa, questa, della sinergia fra fumo e amianto)

Inizialmente le fibre si localizzano alla biforcazione fra le piccole vie aeree, e qui si creano le prime lesioni. Sia i macrofagi alveolari che quelli intersitiziali iniziano a fagocitare le fibre, ne vengono distrutti e attivati, e si crea una reazione fibrosante interstiziale diffusa a tutto il polmone.

La fibrosi interstiziale diffusa, per i motivi detti, forma il quadro principale della malattia. Questa si distingue dalla fibrosi provocata da qualsiasi altra causa solo perché esistono delle fibre di amianto rivestite da proteine, e da ferro, che hanno un colore brunastro e forma fusata, con un centro traslucido (**fibre a bacchetta di tamburo**). Queste fibre patognomiche si formano quando i macrofagi cominciano a fagocitare le fibre, e il ferro deriva dalla ferritina fagocitata. Il nucleo centrale traslucido, fatto di asbesto, permette di distinguerle da altri accumuli di materiali estranei rivestiti da proteine e ferro.

La fibrosi inizialmente è peribronchiale, a partenza dalle biforcazioni dove si formano gli accumuli di materiale asbestoide, e poi si estende al connettivo attorno ad alveoli, dotti e sacchi alveolari. La presenza di aree cicatriziali che provocano compressione e retrazione produce il quadro del polmone a favo d'api.

Il processo inizia dalle basi e si estende poi all'apice.

Il processo fibroso si estende anche a:

- **Pleura**: ispessimento fibroso della pleura viscerale, aderenze fra i polmoni e la pleura toracica

- **Arterie e arteriole polmonari:** ispessimento fibroso e cuore polmonare cronico

Le **placche pleuriche** sono invece una manifestazione pleurica dell'esposizione all'amianto, e sono un processo molto precoce e comune. Sono costituite da aree di tessuto fibroso, spesso calcifico, sulle superfici anteriori e laterali delle pleure costali e sulle cupole diaframmatiche. Queste placche non contengono asbesto, e anche se raramente possono riscontrarsi in persone che non hanno mai avuto una storia di esposizione all'amianto.

Clinicamente in genere si manifesta, dopo 10 o meglio 20 anni dall'esposizione prolungata una **dispnea** ingravescente, prima sotto sforzo e poi a riposo, che successivamente si accompagna a tosse produttiva. Può rimanere stabile o peggiorare e portare a cuore polmonare cronico e ICC.

Berilliosi

Una esposizione acuta ai fumi e alle polveri del berillio può provocare una polmonite, mentre l'esposizione cronica si accompagna ad un quadro che mima la sarcoidosi. Sono comunque quadri molto poco frequenti.

La produzione della malattia cronica si ha per l'attivazione dell'immunità cellulare, evento che si verifica solo nel 2% degli esposti e che richiede una ipersensibilità individuali. In questi soggetti però si sviluppa una DTH con carattere granulomatoso che interessa polmoni, linfonodi ilari, e a volte anche altri organi. I granulomi sono non caseosi e, guarendo per fibrosi, provocano una nodularità fine e irregolare.

Dopo un periodo di latenza di alcuni anni, si manifesta dispnea ingravescente, tosse, perdita di peso e artralgia.

3.2 SARCOIDOSI

Malattia sistemica cronica ad eziologia sconosciuta. Esordisce frequentemente con malessere, senso di affaticamento e manifestazioni gastrointestinali, che pertanto vanno tenute bene in considerazione dal medico che dovrà procedere eventualmente a un RX del torace.

La caratteristica è l'**accumulo di granulociti PMN e di TH1 in praticamente tutti i distretti corporei, e la formazione di granulomi epiteliodi non caseosi**. I distretti più colpiti sono la **polmone, linfonodi, SNC, cute, occhi**.

Assieme a granulomatosi di Wegener, malattia granulomatosa cronica, artite reumatoide, malattia di Churg-Strauss forma il gruppo delle malattie granulomatoze sistemiche autoimmuni.

Nonostante ci sia una profonda anergia cutanea e una depressa funzione immune, la malattia è causata proprio da un aumento delle risposte mediate dagli helper.

L'eziologia rimane sconosciuta, ma la cosa più probabile è una risposta abnorme ad una determinata classe di antigeni che possono essere endogeni o esogeni.

Epidemiologia

$2 > 1$, no distribuzione razziale, ma è molto più comune fra le donne irlandesi che vivono a Londra (forse a causa di esposizione a particolari antigeni). Età 20-40 più comune, distribuzione familiare anche se più probabilmente legata alle condizioni di vita comuni dei gruppi familiari. Massima incidenza nel sud-ovest degli Stati Uniti, praticamente sconosciuta in Asia.

Eziologia

Tutti i dati indicano una forte attivazione e proliferazione dei TH1 in risposta ad un antigene esogeno o endogeno, con conseguente formazione granulomi, sotto lo stimolo dell'IL1 e dell'INF. Le teorie proposte per spiegare questa iperattivazione sono diverse:

- Presenza di un antigene in grado di attivare selettivamente (e magari policlonalmente) i TH1
- Inefficacia del meccanismo soppressivo nei confronti dei TH1
- Difetto genetico di attivazione dei TH1, che si attivano in maniera esagerata

I linfociti nella malattia sono attivati in maniera oligoclonale, e non si ha una proliferazione aspecifica.

Per quel che riguarda invece il mantenimento della situazione di iperattivazione, essa è dovuta alla produzione di IL2 e di INF, di CSF-GM ecc che producono la proliferazione ed il richiamo di macrofagi e linfociti.

Ultimamente, sembra che la tecnica di ibridazione del DNA e la PCR, eseguite su frammenti di tessuto polmonare infetto, abbiano trovato frammenti di DNA micobatterico. Inoltre questa ipotesi è avvalorata dalla presenza di numerosi linfociti di tipo γ - δ , tipici della TBC.

Fisiopatologia

- Accumulo di cellule infiammatorie mononucleate, e di linfociti, in forma di granuloma nei vari tessuti. La struttura tipica del granuloma è un aggregato compatto di cellule giganti ed epitelioidi, attorniato da un anello di linfociti T e B (in misura minore), e ben delimitato da una componente fibrillare. Nel complesso la struttura è abbastanza demarcata. Le cellule giganti della sarcoidosi possono avere struttura simile alle cellule da corpo incluso, con inclusioni stellate (corpi asteroidi), a forma di conchiglia (corpi di Schaumann), o corpi rifrangenti contenenti calcio (corpi residui).
- Il danno che la malattia produce **non è legato allo stimolo infiammatorio lesivo per il tessuto sano, ma al fatto che le cellule che si accumulano, libere o sottoforma di granuloma, costituiscono un ispessimento che finisce per danneggiare l'architettura dell'organo e quindi la sua funzione.** Infatti le manifestazioni patologiche si hanno quando un numero sufficiente di granulomi ha colpito l'organo in questione.
- Dipende da quale organo è colpito il manifestarsi della malattia: essa infiltra ubiquitariamente tutti i tessuti, ma sono l'occhio, il polmone, la cute e i linfonodi a dare evidenza clinica di questo, mentre ad esempio il fegato sebbene infiltrato non reca segni clinici evidenti. Nel polmone invece la malattia **comprime le pareti degli alveoli, dei bronchi e dei vasi, producendo ectasia polmonare e ipoperfusione alveolare.**
- Nella remissione della malattia il granuloma guarisce per la dispersione delle cellule infiammatorie o per la proliferazione dei fibroblasti dall'esterno, con formazione di una piccola cicatrice. Se la malattia si protrae a lungo o se si sviluppa una infiammazione più intensa, **il processo può trascendere il granuloma ed estendersi al tessuto circostante, con lo sviluppo di una fibrosi che danneggia la funzione dell'organo stesso.**

Anatomia patologica

In tutti i tessuti colpiti sono tipici i **granulomi non caseosi**, formati da agglomerati di cellule epitelioidi, spesso con cellule giganti di Langherans e da corpo estraneo. La necrosi centrale è molto rara. Come detto, nella forma cronica questi vengono intrappolati da esteso tessuto fibroso.

Non patognomonici ma caratteristici sono:

- **Corpi di Schaumann:** concrezioni lamellari costituite da calcio e da proteine
- **Corpi asteroidi:** inclusioni a forma di stella presenti nel citoplasma delle cellule giganti dei granulomi

Nel polmone le lesioni assumono l'aspetto di piccoli noduli palpabili di pochi cm di diametro, che appaiono come addensamenti parenchimali non cavitati e senza necrosi caseosa. Hanno una tendenza molto elevata alla cicatrizzazione e alla fibrosi polmonare interstiziale.

Clinica

La malattia viene nella maggior parte dei casi diagnosticata attorno ai 40 anni per un esordio improvviso di 1-2 settimane, o sintomi subdoli di 2-3 mesi, quali anoressia, calo ponderale, febbre e affaticamento.

- Forma asintomatica: viene diagnosticata nel corso di esami di routine, e riguarda circa il 10-20% dei casi. Soprattutto radiologie del torace.
- Forma acuta: esordisce in 1-2 settimane con sintomi di malessere generale e a volte sintomi polmonari. Esiste la forma di Lofgren, tipica delle donne scandinave e irlandesi, con quadro radiologico di addensamento linfonodale ilare e sintomatologia articolare, e la sindrome di Heerfordt – Waldenstrom con febbre, tumefazione delle parotidi e paralisi del facciale.
-
- **Alterazioni immunitarie:** la malattia è un esempio della compartimentazione del sistema immune, in quanto a livello periferico non si riscontrano le stesse alterazioni che si trovano a livello della lesione. Infatti nel granuloma c'è iperattività dei T, rapporto CD4/CD8 1:10, e aumento dei TH1, mentre nel sangue i T sono quiescenti, il rapporto CD4/CD8 è normale (1:2) e i TH1 possono anche essere diminuiti.

A livello sistemico sono presenti altre alterazioni, di cui la principale è l'ipergammaglobulinemia, con Ab anti linfociti T, che non hanno un ruolo nella malattia ma sono l'effetto della stimolazione dei B.

- **Polmoni:** la sintomatologia polmonare è presente nel 90% dei soggetti a livello radiologico, e nel 50% a livello della funzionalità. 10-15% sviluppa fibrosi. Nel polmone la malattia è tipicamente **interstiziale, con interessamento infiammatorio per vicinanza delle pareti esterne di alveoli, bronchi e piccoli vasi. Si possono ascoltare rumori secchi, ma l'emottisi è rara.** A volte la compressione dei bronchioli ad opera dei linfonodi polmonari infiltrati o di un grosso granuloma può produrre atelettasie distali. Nella forma della *granulomatosi necrotizzante sarcoidosica* prevale invece la arterite dei grandi vasi polmonari, provocando alterazioni cliniche importanti. La pleura è poco interessata con un versamento, con essudato ricco di linfociti.
- **Linfonodi:** molto comune la linfomegalia ilare, e anche quella sistemica, soprattutto inguinoascellare e cervicale. Anche quelli retroperitoneali e della catena mesenterica. Mobili, non dolenti e di consistenza compatta e gommosa, non vanno incontro ad ulcerazione come nella TBC; può dare problemi di compressione.
- **Cute:** ci può essere una serie di alterazioni nel 25% dei casi.
 - **Eritema nodoso:** noduli bilaterali dolenti e violacei sulle gambe, frequente nella forma acuta ed associato con alterazioni delle articolazioni
 - **Lesioni cutanee:** placche purpuree non dolenti, spesso rilevate nel viso, glutei ed estremità, e papule maculari del viso e degli occhi, attorno al naso.
 - **Noduli sottocutanei** delle estremità e del tronco.
 - **Lupus pernio:** idurimento blu-violaceo, traslucido, localizzato al naso, guance, labbra, orecchie e ginocchia. Nella punta delle dita assumono un aspetto a bulbo e sono associate a varicosità.
 - Occasionalmente sono state osservate, come conseguenza della fibrosi polmonare estesa, dita a bacchetta di tamburo.
- **Occhi:** più comune di tutti è l'uveite, che conduce a fotofobia, offuscamento del visus e lacrimazione, e può anche portare alla cecità. Comune l'interessamento della congiuntiva, con noduli giallastri. Se viene colpita la ghiandola lacrimale, si può produrre una cheratocongiuntivite secca.
- **Vie respiratorie superiori**
 - Laringe
 - Occlusione nasale
 - Tonsille
 - Raramente ostruzione completa
- **Midollo osseo e milza:** L'interessamento di questi siti è poco comune, e ancora più rare le manifestazioni che sono una modesta anemia e la splenomegalia.
- **Fegato:** poco importanti alterazioni delle aree periportal, con alterazioni biochimiche di tipo colestatico. Rara l'evoluzione a cirrosi.
- **Rene:** raro interessamento dei tubuli. Più comune è la nefrolitiasi associata ad aumentato riassorbimento del calcio, a sua volta prodotto dalla ipersecrezione di 1,25(OH₂)D₃ da parte dei fagociti attivati.
- **SNC:** Il 5% dei pazienti presenta segni neurologici focali, che sono la paralisi del facciale, papilledema, disfunzioni ipotalamo ipofisarie, meningite cronica e sviluppo di masse intracraniche.
- **Muscolo-scheletrico:** Lesioni ossee cistiche rare, più comune l'atralgia delle grandi articolazioni e l'artrite franca, che può essere migrante e transitoria oppure più raramente decorrere in maniera cronica e dare origine a deformità.
- **Cuore:** 5% dei pazienti dimostra un interessamento del ventricolo sx che può condurre ad alterazioni della conduzione e aritmie.
- **Endocrino:** asse ipotalamo ipofisario con **diabete insipido**. L'interessamento della adenoipofisi con carenza di uno o più ormoni è abbastanza visto, mentre è raro l'interessamento di altre ghiandole.
- **Digerente:** Raramente segni esofagei o gastrici.

La complicazione più frequente è la mancata ossigenazione dei tessuti derivata dalla fibrosi. Più raramente l'erosione del parenchima può produrre una massiva emottisi. Altri eventi mortali possono essere lo scompenso di cuore e le alterazioni del SNC.

La **sindrome di Mikulickz** è la combinata alterazione di tipo sarcoidosico di parotidi, sottomascellari e sottolinguali assieme all'uvea.

3.3 FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Malattia polmonare ad eziologia sconosciuta, che è caratterizzata da una diffusa infiammazione interstiziale, e una fibrosi che nei casi avanzati provoca ipossiemia e cianosi severe. La malattia è una entità nosologica molto vaga, e si usa questo termine per tutte quelle alterazioni fibrosanti del polmone per le quali non si riesce a trovare una causa ragionevole.

Viene posta in relazione alla risposta infiammatoria della parete alveolare a vari tipi di insulti. La risposta appare stereotipata e sempre uguale pur cambiando il tipo di insulto.

La sequenza degli eventi è sempre quella:

- Alveolite (accumulo di cellule infiammatorie, edema interstiziale e danno delle pareti alveolari). In questa fase si danneggiano particolarmente gli pneumociti di ordine I
- Iperplasia dei pneumociti di ordine II, che tentano di ricostituire la parete danneggiata.
- Fibrosi progressiva dei setti e degli alveoli con la scomparsa definitiva della normale architettura polmonare.

Alla base di tali eventi ci sono probabilmente meccanismi di tipo immunitario.

A seconda della fase della malattia, le alterazioni morfologiche sono differenti: nella fase precoce i polmoni hanno consistenza aumentata, e si osservano microscopicamente tutti i segni dell'alveolite: **edema, infiltrato, membrane ialine, essudato intralveolare.**

In seguito la proliferazione dei pneumociti di ordine due porta alla formazione di **cellule cubiche o anche cilindriche.** Successivamente si ha la progressione fibrosa dell'essudato intralveolare, ispessimento dei setti interstiziali e un grado variabile di flogosi.

La consistenza del polmone aumenta sempre di più e si osservano aree decisamente fibrose accanto ad aree normali. Alla fine si realizza il solito **favo d'api** per la presenza di aree cistiche rivestite da cellule cilindriche (sono i vecchi alveoli in cui sono proliferati i pneumociti II), separate da tralci fibrosi.

Clinicamente, i pazienti hanno gradi variabili di insufficienza respiratoria, con gradi variabili di ipossiemia e di cianosi. Alla fine si sviluppa cuore polmonare cronico anche grave. L'esito della malattia è imprevedibile.

3.4 POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ

Gruppo di alterazioni patologiche del polmone, mediate da meccanismi immunitari, soprattutto a livello interstiziale. Si manifestano nei lavoratori che vengono a contatto con antigeni verso i quali sviluppano una reazione di ipersensibilità. Il riconoscimento precoce di questa reazione e l'allontanamento di queste persone dagli antigeni è importante, perché può evitare la progressione della malattia a fibrosi.

Molte condizioni patologiche di questo tipo sono legate all'esposizione ad antigeni differenti. Fra queste importanti sono:

- **Polmone del contadino:** esposizione agli antigeni prodotti nel fieno conservato in ambiente caldo e umido, che permette la proliferazione di actinomiceti termofili
- **Polmone da allevatore di uccelli:** proteine nel siero, escrementi e piume dei volatili
- **Polmone da aria condizionata:** sostenuta da antigeni di batteri contenuti nell'acqua da cui si ricava l'umidificazione o il raffreddamento dell'aria.
- **Polmone da cercatore di funghi**
- **Bissinosi:** malattia professionale dei lavoratori del cotone, nella quale però non è stata ancora dimostrata la reale presenza di una patogenesi immunitaria.
- **Malattia della corteccia d'acero**
- **Febbre da anatre**

Le reazioni immunitarie che si verificano sono di tipo III e IV (deposizione di immunocomplessi e reazione granulomatosa).

Nel polmone si realizzano quattro quadri principali:

- Polmonite interstiziale con infiltrato linfocitico, plasmacitario e macrofagico
- Fibrosi interstiziale
- Bronchiolite obliterante
- Formazioni dei granulomi

Nella metà dei pazienti oltre a questo si verifica anche una **infiltrazione alveolare**.

Clinicamente si può avere un attacco acuto, con febbre, dispnea, tosse e infiltrati nodulari e diffusi, e un quadro respiratorio di tipo restrittivo. Esso si manifesta dopo 4-6 ore dall'esposizione.

Una esposizione cronica in quantità limitata produce una forma di malattia con progressiva IR, cianosi e dispnea. Si osserva diminuzione della CPT, e della compliance.

3.5 SINDROME DI GOODPASTURE

Condizione patologica rara caratterizzata da una presenza contemporanea di **glomerulonefrite ploriferativa e polmonite interstiziale necrotizzante emorragica**.

Nella maggior parte dei casi i sintomi iniziali sono di tipo respiratorio, soprattutto emottisi, mentre l'esame radiologico mette in evidenza aree focali di addensamento polmonare. Solo successivamente si manifestano i sintomi renali, che diventano particolarmente importanti e spesso portano a morte per uremia.

Colpisce frequentemente i maschi nella seconda e terza decade.

Come **patogenesi** è ormai chiarito che i danni sono provocati dalla reazione anticorpale contro antigeni comuni alla membrana basale glomerulare e dei setti alveolari. L'evento che scatena il disordine autoimmune è ancora sconosciuto. Sono noti istotipi HLA (ad esempio HLA DR2), e anche infezioni virali, fumo di sigaretta, ed esposizioni a radicali benzenici possono portare all'aumento della produzione e fissazione di questi anticorpi.

Nella morfologia classica i polmoni sono aumentati di consistenza, e presentano addensamenti rosso bruno. Si osservano **necrosi acuta** delle parete alveolari, che provocano **emorragie intralveolari** ed emottisi. Questo provoca ipertrofia compensatoria delle cellule di rivestimento degli stessi alveoli. Spesso, se la malattia dura parecchio, il sangue presente negli alveoli si organizza, e si trovano macrofagi carichi di emosiderina (le cellule che si repertano anche nell'**insufficienza cardiaca**). All'immunofluorescenza è visibile, lungo le membrane basali dei setti, è visibile accumulo di immunocomplessi.

In passato la prognosi della malattia era pessima, mentre oggi si ottengono risultati terapeutici migliori con l'uso della plasmafèresi e degli immunosoppressori.

3.6 EMOSIDEROSI POLMONARE IDIOPATICA

Malattia polmonare rara ad eziologia sconosciuta. Inizio di solito insidioso con tosse produttiva, emottisi, anemia e perdita di peso, associate ad infiltrazioni polmonari diffuse simile a quelle della sindrome di Goodpasture. A differenza di questa, però, l'emosiderosi colpisce giovani e bambini piuttosto che adulti.

I polmoni hanno peso moderatamente aumentato, con aree di consolidamento rosso bruno. Gli aspetti istologici essenziali sono una degenerazione marcata, desquamazione dell'epitelio alveolare e iperplasia di compenso degli elementi residui, dilatazione dei capillari alveolari.

Oltre ad una modesta fibrosi interstiziale, si osservano emorragie interalveolari anche molto gravi (con emottisi a volte fatale) ed emosiderosi, sia nel contesto dei setti alveolari che nel citoplasma dei macrofagi liberi negli alveoli.

CAP 4 INFEZIONI POLMONARI NON TUBERCOLARI

Le infezioni delle vie respiratorie sono molto più frequenti di quelle di altri organi, e sono la prima causa di morbilità della popolazione adulta in genere. Le flogosi e le infezioni virali delle vie aeree superiori sono molto più frequenti delle infezioni polmonari, tuttavia queste sono molto più importanti come causa di mortalità.

4.1 POLMONITE

Il polmone normalmente è sterile. L'ingresso e la moltiplicazione di batteri al suo interno dipende da diversi fattori, che riducono la funzionalità dei meccanismi protettivi e delle barriere polmonari (filtro nasofaringeo, cellule ciliate mucosecipienti, fagocitosi, le IgA). Questi fattori sono:

- Blocco del riflesso della tosse (coma, anestesia, farmaci)
- Alterazioni della clearance mucociliare (S. di Kartagener, fumo, fibrosi cistica, gas tossici, infezioni virali)
- Diminuzione della capacità fagocitaria (alcool, fumo, anossia o intossicazioni da ossigeno)
- Congestione e/o edema polmonare
- Ristagno di secrezioni
- Diminuzione della competenza immunitaria
- Freddo
- Carica batterica ambientale elevata

La polmonite può essere distinta in diversi quadri clinici che dipendono essenzialmente dall'agente eziologico. Ognuno di questi da dei quadri differenti. Si distinguono quindi:

- Polmonite lobare (batterica)
- Broncopolmonite (batterica)
- Polmonite atipica primaria (virale e da micoplasma)
- Polmonite da pneumocistis
- Polmonite lipidica

Le polmoniti batteriche hanno il classico quadro dell'**addensamento alveolare**, che è tipico di tutte le polmoniti batteriche e riflette la reazione infiammatoria difensiva dell'ospite. L'alveolo viene riempito di un essudato di vario tipo, e non contiene più aria.

La polmonite virale invece è detta **atipica** per sottolineare la mancanza di addensamento e di essudato alveolare, e si tratta essenzialmente di una **polmonite interstiziale**, con una reazione infiammatoria limitata alle pareti alveolari.

POMONITE LOBARE

Epidemiologia

In Italia c'è stata una riduzione di incidenza.

Incidenza attuale **4-12 per 100000**.

In USA prima causa di morte.

	Polmonite interstiziale		Polmonite alveolare	
	virus	micoplasma	Gram+	Gram-
Bambini	80	0	10-20	0-5
Adulti	5	60	30	
Malati cronici	5	5	40	50
anziani	5	0	35	60

Modalità di trasmissione:

- **aspirazione dei microrganismi che colonizzano normalmente l'orofaringe** (soprattutto in caso di polmonite ab ingestis)
- **inalazione** di particelle aerosolizzate infette
- **disseminazione ematica o linfoematica** da una sede extrapolmonare di infezione
- **inoculazione diretta** (ferita o intubazione)

- **diffusione per contiguità** da una sede adiacente di infezione; transtoracica (ex. ferita settica) o trasdiaframmatica (ex. flora batterica intestinale)

Eziopatogenesi

Si tratta di una polmonite batterica che insorge coinvolgendo un'ampia sezione di un lobo o un lobo intero, e non si dispone in modo sparso, a focolai, nel polmone. E' più frequente negli adulti e nei giovani, tipica cioè di un sistema immunitario maturo ed efficiente.

L'agente eziologico più comune (95% di tutte le polmoniti lobari) è lo **streptococco pneumonie**, ma anche haemophilus, clebsiella, proteus, stafilococco e pseudomonas possono provocare questo quadro.

Da notare che non tutti gli individui rispondono ugualmente agli stessi agenti eziologici, e quindi un quadro di polmonite lobare si può avere sia con questi che con altri batteri, e a seconda degli individui i batteri che di solito danno polmonite lobare possono dare anche broncopolmonite.

Se si tiene presente che spesso i due quadri di polmonite batterica tendono a sovrapporsi, allora si capisce che questa distinzione morfologica ha un ruolo marginale dal punto di vista clinico.

Dal punto di vista immunologico, si ha una reazione di tipo lobare (più grave) per tre motivi:

- Carica virale alta
- Clearance mucociliare e difese polmonari compromesse
- Sensibilità immunologica alta

Quest'ultimo punto spiega perché la polmonite lobare, sebbene grave, sia così frequente fra soggetti immunocompetenti, e perché la malattia dura a lungo anche in presenza di una copertura antibiotica efficace.

Il danno infatti è provocato più dal SI che dai microrganismi

Comunque sia, nella polmonite lobare succede che **una elevata quantità di essudato, responsabile dell'aspetto morfologico delle lesioni, si rende responsabile anche della diffusione dei batteri. Infatti quando c'è molto essudato, i bacilli possono passare da un punto all'altro del lobo attraverso i pori di Kohn, determinando presto una invasione del lobo intero.**

Morfologia

Consiste in 4 fasi di interessamento alveolare successivo, che si manifestano **contemporaneamente** in tutto il tratto di polmone interessato (vero Cristian?) a differenza della broncopolmonite.

Ad ognuno di questi stadi è possibile l'insorgenza di complicazioni.

Congestione: *vasodilatazione, essudazione sierosa*

Il polmone appare pesante, umido ed edematoso, di colore violaceo. La crepitazione è diminuita e la pleura appare appena interessata a livello del lobo infiammato.

I capillari sono dilatati, e a livello alveolare si reperta un liquido con numerose proteine e scarsi PMN, rari i globuli rossi.

Epatizzazione rossa: *essudazione intensa, con globuli rossi, neutrofili e fibrina che riempiono gli spazi alveolari.*

A causa di questo intenso essudato, gli alveoli sono pieni di un materiale di colorito rossastro, compatto (come il parenchima epatico) e contenente molta fibrina, che coagula, e fra la cui maglie si repertano molti eritrociti stravasati. Si tratta quindi di una essudazione alveolare molto intensa.

Il polmone, sempre pesante appare asciutto e granuloso al taglio, ha perso del tutto la crepitazione e si ha un suono ottuso, con aumento del FVT.

La pleura è sede di una pleurite sovrastante fibrinosa (o purulenta) con possibilità di sfregamenti

Epatizzazione grigia: *disintegrazione e riassorbimento delle emazie, con persistenza della fibrina nell'alveolo.*

Ci sono moltissimi PMN che rimuovono e sopravanzano in numero le emazie. Il coagulo di fibrina, comprimendo i vasi, toglie dall'alveolo l'apporto di sangue e provoca quindi la colorazione grigia dell'alveolo. Il parenchima polmonare al taglio si presenta grigiastro e granuloso, asciutto, e si può repertare uno stridio. I reperti obiettivi sono gli stessi della fase rossa, poiché la consistenza del parenchima non è variata. Alla fine di questa fase il coagulo inizia la retrazione.

Epatizzazione gialla o risoluzione: *digestione dell'essudato e della fibrina e restituito ad integrum*

Con la retrazione del coagulo i capillari si liberano ed escono quindi i PMN che fagocitano il tutto. Il materiale giallastro, semifluido, che viene prodotto viene fagocitato dai macrofagi, riassorbito nei linfatici o eliminato con l'espettorato.

In genere la reazione fibrosa della pleura a questo punto si è esaurita, e si può avere un completo riassorbimento della fibrina oppure una organizzazione con formazione di aderenze.

Clinica

Identica a quella della polmonite a focolai (broncopolmonite), eccetto che per i reperti dell'esame obiettivo, dove nella polmonite lobare le aree di ipofonesi e iperfonia sono localizzate al lobo interessato, nella broncopolmonite sono diffuse.

Si ha febbre, malessere e tosse produttiva, con dolori pleurici o rumori di sfregamento per la pleurite fibrinosa. All'RX la polmonite lobare è caratterizzata da opacità continua, la broncopolmonite da opacità focali.

L'essudato infiammatorio determina **ispessimento della barriera alveolocapillare** con riduzione degli scambi gassosi che determina **ipossia** che non si associa a ipercapnia a causa dell'iperventilazione compensatoria.

L'ipossia si manifesta con **cianosi e dispnea**.

La cianosi è massima nell'epatizzazione rossa quando la presenza dell'essudato riduce l'ossigenazione del sangue senza impedire il circolo con aumento del rapporto V/Q, mentre nello stadio di epatizzazione grigia la cianosi si riduce perchè la compressione dei capillari determina l'esclusione delle zone interessate dalla circolazione polmonare (rapporto V/Q normale).

In questa fase inoltre la polmonite lobare non trae giovamento dall'ossigenoterapia perchè le zone colpite sono escluse sia dalla ventilazione che dalla perfusione.

La terapia antibiotica modifica significativamente i sintomi e quindi è necessario non dimettere il paziente o farlo alzare dal letto anche in presenza di un miglioramento per alcune settimane.

La mortalità è bassa, minore del 10% tenendo presente che la grande maggioranza dei decessi sono dovuti a complicazioni o a stati di debilitazione grave (che si accompagnano anche ad aumento del rischio di contrarre la malattia)

Complicazioni

- Distruzione e necrosi tissutale con formazione di ascessi (pneumococco di tipo III e Klebsiella)
- Diffusione dell'infezione alla pleura con formazione di empiema pleurico
- Organizzazione dell'essudato, con trasformazione di parte del polmone in tessuto solido-fibroso
- Disseminazione per batteriemia (meningi, endocardio, rene, milza e articolazioni). **Polmoniti, endocarditi, meningiti → triade del Macchiafava**

Nel bambino non si verifica necrosi tissutale ma si hanno delle formazioni cistiche che possono venire insufflate di aria con formazione di **pneumatoceli** che si manifestano come bolle (l'aria costringe in basso il liquido).

POLMONITE LOBULARE (BRONCOPOLMONITE)

La broncopolmonite, espressione di una reazione di difesa poco aggressiva (tipica infatti di bambini e anziani), e di una carica batterica non eccessivamente intensa, è caratterizzata dalla presenza di **focolai infiammatori rilevati e granulosi, con limiti scarsamente definiti, sparsi nel polmone**.

Questi focolai attraversano le **stesse fasi della polmonite lobare**, ma in maniera **asincrona**.

Possiamo distinguere 2 forme:

- **forma endobronchiale** = bronchiolo o bronco + parenchima a valle
- **forma peribronchiale** = bronco + parenchima adiacente (coinvolgimento per via linfatica o per contiguità)

Essendo sempre interessato il bronco, di partenza, abbiamo che molto spesso la broncopolmonite è preceduta da bronchite o bronchiolite.

Essendo tipica di soggetti "deboli" dal punto di vista immunitario, è data da batteri a scarsa virulenza che **non raggiungono l'alveolo**, ma si fermano nel bronco. Da lì il processo patologico si diffonde al resto del parenchima.

Le aree di consolidamento hanno distribuzione a focolaio, spesso multilobari e frequentemente bilaterali. I focolai, come detto rilevati, granulosi, asciutti e di colore vario a seconda della fase, hanno diametro di 3-4 cm e margini poco definiti. L'essudato, composto da neutrofilo principalmente, si forma nei bronchi e bronchioli, e diffonde negli alveoli secondariamente.

Si definisce **polmonite lipidica** la presenza di un consolidamento con abbondanti macrofagi carichi di lipidi (cellule schiumose).

La lesione è in genere profonda e raramente subpleurica.

Solo nel caso in cui la lesione è subpleurica si ha la pleurite fibrinosa.

Esistono 2 forme:

- **a focolai disseminati in cui non c'è mai interessamento pleurico**
- **a focolai confluenti (pseudolobare) in cui ci può essere interessamento pleurico**

In genere la broncopolmonite guarisce spontaneamente ma può dare luogo ad ascesso polmonare o rarissimamente a carnificazione polmonare con fibrosi polmonare circoscritta.

POLMONITE ATIPICA PRIMARIA

Polmonite interstiziale, con un minimo essudato alveolare, con focolai piccoli, in gran parte limitati ai setti e all'interstizio senza nessun interessamento alveolare.

Gli agenti eziologici che causano questo tipo di polmonite sono i **virus** (influenza, RSV, adeno, rino, rosolia e varicella), la **clamidia**, il **mycoplasma pneumoniae** e la **coxiella burneti**.

Questi agenti eziologici si localizzano di solito nelle alte vie aeree, e solo occasionalmente scendono ad interessare il parenchima polmonare, in concomitanza con stati di malnutrizione, alcoolismo e malattie debilitanti in genere.

Nel 50% dei casi l'agente eziologico non è individuabile.

Tutti questi agenti eziologici causano un quadro abbastanza simile fra di loro. La zona di polmone interessata è variabile, con distribuzione a focolai oppure estensione a tutti i lobi, bilaterale o unilaterale.

Le aree colpite sono rosso-bluastre, congeste e poco crepitanti.

La reazione infiammatoria è solo interstiziale, limitata cioè ai setti alveolari. Essi sono sede di un infiltrato infiammatorio di linfociti e macrofagi (nei casi molto acuti anche PMN).

Nonostante l'assenza di un consistente essudato alveolare, essi sono interessati dalla malattia che colpisce gli alveoli con una reazione infiammatoria che produce un essudato proteinoso, membrane ialine e quindi danno alveolare simile alla malattia a membrane ialine. Non si ha però mai epatizzazione. La restituzione di questi quadri è in genere completa e senza complicazioni.

Invece spesso a queste polmoniti **si sovrappongono infezioni batteriche**, e allora si ha un danno bronchiale con lesioni ulcerative, e una polmonite lobare come quella già descritta. Questo avviene anche perché i virus danneggiano la funzionalità epiteliale.

Dal punto di vista clinico la situazione è molto variabile a seconda del tipo di virus implicato e delle condizioni dell'ospite. A partire da gravi infezioni delle vie aeree fino ad un semplice raffreddore, l'interessamento polmonare specifico è accompagnato da sintomi vaghi (tosse e dispnea non sempre presenti), febbre e dolorabilità muscolare, soprattutto alle gambe.

Utile è il dosaggio delle emoagglutinine fredde, che si manifestano solo nelle polmoniti da Mycoplasma e da adenovirus (ma solo nella minoranza dei casi) e mai nelle altre infezioni virali.

Di solito le polmoniti atipiche hanno bassa mortalità, eccetto che nelle grandi pandemie come quella del 15-18. E' infatti facile lo sviluppo di una infezione batterica secondaria.

POLMONITE DA PNEUMOCISTIS

Malattia tipica dell'infezione da HIV e dello stato di immunodeficienza acquisita che ne consegue, la polmonite da pneumocistis è una delle prime infezioni diagnosticate nella fase di AIDS conclamato, e se non fosse per le efficaci tecniche di diagnosi, prevenzione e profilassi dovute a questa frequentissima associazione, avrebbe un effetto devastante nel paziente sieropositivo (che oggi, nella maggioranza dei casi, riesce invece a superare l'infezione).

La diagnosi in effetti è facile, perché sia nello sputo che nell'espettorato si ritrovano **cisti di 4-6 um a forma di tazza o di barca**, evidenziabili al Giemsa o con l'impregnazione argintica.

Attualmente sembra che la vecchia classificazione microbiologica che identifica il pneumocistis come un protozoo debba essere rivista, e il microrganismo appartenga al regno dei funghi.

Si manifesta al di sotto di 200 CD4, e la presenza di Ab anti pneumocistis non offre alcuna protezione. Il bersaglio del fungo (?) sono i pneumociti di ordine I, e da qui si moltiplica all'interno dell'alveolo.

La polmonite da pneumocistis è definita **diffusa a fiocchi**, ovviamente con un diffuso interessamento alveolare. Infatti gli alveoli sono pieni di materiale amorfo e schiumoso (che ricorda quello dell'edema), costituito da parassiti e detriti cellulari. Tipicamente i setti sono sede di una debole reazione infiammatoria con edema, essudazione proteica e fibrinosa che forma membrane ialine, proliferazione di cellule e modesta fuoriuscita dei globuli rossi.

Pur essendo abbastanza tipici, questi quadri sono sovente mascherati da numerose sovrinfezioni, soprattutto da CMV.

L'aspetto macroscopico dei polmoni è un addensamento e un arrossamento delle aree interessate, a focolai.

Polmonite da CMV

Detta anche malattia citomegalica da inclusi, questa malattia è causata da un herpesvirus (tipo 5) detto citomegalovirus che causa una modesta infezione simile alla mononucleosi nei soggetti normali, ma è devastante negli immunodepressi. Si trasmette con tutti i fluidi biologici compreso il latte e la saliva, e vive nelle goccioline di Flugge.

Diffondendosi in un organismo vulnerabile, causa diverse affezioni (esofagite, polmonite, colite, retinite, nefrite, meningite ed encefalite).

Spessissimo si associa ad una polmonite da Pneumocistis. La presenza di CMV è indicativa di una conta dei CD4 < 50.

Di solito l'infezione congenita da CMV si risolve spontaneamente senza sequele, ma nei neonati in cui diventa sintomatica è devastante.

In essi le lesioni provocate sono simili a quelli dei pazienti AIDS.

Le cellule di qualsiasi parenchima, ma specialmente quelle del polmone, infettate da CMV presentano tre caratteristiche peculiari:

- **ingrandimento**
- **inclusi citoplasmatici basofili**
- **inclusi nucleari purpuree circondate da un alone chiaro**

Da qui il termine di malattia da inclusi. In praticamente tutti gli organi il virus provoca **necrosi focale** con scarsa reazione infiammatoria circostante.

Nel polmone le cellule colpite sono macrofagi, cellule epiteliali alveolari, e cellule endoteliali. Il risultato è una **polmonite interstiziale** ma con edema alveolare, essudato proteico e presenza di membrane ialine. Queste lesioni sono **focali** e non limitate ad un lobo.

POLMONITE DA LEGIONELLA (MORBO DEL LEGIONARIO)

Nel 1976 un gruppo di reduci del Vietnam appartenenti all'American Legion furono colpiti, durante un loro raduno in un Hotel di Philadelphia, da una forma di polmonite molto grave, letale in oltre il 30% dei casi.

Il batterio responsabile, identificato successivamente nelle acque che alimentavano l'impianto di aria condizionata dell'albergo, fu chiamato **legionella pneumophila** in memoria di questo evento.

Il batterio causa normalmente una forma molto lieve e autolimitante (ma refrattaria ad ogni terapia) di febbre (la **febbre di Pontiac**, dal paese del Michigan dove si è manifestata nel 1968) nei soggetti sani, mentre causa una gravissima polmonite in:

- soggetti fumatori
- immunodepressi
- portatori di malattie polmonari croniche
- anziani

Il batterio è un parassita intracellulare dei macrofagi e delle amebe d'acqua, nei quali penetra attraverso l'opsonizzazione con il complemento o attraverso le Ig. Una volta all'interno, inibisce la fusione fra fagosoma e lisosoma e impedisce il burst metabolico. Una proteina batterica di 24Kd è responsabile della sua infettività.

Causa una forma di polmonite multifocale, di tipo fibrinopurulento, che si localizza in **alveoli e bronchili respiratori**, mentre le porzioni più prossimali delle vie aeree sono risparmiate. Inizialmente è nodulare, ma può confluire e interessare l'intero lobulo.

Tipico reperto è un **alto rapporto fra macrofagi e PMN all'interno delle lesioni**, dove si repertano molti fagociti distrutti circondati da macrofagi ancora vitali.

Tipica anche una intensa **infiammazione secondaria di arterie e piccole vene**, accompagnata da **trombosi**. Ci sono molto spesso **ascessi**, che sono però piccoli e con scarsa tendenza alla cicatrizzazione. Questi provocano la presenza di **sputo croceo**. La presenza di queste lesioni destruenti spiega i frequenti esiti fibrosi e cicatriziali.

4.2 ASCESSO POLMONARE

L'ascesso polmonare è un processo necrotico suppurativo del parenchima.

Patogenesi

Qualsiasi patogeno è in grado di produrre un ascesso in condizioni ideali. I più frequentemente implicati sono però stafilococchi e alcuni gram -. I batteri e i patogeni meno frequentemente implicati nella patogenesi dell'ascesso, però, sono molti e molto vari. Spesso si tratta di batteri anaerobi commensali del cavo orale (specie bacterioides).

I modi con cui i batteri entrano in contatto con il parenchima polmonare sono:

- Aspirazione di materiale estraneo infetto. Questa è in assoluto l'evenienza più frequente e si manifesta spesso negli etilisti cronici, anestetizzati, in corso di sinusite e di malattie della muscolatura faringea. In questi casi la flora batterica implicata è **mista**.
- Complicazione di polmoniti, infezioni micotiche e bronchiectasie, specie associate a determinati sierotipi (come Klebsiella o S. pneumoniae di tipo III) e in pazienti defedati.
- Embolie settiche
- Infezioni secondarie ad ostruzioni bronchiali provocate da neoplasie
- Infezioni varie e traumi penetranti
- Ascessualizzazione per diffusione di un focolaio infettivo mediastinico

Anatomia patologica

Singoli o multipli, interessano qualsiasi parte del polmone con diametri variabili fra pochi mm ad alcuni cm. Gli ascessi da aspirazione sono molto più frequenti nel polmone destro, a causa del decorso del bronco di destra, e spesso sono singoli. Quelli che si verificano in corso di neoplasie, bronchiectasie o polmoniti sono frequentemente multipli, ma preferenzialmente localizzati alle basi. Quelli da emboli settici sono multipli e non hanno una regione preferenziale.

La **distruzione suppurativa** del parenchima polmonare contenuto all'interno della cavità è la conseguenza principale dell'ascesso. Questo materiale necrotico viene ad essere drenato dalla comunicazione dell'ascesso con le vie aeree, oppure rimane in loco. In ogni caso, sono frequenti fenomeni di superinfezione saprofitica, e a volte si crea il grave quadro della **gangrena polmonare**, in seguito all'infezione da anerobi.

Appare allora una cavità ripiena di materiale **nerastro, di odore fetido, e a limiti mal definiti**.

Spesso, nei casi cronici, l'ascesso è delimitato da una **parete fibrosa** di produzione fibroblastica.

Clinica

Clinicamente abbiamo tosse, febbre ed abbondante escreato di odore putrido, purulento od emorragico. Spesso abbiamo dolore toracico e calo ponderale, con febbre tipicamente a dente di sega, e ipocratismo digitale nelle prime settimana dalla formazione dell'ascesso.

La diagnosi è radiologica, e la TAC conferma.

Nel 10-15% dei casi alla presenza dell'ascesso si associa un carcinoma polmonare in una regione funzionalmente correlata.

Le complicazioni più frequenti sono:

- Estensione del processo alla pleura
- Emorragia
- Sviluppo di ascessi encefalici o di meningite a seguito di emboli settici
- Amiloidosi secondaria reattiva

4.3 INFEZIONI DA MICETI NEL POLMONE

A causa della frequente forma dei miceti come ife o lieviti facilmente aspirabili, il polmone è spesso sede dell'interessamento primario di diverse micosi sistemiche. I funghi più importanti che danno lesioni in questo organo sono il **criptococco neoformans**, l'**aspergillus fumigatus**, **histoplasma capsulatum** e **coccidioides immitis**.

CRIPTOCOCCOSI POLMONARE

Fungo capsulato, saprofita dei piccioni, è un temibile agente patogeno per gli immunocompromessi che possono ricevere, a causa della modificazione alla capsula indotta dalla diversa T nel corpo umano, una grave forma di meningite.

Oltre alla capsula, altri fattori di virulenza di questo fungo sono la proteina fenolo-ossidasi (consuma l'adrenalina dell'ospite, responsabile nel SNC di una reazione ossidativa dannosa per il fungo) e la resistenza alla fagocitosi intracellulare.

Sebbene il SNC sia il bersaglio preferenziale del fungo (in esso infatti mancano i fattori solubili del complemento, dannosi per il criptococco perché lo rendono aggredibile ai PMN), il polmone è il bersaglio primario del patogeno.

Nel polmone normalmente da una lesione asintomatica e di rapida risoluzione spontanea, ma occasionalmente può formare un **granuloma** simile a quello causato da Histoplasma.

ASPERGILLOSI POLMONARE

L'aspergillo è una muffa ubiquitaria che causa due tipi di malattie:

- In soggetti predisposti, una seria reazione allergica (polmone del birraio e aspergillosi broncopolmonare allergica, sostenuta da ipersensibilità di tipo III e IV e che può portare alla BPCO)
- In soggetti neutropenici una grave polmonite, sinusite e fungemia

Come fattori di virulenza ha una proteina di adesione all'acido sialico, specifica per la matrice extracellulare, e tre potenti tossine; aflatoossina (cancerogeno dei pistacchi), restrictocina e mitogillina (veleni della sintesi proteica e induttori di IgE)

Le lesioni prodotte dal fungo sono:

Aspergilloma: lesioni causate dalla crescita del fungo in cavità polmonari preformate (di solito di natura tubercolare o bronchiectasica), senza invasione tissutale. La reazione infiammatoria è scarsa, ma a volte si forma fibrosi anche importante. Inoltre i pazienti con aspergillomi hanno emottisi ricorrente. Le masse proliferanti di ife sono libere e sono dette palle fungine

Aspergillosi invasiva: infezione opportunistica con lesioni primarie solitamente nel polmone, ma disseminate per via ematogena a endocardio valvolare, cervello e rene. Nel polmone si ha una **polmonite necrotizzante** a focolai, che sono di solito piccoli, rotondi e ben delimitate. La loro nettezza e il fatto che abbiano un centro grigio necrotico e il bordo iperemico fanno loro assumere il nome di **lesioni a bersaglio**.

L'aspergillus invade i vasi sanguigni e provoca spesso aree emorragiche ed infartuali sovrapposte agli altri tipi di lesioni, cosa che provoca l'emottisi nel polmone.

HISTOPLASMOSI

Assieme alla coccidioidomicosi, con cui ha diverse caratteristiche in comune, questa malattia è una malattia infettiva granulomatosa non tubercolare del polmone. Il fungo (come il coccidioides) ha una forma di spora nell'ambiente esterno e cresce invece come lievito nel polmone.

Parassita intracellulare dei macrofagi, si acquisisce dal terreno grazie alla presenza di microconidi nelle feci dei pipistrelli. Molto similmente alla TBC, il fungo inizialmente non dà lesioni nel polmone, e si localizza in maniera asintomatica. La sua sintomatologia clinica emerge in seguito ad una riattivazione, nel corso della quale provoca lesioni anche ad altri organi parenchimatosi. Infine, negli immunocompromessi può avere una forma disseminata. La diagnosi differenziale con la TBC viene fatta facilmente per la differente reattività all'intradermoreazione (tubercolina VS estratto di istoplasmina).

Come patogeno è decisamente opportunisto (molto associato con AIDS) in quanto normalmente la presenza di una attività TH1 efficace è in grado di attivare i macrofagi e distruggerlo.

Nei polmoni provoca **granulomi a cellule epitelioidi** che si riuniscono e danno luogo ad ampie aree di consolidazione, ma anche a lesioni cavitarie estese che si svuotano per colliquazione. Quando si controlla con efficacia l'infezione, queste forme di lesioni guariscono per fibrosi.

Nella forma cronica sono presenti granulomi **grigio-bianchi**, di aspetto **laminato** e di dimensioni grandi (anche diversi cm) agli apici del polmone (**ispessimento e retrazione della pleura**) e nei linfonodi ilari.

La progressione a cavità è più frequente nella forma acuta, e in ogni caso molto meno che nella TBC.

Nella forma fulminante disseminata si osserva invece un accumulo di PMN contenenti funghi e un ingorgo del sistema linfatico simile alla Leishmaniosi.

COCCIDIOIDOMICOSI

Il fungo produce una forma di ipersensibilità ritardata in praticamente tutti quelli che inalano le sue spore, e quindi circa l'80% degli abitanti del sudovest degli Stati Uniti presentano una positività cutanea. In alcuni casi si manifestano clinicamente effetti dell'infezione, anche perché il fungo ha una discreta virulenza possedendo dei meccanismi di resistenza alla fagocitosi macrofagica.

Circa il 10% dei contaminati sviluppa **febbre, eritema nodoso, lesioni polmonari e tosse**, mentre meno dell'1% sviluppa una forma disseminata analoga a quella dell'istoplasmosi.

Nel polmone si osservano **lesioni granulomatose** simili a quelle dell'**istoplasma**. Si trova il fungo all'interno dei macrofagi o delle cellule giganti che compongono questi granulomi, sottoforma di sferule non gemmanti del diametro di 20-60 um. Queste sferule, che non sono infettanti, possono rompersi e liberare il loro contenuto (piccole spore non infettanti) con conseguente reazione suppurativa.

Nella forma disseminata, il fungo coinvolge praticamente tutti gli organi con una reazione che può essere **granulomatosa, suppurativa oppure mista**.

CAP 5 TUBERCOLOSI POLMONARE (TBC)

La tubercolosi è una malattia cronica, per la maggior parte del tempo granulomatosa, causata dall'infezione da una delle specie di Micobatteri.

EPIDEMIOLOGIA

I bacilli implicati nella patogenesi della malattia sono le varie famiglie della specie di Micobatterio. Fra queste, alcune caratteristiche epidemiologiche peculiari sono:

- **Micobatterio Tuberculosis:** infetta in forma non attiva circa 1/3 della popolazione mondiale, con 3 milioni di pazienti deceduti per anno. Rappresenta la prima causa di morte per malattia infettiva al mondo. Per il miglioramento delle condizioni socio-sanitarie, la TBC è diminuita come incidenza dagli anni 50 fino a metà degli anni 80. In questo periodo si sono sviluppati, specie in associazione con la diffusione dell'AIDS, ceppi di batteri multiresistenti ai farmaci che rendono la TBC un problema attuale molto importante. Trasmissione: inalazione di gocce di Flugge infette
- **Micobatterio Bovis:** infetta il bestiame bovino e si trasmette con il latte non pastorizzato, provocando però in sede iniziale lesioni intestinali e tonsillari. Virtualmente eradicato con le procedure di sterilizzazione delle mandrie e del latte.
- **Micobatterio avium e MAC:** micobatteri patogeni degli uccelli, sono virtualmente innocui per gli uomini sani, mentre provocano una grave forma di TBC disseminata nei malati di AIDS, ed hanno quindi una rilevante importanza epidemiologica.

Nel mondo la TBC è responsabile del 6% di tutte le morti. Le condizioni predisponenti all'infezione o alla riattivazione del bacillo tenuto sotto controllo dall'organismo sono in genere tutte quelle che diminuiscono la potenzialità del sistema immunitario, ma in particolare hanno importanza epidemiologica:

- Povertà
- Malnutrizione
- Età avanzata
- Malattie croniche debilitanti
- Malattia di Hodgkin
- Malattie polmonari croniche

EZIOLOGIA

L'agente eziologico di gran lunga più diffuso è il M. Tuberculosis, detto anche Bacillo di Koch dal nome dello scopritore. La sua potenzialità patogena è la possibilità di **indurre una reazione DTH** (comune a tutti i micobatteri, e molto attiva nel M. Lepae, che provoca le lesioni) e **sfuggire alla uccisione macrofagica** (che permette la permanenza dell'infezione nell'organismo).

Le strutture batteriche responsabili di queste proprietà sono rispettivamente il **LAM**, un liposaccaride simile all'LPS capace di attivare i macrofagi a produrre TNF (è uno degli acidi micolici e il **fattore cordale**, che inibisce la fusione del fagosoma con il liposoma.

Inoltre, essi sono parassiti endocellulari dei macrofagi stessi attraverso l'opsonizzazione.

Inoltre, il fagosoma macrofagico rimane, una volta fagocitato il micobatterio, a pH neutro, per la presenza dell'ureasi del batterio (che alcalinizza il pH) e per il fatto che il M. si lega a recettori macrofagici per il complemento o per il mannosio, piuttosto che alle Fc γ R, e non innesca il burst respiratorio.

E' importante per comprendere la patogenesi della TBC capire che la risposta dell'organismo al batterio si articola in due fasi: una prima, in cui si ha il primo contatto e la sensibilizzazione nei confronti del batterio, in cui si organizza una qualunque risposta infiammatoria acuta non specifica, e una seconda fase, detta reazione secondaria, in cui si organizza una DTH, responsabile del danno cellulare e della patogenesi dei granulomi caseosi tipici, ma anche della resistenza al micobatterio e del blocco della sua ulteriore diffusione.

PATOGENESI

Si può distinguere, come è detto, in una fase primaria e in una fase secondaria.

Fase primaria

Inalazione dei micobatteri → sensibilizzazione dei THI

Questa fase porta alla produzione di una reazione da DTH, dannosa in loco, ma che nel 95% dei casi porta l'infezione sotto controllo.

Ogni soggetto venuto in contatto con il micobatterio e con normale competenza immunitaria sviluppa una positività all'interdermoreazione alla tubercolina (test di Mantoux)⁸.

Il test di Mantoux è positivo se si sviluppa un ponfo del diametro di almeno 5 cm, e sono necessarie circa 2-4 settimane dal contatto.

E' importante però capire che una volta sottocontrollo, l'infezione non è sempre eradicata, ma in una estesa percentuale di soggetti tubercolina positivi il bacillo si trova in forma inattiva nell'organismo, e può riattivarsi per una condizione di diminuzione delle difese immuni.

Il bacillo di Koch viene inalato, entra nell'alveolo (più spesso nel segmento apicale anteriore del polmone di destra) e viene fagocitato dai macrofagi alveolari. Questi, non essendo attivati, non sono in grado di distruggerlo e subiscono l'infezione e la moltiplicazione del batterio al loro interno. Si ha quindi una **disseminazione ematogena** (responsabile a volte di una modesta sintomatologia clinica)

Il M. si localizza ai **linfonodi ilari** del polmone, ma a volte la diffusione per via ematogena che si ha in questa fase porta il M a disseminarsi anche ad altri organi.

Comunque, entro due-tre settimane si organizza la risposta DTH per la presentazione del M ai TH1 da parte dei macrofagi, e quindi l'attivazione di essi.

L'attività dei T porta a tre conseguenze, tutte convergenti verso la produzione di una reazione granulomatosa **nei luoghi dove si è localizzato il bacillo di Koch:**

- Lisi dei macrofagi infetti da parte dei CD8, con uccisione dei M (necrosi caseosa)
- Lisi dei macrofagi infetti da parte dei CD4- CD8-, senza uccisione dei M (necrosi caseosa)
- Attivazione dei macrofagi da parte dei CD4, con formazione del granuloma

La formazione del granuloma quindi dipende:

- Dalla componente immunitaria nella reazione di contorno (cellule epiteliodi e cellule giganti)
- Per la formazione del nucleo di necrosi caseosa:
 - Effetto citotossico sui macrofagi mediato da CD8 e CD8-CD4-
 - Effetto citotossico sui macrofagi mediato dallo stesso micobatterio
 - Effetto citotossico sui macrofagi mediato (forse) da sostanze prodotte dalle cellule epiteliodi

Il granuloma rappresenta un ambiente acido, anaerobio, dove il M non è in grado di crescere, e per questo motivo riesce a controllare l'infezione primaria. Inoltre la nuova capacità battericida acquisita dai macrofagi e dai CD8 permette spesso l'eradicazione dell'infezione completa.

La struttura del granuloma è un nucleo centrale di necrosi caseosa attorno al quale si organizza una reazione di cellule di Langherans giganti e di cellule epiteliodi. Fuori da granuloma ci sono scarsi linfociti T e B, e il tutto è circondato da una consistente reazione fibrosa.

Fase secondaria

Se il micobatterio si riattiva, o se si subisce una reinfezione, o in alcuni soggetti fin da subito, la malattia progredisce agli stadi successivi, con disseminazione del batterio ad altri organi ed evoluzione delle lesioni granulomatose in altre più gravi. Questo si chiama **tubercolosi secondaria**, e viene trattata di seguito nei prossimi paragrafi che descrivono l'evoluzione della malattia.

EVOLUZIONI DELLA TUBERCOLOSI

⁸ Merita una nota il discorso di pazienti che hanno subito una diminuzione delle difese immunitarie **dopo** il contatto con il micobatterio e la sensibilizzazione alla tubercolina. In essi l'immunodeficienza provoca una anergia al test che non va interpretata come una scomparsa dell'infezione. Caso opposto invece è quello della scomparsa della reazione cutanea in soggetti in terapia con antibiotici antitubercolare, che però non avviene sempre e non è necessaria perché si possa parlare di guarigione.

In altre condizioni invece è possibile la **non comparsa** della reazione alla tubercolina, come ad esempio immunodeficienza **prima** del contatto, concomitanza di morbillo (induce anergia con produzione di IL-10, sarcoidosi, malattia di Hodgkin.

Infine, i **falsi positivi** al test della tubercolina sono possibili durante il contatto con M. Atipici e con il MAC

La **tubercolosi primaria** è la serie di manifestazioni conseguenti al **primo contatto** con il bacillo tubercolare e la sua prima evoluzione.

La **tubercolosi subprimaria** è una serie di fenomeni che possono accompagnarsi alla tubercolosi primaria.

La **tubercolosi secondaria**, invece, è l'insieme di manifestazioni che conseguono alla **riattivazione** o alla **reinfezione** da parte del bacillo di Koch.

Si definisce **tubercolosi primaria progressiva** la condizione in cui le lesioni primarie progrediscono immediatamente a polmonite tubercolare e disseminazione ematogena. Essa va distinta dalla **tubercolosi secondaria progressiva**, termine con cui si intende la progressione delle lesioni secondarie ad una riattivazione o reinfezione.

Tubercolosi polmonare primaria (complesso primario e sua evoluzione)

I polmoni rappresentano usualmente la sede primaria della malattia tubercolare, fatta eccezione per la tubercolosi intestinale (rara) e le ancora più rare localizzazioni cutanee, orofaringee e linfoghiandolare.

Prima di tutto, in 100 soggetti che vengono a contatto con il micobatterio, 60 riescono ad eliminarlo prima che si crei qualsiasi reazione di ipersensibilità ritardata. Questi soggetti saranno **negativi alla intradermoreazione** e il contatto con il batterio non avrà in loro alcuna conseguenza. Si tratta principalmente di soggetti che hanno subito un contatto con una bassa carica batterica (o in condizioni di ventilazione e clearance polmonare molto efficace, come in montagna). In questi soggetti si forma il complesso primario (vedi sotto) ma regredisce senza lasciare traccia (regressione e scomparsa).

In ogni caso, l'infezione polmonare si manifesta inizialmente con una triade sintomatologica chiamata **complesso primario di Ghon**. Esso è caratterizzato da:

- Lesione parenchimale subpleurica, di solito nel polmone di destra, nella scissura interlobare fra superiore e medio.
- Lesione linfonodale ilare caseosa (linfonodo cui compete il focolaio parenchimale)
- Adenopatia satellite (linfonodi caseosi aumentati di volume)

Poiché nella prima fase della infezione i micobatteri si disseminano per via ematogena, questo complesso primario non si trova necessariamente solo nel polmone, e anche se la sua genesi in altri organi è un evento raro, è comunque possibile. Questa evenienza rientra nel contesto dei complessi primari atipici (vedi). In ogni caso, per i complessi extrapolmonari valgono le stesse cose riportate per quelli polmonari.

Il complesso primario si forma **immediatamente**, prima ancora che si formi la reazione di DTH. Quindi si può osservare una doppia morfologia di questo complesso:

- **Forma recente:** reazione aspecifica (alveolite sierio-fibrino-emorragica), nodulo simile ad una ciliegia di 10-15 mm di diametro.
- **Forma tardiva:** reazione granulomatosa (dopo l'instaurazione della DTH, 2-4 settimane). Nodulo grigio giallastro più o meno differenziato verso un granuloma

Il decorso di questo complesso primario è variabile. Ognuna delle tre componenti di esso può avere varie evoluzioni:

🌟 **Evoluzioni della lesione parenchimale:**

- **Regressione o scomparsa:** condizioni non favorevoli per il micobatterio. In questi soggetti il focolaio non si organizza come cicatrice, e non si ha **nessuna conseguenza** dell'infezione, nemmeno la positività all'intradermoreazione. Riguarda, come detto, il 60% dei soggetti che vengono a contatto con il bacillo.
- **Fibrosi o calcificazione:** se il soggetto non presenta particolari complicazioni immunologiche e l'ambiente è sano, la regola delle infezioni primarie attecchite è la **guarigione** per fibrosi o calcificazione. La piccola cicatrice che rimane non contiene micobatteri vitali
- **Lesioni latenti:** una piccola quantità di focolai rimane con una certa carica di micobatteri all'interno di una reazione granulomatosa e fibrosa di contenimento. Questi (che possono essere localizzati in tutti gli

organi parenchimatosi dove si è diffuso il micobatterio) hanno una probabilità di riattivarsi in media del 5-10%. Le condizioni che promuovono la **riattivazione** sono gli stati di stress e di deficit immunitario.

- **Progressione e disseminazione:** l'evento più raro, possibili praticamente solo nei lattanti e negli immunodeficienti, è la progressione a lesioni cavitare e la disseminazione ematogena immediata. Questa condizione, molto grave, si può avere anche per una carica batterica alta. (**tubercolosi primaria progressiva**)

👑 **Evoluzione della lesione linfonodale ilare:**

Fibrosi mal riconoscibile e cicatrice nelle forme guarite, o caseificazione nelle forme progressive

👑 **Evoluzione dell'adenite satellite:**

Tre condizioni di gravità decrescente.

- Caseosi (erosione broncogena → polmonite caseosa)
- Adenite ilare protratta: non si ha guarigione, ma nemmeno evoluzione caseosa. Si tratta di una situazione instabile in equilibrio fra difesa e virulenza
- Regressione: fibrosi totale e calcificazione (eventuale). Nella condizione di regressione è però possibile la permanenza di M vitali, e questa condizione è detta **stabilizzazione**. Da qui si può passare all'adenite caseosa, oppure risolvere definitivamente il focolaio con calcificazione

Complessi primari atipici

Ci sono alcune condizioni, dipendenti da molteplici fattori individuali e di carica batterica, in cui il complesso primario non ha la morfologia descritta prima oppure differisce per altre caratteristiche. Questi complessi primari sono detti **atipici** pur non essendo così rari, e hanno una notevole importanza diagnostica.

- **Impianto contemporaneo di BK con creazione di focolai multipli:** come già ricordato, ciascuno di questi focolai è identico al complesso di Ghon e può avere la sua evoluzione secondo quanto descritto per esso. Ognuno di questi ha la sua adenite satellite e lesione linfonodale caseosa.
- **Focolaio caseoso gigante:** questo complesso primario, che si manifesta con un granuloma di grandi dimensioni, può avere due evoluzioni insolite:
 - Formazione di una **caverna primaria** (detta così perché di solito le caverne sono legate alla tubercolosi secondaria)
 - Propagazione endobronchiale con gravi conseguenze nel parenchima a valle
- **Polmonite e/o bronchite caseosa**
- **Adenite ilare gigante:** sviluppo preponderante delle lesioni linfonodali rispetto al focolaio parenchimale. Si definisce **tardiva** quando si sviluppa durante la fase di regressione del complesso primario. Interessa quasi tutti i linfonodi tracheobronchiali e mediastinici. L'evoluzione di questa grave adenite può essere:
 - **Compressione di un bronco (atelectasia tubercolare)**
 - **Perforazione di un bronco (polmonite caseosa)**
 - **Disseminazione ematogena del M**

Tubercolosi sub-primaria

Si tratta dell'insieme di eventi che *si accompagnano* in alcuni casi alla tubercolosi primaria e che si svolgono **indipendentemente** dal destino del complesso primario. Sono infatti **conseguenti alla iniziale disseminazione ematogena del bacillo di Koch**, che è responsabile anche del complesso primario.

Passaggio in circolo

E' il primum movens nella TBC sub-primaria, che permette tutte le lesioni descritte di seguito. Si tratta del passaggio del bacillo di Koch in circolo in contemporaneamente allo svolgersi della TBC primaria. Di solito questa evenienza non ha effetti clinici, e si pensa che avvenga molto spesso (infatti non è pensabile che il complesso di Ghon riesca ad assorbire ed eliminare immediatamente tutti i batteri presenti nell'organismo). A volte però si possono sviluppare, in conseguenza a questo passaggio, gli eventi descritti successivamente. Questo può avvenire diffusamente o in maniera circoscritta.

Focolai sub-primari di Simon

A seguito della diffusione ematogena, si possono formare dei noduli rotondeggianti di 5-10 mm con un alone di connettivo periferico ben sviluppato. Questo possono essere:

- Multipli (anche se non numerosi)
- Bilaterali
- Frequentemente apicali, ma possono trovarsi in qualsiasi distretto e fuori dal polmone.

E' facile fare una diagnosi differenziale con il complesso primario tipico in quanto manca l'adenite satellite e sono molto più facilmente multipli.

Tubercolosi lenticolare disseminata

Consequente ad una carica elevata e a difese scarse. Questa forma di TBC **non si considera una forma di TBC primaria progressiva** perché la sua evoluzione non parte dal focolaio primario.

Infatti vi sono dei focolai a **chicco di riso**, così chiamati perché sono piccoli, numerosi e con una reazione fibrosa scarsa (per il resto assomigliano al complesso di Ghon).

Tubercolosi nodulare tisiogena

Si tratta di un processo di TBC anch'esso non ascrivibile alle lesioni primarie progressive perché si manifesta con una reazione cellulare molto scarsa che **non permette la formazione del focolaio primario**. Essendo particolarmente scarsa la reazione fibrosa di contenimento, predomina, nelle aree interessate, la necrosi caseosa, con facile tendenza alla colliquazione e allo svuotamento di estese aree di parenchima polmonare.

Tubercolosi primaria tardiva

Si tratta della denominazione data ad un particolare caso di TBC primaria. Può accadere che un soggetto precedentemente sensibilizzato senza conseguenze da una infezione TBC guarita, avanzando con l'età, possa rendersi vulnerabile ad una seconda infezione esogena, per perdita della competenza del SI.

In questo caso, però, non si forma una reazione cellulare estesa e si ha tendenza alla formazione di tisi e diffusione ematogena. E' molto simile alla tubercolosi nodulare tisiogena, ma non è una forma subprimaria perché la lesione tisiogena parte da un complesso primario, solo poco sviluppato.

Non si può nemmeno definire una forma di TBC secondaria perché al momento della reinfezione non sono presenti focolai con bacillo latente.

EVOLUZIONE SECONDARIA DELLA TUBERCOLOSI

Nella TBC secondaria si tratta dei fenomeni conseguenti alla riattivazione di una infezione latente o alla reinfezione dall'esterno in soggetti che hanno superato la tubercolosi primaria. I due casi sono diversi, ma conducono alle stesse conseguenze e hanno molti punti in comune.

Infatti sia che si tratti di fenomeni di riattivazione di un focolaio latente o di reinfezione, è necessaria una caduta delle difese immunitarie per permettere una nuova attivazione del M. Inoltre, in questi soggetti si è già avuta una sensibilizzazione e quindi le lesioni saranno immediatamente granulomatose e gravi.

Per TBC primaria progressiva si intende la progressione immediata di lesioni primarie, senza reinfezione o riattivazione.

Dal punto di vista clinico:

- Sono forme progressive la **tubercolosi fibrocasseosa con cavitazione**, la **tubercolosi miliare** e la **broncopolmonite tubercolare**
- Sono forme secondarie la **tubercolosi cronica degli apici polmonari** (alcune forme), la **polmonite gelatinosa**, l'**infiltrato precoce di Asmandi-Redeker**, la **polmonite caseosa**.

E' possibile anche classificare queste manifestazioni avanzate della TBC secondo la distinzione in forme **essudative** e forme **produttive**. Le prime sono reazioni in cui prevale la componente di ipersensibilità e si tende a formare **caverne**, le seconde sono forme in cui prevale la reazione immunitaria cellulare e prevale quindi la reazione **fibrosa**.

- Sono forme essudative: la **polmonite gelatinosa**, l'**infiltrato precoce di Asmandi-Redeker**, la **polmonite caseosa**, la **broncopolmonite tubercolare**.
- Sono forme produttive: **tubercolosi fibrocasseosa con cavitazione**, la **tubercolosi miliare** e la **tubercolosi cronica degli apici polmonari**.

Trattiamo queste evoluzioni della TBC secondo la classificazione in forme progressive e forme secondarie, perché ci piace più così.

TUBERCOLOSI POLMONARE PRIMARIA PROGRESSIVA

Un numero variabile di lesioni primarie attive continua a volte ad evolvere nel corso del tempo, senza guarire e senza entrare nella fase di latenza. Queste lesioni portano alla fine a tre quadri clinici distinti, che dipendono dalla prevalenza, nell'ospite, della reazione di tipo produttivo o essudativo.

Lesioni produttive

Tubercolosi miliare

Fa seguito alla disseminazione linfoematogena a partire dai linfonodi ilari, ma anche da focolai parenchimali del polmone e addirittura da focolai extraparenchimali. Di solito la diffusione è limitata al polmone dal fatto che il circolo linfatico drena nel cuore destro, e da qui il sangue torna nuovamente al polmone. Il circolo capillare polmonare è solitamente abbastanza a maglie strette da bloccare ulteriori diffusioni sistemiche della malattia. Tuttavia non è infrequente la disseminazione ematogena proveniente dal polmone per shunt arterovenosi o altro e quindi il coinvolgimento di molti parenchimi (rene, milza, fegato, retina e midollo osseo) sono i bersagli principali. **Il coinvolgimento isolato di altri organi senza interessamento polmonare è un evento molto raro.**

I focolai miliari sono aree di addensamento grigio-giallastro del diametro variabile da pochi mm a diversi cm, e in fase evolutiva variabile (tubercolo o caverna). Sono piccoli e numerosi e ricordano i grani di miglio (da cui miliare). Il tubercolo è un granuloma TBC con necrosi caseosa centrale (tubercolo e granuloma TBC sono in pratica sinonimi).

Dal punto di vista fisiopatologico esistono 4 forme di TBC miliare:

- **TBC miliare acuta:** molto grave, in epoca pre antibiotica portava a morte in pochi giorni. Si ha quando dal linfonodo ilare del complesso primario entrano in circolo in un unico momento una grande quantità di micobatteri. Si osservano negli organi numerosi tubercoli a grano di miglio, consistenti, vicini ma non confluenti, sporgenti alla superficie di taglio. Lo stadio evolutivo è basso, essendo per lo più tubercoli appena formati. I più vecchi sono più grandi e presentano al centro necrosi caseosa (oltre 1 mm sono visibili all'RX). Nel polmone questa forma dà febbre, dispnea, tosse, cianosi, enfisema per distruzione di fibre elastiche.
- **TBC miliare acuta protratta:** è una forma ad aggressività intermedia, con sintomi inizialmente acuti che poi tendono ad andare in temporanea remissione. Origina quando si libera improvvisamente una grande quantità di micobatteri ma in un organismo più resistente. La reazione fibrosa è più intensa, e i tubercoli miliari sono più grandi. La resistenza dell'organismo però non assicura una completa rimozione dei micobatteri, ed infatti dopo una fase di remissione si osserva una batteriemia molto intensa, alla quale fa seguito nella maggioranza dei casi una **meningite tubercolare** praticamente sempre fatale. La meningite colpisce anche la base del cranio, provocando aderenze fra i foglietti e ristagno del liquor.
- **TBC miliare subacuta:** nonostante il nome, la sintomatologia può essere ad insorgenza molto brusca con emottisi. Ha un decorso progressivo. Si origina quando c'è una rapida immissione in circolo di una bassa carica bacillare, in un individuo a scarsa resistenza. Macroscopicamente ci sono noduli più grandi, con necrosi caseosa centrale. Essendo prolungata nel tempo, questi hanno tempo di colliquare e svuotarsi e si formano frequentemente caverne. La componente fibrosa e le cellule del granuloma sono presenti, ma scarse.
- **TBC miliare cronica:** non si tratta di un processo patologico derivato da uno degli altri tre, ma di una lesione che appare cronica fin dall'inizio. Ha un decorso molto lungo, di circa 9-10 anni, ma non può essere definita una forma di riattivazione perché non entra mai in una forma di latenza. Soltanto, la sua attività è molto lenta. In seguito all'immissione prolungata nel tempo di piccole quantità di batteri si producono lesioni miliari. Si tratta di focolai ad impronta produttiva, almeno inizialmente, con tendenza

alla guarigione per fibrosi. Successivamente, i focolai perdono questa caratteristica perché la malattia è debilitante e le resistenze immunitarie si abbassano e si hanno focolai a necrosi caseosa.

In realtà la TBC miliare cronica è a sua volta distinguibile in una vasta gamma di quadri clinici che oscillano fra due situazioni limite. Da una parte, l'immissione intervallante di piccole quantità di batteri in paziente ad alta resistenza provoca lesioni distanziate nel tempo e che tendono alla guarigione fibrosa, ad impronta produttiva (**tubercolosi miliare cronica subentrante**). Dall'altra, l'immissione ravvicinata di piccole quantità di batteri in paziente a bassa resistenza, che provoca lesioni frequenti, con tendenza alla necrosi caseosa e alla cavitazione, ad impronta essudativa (**tubercolosi miliare cronica recidivante**).

In ogni caso, l'evoluzione più o meno rapida della malattia è un lento declino della funzionalità polmonare per consunzione del parenchima, oppure il quadro può esitare in una emottisi fatale.

Lesioni essudative

Broncopolmonite tubercolare

Il secondo quadro possibile della TBC primaria progressiva è una grave forma di disseminazione di lesioni essudativo-caseose, a focolai multipli, a tutti e due i polmoni.

Si verifica o in condizione di infezioni sostenute da M particolarmente virulenti (spesso farmaco resistenti) oppure in pazienti particolarmente sensibili in cui prevale la reazione essudativa di ipersensibilità.

In ogni caso, si forma rapidamente una polmonite diffusa o lobare con ampia erosione del parenchima circostante e produzione di lesioni cavitare (era detta **tisi galoppante**).

Può essere distinta in due forme:

- Forma **acinosa**: noduli piccoli, distanti, con disposizione a **trifoglio** delle lesioni nodulari confluenti
- Forma **acino-nodosa**: con acini più grandi.

L'evoluzione è l'exitus per IR a seguito dell'estesa cavitazione. Nel polmone può essere difficile riconoscere i processi tubercolari a causa dell'estesa distruzione del parenchima e della prevalenza della reazione broncopneumonica.

Tubercolosi fibrocaseosa con cavitazione

E' una evenienza che si verifica purtroppo abbastanza spesso, ed è responsabile della maggioranza dei casi di tubercolosi primaria progressiva.

Quando un focolaio primario, accrescendosi, perfora un bronco, il materiale caseoso o colliquato al suo interno viene espettorato. La perdita di questo materiale a pH acido e l'aumento della tensione di O₂ all'interno del granuloma favorisce la crescita del micobatterio. Allora il tubercolo continua a crescere svuotandosi di continuo nel bronco, e forma lesioni cavitare anche molto grandi (caverne). Estendendosi, questo processo può interessare anche le strutture tubercolari vicine.

Le pareti della cavità sono rivestite di un materiale rigido, fibroso. L'erosione di arterie o vene provoca gli accessi di emottisi caratteristici di questa evoluzione.

Il processo ha molti rischi di provocare una diffusione ematogena o linfatica ad altre aeree del polmone o anche più lontano. Si può avere anche una diffusione per contiguità alle vie aeree superiori e da qui altrove.

Le vie aeree sono molto spesso interessate da queste lesioni, e si producono spesso tubercolosi endobronchiali o endotracheali. Queste lesioni esitano quasi sempre in **ulcere necrotiche** che se riescono a ripararsi per fibrosi possono provocare stenosi anche significative. Molto pericolosa, anche se rara, l'invasione della **laringe e del tratto intestinale**.

Anche la pleura viene inevitabilmente interessata dalle forme avanzate di queste lesioni tubercolari. A seconda degli stadi, avremo:

- Versamenti pleurici sierosi
- Empiema pleurico tubercolare
- Pleurite obliterante fibrosa massiva

TUBERCOLOSI POLMONARE SECONDARIA

La riattivazione di una infezione latente o la reinfezione in un soggetto non protetto ma sensibilizzato (evento più raro), inizia quasi sempre agli apici polmonari, dove, data l'elevata tensione di ossigeno, è frequente che si localizzino focolai di micobatteri "murati vivi".

Il decorso classico della TBC secondaria è il seguente. All'apice polmonare (o meno frequentemente altrove) si riattiva un focolaio tubercolare. Qui si forma un'area di consolidamento, con necrosi caseosa centrale del diametro solitamente minore di 3 cm. I linfonodi ilari competenti, però, sono in genere sede di infezione attiva.

Nella migliore delle ipotesi, il focolaio riattivato rimane stabile e non si cava. Più spesso, l'erosione di questo focolaio porta alla perforazione di una via aerea e si forma una caverna con il meccanismo visto prima. Il tessuto necrotico viene progressivamente incapsulato da tessuto fibroso. Si crea pertanto un equilibrio fra virulenza del M e possibilità di apporto di ossigeno dall'esterno da un lato, e reazione fibrosa e granulomatosa dall'altro.

Il processo destrutturante riconosce due meccanismi:

- **Biologico:** soprainfezione batterica della necrosi caseosa e rammollimento prodotto dalla necrosi stessa
- **Meccanico:** distruzione del parenchima, e formazione di aderenze pleuriche che tirano il parenchima polmonare rendendo difficile la chiusura della caverna.

Infatti le grandi caverne riescono molto raramente a chiudersi da sole, a causa della difficoltà di far collabire i bordi facilitando la reazione fibrosa e diminuendo l'apporto di ossigeno (da cui la collassoterapia).

Invece lesioni più piccole possono essere completamente circondate da tessuto fibro-calcifico e andare incontro a chiusura spontanea. Ciao lo sai che Mary ha una pecorella?

Le pareti delle caverne possono essere di tre tipi, a seconda della reazione dell'ospite:

- **Forme ulcero caseose:** reazione di resistenza bassa, tendenza alla essudazione
- **Forme fibro ulcerose:** reazione maggiore, preponderanza della componente produttiva
- **Forma preponderante fibrosa:** alta resistenza, forte componente produttiva

Nelle lesioni più tardive, con formazione di fibrosi e calcificazione della parete, tendono a scomparire le cellule del granuloma a vantaggio dei fibroblasti. Inoltre le pareti della caverne vecchie sono più regolari, mentre quelle giovani sono tortuose.

Oltre al quadro classico appena descritto, la TBC secondaria può avere una certa quantità di quadri "atipici", distinguibili in forme essudative e in forme produttive.

Forme produttive

Tubercolosi cronica degli apici polmonari

Forma di riattivazione di un focolaio apicale che decorre però in maniera lenta e insidioso con decorso variabile. Ne esistono tre forme:

- **Reinfetto apicale di Aschoff-Phil:** così chiamato perché originariamente si pensava derivasse da una reinfezione, ha una scarsa evidenza clinica e tendenza alla regressione spontanea, con residui fibrosi. Prende origine da aree giallastre apicali ben delimitate. Se questi focolai hanno al centro necrosi caseosa, si definiscono *quiescenti*, altrimenti *spenti*.
- **Tubercolosi apicale cronica:** forma che provoca facilmente disseminazione linfoematogena, ad andamento cronico con tendenza alla recidiva. Ne esistono 4 sottotipi:
 - **Fibro-micro-nodulare:** organismo a forte resistenza
 - **Sclero-cavernulare**
 - **Fibrosi densa apicale:** derivazione delle due precedenti
 - **TBC cronica cavitaria:** cavitazione e svuotamento, e successiva riparazione per fibrosi, in una sola grossa caverna.
- **TBC apicale evolutiva:** forma di lesione produttiva cronica ad andamento lento, ma che ad un certo punto della sua evoluzione tende a diventare una lesione essudativa, a causa dell'abbassamento delle difese dell'ospite.

Forme essudative

Infiltrato precoce di Asmandi-Redeker

Focolaio circoscritto di polmonite essudativo-caseosa che si instaura acutamente in polmoni apparentemente sani. E' una manifestazione precoce di TBC post-primaria che evolve rapidamente verso la tisi.

Si forma quando abbiamo una **reinfezione** esogena (ma anche una riattivazione apicale), spesso nella zona sottoclaveare. Frequentemente, per la presenza di numerosi vasi e la possibilità di erosione della parete di essi, si forma un aneurisma oppure emottisi (**emottisi di allarme**).

Come la forma classica della TBC secondaria, si tratta di un nodulo, piccolo, di aspetto giallatro (necrosi caseosa) o rossastro (emorragico), di dimensione simile ad una ciliegia. Evolve verso la colliquazione o può regredire con antibiotici.

La forma colliquata, come ovvio, può riversarsi in un bronco e svuotarsi, oppure rimanere in loco e assumere una consistenza gommosa (aspetto a mollica di pane).

Polmonite gelatinosa

Descritta per la prima volta nel 1923, si tratta di una variante della forma precedente, ad estensione però lobare o lobulare. Si hanno **focolai multipli essudativi-caseosi**, inizia subdolamente con sintomi flu-like e lieve dispnea.

Il lobo è aumentato di volume e di consistenza, e al taglio il colorito appare grigiastro, la superficie liscia e gelatinosa, in quanto si ha una **scarsa reazione fibrosa**, ed una prevalenza dell'aspetto essudativo.

Sopra al lobo o lobulo interessato si sviluppano aderenze pleuriche.

L'evoluzione tipica è identica a quella dell'infiltrato precoce di AR, con cavitazione o assunzione dell'aspetto a mollica di pane (che in questo caso, interessando una zona più ampia, è visibile anche all'RX).

Polmonite caseosa

Forma molto rara di TBC che può derivare sia dalla primaria progressiva che dalla secondaria. Riguarda comunque meno del 5% di casi di progressione del focolaio tubercolare primario.

Si ha una **necrosi caseosa abbondantissima**, che interessa un intero lobo o addirittura un intero polmone.

Da punto di vista patogenetico, abbiamo due possibili derivazioni:

- **TBC primaria progressiva:** si ha quando c'è una estensione di un focolaio primitivo in un soggetto in cui prevale nettamente la reazione di ipersensibilità essudativa
- **TBC post-primaria:** reinfezione esogena molto aggressiva o soggetto molto sensibilizzato, oppure riattivazione da linfonodi caseosi o caverne in un soggetto a bassa resistenza.

Insomma deriva da qualsiasi forma di TBC primaria ma in un soggetto con tendenza alla reazione essudativa.

Si ha una lesione grigio-giallastra, a seconda della preponderanza della necrosi caseosa, estesa a tutto il lobo, con aspetto friabile. La colliquazione e la formazione di caverne è frequente, mentre più rara è la cronicizzazione per fibrosi. Spesso è fatale.

TUBERCOLOMA⁹

A partire da tutte le forme che portano a necrosi caseosa, si può sviluppare una lesione caratteristica detta **tuberculoma**. Essa è una lesione simil-neoplastica (da cui il nome) caratterizzata dalla presenza di un blocco caseoso, stratificato o omogeneo, circondato da una capsula fibrosa, così denso da avere l'aspetto macroscopico di un tessuto.

I tuberculomi stratificati si producono per l'alternanza di processi distruttivi e reazione fibrosa di contenimento in un lungo periodo di tempo.

⁹ Da non confondere con il **tuberculoma conglomerato**, che è il nome che si dà alla confluenza di più focolai di Simon

CAP 6 NEOPLASIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

I polmoni possono essere sede di una numerosa serie di neoplasie, sia primitive che metastatiche. I motivi per cui la patologia neoplastica del polmone è un evento così comune risiedono nella funzione del polmone e nell'intimo contatto degli alveoli con l'ambiente esterno, che sottopongono l'organo al contatto con numerosi agenti cancerogeni, e la posizione vascolare, che li rende riceventi di tutto il sangue venoso, ed esposti quindi a molte metastasi che si diffondono per via linfatica o venosa (da **fegato, cervello, intestino e mammella**).

I tumori polmonari **benigni** non hanno una grande importanza ad eccezione degli **amartomi**, che possono richiedere una diagnosi preoperatoria con agobiopsia. Questi vengono identificati radiologicamente per caso, nel corso di esami di routine, ed hanno l'aspetto di lesioni particolari, dette a **moneta**. Sono costituite da cartilagine che talvolta può contenere spazi cistici rivestiti di tessuto respiratorio.

In genere i tumori benigni più diffusi sono:

- **Adenoma:** insorge nei grossi bronchi, e ha nel suo contesto tessuto epiteliale con interposizione di tessuto mixoide e condroide. Esiste in forma pleiomorfa o monomorfa.
- **Amartomi:** i tumori benigni più frequenti, 80% dei benigni e 5% dei tumori assoluti; sono costituiti da misture di tessuto cartilagineo, connettivale, adipociti e formazioni ghiandolari. Di solito sono asintomatici, noduli periferici di 1-5 cm di diametro. Hanno una crescita lenta.
- **Tumori infiammatori**
- **Papillomi:** lesione endobronchiale tipica dell'adulto, non ha carattere infiammatorio e si associa spesso alla **bronchite cronica**. La diagnosi differenziale con i polipi infiammatori è istologica: questi hanno epitelio **squamoso**, quelli infiammatori un epitelio **cilindrico mucosecerno**.

In genere i tumori benigni possono essere distinti dal punto di vista clinico-sintomatologico in due categorie: quelli **periferici**, che si sviluppano lontano dai bronchi e quelli **endobronchiali**, che comprimono o aggettano nel lume. La sintomatologia di questi ultimi è data dalla triade **atelettasia, bronchiectasia e infezioni ricorrenti**. Il sanguinamento massivo da emoftoe è generalmente poco frequente, perché si tratta per lo più di una complicazione grave che riguarda le formazioni tumorali maligne ad alto grado di invasività.

La diagnosi di questi noduli prevede la biopsia, ma si esegue sempre anche la broncoscopia a fibre ottiche, che permette anche di osservare la presenza di eventuali masse aggettanti nel bronco, le quali possono essere asportate per la biopsia direttamente durante la broncoscopia. Per quelle masse, invece che risultano periferiche, si compie una biopsia con agoaspirato percutaneo oppure in video laparoscopia per quelle masse profonde.

Il trattamento di questi tumori benigni è di norma l'escissione: per quelli superficiali la rimozione a cuneo del parenchima polmonare e la soluzione migliore.

Quelli sintomatici possono richiedere la lobectomia, oppure, se interessano un bronco principale, la resezione bronchiale a manicotto. Per i tumori vegetanti endobronchiali a volte può essere necessario eseguire l'escissione endoscopica.

6.1 CARCINOMA BRONCOGENO

Epidemiologia

Rappresenta la forma più frequente di tumore maligno del polmone (90-95%), e il tumore viscerale più frequente in assoluto nel sesso maschile. Da solo fornisce, in entrambi i sessi, il 7% delle cause di decesso, anche perché è una neoplasia molto frequentemente letale.

La differenza fra i 2 sessi è variabile (da 9:1 a 2:1) e riflette la diversa attitudine al fumo.

L'incidenza è in aumento anche fra le donne, e sta raggiungendo quella degli uomini, a causa della diffusione del fumo di sigaretta nel sesso femminile.

Eziopatogenesi

- **Fumo di tabacco:** associazione molto forte, basata essenzialmente sull'evidenza statistica che mette in relazione il fumo al cancro con un aumento del rischio relativo di 20-40 volte. Il rischio del fumo è anche in funzione della durata e dell'entità dell'abuso, ed è revertibile (in circa 10 anni) alla cessazione dell'abitudine. Clinicamente, si hanno alterazioni atipiche nelle cellule dell'epitelio bronchiale nel 97%

dei fumatori, e solo l'1% dei soggetti normali presenta alterazioni analoghe. Importante ricordare che **il carcinoma bronchiolo-alveolare invece non si associa al fumo.**

- **Rischi industriali:** meno importanti, sono le **radiazioni**, l'esposizione all'**uranio**, all'**amianto**. Fra amianto e fumo di sigaretta esiste una importante sinergia (come già ricordato nell'asbestosi) che porta il rischio relativo dei soggetti duplicemente esposti rispetto al gruppo di controllo a 50-90. Nichel, cromati, carbone, berillio e ferro sono fattori di rischio meno frequenti.
- **Contaminazione dell'aria:** contaminazione degli ambienti chiusi da parte del radon, che è importante nelle miniere e secondo alcuni studiosi paranoici che non hanno argomenti seri su cui fare la tesi e le pubblicazioni è responsabile anche di casi di cancro nel polmone fra i non fumatori.
- **Fattori genetici:** poiché al momento dell'insorgenza nel carcinoma del polmone si registrano da 10 a 20 mutazioni accumulate per popolazione cellulare, gli oncogeni e gli oncosoppressori implicati sono molti. Importanti oncogeni sono c-myc, k-ras. Gli oncosoppressori mutati sono la p-53 e altri geni non ancora identificati. Queste osservazioni sono confortate dalla presenza di una certa familiarità e di una suscettibilità variabile fra soggetti esposti a fattori di rischio analoghi, cosa che depone per una certa predisposizione genetica. Sono allo studio markers per valutare questa suscettibilità.
- **Cicatrizzazione:** alcune forma di carcinoma broncogeno (quelle adenocarcinomatose) sono associate ad aree di cicatrici che corrispondono a vecchi infarti, reazioni a corpi estranei, ferite o infiltrazioni granulomatose.

Classificazione

Si possono seguire molte classificazione. L'OMS propone una distinzione dei tumori del polmone di **broncogeni, bronchiolo alveolari e neuroendocrini.**

Il carcinoma broncogeno, di cui stiamo trattando in questo capitolo, comprende a sua volta diversi tipi che in altre classificazioni sono trattati come neoplasie a se stanti. **Tutti sono accomunati dalla derivazione dall'epitelio dei bronchi.**

- Carcinoma squamocellulare (o epidermoidale) - *centrale*
- Adenocarcinoma - *periferico*
 - Bronchiale
 - Acinoso, solido o papillifero
 - Bronchiolo alveolare
- Carcinoma anaplastico a piccole cellule - *centrale*
 - A chicchi d'avena
 - A cellule poligonali
- Carcinoma anaplastico a grandi cellule
 - Indifferenziato
 - A cellule chiare
- Carcinoma misto (squamoso + adenocarcinoma)

Come incidenza relativa, l'adenocarcinoma attualmente si trova al primo posto, e la sua incidenza è in aumento soprattutto fra le donne per motivi poco chiari. Una ipotesi è che la presenza di sigarette con basso tasso di nicotina induca inspirazioni più profonde e quindi le sostanze cancerogene arrivino più in profondità nel parenchima (e quindi in periferia), zona di preferenziale sviluppo degli adenocarcinomi.

Comunque, i tumori broncogeni più associati al fumo di sigaretta sono quelli **squamocellulare e anaplastico a piccole cellule**, mentre l'**adenocarcinoma** si trova associato più di frequente ad aree di cicatrizzazione. Istologicamente, tutte le neoplasie del polmone, anche quelle non broncogene, derivano dall'endoderma.

Anatomia patologica

La sede di insorgenza di questo tumori è tipicamente ilare, dai bronchi principali o da quelli di I, II e III ordine. Alla periferia, insorgono tumori dalle cellule dei setti alveolari e dei bronchi. Essi sono **adenocarcinomi** o **carcinomi bronchiolo-alveolare**, trattati separatamente.

Il carcinoma nasce da una piccola area di cellule atipiche, in situ, che dopo un periodo di latenza diventa un ispessimento della **mucosa** bronchiale, di circa 1 cm². Successivamente, questo ispessimento cresce ancora di più e diventa una

escrescenza irregolare, simil verrucosa, che solleva o erode l'epitelio di rivestimento. Le evoluzioni morfologiche possibili a questo punto sono 3:

- Crescita dentro al lume con protrusione nella via aerea
- Crescita invasiva infiltrando il parenchima circostante
- Crescita compressiva, in cui il tumore assume una forma a cavolfiore e comprime il parenchima circostante spingendolo a lato.

In ognuna di queste forme, il tessuto è duro, bianco-grigiastro, e al suo interno, con il tempo, si formano frequentemente aree di necrosi o di emorragia, di modo che la massa assume un aspetto successivamente molliccio e variegato. Frequentemente la massa infiltra direttamente (per **contiguità**) la pleura e i linfonodi ilari, tracheali e mediastinici. Dalla pleura può diffondersi al diaframma, mediastino e pericardio.

La diffusione **metastatica** avviene sia per via ematica che linfatica, e gli organi interessati di frequente sono:

- Surrene (50%, motivi sconosciuti)
- Fegato (30%)
- Ossa ed encefalo (20%)

Carcinoma squamocellulare

Frequente nei maschi, istotipo più correlato al fumo di sigaretta. Se non è molto differenziato è necessaria la **diagnosi differenziale con il carcinoma a grandi cellule**, altrimenti ha morfologia abbastanza tipica. Si osservano infatti noduli duri, a limiti definiti, con cellule grandi circondate da ponti di cheratina e a volte vere e proprie perle cornee.

Insorge spesso nei bronchi di grosso calibro, è una neoplasia centrale che ha una crescita prevalentemente locale e metastasi più tardive degli altri istotipi.

Nelle aree vicine alla neoplasia è possibile identificare aree di metaplasia squamosa, oppure altri focolai di CIS.

La struttura della massa tumorale ricorda quella di un epitelio, caratterizzata dalla disposizione in più strati di cellule neoplastiche, che hanno a seconda del grado di differenziazione, una certa presenza di cheratina e di altre strutture di connessione fibrosa:

- **Carcinoma ben differenziato**: evidente cheratinizzazione, perle cornee e ponti intercellulari
- **Carcinoma moderatamente differenziato**: modesta cheratinizzazione e rare perle cornee
- **Carcinoma scarsamente differenziato (anaplastico)**: non sono evidenti ponti cellulari e perle cornee.

Adenocarcinoma

Ce ne sono due forme principali, quello classico e quello bronchioloalveolare (descritto a se). La forma classica insorge più frequentemente nelle **donne**, e meno frequentemente nei fumatori, in periferia a partire dalle porzioni distali del bronco. Esistono varie forme:

- Solido: solo occasionalmente si repertano strutture ghiandolari o mucina,
- Papillifero
- Bronchiale classico: con strutture ghiandolari ben riconoscibili, secernenti mucina.

Hanno crescita più lenta delle forme squamose. In periferia possono essere a volte associati ad aree di cicatrice.

Carcinoma a piccole cellule

Costituita da cellule caratteristiche, generalmente piccole, con scarso citoplasma e di forma rotondeggiante, e spesso molto simili ai linfociti, anche se due volte più grandi di essi. Queste forme sono definite **a chicchi d'avena**, ma possono anche essere presenti forme con cellule poligonali, più grandi (a **cellule poligonali**), o forme a **cellule fusate**.

In ogni caso le strutture sono aggregate in nidi senza una architettura particolare.

Studi istologici e ultrastrutturali hanno dimostrato la loro appartenenza alla popolazione cellulare neuroendocrina del Kulchitsky, la capacità di produrre notevoli sindromi paraneoplastiche, la presenza di markers neuroendocrini (enolasi), ha suggerito la classificazione di questi tumori come forme aggressive di tumori neuroendocrini polmonari.

E' **strettamente correlato** al fumo di sigaretta, localizzato in sede ilare o centrale, ed è estremamente aggressivo, spesso non operabile. Spesso l'esordio clinico è caratterizzato dalla comparsa delle fratture patologiche alle ossa, frutto delle metastasi, perché anche se si sviluppa in genere all'ilo, non da molto una sintomatologia diretta.

Invece assume importanza in questo tumore in modo particolare la produzione di ormoni e di sostanze endocrine, tanto da produrre con buona frequenza delle sindromi paraneoplastiche. La principale produzione ormonale riguarda ACTH, ADH e paratormone, ma anche serotonina, calcitonina, MSH ed EPO.

Carcinoma anaplastico a grandi cellule

Sintomi delle neoplasie polmonari in relazione alla loro crescita:

- **Ilare:** tosse, emoftoe, dispnea, polmoniti ricorrenti
- **Periferica:** dolore pleurico o della parete, tosse, dispnea da patologia restrittiva, ascesso polmonare per necrosi del tumore
- **Toracica:** tirage tracheale, disfagia, sindrome della vena cava superiore, sindrome di Horner, infiltrazione del pericardio, raucedine per danneggiamento del vago, paralisi del diaframma per infiltrazione del frenico, versamento pleurico
- **Sindromi paraneoplastiche:**
 - Endocrine
 - Neuromuscolari
 - Coagulopatie,
 - Alterazioni cutanee
 - Renali
 - Scheletriche
 - Anoressia nausea e febbre

- Episodi broncopneumonici recidivanti localizzati alla stessa sede
- Indici antropometrici per valutare lo stato di cachessia (indice di Karmofsky) --> indicano se il paziente è in grado di tollerare l'intervento chirurgico.
- Fiato corto con incapacità ad effettuare un respiro profondo per la presenza di una massa
- Sibilo inspiratorio
- Retrazione delle fosse sovraclavari con evidenza dei muscoli respiratori

La **sindrome mediastinica** è una patologia multiorganica legata alla compressione / infiltrazione del tumore negli organi del mediastino, ed è essenzialmente costituita dalla tetrade:

- Sintomatologia digestiva (disfagia)
- Sintomatologia respiratoria (dispnea, emottisi, tirage)
- Sintomatologia neurologica (paralisi ricorrente, dolore)
- Sintomatologia vascolare (compressione della cava superiore)

La compressione della parete toracica e delle strutture vicine comporta invece una sintomatologia da **dolore** come nella sindrome di Ciuffini-Pancot da compressione neurovascolare del braccio, e la **S. di Horner** per la compressione della catena laterale del simpatico, in particolare il ganglio stellato, che si manifesta con la paralisi della palpebra.

Le **sindromi paraneoplastiche** sono spesso legate alla presenza del tumore primitivo e regrediscono alla sua asportazione. Tutte le forme di neoplasie polmonari possono produrre sindromi endocrine, ma frequentemente i carcinomi a piccole cellule sono associati ad ACTH e ADH, e quelli squamocellulari ad ipercalcemia.

- Sindrome di Pierre-Marie: osteoartropatia
- Sindrome di Eaton-Lamert: miopatia provocata da Ab autoimmuni contro i canali ionici del tumore, che cross-reagiscono con quelli muscolari.
- Neuropatie periferiche da demielinizzazione, polimiositi, degenerazione cerebellare e corticale.
- Sindromi emocoagulative, renali e alterazioni della crasi ematica sono ancor meno frequenti.

Probabilmente corrispondono a quelle forme di adenocarcinoma e carcinoma squamoso così indifferenziate da non essere più riconoscibili come tali. Possiede una popolazione di cellule grandi, poligonali, con nuclei vescicolosi: alcune di esse possiedono ancora strutture mucinose.

Si distinguono in tre tipi:

- **A cellule giganti:** con cellule grandi e multinucleate
- **A cellule chiare:** citoplasma chiaro e granuli di glicogeno
- **A cellule fusate:** tipico aspetto istologico con molti elementi fusati

Clinica

Oltre a quelle informazioni riportate nella tabella, assumono molta importanza altre alterazioni riscontrabili nel paziente:

- Cambiamento della tosse in un paziente bronchitico cronico
- Febbre (ascesso e polmonite, citochine)

- Produzione di ADH (iponatriemia e ipertensione)
- ACTH (Cushing)
- PTH e PgE, ed altre citochine che determinano ipercalcemia
- Calcitonina (ipocalcemia)
- Gonadotropine
- Serotonina (s. da carcinoide)

A livello polmonare sono frequenti **bronchiettasie, atellettasie, enfisema ostruttivo.**

Prognosi

Il carcinoma polmonare viene diagnosticato generalmente in sesta settima decade dopo circa 7 mesi di sintomatologia (tosse, perdita di peso, dolore toracico, dispnea). Le prospettive dei pazienti affetti da carcinoma broncogeno sono in genere scarse. La sopravvivenza a 5 anni è dal 3 al 10%, e la resezione chirurgica spesso non da frutti nelle forme anaplastiche.

Staging

La stadiazione del sistema TNM viene fatta per tutti i tipi di tumore polmonare e viene in genere effettuata una distinzione in quattro stadi, che non si applica però al microcitoma: questi stadi permettono poi di effettuare una diversificazione della terapia.

- **Stadio 1:** T1-2 ; N0 ; M0
- **Stadio 2:** T1-2; N1 ; M0
- **Stadio 3a:** T1-3 ; N2; M0
- **Stadio 3b:** ogni T con N3, oppure ogni N con T4; M0
- **Stadio 4:** ogni T ed ogni N con M1

La stadiazione si applica anche in maniera più specifica alle diverse forme del tumore a seconda della loro localizzazione: infatti soprattutto per quanto riguarda la T, è difficile definire con precisione un T1 da un T2 eccetera.

Staging T

Si distinguono quindi tre tipi di tumore, per ognuno dei quali ci sono dei criteri T specifici, per ogni stadio. Essi sono i **tumori ilari, i tumori intraparenchimale, e i tumori periferici.**

STADIO	ILARE	INTRAPARENCHIMALE	PERIFERICO
1	Occupava un bronco segmentario o lobare	Minore di 3 cm	Lontana dalla pleura viscerale
2	Bronco lobare o principale ma almeno 2 cm distale alla carena dello sterno	Maggiore di 3 cm	Infiltrazione di cellule neoplastiche nella pleura viscerale, fattore negativo.
3	Bronco principale a meno di 2 cm dalla carena dello sterno	Invasione della pleura mediastinica e del pericardio	Invasione della parete toracica e del diaframma
4	Invasione strutture mediastiniche, vertebre, grossi vasi, carena		

La succlavia, essendo in stretto rapporto con l'apice polmonare, subisce da esso una compressione notevole quando vi sia una neoplasia del lobo superiore. La compressione sul plesso brachiale che ne deriva prende il nome di **sindrome di Ciuffini Pancot.**

Staging M (diffusione ai linfonodi, ML)

1. **Micrometastasi:** prognosi favorevole e linfonodi di volume normale
2. **Metastasi massiva:** nell'adenocarcinoma i linfonodi interessati sono di volume normale, nell'anaplastico sono maggiori di 1,5 cm
3. **Con diffusione extracapsulare**

4. **Skip metastasi:** trasmissione nella catena linfonodale a salti da un linfonodo all'altro. Il concetto di linfonodo sentinella, il primo che viene colonizzato di solito in un particolare tipo di neoplasia, è un concetto teorico che si applica perché non ci sono altri mezzi più certi, ma in realtà la diffusione linfatica è un concetto estremamente variabile che dipende da moltissimi fattori, fra cui la variazione anatomica e l'eventuale calcificazione secondaria alla TBC.

Staging N

Mentre il T preoperatorio è abbastanza affidabile, l'N non lo è per niente, a causa della possibilità di avere micro metastasi che sono difficilmente visibili.

- **N0:** assenza di metastasi
- **N1:** linfonodi delle regioni peribronchiali e ilari omolaterali
- **N2:** linfonodi mediastinici omolaterali e intertracheobronchiali
- **N3:** linfonodi mediastinici e ilari controlaterali

I tumori che si sviluppano a sinistra sono più a rischio, tendono a metastatizzare ai linfonodi controlaterali con più facilità di quanto avvenga fra destra e sinistra.

Tecnica di indagine	Sensibilità
Esame clinico	N3 (sovracclavari)
RX torace	N2
TAC	N2
Ecografia	N2
Mediastinoscopia	N2-N3
Toracoscopia	N2
Biopsia prescalenica	N3

6.2 CARCINOMA BRONCHIOLO-ALVEOLARE

Si tratta di una forma particolare di adenocarcinoma che si localizza nelle regioni terminali del polmone, periferiche (bronchioli terminali o pareti degli alveoli. Rappresenta l'1-9% delle neoplasie polmonari maligne, ed ha alcune alterazioni caratteristiche istologiche che ne fanno sospettare una **eziologia infettiva**, mai confermata dagli studi clinici.

Si presenta spesso come noduli multipli, periferici, che confluiscono in modo da formare aree di consolidamento simil polmonite. I noduli hanno colore grigiastro, ed un aspetto traslucido e mucoide se presentano secrezione, altrimenti appaiono asciutti, grigio-biancastri, e sembrano istologicamente un'area di polmonite.

Istologicamente è molto caratteristico: ci sono cellule epiteliali alte, di forme cilindrica o cubica, che si dispongono a rivestire i setti alveolari e protrudono nello spazio alveolare con numerose formazioni ramificate.

Sono di solito ben differenziati con tendenza a conservare la struttura dell'alveolo primitivo.

Possono derivare da molte cellule normali (cellule di Clara, cellule bronchiolari muco-secerenti, o raramente da pneumociti di ordine II).

Clinicamente possono colpire soggetti di ogni età, dalla terza decade in poi, e si distribuiscono uniformemente fra i due sessi. La localizzazione periferica rende infrequente atelettasia, enfisema e bronchiectasia. Occasionalmente si sviluppa un quadro di polmonite interstiziale diffusa. Sopravvivenza a 5 anni del 25%, nelle lesioni diffuse. In quelle solitarie risolvibili chirurgicamente è del 50-75%.

Metastasi poco diffuse e poco numerose, presenti nel 45% dei casi.

6.3 TUMORI NEUROENDOCRINI

Questi tumori sono neoplasie originate dalla componente delle cellule endocrine dell'apparato digerente. Sono esse cellule che si localizzano in varie porzioni del tubo digerente nello strato basale dell'epitelio, con la funzione di costruire una rete di segnali endocrini a distribuzione paracrina che sincronizzano la funzione del sistema digerente. Queste cellule producono una notevole quantità di ormoni (VIP, gastrina, glucagone, insulina, somatostatina, CCK, secretina eccetera) e amine biogene (istamina e serotonina in maggioranza).

Si possono distinguere due tipi di tumori derivati da queste cellule:

- **APUD-omi:** tumori derivati dalle cellule endocrine del pancreas e dello stomaco-duodeno. Sono produttori di ormoni attivi ed hanno caratteristiche intermedie di malignità

- **Tumori neuroendocrini:** tumori derivate dalle cellule **enterocromaffini del Kulchintsky**, strutture cellulari particolari appartenenti al sistema endocrino enterico, ma distinte rispetto alle cellule APUD (con le quali condividono funzione endocrina e derivazione embrionale). Hanno la capacità di essere colorate con il sale CIK. Si distinguono in **argentofile** (captano l'argento e non lo riducono) e **argentaaffini** (captano e riducono l'argento).

Ci occupiamo in questo capitolo dei tumori neuroendocrini, mentre i tumori APUD vengono trattati con la parte della patologia pancreaticata.

Questi tumori hanno la caratteristica di produrre amine ad attività ormonale (**enteramine**) e di provocare una sintomatologia particolare detta **sindrome da carcinoide**.

Sono tumori maligni di tipo epiteliale che tendono a crescere e a dare infiltrazione e metastasi, esattamente come il carcinoma, ma a differenza di questo hanno:

- Crescita estremamente lenta, metastasi tardiva e incostante
- Sintomatologia precoce e caratteristica
- Capacità di sintetizzare peptidi e amine attive (notevole differenziazione)
- Recettori peptidici di membrana che permettono la responsività a numerosi fattori di crescita, offrendo agganci terapeutici importanti
- Possibilità di determinazione istochimica

Classificazione

Si classificano in base al grado clinico di malignità

- **Basso grado di malignità → carcinoide tipico**
- **Grado medio di malignità → carcinoide atipico**
- **Grado elevato di malignità → carcinoma anaplastico a grandi cellule
→ carcinoma anaplastico a piccole cellule**

TIPO	ETÀ MEDIA INSORGENZA	CORRELAZIONE % CON IL FUMO	% SOPRAVVIVENZA A 5-10 ANNI
Carcinoide tipico	50	30-40	87-95
Carcinoide atipico	56	35-60	40-60
Anaplastico grandi cell.	60	97-100	10-33
Anaplastico a piccole cell	62	93-100	5-15

TIPO	ANEUPLOIDIA	P53
Carcinoide tipico	4%	-
Carcinoide atipico	50%	--+
Anaplastico grandi cell.	75%	+++
Anaplastico a piccole cell	60%	+++

I carcinoidi si possono trovare sia nell'apparato digerente che nelle vie aeree o in altri sedi extradiigestive dove sono presenti le cellule dalle quali originano. Oltre alla serotonina, che è la principale produzione di questi tumori, producono sostanze che sono responsabili di altre attività del tumore, come **callicreina, istamina, prostaglandine, motilina, sostanza P, ACTH, β-HCG, melatonina**.

Carcinoide tipico

Il carcinoide tipico nel polmone rappresenta il 50-60% dei tumori neuroendocrini. Si trova preferenzialmente nel **lume** dei grossi bronchi, e quindi non è **quasi mai periferico**.

La sua sintomatologia è quindi da ostruzione del lume bronchiale, in associazione con il fatto che è un tumore molto vascolarizzato:

- **Tosse**
- **Emoftoe**
- **Infezioni ricorrenti**
- **Sindromi neuroendocrine (vedi)**

Può essere associato con: MEN I, timoma, leiomiosarcoma.

La sua distribuzione centrale riguarda:

- **Bronchi principali:** 20%
- **Bronchi lobari:** 60%
- **Bronchi segmentali:** 20%

Di solito interessa la carena dello sterno e la trachea nella sua invasività e raramente è multicentrico. Il suo diametro è più o meno di 20 mm, e nel 10-15% dei casi da metastasi ai linfonodi.

Le rare forme periferiche sono subpleuriche, prive di capsula ma comunque circoscritte, multicentriche. Presentano il fenomeno del **tumor-lets**, cioè il distacco di parti di tumore dalla massa principale.

Carcinoide atipico

10% di tutti i carcinoidi, può essere centrale o periferico, con una spiccata tendenza ad avere dimensioni maggiori di quelle del carcinoma tipico (circa 36 mm di diametro medio).

La diffusione linfonodale è frequente (N1 50% → linfonodi ilari; N2 22% → linfonodi mediastinici), e anche la metastasi a distanza (9-19%).

Abbastanza frequenti le mitosi (2-20 per 10 HPF)

Il problema maggiore è la necrosi per invasione dei linfatici.

6.4 METASTASI POLMONARI

Le metastasi al polmone hanno aspetto assai vario. Nei casi tipici si repertano numerosi noduli distinti, che tendono a distribuirsi alla periferia del parenchima polmonare più che al centro. In genere la loro diffusione è limitata agli spazi peribronchiali e perivascolari, a causa della diffusione per via ematica e per via linfatica di esse. Soprattutto i linfatici subpleurici, infiltrati dal tumore, appaiono evidentemente dilatati, e si ha un aspetto tipico che è quello della **linfangite carcinomatosa**.

In alcuni casi possono esserci emboli neoplastici che infiltrano il polmone e provocano sclerosi vascolare con ipertensione anche fatale.

6.5 TUMORI DELLA PLEURA

Pur essendo possibile un coinvolgimento sia primitivo che metastatico della pleura, quest'ultimo è molto più frequente. Sono i tumori del polmone e della mammella che frequentemente metastatizzano alla pleura, ma anche da qualsiasi altro distretto.

Quando abbiamo una metastasi pleurica, si riscontra essudato sieroso o siero-emorragico, nel quale desquamano le cellule neoplastiche. L'esame citologico dell'agoaspirato ha un grande valore diagnostico.

MESOTELIOMA MALIGNO DELLA PLEURA

Sono neoplasie che originano dalla pleura, sia parietale che viscerale, e che sono strettamente correlate all'esposizione all'asbesto; questo provoca nel 7-10% dei casi di esposizione il mesotelioma, dopo in media 20-45 anni. A differenza del carcinoma broncogeno associato all'asbesto, il rischio **non aumenta** nei fumatori esposti all'asbesto.

La **placca da asbesto**, discussa nella pneumoconiosi, rappresenta il principale marker di esposizione al minerale.

Lesione diffusa che coinvolge ampiamente gli spazi pleurici, e si associa in genere ad un cospicuo versamento ed infiltrazione degli spazi toracici. Il polmone viene circondato completamente da un enorme strato di tessuto neoplastico, biancastro, gelatinoso.

Il tumore è formato istologicamente da due popolazioni cellulari, che prevalgono a seconda dei casi. Queste derivano dalle due possibilità di differenziazione delle cellule della pleura, e sono:

- Il tipo **mesenchimale (sarcomatoide)**, formato da cellule stromali
- Il tipo **epiteliomorfo**, formato da cellule di tipo epiteliale, pavimentoso piatto, come le cellule che rivestono le sierose. Queste però formano strutture tubulari e papillari, e possono richiedere la diagnosi differenziale con un adenocarcinoma polmonare molto periferico.

Per la diagnosi differenziale e per la caratterizzazione, alcuni marker del mesotelioma sono:

- Presenza di mucopolisaccaridi acidi
- Negatività al CEA e ad altri marker glicoproteici associati all'adenocarcinoma
- Presenza di cheratine (al centro del citoplasma e non alla periferia)ù
- Microvilli, ma assenza di ciglia.

Clinicamente, il tumore si associa a dispnea, dolore toracico e versamenti pleurici ricorrenti. Solo nel 20% dei casi si associa ad asbestosi polmonare documentabile.

La sopravvivenza media è 12 mesi.

6.6 LESIONI NEOPLASTICHE DELLE VIE AEREE SUPERIORI

CARCINOMA DEL LARINGE

A livello del laringe l'insorgenza del carcinoma attraversa un iter particolare: iperplasia, cheratosi, displasia, carcinoma in situ e carcinoma invasivo ne costituiscono le tappe fondamentali.

Le alterazioni variano da lesioni focali lisce, bianche e rossastre, a volte rugose a causa della cheratosi, a lesioni verrucose o ulcerate.

Al momento della prima osservazione di queste lesioni precancerose, la potenzialità di trasformazione maligna è quasi nulla, ma aumenta progressivamente nel corso degli anni e con il grado di atipia delle cellule.

Il **fumo** è un fattore eziologico molto importante (soprattutto la pipa), e alla sospensione dell'esposizione ad esso tutte le lesioni, ad eccezione del carcinoma invasivo, regrediscono.

Circa il 95% dei carcinomi del laringe è di tipo squamoso, e raramente si osservano adenocarcinomi. Possono originare da glottite, epiglottide, creste ari-epiglottidee, seni piriformi. Quelle **intrinseche** sono confinate al laringe, quelle **estrinseche** invece lo superano.

Il CIS non è visibile macroscopicamente, e solo dopo diventa un nodulo regolare biancastro. In seguito, assume aspetto vegetativo ed ulcerato.

Le cellule possono assumere figure mitotiche atipiche e bizzarre.

La mucosa adiacente, esposta agli stessi stimoli lesivi, può avere aree di displasia o di CIS.

La **raucedine persistente** è la prima manifestazione del carcinoma, e al momento della diagnosi circa il 60% delle lesioni è confinato al laringe, con prognosi migliore. Dolore, disfagia ed emottisi sono sintomi tardivi. I pazienti sono estremamente vulnerabili ad infezioni delle porzioni ulcerate della neoplasia. La mortalità non è elevatissima, e soltanto il 30% dei pazienti muore per le conseguenze della neoplasia.

CARCINOMA NASOFARINGEO

Sono lesioni neoplastiche di tre diversi aspetti morfologici:

- **Carcinoma squamoso cheratinizzato**
- **Carcinoma squamoso non cheratinizzato**
- **Carcinoma indifferenziato** (associato ad un abbondante infiltrato linfoide)

In alcune zone dell'Africa questo tumore è la neoplasia più frequente del bambino, mentre in Cina rappresenta una neoplasia diffusa fra gli adulti. Negli USA è praticamente sconosciuto. I fattori ambientali e l'infezione da EBV rappresentano una differenza fondamentale.

Infatti nelle zone dove è endemica la malaria e dove l'organismo è molto debilitato la mononucleosi cronicizza molto a lungo e il virus ha tempo di produrre una trasformazione neoplastica (eziologia simile al linfoma di Burkitt).

Altri fattori eziologici sono l'età e l'ereditarietà.

Le forme a cellule squamose assomigliano ai comuni carcinomi differenziati che insorgono in altre sedi, mentre la forma indifferenziata è composta da cellule ampie e ovoidali, con grandi nuclei.

Insorgono nelle tonsille o nel rinofaringe come masse compatte ed omogenee.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

139

Sono molto insidiosi, crescono senza sintomi e molto spesso al momento della diagnosi hanno già dato metastasi a distanza. La forma indifferenziata è però molto radiosensibile, mentre quella cheratinizzata molto poco.

CAP 7 LESIONI PLEURICHE E LESIONI VARIE

7.1 LARINGITI

Possono presentarsi isolate o fare parte, più frequentemente, di un processo flogistico diffuso delle vie aeree superiori, per motivi infettivi, tossici, allergici o chimici.

Sono in genere processi autolimitanti infiammatori, in cui la mucosa appare edematosa ed iperemica, fortemente dolorante, e si produce un essudato sieroso (oppure purulento nelle forme infettive).

Le uniche situazioni pericolose in cui una laringite acuta si può presentare sono tre:

- **Difterite:** la formazione di un intenso essudato fibrinoso può provocare la “croup” (laringite stenosante) e il soffocamento nel bambino
- **Edema laringeo acuto:** per la reazione da ipersensibilità si può avere edema della glottide con soffocamento
- **Laringo epiglottidite da *Haemophilus Influenzae*:** nel bambino l’essudato e l’edema possono occludere la rima della glottide.

Negli adulti la croup da qualsiasi causa è molto rara per la maggior dimensione della glottide e per la potenza dei muscoli respiratori accessori. Nel bambino invece lo stridore tipico della fase precoce della croup si può avere in molte manifestazioni infiammatorie.

Nell’adulto la laringite cronica può predisporre alla cancerogenesi, e si osserva nei forti fumatori (è la forma più comune di laringite-

7.2 VERSAMENTI PLEURICI

Le lesioni infiammatori pleuriche sono di solito di natura secondaria a qualche altro processo infiammatorio vicino, e sono molto frequenti i riscontri di aderenze, esiti di queste lesioni. Le infezioni primitive intrapleuriche e il mesotelioma rappresentano le cause più comuni (anche se rari) di essudazioni primitive.

Normalmente la pleura contiene circa 15 ml di liquido sieroso limpido, scarsamente cellulato, con funzione lubrificante.

È un abnorme accumulo di liquido nella cavità pleurica conseguente ad una alterazione dei processi di filtrazione e di riassorbimento del liquido pleurico.

La quota di eccesso di filtrazione deve essere 30 volte maggiore del normale in modo da superare le capacità di riassorbimento dei linfatici e da determinare un allontanamento dei 2 foglietti pleurici di almeno 1 cm.

Eziopatogenesi

Dal punto di vista eziopatogenetico i versamenti pleurici vengono differenziati in alla natura del liquido pleurico:

- **Versamento trasudatizio** indica che si ha una alterazione sistemica dei fattori che determinano il bilancio di produzione del liquido pleurico e che la pleura funziona solo da serbatoio senza partecipare alla patologia
- **Versamento essudatizio** indica che si ha una alterazione locale dei fattori e un incremento della permeabilità capillare indice di una patologia infiammatoria della pleura stessa (**pleurite**), in questo caso quindi la pleura è coinvolta nella patologia

Le cause del versamento infiammatorio sono:

- Malattie polmonari infiammatorie (polmonite, infarti, TBC, bronchiectasie, ascessi)
- AR, LES
- Uremia
- Infezioni sistemiche
- Pancreatite acuta
- Terapia radiante del torace.

Le cause di versamento non infiammatorio sono invece essenzialmente la insufficienza cardiaca, e in questo la patologia da versamento si accompagna ad edema polmonare e congestione. Una rara condizione è la **sindrome di Meig**, una rara associazione di **idrotorace, ascite e fibroma ovarico**.

Fisiopatologia

Il versamento polmonare determina il collasso (**atelettasia** del polmone sottostante) in rapporto alla sua entità. In genere un versamento cospicuo determina una **riduzione del volume polmonare di 1/3** mentre i restanti 2/3 non sono coinvolti a causa dell'incremento di volume della gabbia toracica.

La variazione degli indici volumetrici di funzionalità polmonare si hanno solo in corso di versamenti massivi. In genere non si verifica una significativa alterazione degli scambi gassosi in quanto per **vasocostrizione ipossica delle zone atelettasiche** il sangue viene deviato verso le zone ventilate e non si verifica alterazione del rapporto V/Q.

Clinica

la sintomatologia dipende dall'entità del versamento e dalla velocità con cui esso si è formato e dalla natura del versamento.

Nei versamenti di cospicua entità è presente **dispnea** dopo modico sforzo e talvolta anche a riposo, la dispnea è dovuta all'alterazione della meccanica polmonare da parte del versamento di cospicua entità.

In caso di versamento essudatizio ci può essere presente un **dolore pleurico** da irritazione in sede epicritica (cioè dove è presente l'infiammazione) in genere di tipo gravativo ed esacerbato dagli atti del respiro e dalla tosse.

Il dolore si irradia allo sternocleidomastoideo e all'addome (per interessamento della pleura diaframmatica).

Il dolore da luogo al **respiro interciso** cioè determina l'interruzione dell'atto respiratorio.

Il dolore pleurico tende ad attenuarsi e a scomparire quando compare la raccolta liquida.

Si ha **tosse** dovuta alla stimolazione dei recettori pleurici.

In genere sono inoltre presenti i sintomi della patologia che ha determinato il versamento.

All'esame obiettivo è presente asimmetria del torace con l'**emitorace interessato iperespanso e ipoespansibile**.

Alla palpazione il **FVT** appare **ridotto** o scomparso.

All'auscultazione sono presenti gli **sfragamenti pleurici** all'inizio quando il liquido accumulato è poco e in fase di guarigione quando il liquido è stato in parte riassorbito.

Lo sfregamento pleurico è un rumore aspro e grossolano dovuto all'attrito tra i 2 foglietti pleurici, simile allo scricchiolio del cuoio nuovo, si ascolta soprattutto al termine dell'inspirazione e all'inizio dell'espirazione e scompare quando il paziente trattiene il respiro.

Il **murmure vescicolare** appare **ridotto e assente nel terzo inferiore** del polmone interessato (zona atelettasica).

È presente al limite superiore del torace un **soffio pleurico** che rappresenta l'anomala trasmissione del soffio laringeo attraverso il versamento pleurico, si ha quando c'è un punto in cui il film di liquido è meno spesso e c'è un addensamento (in genere in alto), la tonalità è alta ma l'intensità è debole (simile al soffio laringeo ma più debole e velato).

Alla percussione è presente **ottusità**.

L'area di ottusità comincia a manifestarsi in basso e posteriormente, con il progressivo aumentare del liquido si estende gradualmente verso l'alto, infatti il liquido tende fluire in base al gradiente di pressione pleurica tra apice e base che è di 0.5 mmHg (in polmoni ipoelastici la pressione pleurica è molto aumentata a causa dello sforzo polmonare massivo contro la resistenza elastica aumentata).

Percuotendo verso il limite superiore del versamento si apprezza un suono iperfonetico che diventa poi chiaro quando si raggiunge il parenchima polmonare meno compresso.

Nei versamenti pleurici di origine infiammatoria il margine superiore descrive una linea a convessità superiore (**linea di Damoiseau-Ellis**) che parte dalla linea vertebrale si dirige in alto e in fuori fino a raggiungere il punto più alto in corrispondenza della linea ascellare posteriore e lì scende verso il basso e in avanti descrivendo una curva con convessità in alto in anteroposteriore.

Tra la linea di Damoiseau-Ellis e la colonna vertebrale si ha un'area di iperfonesi denominata **triangolo di Garland** che corrisponde alla massa di polmone areato spinto verso l'alto e verso l'interno dal liquido.

In caso di grave versamento è presente nella regione paravertebrale dell'emitorace sano una zona di ottusità detta **triangolo di Grocco** dovuto allo spostamento del mediastino in senso posteroinferiore sotto la spinta del liquido dell'emitorace opposto.

Il paziente in genere mantiene il **decubito laterale** inizialmente quando il versamento è di piccola entità sul **lato sano** poichè la pressione sul lato malato aggrava il dolore pleurico successivamente, quando il versamento si fa abbondante e scompare il dolore, sul **lato malato** in modo che il lato sano abbia una maggiore mobilità ventilatoria.

Riassumendo quindi nella prima fase in cui il versamento è di scarsa entità si ha decubito sul lato malato e dolore e sfregamenti pleurici, mentre quando il versamento è di maggiore entità si ha decubito sul lato malato, scomparsa di dolore e sfregamenti (silenzio auscultatorio) e dispnea.

Anatomia patologica

Nella maggioranza dei casi l'essudato è di tipo **sierofibrinoso**. Un essudato del genere tende a non avere conseguenze, e la parte sierosa si riassorbe. La parte fibrinosa, però, sovente si organizza a formare delle fibrille aderenziali. Queste soltanto in condizioni di versamento molto abbondante possono essere così diffuse da causare disturbi respiratori.

Il versamento emorragico va differenziato dall'accumulo di sangue nel cavo pleurico (che è detto emotorace e viene trattato a se). Esso è raro, causato da diatesi emorragica, rickettsiosi o interessamento neoplastico della pleura. La presenza di versamento emorragico impone la ricerca citologica di cellule tumorali desquamate.

Il versamento purulento (detto anche **empiema pleurico**) consegue invece alla contaminazione da parte di batteri dello spazio pleurico, di solito avvenuta per contiguità dal polmone, oppure per via linfatica o ematica da un altro focolaio. L'essudato appare cremoso, di colore giallo verdastro, con PMN ed altri leucociti. Di solito da esso, con l'esame colturale, si riesce ad identificare il microrganismo responsabile. Il volume è di solito piccolo, ma a volte raggiunge i 500-1000 ml. A differenza della forma sierosa, nell'empiema la risoluzione è difficile, e spesso si forma un denso e spesso strato di fibrina che occlude il polmone in una gabbia rigida, nella quale l'espansione è molto difficoltosa.

Il versamento trasudatizio è invece chiaro e di colore paglierino, e prende il nome di **idrotorace**. Esso può essere uni o bilaterale a seconda della sua eziologia. Di solito non è saccato, ma possono esistere aderenze pleuriche che lo racchiudono in sacche. Di regola, se non saccato, si accumula alle basi, ed essendo anche molto importante come quantità può provocare atelectasia delle basi e comprimere il parenchima circostante. Nelle forme imponenti può essere necessaria l'aspirazione per migliorare la funzione respiratoria.

7.3 PLEURITI

È una infiammazione dei foglietti pleurici che si accompagna a versamento di tipo essudatizio nel cavo pleurico causato principalmente dall'incremento della permeabilità capillare a livello pleurico.

In base al tipo di essudato possiamo distinguere:

- **Pleurite sierosa**
- **Pleurite siero-fibrinosa**
- **Pleurite emorragica**
- **Pleurite purulenta o empiema**

In genere la parte fluida dell'essudato viene riassorbita e la componente fibrinosa va in contro a risoluzione o organizzazione con formazione di aderenze fibrose.

Le principali cause di versamento pleurico essudatizio:

- **Neoplasia**
- **Patologia infettiva**
- **Embolia polmonare**
- **Patologia digerente** (perforazione esofagea, pancreatite, ascesso, ernia diaframmatica)
- **Collagenopatie**
- **Sarcoidosi** (si associa alla presenza di granulomi a livello della pleura)
- **Sindrome di Dressler** = pericardite + pleurite sierofibrinosa + polmonite interstiziale

(è considerata l'espressione di una reazione autoimmunitaria alla necrosi miocitaria causata dallo smascheramento di Ag con epitopi in comune con altre membrane sierose)

- **Sindrome di Megis** = tumore ovarico o fibroma uterino che danno ascite con passaggio di liquido dalla cavità peritoneale a quella pleurica

- **Farmaci** (isoniazide, nitropantofoina = disinfettante delle vie urinarie)
- **Radiazioni**
- **Emotorace**
- **chilotorace**

EMBOLIA POLMONARE

l'embolia polmonare determina ipertensione polmonare e quindi versamento di tipo trasudatizio il quale però può diventare anche essudatizio per 2 motivi:

- Vi può essere un **infarto polmonare** con infezione secondaria
- Vi può essere **necriosi dei capillari** con conseguente incremento della permeabilità

PLEURITE PARAPNEUMONICA

Una frequente causa di pleurite è la polmonite batterica tipica soprattutto Pneumococco, Stafilococco o microrganismi anaerobi.

Il liquido pleurico rivela **leucocitosi** con incremento soprattutto di **PMN**.

La concentrazione di glucosio, LDH e il PH sono fondamentali per differenziare un versamento complicato da uno non complicato:

- Versamento non complicato: PH > 0 = 7.3, concentrazione di glucosio > 60 mg/dl e LDH < 500 U/l , si risolve tramite terapia antibiotica
- Versamento complicato: PH < 7.1, concentrazione di glucosio < 40 mg/dl e LDH > 1000 U/l , si procede immediatamente al drenaggio

EMPIEMA

È la raccolta di **liquido purulento** nel cavo pleurico.

Il liquido purulento è tipicamente cremoso e di colore giallo-verdastro con notevole presenza di pus.

Gli agenti patogeni principali sono Stafilococchi, Pneumococchi, gram-negativi e anaerobi che raggiungono la pleura per:

- **Diffusione per contiguità** a partenza da un focolaio suppurativo del parenchima polmonare periferico (ascesso polmonare, bronchiectasie infette) della parete toracica o sottodiaframmatico (ascesso epatico o subfrenico)
- **Disseminazione per via ematogena** in corso di sepsi
- **Suppurazione** in corso di pneumotorace aperto o dopo toracentesi eseguita in condizioni di non sterilità
- Suppurazione in seguito ad interventi di chirurgia toracica

Se l'empima non viene trattato adeguatamente evolve attraverso 3 stadi:

1. nello stadio precoce l'essudato purulento è ancora fluido e può essere facilmente rimosso tramite toracentesi
2. nello stadio fibrinopurulento l'essudato presenta una viscosità maggiore e inizia a depositarsi la **fibrina** con conseguente limitazione dell'espansibilità polmonare
3. nello stadio cronico si ha una organizzazione dell'essudato con formazione di aderenze e possono formarsi fistole verso l'esterno o il parenchima polmonare (fistola broncopleurica)

l'empima difficilmente va in contro a risoluzione, nella maggior parte dei casi si ha organizzazione dell'essudato con formazione di **aderenze dense e diffuse** che spesso obliterano completamente lo spazio pleurico avvolgendo i polmoni in uno spesso strato di tessuto fibroso che può limitarne considerevolmente l'espansione.

la diagnosi viene fatta tramite la caratterizzazione dell'essudato purulento.

In caso di infezione da anaerobi l'essudato è tipicamente maleodorante.

PLEURITE TUBERCOLARE

Nel periodo primario la pleurite costituisce una manifestazione di elevata reattività, mentre nella fase post-primaria essa può manifestarsi secondariamente a:

- diffusione a partenza da un focolaio nel parenchima sottostante
- propagazione da un linfonodo
- disseminazione ematogena

la diagnosi si basa sull'esame colturale del liquido pleurico ma può essere difficoltosa a causa dello scarso numero di microrganismi presenti nel campione.

Altre caratteristiche del versamento tubercolare sono il carattere essudativo (**proteine > 50 g/l**) il **PH acido** la **linfocitosi** e la concentrazione di **glucosio < 30 mg/dl**.

È importante anche la ricerca dell'adenosindeaminasi (ADA) un enzima che si occupa della trasformazione dell'inositolo.

La diagnosi definitiva di pleurite tubercolare può in alcuni casi derivare dalla dimostrazione dei tipici granulomi su campioni di biopsia pleurica.

PLEURITI IN CORSO DI COLLAGENOPATIE

Sono frequenti in corso di:

- **LES** (20%)
- **AR** (5%)

Che sono patologie sistemiche che si associano a **sierositi ricorrenti** cioè infiammazione delle sierose in seguito a deposito di IC o loro formazione a livello locale.

Gli IC attivano il complemento con produzione di anafilotossine che incrementano la permeabilità capillare ed hanno azione chemiotattica nei confronti delle cellule infiammatorie, soprattutto linfociti T.

La diagnosi viene fatta tramite il titolo di Ab specifici:

- AR, fattore reumatoide (?) > 1 : 320
- LES, ANA > 1 : 160

Pleuriti neoplastiche

Sono dovute a diffusione transcelomatica di diversi tumori in particolare:

- Carcinoma della mammella
- Carcinoma dello stomaco
- Carcinoma del rene
- Carcinoma dell'ovaio
- linfoma

La pleurite neoplastica può anche essere dovuta ad un tumore primitivo della pleura il **mesotelioma** o da un tumore polmonare con vivace angiogenesi o tendenza ad infiltrare i linfatici.

Non sempre è possibile dimostrare nel liquido pleurico la presenza di cellule neoplastiche.

Il liquido pleurico può essere siero-ematico o francamente emorragico.

In mancanza di cellule atipiche nel sedimento la diagnosi può essere sospettata sulla base dell'elevato contenuto di eritrociti e sulla tendenza alla recidiva del versamento.

Un valore di PH basso è in genere correlato ad una più alta attività metabolica delle cellule neoplastiche e quindi ad una maggiore aggressività della neoplasia.

PLEURITE DA PATOLOGIA DIGERENTE

La **perforazione esofagea**, in caso di ulcere perforanti o EDGS, si associa a mediastinite con versamento pleurico.

Sia la **pancreatite** acuta che quella cronica si possono associare a versamento pleurico.

Nella pancreatite cronica si può avere la fistolizzazione attraverso il diaframma di una pseudocisti.

Si ha una sensazione di peso addominale che viene meno nella posizione sdraiata in cui il contenuto cistico e si riversa nella pleura, si ha inoltre dolore e tosse poichè il liquido ha azione irritante.

In entrambi i casi si ha presenza di **amilasi** nel liquido pleurico, la diagnosi differenziale viene fatta dosando gli isoenzimi:

- salivari = perforazione esofagea
- pancreatiche = pancreatite acuta o cronica

7.4 RACCOLTA DI MATERIALE NELLA CAVITÀ PLEURICA

EMOTORACE

Solitamente in seguito a traumi, questa complicazione si ha quando c'è rottura dei vasi epigastrici, delle intercostali o del parenchima polmonare. Le neoplasie pleuriche o polmonari e l'infarto polmonare sono un'altra possibile causa. La rottura dei vasi maggiori del mediastino è rara ma provoca un emotorace massivo. La presenza di un grave sanguinamento è drammatica perché oltre allo shock ipovolemico e all'anemizzazione acuta, si assiste anche alla insufficienza respiratoria da impossibilità di espansione polmonare.

Radiologicamente visibile, si diagnostica con certezza con TAC e ecografia, e solo raramente si deve arrivare alla toracocentesi esplorativa. L'opacimento di un campo polmonare intero indica una perdita ematica di almeno due litri, mentre la opacità di un seno costo-diaframmatico indica 500 ml. Se c'è anche aria (emo/pneumotorace) si hanno dei livelli idroaerei.

A seconda della gravità della perdita e del sanguinamento in atto, si ricorre a diverse metodiche: il sanguinamento si tratta con drenaggio se è superiore a 500 ml, e con toracotomia di urgenza se la perdita si mantiene per oltre 200 ml/h. Il sangue nella pleura si coagula molto lentamente, e con adeguati trattamenti dopo essere stato raccolto può venir reinfuso. 100-200 ml si riassorbono benissimo da se.

CHILOTORACE

Raccolta di linfa nello spazio pleurico, che denuncia sempre una patologia ostruttiva (di solito neoplastica) dei dotti linfatici del torace, oppure un trauma che però raramente riguarda il dotto toracico maggiore. Di solito quello traumatico dipende da cause esterne nell'80% dei casi, nel 20 è iatrogeno. Esistono rare forme secondarie a malattie congenite del sistema linfatico.

La patologia riduce la concentrazione di proteine nel sangue da una parte, dall'altra, anche se in fase avanzata, diminuisce e infine compromette gli scambi respiratori. La lacerazione del dotto toracico al di sotto di T6 esita in un chilotorace a dx, al di sopra il liquido tende a raccogliersi a sinistra.

La diagnosi viene fatta con l'esame del liquido pleurico ed eventualmente con linfografia per evidenziare le rotture del sistema linfatico.

Si pone la diagnosi differenziale con versamenti della TBC o della pleurite reumatoide che sono composti da un liquido lattescente simile alla linfa, ma che contiene cristalli di colesterolo.

Digiuno, drenaggio e profilassi antibiotica costituiscono il trattamento medico della malattia, mentre se il chilo permane oltre 3-4 settimane c'è indicazione al trattamento chirurgico, che si fa anche in caso di documentata lacerazione al dotto toracico.

PNEUMOTORACE

Eziologia

L'accumulo di aria nel cavo pleurico può avvenire attraverso una soluzione di continuo della parete toracica oppure attraverso la rottura delle vie aeree comunicanti con la pleura (bronchi e superficie polmonare).

La malattia è più spesso **spontaneo**, ossia viene fuori da solo (spontaneo primitivo) oppure in seguito ad una malattia polmonare o comunque endogena (spontaneo secondario, colpisce per lo più gli anziani, e deriva da rottura di bolle pleuriche, fibrosi cistica, infezioni da pneumocistis (AIDS), tumori, polmoniti con ascesso). In altre occasioni è **acquisito**, ossia origina per cause iatrogene (cateterismo sbagliato, agobiopsie, toracentesi ecc.) o da traumi, di tipo meccanico o pressorio.

In genere la forma spontanea primitiva viene fuori nei soggetti maschi, fumatori, che attorno ai 30-40 anni riferiscono una improvvisa rottura di bolla pleurica (blebs) di 1-1,5 cm, che sono raccolte subpleuriche di aria derivate dalla rottura di bronchioli dell'interstizio. Queste bolle sono ricoperte soltanto dalla pleura viscerale.

Nel neonato si può avere una forma spontanea primitiva dovuta all'aspirazione di sangue o muco che danneggia il tessuto polmonare immaturo.

Fattori predisponenti sono:

- **Fumo di tabacco**
- **Patologie polmonari e tosse cronica**
- **Habitus del paziente (longilineo e microsplacnico)**

Fattori scatenanti possono essere considerati:

- **Sport**
- **Sforzo fisico intenso**

- **Tosse e starnuti**

Esiste un sistema di stadiazione del rischio di sviluppare uno pneumotorace, che si può classificare in questo modo:

- Parenchima normale, non ci sono cause predisponenti allo pneumotorace
- Aderenze plero-pneumoniche esito di pregressi episodi di PNX
- Blebs < 3 cm
- Blebs > 3 cm

Patogenesi

A seconda del meccanismo patogenetico, si riconoscono tre tipi di pneumotorace:

- **Pneumotorace aperto:** l'aria entra nel polmone durante l'inspirazione, ma entra anche nel cavo pleurico, che è in libera comunicazione con una fonte di aria che entra nella pleura ad ogni inspirazione. Quest'aria impedisce l'espansione del polmone malato che risulta collassato all'ilo, ma ad ogni inspirazione il cavo pleurico si espande, e il mediastino devia dal lato del polmone sano, il quale risulta quindi limitato nella sua possibilità di espansione. Il meccanismo pendolare del mediastino inoltre comprime anche il cuore e le cave, diminuendo il RV. Il risultato è la **insufficienza respiratoria associata a compressione e insufficienza cardiaca**, che possono essere minacciose per la vita del paziente.
- **Pneumotorace chiuso completo:** meno grave, perché in questo caso l'aria nella cavità pleurica è stabile e non c'è comunicazione con l'esterno. Si ha quando un trama penetrante porta con se un lembo che all'aumentare della pressione pleurica forma un tappo che impedisce il rifornimento dello pneumotorace. Se la quantità d'aria entrata è piccola, il polmone non collassa del tutto. In questo caso si parla di **pneumotorace chiuso parziale**, quando la breccia si chiude prima del collasso del polmone.
- **Pneumotorace iperteso:** La forma ipertesa si realizza quando si ha una lesione che mette in comunicazione la pleura con l'esterno attraverso un meccanismo a valvola, che rende impossibile il ritorno all'esterno dell'aria, ma continua ad assorbirla ad ogni inspirazione. Questo provoca lo stesso effetto dello pneumotorace aperto, ma più marcato perché si raggiungono pressioni maggiori. Va trattato con la puntura toracica per permettere il deflusso dell'aria sottopressione, e poi trattare la lesione della parete toracica e mettere un drenaggio aspirante.

Come intensità, uno pneumotorace parziale è il più lieve (frequente al primo episodio) mentre quello totale e quello iperteso sono imponenti, così come quello aperto se la lesione è consistente.

Clinica

I sintomi dipendono dal grado di collassamento e di compressione che si attua sul polmone e sul cuore. Le forme lievi e piccole, parziali, possono anche essere asintomatiche.

I sintomi più comuni sono:

- **Dispnea**
- **Dolore acuto all'emitorace interessato** (irritazione e distensione della pleura parietale)
- **Tachicardia e cianosi, fino allo shock, nel tamponamento cardiaco**
- **Asimmetria del torace:** quello colpito è ipomobile e espanso
- **Fremite vocale tattile ridotto**
- **Suono plessico iperfonetico**
- **Murmure ridotto o assente**

Le recidive aumentano di probabilità dopo il primo episodio, nel quale sono presenti solo in 1/3 dei pazienti: per questo dopo il primo episodio non si esegue un trattamento di emergenza chirurgica ma si attua una terapia conservativa.

Diagnosi

RX in ortostatismo, che evidenzia una zona di totale trasparenza in corrispondenza di una espansione dell'emitorace corrispondente.

La TAC, in caso di dubbio, è diagnostica nel 100% dei casi, ma si tende a non usarla nei pazienti giovani perché non risulta in genere necessaria l'analisi del parenchima polmonare (che raramente è compromesso).

Complicazioni

- **PNX bilaterale:** assai grave, mette in pericolo la vita del paziente. Quando si verifica, il soggetto giunge in genere asfittico o in coma (se giunge), ed è indicato l'intervento di drenaggio pleurico di emergenza
- **Pneumomediastino:** rara condizione in cui l'aria si espande anche nel mediastino attraverso le guaine bronchiali. Può essere associato ad enfisema.
- **Emotorace:** conseguenza di una lacerazione di briglie aderenziali o rottura di vasi durante il collassamento del polmone
- **Mancata riespansione del polmone:** per la presenza di grosse bolle pleuriche che non si richiudono, oppure per l'accumulo di secreto o sangue.
- **Infezione (pio-PNX):** aumenta il rischio quando c'è una perdita d'aria molto intensa dal polmone o rimane per lungo tempo un drenaggio pleurico.

Terapia

La finalità è la riespansione del polmone, l'eliminazione delle cause, la profilassi delle recidive.

Se la raccolta d'aria è di 2 dita all'RX si prescrive un trattamento **conservativo** con riposo a letto e ossigenoterapia, che diminuendo la PN2 nell'aria alveolare, facilita il riassorbimento dell'azoto dalla pleura.

Anatomia patologica

Sezione III

Malattie autoimmuni

CAP 1 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Malattia ad eziologia sconosciuta con lesioni tissutali e cellulari provocate da auto anticorpi anti nucleari (ANA, anti nuclear antibody) e deposizione di immunocomplessi.

Colpisce le donne 9:1 nell'età fertile, ma solo 2:1 nei casi oltre i 65 anni di età. In alcune popolazioni l'incidenza arriva a 1:2500, e fra le donne addirittura a 1:700. Fra le donne afro-americane si registra il massimo di incidenza (1:245).

Eziologia

I meccanismi immunopatogenetici sono:

- attivazione policlonale e antigene-specifica dei B e dei T
- mancata regolazione di questa attivazione

Alla base di queste alterazioni ci sono sia fattori genetici che ambientali.

Le associazioni più comuni sono fra alcuni aplotipi MHC (C4AQ0 e B8DR3DW2) e gli ab anti DNA. Altri dati suggeriscono la presenza di fattori genetici distinti dall'HLA, che le femmine esprimerebbero più dei maschi.

I fattori ambientali sono ancor meno caratterizzati, in particolare risulta abbastanza chiarita solo l'associazione fra raggi UVA e dermatite lupoide (essendo molti pazienti fotosensibili).

Importanti alcuni **farmaci** (idralazina, procainamide, penicillina), che provocano una sindrome simile al LES, **Il danno appare legato comunque alla perdita della tolleranza verso il self, oppure alla cross reattività con strutture endogene mediata da antigeni virali. L'attivazione policlonale delle cellule B non sembra avere un ruolo centrale, e si pensa che la prima alterazione sia invece a carico dei TH1.**

Ad esempio alcuni ab anti DNA reagiscono con la laminina della lamina basale.

Anticorpi comuni del LES	freq
Antinucleo	98%
Anti-DNA	70%
Anti SM (peptidi associati a RNA)	30%
Anti RNP	40%
Anti RO SS-A	30%
Anti LA SS-B	10%

Si considerano solo quegli anticorpi contro proteine intracellulari di rilevanza patognomica

Patogenesi

Gli anticorpi sono reattivi contro tre tipi di strutture:

- **nucleari, ANA:**
 - DNA
 - Istoni
 - RNA proteine non istoniche
 - Nucleolo
 - Altre proteine implicate nella sintesi degli RNA
- **citoplasmatiche**
- **di membrana o circolanti**

☞ La mediazione del danno degli anticorpi è effettuata dal **complemento**, e si tratta quindi di una malattia da ipersensibilità di tipo III. Però altri effetti del LES sono mediati direttamente dagli Ab (come sulle cellule del sangue, soprattutto le piastrine, vedi oltre) e quindi si ha anche una componente patogenetica da ipersensibilità di tipo II.

Insomma i soggetti hanno una predisposizione genetica al lupus: l'esposizione a differenti fattori ambientali ed altre variabili individuali sconosciute concorrono poi per realizzare diversi quadri clinici, ognuno dei quali soddisfa diversi criteri per la diagnosi di lupus con diverse manifestazioni cliniche.

Identificazione e importanza clinica degli autoanticorpi

Identificare il tipo di anticorpo presente nel lupus è la chiave per arrivare a comprendere nei dettagli la patogenesi della malattia. Si sono quindi sviluppate tecniche che permettono di identificare gli anticorpi con discreta attendibilità sulla base della loro distribuzione dentro la cellula.

Inoltre, oltre all'importanza diagnostica, questi anticorpi spesso sono responsabili di malattie specifiche (come la glomerulonefrite mediata da anticorpi).

La tecnica dell'**immunofluorescenza nucleare indiretta**, che consiste nel legare anticorpi marcati anti Fc ad anticorpi legati alle strutture nucleari, rivela essenzialmente 4 pattern di fluorescenza, indicativi della presenza di diversi anticorpi nucleari:

- **Distribuzione omogenea:** indicativa di anticorpi contro cromatina e istoni
- **Distribuzione periferica ad anello:** anticorpi contro il DNA a doppia elica
- **Distribuzione a macchie:** la meno specifica, riflette la presenza di strutture antigeniche diverse dal DNA e dall'RNA, come ad esempio le proteine nucleari
- **Distribuzione nucleolare:** anticorpi contro l'RNA del nucleolo. Associato a pazienti con la **sclerosi sistemica**.

Questo test è solo indicativo del tipo di anticorpo, e pur essendo positivo sempre nel LES, non è specifico perché è + in molte altre malattie autoimmuni e in una percentuale di soggetti sani.

Con tecniche più sensibili si identificano anticorpi molto più precisamente. Il riscontro di **Ab contro il DNA a doppia elica** e contro una proteina core di particelle di ribosomi (**antigene di Smith**) ha valore diagnostico per il Lupus.

Alcune associazioni importanti fra autoanticorpi e malattie specifiche sono:

- Anti DNA a doppia elica → manifestazioni renali del LES
- Anti SS-B → basso rischio di nefrite
- Anti fosfolipidi → questi Ab sono diretti contro proteine plasmatiche complessate ai fosfolipidi. Alcuni sono diretti anche contro la cardiolipina, e possono dare un test falso positivo per la **sifilide**. Altri invece **interferiscono con la coagulazione**.

La **sindrome da anticoagulante lupico** è proprio legata alla presenza di questi ultimi Ab, i quali diminuiscono in vitro il tempo di coagulazione, ma in vivo provocano uno stato di ipercoagulabilità (probabilmente è perché interagiscono con le piastrine provocando attivazione in vivo). Le manifestazioni sono **trombosi venose e arteriose, aborti spontanei e ischemia focale cerebrale od oculare**. In alcuni pazienti invece questo complesso di sintomi si associa all'anticoagulante lupico ma non alle altre manifestazioni del LES (**sindrome anti-fosfolipidi primaria**).

Clinica ed anatomia patologica

La malattia può esordire come patologia sistemica o interessare inizialmente un solo organo (nel qual caso altre alterazioni si sviluppano presto). Gli auto anticorpi sono sempre presenti fin dall'inizio. La malattia di norma segue un iter di continue riacutizzazioni dopo breve periodi di quiescenza, ma può anche avere una forma aggressiva rapidamente fatale. Solo il 20% dei pazienti va incontro ad una remissione completa.

Sintomi sistemici e alterazioni ematologiche:

Molto evidenti, nausea, febbre, anoressia, perdita di peso, malessere.

Deposizioni di immunocomplessi nei vasi del rene, della cute e dei tessuti connettivi.

Attivazione policlonale B, autoanticorpi di classe **IgG** descritti precedentemente, stato di ipercoagulabilità.

Anemia da disordine cronico. In casi più rari anemia emolitica può essere provocata dalla presenza di anticorpi anti-eritrociti.

Piastrinopenia e linfocipenia in genere modeste

Caratteristica può essere la presenza in circolo di **cellule LE**. Queste sono semplicemente cellule neutrofile macrofagiche che hanno fagocitato un nucleo alterato di cellula tissutale danneggiata dagli ANA. Infatti gli ANA, pur non potendo entrare di per se nelle cellule, si legano ai nuclei esposti per qualsiasi motivo (come per la morte cellulare), e formano quindi degli agglomerati densi, omogenei ed eosinofili, che si ritrovano dentro alle cellule LE.

Oggi la rilevazione di LE è un processo di routine molto semplice. Una volta, per mettere in evidenza gli ANA, si frazionavano i leucociti e si esponevano i loro nuclei ad eventuali ANA presenti nello stesso siero. Se si formavano le cellule LE, allora il test per la presenza di ANA nel siero era positivo.

Vascolare

Arterite lupica, caratterizzata dalla necrosi fibrinoide nella parete vasale. Può avere andamento acuto, con necrosi delle piccole arterie e arteriole (vasculite acuta necrotizzante), oppure cronico, con ispessimento fibroso progressivo delle pareti e restringimento del lume.

Una delle complicazioni più temute è il verificarsi di trombosi in ogni distretto. Invece che alle vasculiti, sembrano legate all'associazione fra anticorpi antifosfolipidi e processi coagulativi. Inoltre le continue alterazioni endoteliali associate alla deposizione degli immunocomplessi, e l'iperlipidemia secondaria alla terapia steroidea possono provocare coronaropatia con angina instabile.

Muscoloscheletrico:

Atralgie e mialgie con dolore spesso sproporzionato all'obiettività clinica di un gonfiore simmetrico delle articolazioni (interfalangee, polsi e ginocchia). Noduli sottocutanei e miopatia infiammatoria.

La **sinovite** è poco erosiva e poco deformante, a differenza di quanto succede nell'AR (cosa che permette una agevole diagnosi differenziale).

Cute:

Rash maculare "a farfalla" nelle guance e nel dorso del naso, fotosensibile e non cicatrizzante, esteso anche alle orecchie. Comune anche un rash più diffuso nelle aree esposte al sole, indice di una prossima riacutizzazione.

Alopecia, con tendenza alla ricrescita dei capelli.

Istologicamente, le aree colpite presentano una degenerazione dello strato basale dell'epidermide, con edema a livello della giunzione dermo-epidermica. In questo edema c'è un grado variabile di infiltrazione infiammatoria, e l'immunofluorescenza rivela in queste aree la deposizione di immunocomplessi.

SNC:

Tutti i distretti possono essere interessati, sia le meningi che i nervi che il midollo spinale. Spesso le manifestazioni acute si hanno quando la malattia è già in fase avanzata. Le manifestazioni più frequenti sono modeste alterazioni cognitive, convulsioni di qualunque tipo, depressione e ansia. Sono presenti con minor frequenza una serie di manifestazioni neurologiche focali. La diagnosi delle alterazioni neurologiche non è sempre facile perché possono non essere correlate agli altri segni di malattia, e quindi richiede l'esecuzione di analisi come l'osservazione del liquor e la RMN.

Sembra che queste alterazioni derivino principalmente dalla presenza di un danno endoteliale mediato dagli anticorpi anti fosfolipidi.

Cuore:

Pericardite con versamenti che possono causare tamponamento. La pericardite costrittiva è rara. L'interessamento del pericardio è un evento molto comune nel LES.

Il decorso della pericardite, come quello di altre manifestazioni a carico delle sierose, è caratterizzato da una fase acuta, in cui si ha un essudato fibrinoso, e da una fase successiva, in cui questo essudato si organizza e può obliterare parzialmente la cavità.

Miocardite con aritmia e morte improvvisa

Alterazioni valvolari di grado variabile. **Importante l'endocardite verrucosa non batterica da LES, vedi.**

In alcuni pazienti, soprattutto giovani ma con malattia da lungo tempo, è comune la diffusione di una forma accelerata di **aterosclerosi delle coronarie**. Probabilmente questo dipende dalla presenza di fattori di rischio tipici, più comuni fra i portatori di LES che fra la popolazione generale, uniti all'effetto dei farmaci (soprattutto glucocorticoidi, che provocano dislipoproteinemia), somministrati nella malattia.

Polmoni:

Pleurite

Polmonite lupica con infiltrato transitorio

Causa più comune di polmonite associata al LES è una atipica provocata da infezioni che evolve verso la fibrosi.

Complicazioni rare ma pericolose sono l'ARDS e l'emorragie intralveolare massiva

Gastroenterico:

Nausea, diarrea e senso di malessere correlabili con una **peritonite lupica**. Altre manifestazioni possono essere vasculiti intestinali che possono portare alla perforazione. Come manifestazione della malattia di base o effetto della terapia si può avere una **pancreatite acuta**.

La **milza** può essere ingrandita e si può avere iperplasia dei follicoli. Si trovano molte plasmacellule ricche di Ig di tipo IgM e IgG. Le arterie centrali della polpa presentano ispessimento a buccia di cipolla.

Manifestazioni oculari:

Vasculite retinica. Brutta manifestazione che può portare a cecità nell'arco di pochi giorni. Altre minori sono la congiuntivite, episclerite, neurite ottica e sindrome secca.

Diagnosi e laboratorio

- ANA (anti nuclear antibodies) sono il parametro più affidabile presente nel 95% dei malati con lupus ma **non sono specifici**. Relativamente specifici sono invece gli anticorpi contro il DNA a doppia elica (ds-DNA) ANA + dsDNA + complementemia ridotta indicano malattia in fase attiva.
- CH₅₀ (test di attivazione del complemento) è la misura più specifica dell'attività complementare ma è soggetto a molti errori di laboratorio.

Per la diagnosi di LES devono essere soddisfatti almeno 4 degli 11 criteri riportati qui di seguito:

1. Rash malare
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilità
4. Ulcere al cavo orale
5. Artrite
6. Sierositi
7. Nefropatia
8. Danno neurologico
9. Alterazioni ematologiche
10. Disordini immunologici
11. Anticorpi antinucleo

Prognosi: 2 anni → 90-95%
5 anni → 82-90%
10 anni → 71-80%
20 anni → 63-75%

La causa più comune di morte è l'insufficienza renale, seguita dalle infezioni. I fattori associati ad una prognosi infausta sono alti livelli di creatinina sierica (>1,4 mg/dl), sindrome nefrosica con proteinuria >2,6g/24h, anemia, ipoalbuminemia e carenza del complemento.

Molti pazienti vanno incontro a remissioni che possono durare anni. Circa il 50% di questi ci rimane per decenni, spesso per sempre.

Forme di LES

- Alcuni pazienti presentano un sottogruppo detto **LECS (Lupus eritematoso cutaneo subacuto)**, caratterizzato da lesioni cutanee estese e ricorrenti, fotosensibili, ipopigmentate e non cicatrizzanti, ma non c'è coinvolgimento del SNC e del rene. Forte associazione con antigene SS-A e con HLA-DR3
- **LED:** lupus eritematoso discoide cronico, è una forma di malattia caratterizzata da lesioni cutanee specifiche, a placche, con vario grado di edema e desquamazione, dette **lesioni discoidi**. Queste si associano scarsamente a manifestazioni sistemiche (5-10%). Spesso positivi agli ANA, questi pazienti hanno raramente anticorpi contro il DNA a doppia elica.
- **Forma da farmaci:** in molti pazienti in trattamento con isoniazide, idralazina, procainamide e penicillina si formano ANA (circa nell'80% dei casi). Solo un terzo di questi sviluppa una malattia sistemica simile al LES ma con scarso interessamento renale e cerebrale. La malattia scompare dopo la sospensione del trattamento, e si trovano anticorpi contro gli istoni ma non a contro il DNA a doppia elica.

Terapia

Non si cura in maniera specifica. La terapia è sintomatica e mira a controllare le riacutizzazioni acute gravi e a ridurre la sintomatologia a livelli accettabili, a costo degli effetti collaterali di alcuni farmaci.

FANS in quei pazienti che presentano malattia lieve senza manifestazioni che mettono in pericolo la vita (20%).

Glucocorticoidi frazionati ad alte dosi nelle manifestazioni acute minacciose o gravemente debilitanti.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

153

Agenti citotossici per controllare la malattia in fase acuta, ridurre gli effetti tossici degli steroidi ed impedire le ricadute.

Anticoagulanti per impedire gli effetti della trombocitopenia e dell'anticoagulante lupoide.

CAP2 AIDS (SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA)

2.1 IL VIRUS HIV

L'HIV appartiene alla sottofamiglia dei lentivirus della famiglia dei retrovirus umani. I retrovirus non oncogeni sono patogeni in molte specie animali, mentre quelli umani identificati sono 4:

- **HTLV 1 e HTLV2**, che sono retrovirus trasformanti;
- **HIV1 e HIV2**, che sono citopatici

L'HIV1 appartiene alla epidemiologia americana ed europea, l'HIV2 è africano, correlato con il siv.

Questi virus condividono morfologia e comportamento clinico. Come si vede nella casella accanto, il virus ha forma icosaedrica, con una serie di aculei che contengono le due principali proteine di adesione, la gp120 e la gp41. Inoltre, nella membrana esterna si trovano le proteine cellulari che il virus acquisisce quando si libera dalla cellula per gemmazione, come l'mhc2.

Ciclo vitale

Essendo un rna virus, la sua caratteristica è la trascrizione inversa del suo genoma tramite la trascrittasi.

Legame del virus alla cellula: interazione gp120 e recettore principale cellulare, **CD4**, tramite la porzione v1 dell'estremità N terminale del gp120. Il CD4 è espresso su:

- macrofagi
- linfociti TH1
- cellule dendritiche
- cellule di Langherans

inoltre, recentemente è stata dimostrata la presenza di un **corecettore**, che deve essere presente contemporaneamente nella cellula per rendere efficace l'adesione dell'HIV. Tale corecettore è una proteina transmembrana a 7 domini. Esso è diverso per le varie categorie di cellule che il virus infetta, ed esattamente:

- CXCR4 per i linfociti
- CCR5 (recettore per una chemochina) per i macrofagi .

Essendo questo recettore una proteina ridondante, esiste una teoria secondo la quale alcuni dei soggetti "non responders" all'infezione siano in realtà mutanti delettivi per questa proteina.

Fusione del virione con la membrana della cellula, a carico della gp41 che funziona da integrasi per la membrana fosfolipidica.

Trascrizione del genoma ad opera della trascrittasi, in DNA a doppia elica; il genoma integrato (detto provirus), rimane permanentemente nella cellula e può essere attivato da particolari stimoli o rimanere silente. L'attivazione cellulare riveste un ruolo fondamentale nella attivazione del virus. Oltre a questo, che vedremo dopo, pare che lo **stesso provirus non riesca ad integrarsi con efficienza se la cellula ospite non viene attivata da qualche stimolo esterno, e che sia indispensabile tale evento anche per iniziare la attività della trascrittasi.**

Assemblaggio delle proteine trascritte e tradotte a livello della membrana, dopo che esse hanno subito una serie di glicosilazioni e di miristilizzazioni. Al nucleo virale si aggiunge una copia dell'rna virale e avviene la **gemmazione** dalla membrana della cellula. Importante processo è quello del taglio delle proteine ad opera della **proteasi virale**, enzima indispensabile dato che il genoma integrato viene trascritto tutto intero, e le proteine prodotte devono essere tagliate per poter essere utilizzate.

La figura sottostante rappresenta il genoma dell'HIV. Esso mantiene la struttura trigenica degli altri retrovirus, con Gag, Pol ed Env, ma a differenza di questi è corredato di altri sei geni che sono indispensabili all'attività virale e ne forniscono la regolazione (tat, rev, nef, vif, vpr e vpu). All'estremo iniziale e terminale le sequenze LTR permettono l'integrazione del provirus nel dna. Fra HIV1 e 2 la differenza è che nel secondo il vpr è sostituito dal vpu.

Importanti sono:

- VIF (viral infectivity factor) interviene nell'elaborazione finale dell'env. Indispensabile
- VPU (p16) fa il budding
- **TAT (trans activator) p14. Permette la trascrizione del virione integrato nella cellula. E' la proteina che viene attivata da fattori mitogeni per la cellula infettata. A sua volta, agisce come enhancer della sequenza LTR e quindi produce la trascrizione del virione. A differenza dei retrovirus oncogeni come HTLV1, il TAT è tossico per la cellula e per le cellule vicine, e non produce l'attivazione del gene per l'IL2. Non si crea quindi una immortalizzazione ad effetto oncogeno, perché la cellula muore poco dopo aver prodotto altre copie del virione. E' essenzialmente per questo che l'HIV è citopatico e non oncogeno.**

L'HIV è estremamente variabile. A parte la distinzione dei ceppi 1 e 2 (a loro volta distinti in varie entità epidemiologiche) ogni virus isolato ha mostrato un grado di differenza rispetto agli altri delle proteine di membrana dal 3 al 50 per cento. La variabilità si concentra in alcune regioni, dette ipervariabili, che sono probabilmente la sede degli antigeni della risposta immunitaria che viene montata contro i virus.

Trasmissione dell'HIV

Il virus si trasmette per via parenterale, tramite il contatto con i liquidi biologici, sangue e sperma in prima linea. Inoltre è trasmissibile con emoderivati, per il canale del parto (anche attraverso la placenta), attraverso il latte materno.

Rapporto anale: rischio elevato per la fragilità della mucosa e la sua sottigliezza, per la presenza delle cellule di Langerhans molto recettive subito sotto di essa, per la facilità con cui queste pratiche sono traumatiche e danneggiano la mucosa.

Rapporto vaginale: rischio minore perché la parete della vagina è meno soggetta ai traumi. La donna può contagiare il partner tramite i fluidi vaginali infetti, ma il rischio è F:M 20:1, perché il maschio è esposto per un periodo breve all'ambiente infetto, mentre lo sperma rimane nella cervice e nell'endometrio per molto tempo. Inoltre, i sottotipi di HIV hanno diversa velocità di penetrazione fino alle cellule mucose e sono quindi diversamente infettanti. Esiste una correlazione diretta fra presenza di lesioni genitali e rischio di infezione.

Rapporto orale: meno rischioso degli altri, si associa comunque a buone possibilità di contagio, sia omo che eterosessuale, praticato su entrambi i genitali maschili e femminili

Scambio di sangue o emoderivati: Il virus è poco concentrato nel sangue, circa 1000 u/mm^3 , ma questo è sufficiente a far sì che il 95% dei soggetti trasfusi con sangue infetto abbia contratto l'infezione. Categorie a rischio sono: emofilici, tossicodipendenti (non solo le siringhe ma anche gli oggetti per la preparazione delle droghe), trasfusi con sangue intero e anche con piastrine, soggetti che hanno fatto utilizzo delle gamma globuline perché cronici o per altro motivo. Il rischio di infezione con trasfusione ed emoderivati è negli anni dal 1970 al 1985, quando è diventata obbligatoria la ricerca del virione nel sangue.

Operatori sanitari: Il rischio di infettarsi dopo puntura con strumento chirurgico contaminato è basso, circa dello 0,3%, contro il 20-30% dell'epatite B. Il rischio è basso finché rimane poca la quantità di sangue, a causa della poca concentrazione di virus nel sangue. Il rischio di infezione dopo contatto con le mucose è ancora più basso (0,01-0,05%).

Trasmissione madre – feto: L'infezione avviene sia durante la gravidanza che al momento del parto e durante il periodo neonatale. Fortunatamente è più facile che si abbia infezione dopo la nascita e al momento del parto. Il cesareo riduce notevolmente il rischio di trasmissione. Il rischio di trasmissione da madre non trattata al feto o neonato è del 25%, ed è proporzionale all'avanzamento della malattia e alla viremia. Se la madre contrae la malattia durante la gravidanza, il rischio infettivo è maggiore, a causa dell'elevata viremia che si verifica subito dopo il contagio. Colostro e latte materno sono certamente un buon veicolo di infezione.

Trasmissione attraverso altri liquidi corporei:

- Saliva: virus isolato solo in una bassa percentuale dei soggetti infetti e in quantità non sufficienti a dare infezione. La proteina salivare inibitrice delle attività delle proteasi leucocitarie dimostra attività anti-HIV1. Il morso umano risulta pericoloso non per la saliva, ma per la frequenza con cui si trovano lesioni sanguinanti delle gengive e della mucosa orale.
- Infezione della madre dal figlio poppante se infetto. Infatti può accadere che il neonato si infetti con trasfusioni post parto, e che possa infettare la madre attraverso ulcerazioni della mucosa gengivale che vengono a contatto con i capezzoli.
- Tutti i liquidi corporei sono infettati dal virus, anche urine, sudore e lacrime. Non risulta però che la sua concentrazione sia rilevante da questo punto di vista, a meno che il liquido in questione non sia contaminato da sangue (ematuria, lesioni congiuntivali, ulcerazioni cutanee).

Se il virus entra localmente nelle mucose, sono le cellule dendritiche mucosali, le cellule di Langerhans, a portarlo in giro ai linfonodi regionali, dove avviene una replicazione e successivamente la disseminazione come nel quadro sistemico.

2.2 LA PROGRESSIONE CLINICA DELL'INFEZIONE

Patogenesi dell'AIDS

La malattia è legata alla **progressiva e continua deplezione delle cellule TH1, organizzatori centrali delle risposte immuni, e di tutte le cellule in generali CD4+, a seguito dell'effetto citopatico del virus, e alle manifestazioni secondarie di tipo neurologico legate all'infezione diretta delle cellule nervose.**

Sotto ad un certo livello di cellule Th1, il paziente diviene suscettibile alle infezioni opportunistiche che determinano lo stato di AIDS conclamato. Oggi, oltre alla presenza di queste infezioni specifiche, si indica come AIDS conclamato ogni condizione associata a positività per HIV e conta dei CD4 minore di 200 u/mm³. Manifestazioni neurologiche e il sarcoma di Kaposi non possono essere associati alla diagnosi di AIDS conclamato perché esse decorrono prima di un grave decadimento della funzione immunitaria.

I meccanismi patogenetici cambiano attivamente durante le varie fasi dell'infezione, che devono quindi essere esaminati uno per uno.

Infezione iniziale e disseminazione

Una volta entrato, l'HIV viene a stabilizzarsi nelle zone **paracorticali dei linfonodi**, dove si mantiene stabile per diversi anni. Lo scenario più probabile è quello della rimozione dal sangue da parte delle cellule dendritiche circolanti, che sono degli ottimi veicolatori del virus ai linfociti TH4 e ai monociti linfonodali, i bersagli più colpiti. Il virus viene quindi sequestrato nel linfatico e nella milza, dove si replica incessantemente fino a raggiungere un valore critico dopo il quale da una prima e intensa fase di **viremia, che si osserva nelle prime settimane dell'infezione. La fase di disseminazione ematica che è caratteristica delle prime settimane di infezione si manifesta prima che sia possibile per l'organismo montare una risposta immunitaria efficace. Questo produce una disseminazione a tutti i tessuti compreso il cervello. Spesso questa sintomatologia è sovrapponibile a quella della mononucleosi infettiva.**

Meccanismi di cronicizzazione della malattia

L'AIDS è una malattia particolare perché nonostante ci sia una potente risposta immunitaria contro il virus e la fase acuta dell'infezione, quella con la viremia, sia superata praticamente dalla totalità dei pazienti, il virus non è praticamente mai eliminato dall'organismo, ma rimane stabilmente all'interno dell'organismo, con una latenza media di 10 anni prima che si manifesti l'AIDS conclamato. Inoltre, altra importante particolarità, **la latenza clinica non è accompagnata dalla latenza biologica, ma la replicazione del virus è continuamente presente anche durante la fase asintomatica.**

Contrariamente a quanto si pensa, non c'è nel virus una strategia mutazionale che gli arrechi qualche vantaggio: in effetti, il virus che crea la risposta immunitaria primaria e quello che riesce a sfuggire e a creare uno

stato cronico sono la stessa copia genomica, e quindi non è la variabilità che nelle fasi iniziali impedisce all'organismo di evitare la cronicizzazione dell'infezione.

I meccanismi che invece appaiono importanti sono:

- **Saturazione** delle Apc follicolari con gli Ag del virus, che si estende anche ai CTL. Queste cellule, che sono quelle in grado di controllare l'infezione, si espandono nella prima fase della disseminazione, ma in seguito il loro clone viene deletato dalla iperstimolazione da parte delle APC follicolari.
- **Localizzazione** dei processi replicativi ed infettivi del virus nella zona paracorticale del linfonodo, dove le cellule CTL sono presenti in concentrazione molto bassa e con poche eccezioni non ricevono uno stimolo adeguato
- **Cronicizzazione** dell'infezione: dopo un certo tempo, le cellule infettate che non sono state lisate dai CTL entrano nello stadio di portatrici del provirus integrato, senza esprimere gli Ag virali. A questo punto, esse non sono più riconosciute dai CTL e non si può più eradicare l'infezione.

Una volta che tutte le cellule infette sono in questa fase di "portatrici", non si presentano più in circolo gli antigeni virali, **ed il paziente entra nella fase di latenza clinica.**

La fase di latenza clinica

Inizialmente si pensava che durante questo processo il virus non si replicasse, ma si è visto che non è così: in effetti, anche durante la latenza, con tecniche di PCR molto sensibili è possibile dimostrare una certa viremia plasmatica. Siccome una cellula infettata vive 1,6 giorni e un virione circa 6 ore, è stato calcolato che per mantenere il virus nell'organismo è necessario un turnover virale di circa 10^{10} virioni al giorno. Il sito dove avviene la replicazione e che mantiene la viremia plasmatica, che è sempre presente anche se subclinica, sono i **linfonodi**.

Si definisce **set point** l'equilibrio di viremia plasmatica che si stabilisce dopo 6 mesi – 1 anno dall'infezione. Il livello del set point è direttamente correlato con la velocità di evoluzione della malattia.

Negli individui infetti, il livello di CD4 scende costantemente e inesorabilmente, rimanendo il paziente asintomatico per tutta la durata di quella che viene detta appunto **latenza clinica** (che non significa latenza di malattia).

Si è detto che in questa fase le cellule infettate vengono continuamente sostituite da altre che vengono contaminate dalla viremia periferica e soprattutto dalla presenza del virus nelle APC follicolari dendritiche. Questo processo subisce un massiccio incremento soprattutto in quelle condizioni in cui le cellule infette vengono ad essere attivate. **Numerosissime infezioni, allergie, stati di stress provocano la produzione di specifiche citochine che attivano la proliferazione T.** L'andamento della malattia è invariabilmente progressivo, nel senso che per ogni cellula che muore un numero più grande di cellule viene infettato, mentre contemporaneamente diminuiscono le cellule target (i CD4+). Questo processo che se pure lento è esponenziale è aumentato drasticamente dalle infezioni, nelle quali il metabolismo e la riproduzione dei T aumenta e si porta dietro un incremento della sintesi di nuove particelle virali.

Questo spiega perché, appena uscito dalla fase di latenza clinica, che corrisponde con un livello di CD4 così basso ($200 - 300 \text{ u/mm}^3$) da non controllare più le infezioni, il quadro si aggrava rapidamente: ogni nuova infezione aumenta la progressione della malattia, diminuisce il numero di TH1 attivi e aumenta la suscettibilità a nuove infezioni, in un circolo vizioso che diventa rapidamente un quadro terminale.

Nella fase di latenza, dunque, si assiste ad una progressione che decorre però al di sotto delle evidenze cliniche. La terapia, attualmente, è mirata a prolungare il più a lungo possibile questo stato di cose.

Fase di infezione avanzata di HIV

Si ha quando, indipendentemente dalla sintomatologia, il soggetto registra una conta dei CD4 minore di 200. In quasi tutti i pazienti questo corrisponde ad una massiccia attivazione di patogeni opportunisti e di

Cause di morte nei malati AIDS

1. Polmonite da pneumocystis carinii
2. Meningoencefalite da criptococco
3. Toxoplasmosi cerebrale.
4. Infezioni da CMV

Nell'età adulta le infezioni da batteri tipici, come lo stafilococco, non sono frequenti come si aspetterebbe da una grave immunodeficienza, perché bloccate alla porta di ingresso dalle attività anticorpali delle plasmacelle. Infatti quando sia già avvenuta una immunizzazione verso un Ag, l'attività Th1 non è più strettamente necessaria. Diverse sono le cose nell'AIDS pediatrico.

riattivazione di batteri e virus endogeni, più o meno controllati dal sistema immune, che risultano ora liberi e attivi.

I malati oggi ricevono cure così aggressive e sono così attivamente seguiti che si osservano casi in cui non si possono più contare CD4 nell'organismo.

Non tutti i pazienti hanno un identico decorso clinico e non tutti possono essere considerati uniformabili a questo tipo di andamento. In effetti, esistono almeno due tipi di eccezioni per quello che riguarda la clinica.

Pazienti “long term survivors”: sono così definiti quei soggetti che ad una durata di 15 anni dalla malattia iniziale sono ancora vivi. La maggior parte di essi presenta sintomi gravi ed immunodeficienza, ma una percentuale di questi soggetti **non scende mai al di sotto dei 200 CD4** senza che si conosca il motivo di tale latenza.

Pazienti “long term non progressors”: soggetti che a una distanza di 10 anni dall'infezione hanno un numero di CD4 assolutamente normale **in assenza di una terapia specifica antiretrovirale.**

In particolare questi ultimi mostrano una bassa carica virale (cioè il numero di cellule infettate dal virus), una viremia plasmatica poco elevata, normale funzionalità immunitaria secondo i test reattivi, una buona risposta immunitaria HIV specifica ed un tessuto linfoide assolutamente normale. La non progressività appare causata da una combinazione di fattori, fra cui difetti del virus e eterozigosi per la mancanza del CCR5.

2.3 PATOGENESI E MECCANISMI MOLECOLARI DELL'AIDS

AIDS e linfonodi

I linfociti del sangue periferico sono solo il 2% del pool dell'organismo. Di conseguenza il luogo dove si svolge tutta la patogenesi della malattia è necessariamente il linfonodo, la milza e il tessuto linfoide delle mucose. Inoltre, tutta la replicazione avviene nel linfonodo e non nel sangue.

Tutti i pazienti con HIV hanno una **iperplasia follicolare** notevole, che rappresenta la reazione del sistema immune alle cellule infette. In diversi di questi, tale attività si traduce in una **linfadenopatia generalizzata.**

Attraverso lo studio dei linfonodi nelle varie fasi della malattia è possibile capirne l'evoluzione.

Nella fase iniziale (CD4 > 500) l'espressione del virus nelle cellule plasmatiche e la viremia sono poco o per niente rilevabili. In questo momento molti virioni sono **intrappolati nei processi delle cellule follicolari dendriche, le APC, nei centri germinativi dei linfonodi.** Tale sequestro è responsabile del passaggio da una fase di viremia acuta ed elevata alla fase di latenza clinica, attraverso l'instaurazione di una potente risposta immune, responsabile del calo della viremia plasmatica.

Quando il virus è sequestrato, si formano dei centri germinativi dove il virus che è intrappolato dalle CFD, che avvolgono nei loro prolungamenti i linfociti B e i T periferici che ricircolano (fenomeno che può dare l'iperplasia follicolare). Tale normale funzione di APC di queste cellule provoca il passaggio dell'infezione nella estesa popolazione linfocitaria. Inoltre la presenza di HIV è uno stimolo continuo alla proliferazione delle cellule che si sono già infettate che replicandosi producono altre copie del virus.

E' quindi un ciclo continuo che finisce per produrre da un lato un progressivo aumento della viremia e diminuzione di CD4 funzionali, dall'altro una degenerazione del linfonodo con diminuzione dell'efficienza del sequestro del virus dal circolo, cosa che ovviamente contribuisce ad incrementare la viremia stessa. Nelle fasi terminali della latenza clinica e nella malattia conclamata, il centro germinativo è completamente distrutto, le CFD muoiono e viene del tutto perduta la capacità di sequestro, così che il virus si riversa intermente nel sangue. La distruzione del sistema linfatico (i linfonodi sono detti “bruciati”) è responsabile assieme alla carenza di CD4 dell'incapacità di controllare le infezioni. Inoltre, nelle fasi terminali il virus diventa **libero di riprodursi senza che il SI si opponga in alcun modo.**

Ruolo dell'attivazione cellulare nello sviluppo dell'infezione

Il sistema immunitario (SI) è di solito trattenuto in uno stato di omeostasi in attesa di essere attivato da una perturbazione esterna. Invece con l'HIV si trova in uno stato di cronica attivazione per via della cronicità dell'infezione.

I segni di questo sono:

- **Ipergammaglobulinemia** dovuta all'attivazione dei B
- Spontanea proliferazione dei linfociti
- Attivazione dei monociti
- **Iperplasia linfoide** (fasi precoci, poi distruzione)
- Elevati livelli di citochine
- Fenomeni di **autoimmunità**

Questi segni clinici sono accompagnati da una serie di importanti conseguenze a livello cellulare, che spiegano come mai **sia proprio la cronica attivazione del SI a favorire in maniera evidente la progressione della malattia:**

- Il SI se cronicamente attivato da un Ag perde la capacità di essere responsivo nei suoi confronti → **deplezione del clone di CTL reattivo**
- L'integrazione virale, l'attività della trascrittasi sono molto più efficaci in una cellula attivata piuttosto che in un linfocita quiescente
- Un SI cronicamente attivo può essere alterato nell'esercizio delle sue funzioni, perdere la capacità di coordinare le sue attività contro ogni tipo di antigene ed essere soggetto ad apoptosi per auto-regolarsi.

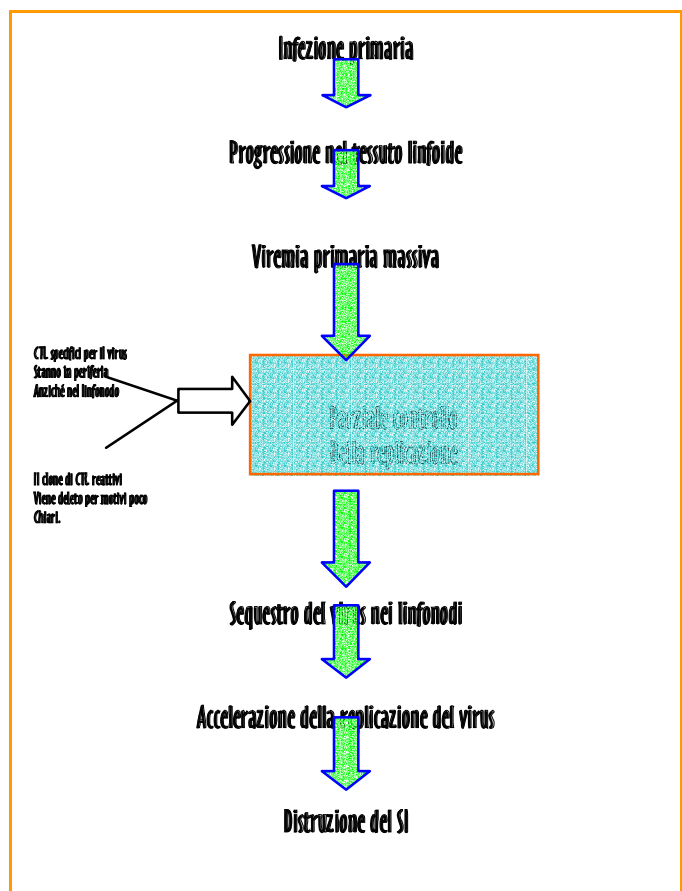
In effetti, è l'HIV stesso che **nel legarsi al CD4 con la gp120 invia nel linfocita un segnale che promuove l'apoptosi della cellula. Le copie di gp120 vengono liberate in massa dalle cellule infette durante la trascrizione virale (a causa dell'effetto citolitico del virus) e questo aggrava moltissimo la situazione. Con questo meccanismo, anche cellule non infettate risultano danneggiate gravemente, e questo contribuisce a spiegare l'enorme deplezione di cellule T che si accompagna ad una carica virale invece piuttosto bassa.**

Un'altra teoria indica nello squilibrio del network citochinico la causa dell'apoptosi che colpisce tutte le linee linfoidi, non solo i CD4.

Inoltre si sta cercando di capire se l'HIV possa anche codificare per un superantigene, una molecola che attiva in maniera clonale i T legandosi alla catena beta del recettore TCR. Sulla base della catena beta, i T possono essere distinti in 24 famiglie, che occupano in media dal 3 al 10% della popolazione completa. Una attivazione clonale di così tante cellule porta a fenomeni di anergia clonale che possono essere imputati nella patogenesi della malattia.

Ruolo dell'attivazione cellulare nella riproduzione dell'HIV

Tutti questi fattori sono importanti anche nella attivazione dell'HIV latente in una cellula cronicamente infettata; ma il vero cuore del processo è **l'attivazione della cellula ospite da parte di una delle citochine fisiologicamente deputata a questa funzione.**



Oltre alle citochine, molti microrganismi possono funzionare in vario modo da attivatori esogeni del virus HIV cronicizzato. I principali sono **herpes 6, EBV, HBV, adenovirus, HTLV1, Micobacterium, Mycoplasma**. La causa di questo è la attivazione dei T, responsabili per l'antigene in questione, che contengono anche l'HIV.

Esse hanno dimostrato un ruolo importante e diretto nell'espressione dell'HIV in vitro. Le più potenti sono **IL1, IL6 e TNFalfa**. Invece pare che altre citochine abbiano un ruolo opposto, ad esempio INF e **IL10**, e **SDF e betachemochine** (ligandi naturali dei corecettori) e che alcuni fattori blocchino la proliferazione dell'infezione con il passaggio da una cellula cronicamente infettata all'altra sana.

Tutto questo conduce al concetto che **l'espressione dell'HIV è direttamente dipendente dal tipo e dalla quantità di citochine che vengono a trovarsi all'interno dell'organismo.**

E' chiaro che nell'ospite il bilancio fra citochine proinfiammatorie e citochine soppressive sia determinante nel definire la proliferazione del virus, e che il virus stesso altera questo bilancio.

Un caratteristico squilibrio che è spia di queste alterazioni è la **prevalenza nel malato delle risposte TH2 su quelle TH1**: questo squilibrio si accentua con il progredire della malattia ed è indice di un prossimo aggravamento delle condizioni generali.

Bersagli cellulari dell'HIV

Ogni cellula CD4 positiva che esprima i corecettori descritti all'inizio.

- Linfociti T CD4
- Cellule monocitiche CD4
- Cellule di Langerhans
- Cellule follicolari dendritiche? (bassi livelli di CD4)

Inoltre, moltissime cellule di quasi tutti gli organi parenchimosi (rene, cuore, fegato, polmone, prostata...) e delle mucose possiedono CD4 in quantità subliminale o almeno l'mrna di esso. Esse sono infettate dal virus, ma non è ancora stata dimostrata la capacità di riprodurre i virioni.

- **Le cellule serbatoio dell'infezione, in cui il virus cronicizza con più efficacia, sfuggendo a tutte le terapie ed alla risposta immune sono i macrofagi.**
- **Le cellule timiche precursori dei CD4 maturi sono infettate con efficacia, e questo contribuisce ad abbassare il livello periferico dei Th anche quando la terapia antiretrovirale si rivela efficace nel contrastare la replicazione del virus**

Non tutti i tipi di HIV isolati hanno la stessa capacità di infettare le stesse cellule: alcuni possono replicarsi anche nei monociti (monocitotropi) e raramente solo in essi, altri infettano solo i linfociti (linfotropi). La differenza sta nei domini variabili della gp120 e quindi nel gene ENV. I primi sono predominanti all'inizio della malattia e non inducono la formazione di sincizi, mentre i secondi sono predominanti nelle fasi avanzate e hanno effetto di formazione di sincizi. Osservare il passaggio da un tipo all'altro indica un prossimo aggravamento della malattia e della conta T periferica.

Oltre alla gp120, è principalmente il tipo di corecettore (CCR5 per i monocitotropi, il recettore per la chemochina beta, e CXCR4 per i linfotropi) a determinare il tropismo del virus per queste due classi di cellule. In uno studio per coorte di 1400 persone non è stato mai trovato un solo individuo omozigote per il difetto CCR5. Tale difetto è importante perché ci sono più virus HIV monocitotropi che linfotropi.

A proposito di questi due recettori, **i ligandi naturali di essi, ovviamente, inibiscono la infezione della cellula bloccando l'adesione virale. Essi sono rispettivamente l'SDF e le beta-chemochine, due molecole che abbiamo descritto fra quelle capaci di inibire la proliferazione virale.**

Tuttavia vi sono molti recettori che possono far entrare il virus agendo sinergicamente al CD4, e l'azione inibitoria di questi ligandi è parziale.

Anomalie delle cellule infettate

Cellule T

Sebbene praticamente tutte le alterazioni della funzione immunitaria siano alla fine spiegabili con una diminuzione del numero di cellule CD4, fin dall'inizio sono presenti delle alterazioni importanti. Il grado e la variabilità delle disfunzioni aumentano con il progredire della malattia. Ogni funzione T può essere alterata nel corso della malattia. Le più comuni sono elencate di seguito.

- Perdita delle risposte agli antigeni di richiamo (tossoidi tetanico, influenza...)

- Alterazione della risposta alle sostanza mitogene, anomala produzione/reattività all'IL2.
- Diminuita stimolazione alle cellule B per la produzione di Ab
- Iniziale linfocitosi CD8+, e successiva diminuzione del numero di CTL. Il motivo di tutto questo non è chiaro. E' evidente che all'inizio la linfocitosi deriva dal tentativo di compensare la perdita di CD4 e dall'espansione del clone reattivo all'HIV, che successivamente viene deleto. E' proprio questa delezione ad essere responsabile della diminuzione complessiva del numero di CTL. Non si conosce la ragione per cui le CTL residue risultino alterate nella capacità di formare colonie e di rispondere all'IL2, ma sembra che i ceppi CD38+ siano associati ad una prognosi migliore di quelli CD38-

Le cellule CD4 diminuiscono di numero ma non in maniera così intensa, almeno all'inizio, da giustificare la profonda immunosoppressione a cui il paziente va in corso. In effetti fin dall'inizio esistono numerose altre alterazioni della funzione CD4, descritte nella tabella a fianco, che spiegano come ami si possano avere tutti questi danni. Ricordarsi che il danno nelle TH1 è determinante nello spiegare il perché si possono alterare completamente tutte le fasi della risposta immune.

- Il virus induce sincizi nelle cellule CD4, in maniera evidente soltanto nella fase acuta.
- Le cellule che controllano l'infezione lisano i CD4 anche se si trovano vicino ad una cellula infetta, aumentando notevolmente l'effetto citopatico del virus.
- Le molecole gp120 solubili possono indurre l'apoptosi e opsonizzare tutte le cellule con il CD4: se si è instaurata una risposta umorale efficace, esse andranno incontro a fenomeni di ADCC.
- Alcuni tipi di MCH II possiedono determinanti simili alla gp120, e possono essere bersaglio di Ab cross-reattivi.
- Il sistema immune mantiene il livello di T alla cieca, senza discriminare fra CD4 e CD8. Così la deplezione di CD4 è aggravata dal fatto che lo stimolo alla proliferazione arriva anche ai CD8, che finiscono per diventare la popolazione predominante.
- Il legame gp120-CD4 può causare, oltre all'apoptosi, un blocco nella produzione delle citochine necessarie alla normale funzione T e un'alterazione della risposta ad esse.
- Le cellule CD4 non sono efficacemente rigenerate sia perché il virus infetta i precursori, sia perché viene distrutto il microambiente linfocitico necessario alla loro maturazione.

Cellule B

Le cellule B non possono essere infettate dall'HIV, ma i prodotti virali ne causano **uno stato di cronica attivazione, che si esprime con una ipergammaglobulinemia, aumentata secrezione di TNF e di IL6, circolazione di immunocomplessi e di autoAb e proliferazione spontanea.** Il gp41 è un attivatore policlonale delle cellule B.

Le cellule B durante le infezioni da HIV non sono capaci di rispondere con efficacia alle stimolazioni di antigene.

Questo è probabilmente alla base dei fenomeni di infezioni da batteri osservate negli adulti (i quali sono già immunizzati in teoria, e un difetto CD4 non dovrebbe cambiare questo stato di cose, ma qui il problema non è la stimolazione TH1, ma la produzione di Ab).

Monociti, macrofagi e cellule NK

I monociti sono i serbatoi dell'infezione, e il motivo è il fatto che esse hanno nei confronti dell'HIV una buona produttività, ma una scarso effetto citopatico, e quindi il virus si replica al loro interno a lungo e abbondantemente. Il comportamento anomalo delle cellule e la loro atipia è spiegabile con l'infezione midollare dei precursori e con la loro esposizione alla gp120.

Anche le cellule NK trovano difficoltà operative, mediate comunque probabilmente dalla scarsità della stimolazione da parte dei CD4.

Neuropatogenesi

Gli effetti cerebrali sono dovuti sia all'infezione del virus direttamente che all'immunosoppressione e all'insorgenza di neoplasie. Nel primo caso, ci sono diversi meccanismi di danno. Le cellule infettate sono quelle della linea **monocitica/macrofagica**, che entrano nel cervello grazie **all'espressione di molecole di**

adesione come ICAM1 e VCAM1, che sono aumentate dalla presenza di gp120 solubile nella cellula. In effetti il virus che in genere si ritrova nel cervello è monocitotropo.

Non sembra che il virus infetti direttamente i neuroni in vivo, anche se lo fa in provetta, ma comunque pare che il galattosil ceramide delle cellule nervose sia un adatto recettore per la gp120.

Invece il danno provocato dal virus sui neuroni è indiretto, e mediato da:

- effetti tossici della gp120
- neurotossine secrete da macrofagi, astroglia e neuroglia infettate che uccidono il neurone legandosi all'NMDA
- citochine prodotte dalle cellule infette (IL1, IL6, TNF, TGFbeta, INF)
- eicosanoidi di cellule di derivazione monocitica attivate

Le manifestazioni neurologiche migliorano molto con la terapia antiretrovirale, soprattutto nei bambini.

Patogenesi del sarcoma di Kaposi

E' una malattia opportunistica, a carattere proliferativo, che non è strettamente un tumore, ma una disregolazione mediata da citochine, non direttamente correlata al numero di CD4.

Eccessiva proliferazione di cellule fusiformi, con origine vascolare e caratteristiche comuni alle cellule endoteliali lisce.

Il sarcoma non è una malattia unicamente associata all'HIV, in quanto è presente anche fra soggetti omosessuali non sieropositivi. E' stato identificato come agente eziologico l'herpes virus 8, che si trasmette per via sessuale. L'aumento dell'incidenza della malattia fra i pazienti AIDS è legato a diversi fattori:

- stimolazione che certe citochine, prodotte in abbondanza nell'infezione da HIV, hanno sul virus e sulle cellule neoplastiche (TNF, IL1, IL6, GM-CSF...)
- stimolazione che ha il prodotto del gene TAT
- l'immunosoppressione che permette lo sviluppo dell'HHV8 nel sangue e quindi una maggior probabilità di infezione.

2.5 LA RISPOSTA IMMUNE ALL'HIV E IL SUO FOLLOW-UP IN LABORATORIO

Dopo l'infezione primaria ad alta viremia si ha una risposta immune, sia cellulare che umorale, che mette un freno all'espansione virale e che probabilmente è alla base della latenza clinica che si crea. Essa è diretta sia verso gli epitopi virali che sono molti e le sue proteine solubili nell'interno delle cellule.

Le cellule che vengono in contatto con il virus per via CD4 sono le stesse che sono deputate alla sua eliminazione. Questo rende il sistema immune destinato a perdere la sua battaglia, per lo squilibrio che si crea fra attivazione e produzione virale da una parte, e effetto protettivo dei CTL, sempre meno attivo, dall'altra.

Risposta umorale

Gli anticorpi diretti contro il virus si evidenziano dalle 2 alle 8 settimane dopo l'infezione, e rimangono per tutte le fasi della malattia, anche se **quelli anti p24 crollano alla fine della malattia e sono un indice prognostico negativo.**

Di solito gli anticorpi compaiono dopo la scomparsa della viremia plasmatica, perché questa è correlata con l'attività dei CTL piuttosto che con gli Ab.

Compaiono Ab contro tutte le proteine virali, prima quelle di GAG, in particolare la p24, usata, sia come antigene che come Ab relativo, per il dosaggio dei test di laboratorio, poi quelli di POL ed ENV, ed infine i geni minori, TAT, REV, VPR...

Anticorpi importanti sono quelli diretti verso il complesso gp161 (gp41 + gp120). In particolare sono diretti contro il dominio ipervariabile V3 (aa da 579 a 613), che è la regione dove si creano molte variazioni che non sono facilmente riconosciute dal sistema immune. Gli anticorpi possono avere vari effetti, e risultare realmente protettivi (ADCC e neutralizzazione del virus solubile) oppure promuovere, attraverso l'opsonizzazione, il contatto fra virus e macrofagi (antibody enhancement). Gli anticorpi realmente neutralizzanti sono divisi in due categorie: tipo-specifici, attivi su pochi isolati o su uno solo, e gruppo specifici, attivi su più isolati.

Le stesse regioni del virus che inducono la produzione di anticorpi ADCC promuovono anche Ab capaci di fare l'enhancement sui macrofagi.

Altro meccanismo è quello di *bystanders killing*, cioè il processo per cui l'ADCC si estende anche alle cellule, non infettate, che hanno assorbito la gp120. E' ovviamente un importante meccanismo di danno.

Risposta cellulare

1. Ci sono linfociti CD4 capaci di interagire con il loro TCR con gli epitopi comuni dell'HIV. Queste cellule, che ovviamente iniziano la risposta anticorpale efficace, sono anche molto rapidamente infettate e distrutte, perché entrano in contatto con il virus ad alta affinità. Ci sono anche dei CTL CD4+ con significato oscuro.
2. La parte cellulare CTL è la risposta più potente contro il virus; quando c'è una buona proliferazione di CTL di più cloni specifici per antigeni diversi, c'è una prognosi migliore. Si è visto che la diminuzione nel numero di CD4 comporta una riduzione delle attività dei CTL, a conferma della centralità della TH1.
3. Soppressione della replicazione virale mediata dalle CD8 attraverso una inibizione non citolitica. Questo meccanismo è semplicemente mediato dalla **secrezione di beta chemochine che si legano al CCR5**. Esistono però altri fattori solubili, secreti dalle CTL, che non sono identificati e che inibiscono la trascrittasi inversa.
4. Attività citolitica mediata da ADCC delle cellule NK
5. Attività citolitica delle NK indipendente dalla ADCC: meccanismo primitivo di difesa contro le infezioni virali e le neoplasie, basato sulle alterazioni delle MHC1.

Diagnosi di laboratorio

Si fonda sulla dimostrazione di Ab antivirali in circolo dopo 4-8 settimane dall'infezione primaria. Il test di elezione è l'**ELISA**, che si basa sull'assorbimento in una piastra con fissati antigeni dell'HIV 1 e 2 che vengono legati agli eventuali Ab del siero del paziente, che poi sono evidenziati con Ab anti FC marcati con un enzima.

Il test è altamente sensibile (99,5%) ma poco specifico, per cui di fronte alla positività ELISA si devono eseguire test di conferma.

Il migliore è il **western blotting**, sugli antigeni che sono trovati nel siero, separati in base alla loro dimensione, e poi ibridati con il siero del paziente. La positività al western è definita come la presenza di bande in corrispondenza di tutti e tre i prodotti di Env, Gag e Pol, (almeno due fra gp160/120, gp41 e p24) ed è una prova conclusiva della positività da HIV.

Alcuni western sono dubbi per via del fatto che alcuni antigeni dell'HIV possono interagire con alcuni Ab normalmente presenti (sono la p24 e la p55). In questo caso deve essere eseguito un altro test dopo un mese.

Comunque anche lui può dare falsi positivi ed in alcuni casi è necessario (ad esempio con ELISA negativo e western positivo) ricorrere alla PCR dell'RNA e del DNA virale.

Un parametro utile per eseguire un controllo della progressione della malattia è il **dosaggio dell'antigene p24 nel siero**. Esso risulta dapprima ad un brusco aumento di esso, poi si instaura la risposta specifica e i suoi livelli scendono gradualmente (tendono a scomparire con la terapia), rimanendo comunque dimostrabili nel 30-50% dei soggetti. Infine, con la ripresa dell'attività virale, la [p24] aumenta gradualmente fino alla morte.

C'è correlazione diretta fra [p24] e aggressività della malattia, anche a parità di numero di CD4. Esso può essere usato come test di screening precoce perché la p24 si trova in circolo prima degli Ab a cui è sensibile l'ELISA.

La PCR è estremamente sensibile e senza accurati controlli da dei falsi +, ma è utilissima. Si usano due metodi, a DNA e a Rna, e la metodica è utile per analizzare le sequenze dei geni, e come diagnosi precoce .

Follow-up clinico di laboratorio

Attualmente la conta dei CD4 è il test considerato più efficace nel controllo della progressione della malattia, ma esistono anche altri test, fra cui è importante il controllo dell'rna dell'HIV nel siero, che si è rivelato predittivo nel determinare l'andamento della conta dei CD4.

La conta, che si fa ogni 6 mesi, viene correlata a differenti rischi infettivi, come riportato nella tabella a fianco. Il motivo per cui è necessaria una conta dei CD4 così bassa per manifestare le infezioni da CMV è il fatto che ci sono moltissimi TH1 attivi contro questo virus, ospite abituale dell'organismo e sempre pronto alla riattivazione endogena.

La conta va eseguita ogni 6 mesi, e al di sotto di 500 è necessario iniziare una terapia antivirale con INF, mentre al di sotto di 200 è indicata la profilassi per il Pneumocystis.

I test che misurano la carica virale (cioè danno un'idea del numero di cellule infettate dal virus) sono la misura della p24 antigene e la misura diretta dell'HIV-rna. Il secondo è molto specifico e misura le variazioni di carica virale che avvengono nell'arco di ore.

Livelli di beta2 microglobulina: aumentano in tutte le condizioni in cui c'è una distruzione di linfociti. E' considerata come l'indicatore più attendibile della progressione verso la malattia conclamata.

2.6 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MALATTIA

Variano a seconda degli stadi clinici della malattia, passando da una fase acuta infettiva alle manifestazioni della fase avanzata. Si può empiricamente distinguere uno stadio precoce, uno intermedio e uno avanzato basandosi sulla conta dei CD4; mentre molte delle manifestazioni infettive sono tipiche dello stadio avanzato, il sarcoma di Kaposi e la malattia neurologica **non sono correlate allo stato di immunodeficienza: si trovano solo nella malattia avanzata perché il virus ha avuto tempo di prova care questi danni.**

Esistono due sistemi diffusi di stadiazione della malattia:

CDC: Da importanza alle manifestazioni cliniche della malattia

Walter Reed: E' basato sulle manifestazioni immunitarie e sulla conta dei CD4.

<i>CD4</i>	<i>Tipi di infezioni</i>
200-500 u/ul	Candidiosi orale e TBC
100 – 200	Criptosporidium
50 – 100	Pneumocystis carinii, MAC, Criptococco neoformans, Toxoplasma Gondi (riattivazione bradizoiti).
<50	Infezioni da CMV

Manifestazioni della fase acuta

Circa il 50 – 70% dei pazienti tende ad avere una serie di manifestazioni acute nel primo mese dopo l'infezione. Tali manifestazioni sono variabili e si accompagnano ad una elevata viremia e alti livelli di p24.

E' una sindrome che si presenta come una tipica infezione virale ed è **paragonabile alla mononucleosi acuta.**

I sintomi più comuni sono: febbre, faringite, linfoangite, cefalea con dolori retrooculari, anoressia, disturbi digestivi, letargia; **meningite, encefalite, neuropatia periferica, mielopatia; esantema maculo-papuloso, ulcere cutanee e mucose.**

La presenza di elevati livelli virali nella fase acuta produce una grande serie di alterazioni immunologiche e di inattivazione dei CD4 che porta allo sviluppo di **alcune infezioni opportunistiche che sono del tutto distinte da quelle della fase avanzata.** La principale perturbazione dei linfociti è l'inversione del rapporto CD4/CD8, che si verifica fin dalle prime fasi.

La maggior parte dei pazienti ha uno stabile deterioramento del numero di CD4, che procede nella fase di latenza, ma alcuni possono transitoriamente riacquistare un livello di CD4 normale. Circa il 10% dei casi muore nella fase acuta.

Manifestazioni della fase di latenza

In questo periodo di asintomatismo la malattia progredisce con una velocità che è proporzionale alla quantità di HIV-rna presente nel siero. Molti pazienti non sono sintomatici per nulla, e lo sviluppo di una infezione opportunistica è il loro primo segno; altri hanno per tutto questo periodo di tempo una linfoadenopatia generalizzata.

Con pochissime eccezioni, il numero dei CD4 diminuisce costantemente ad un ritmo di 50 u/ul all'anno.

Fase tardiva iniziale (CD4<500 u/ul)

Questo stadio è il periodo di transizione fra la fase di latenza clinica e la fase di AIDS conclamato. In passato era molto noto come ARC (AIDS related complex). E' caratterizzato da una convivenza di sintomi specifici e caratteristici dell'AIDS e infezioni opportunistiche non direttamente correlate alla malattia primaria.

- **Linfoadenopatia generalizzata:** presenza senza causa di due o più sedi extrainguinali di linfonodi ingrossati (>1cm) per oltre 3 mesi. Essendo un indice della attività immune contro l'HIV, la sua scomparsa è un segno prognostico negativo. Bisogna fare la diagnosi differenziale verso il sarcoma di Kaposi nella fase iniziale, e verso le infezioni batteriche opportuniste nella fase tarda (CD4 <200u/ul).
- **Lesioni orali:** candida, mughetto, leucoplachia correlata ad EBV (queste ultime due correlate ad una imminente progressione a stadio peggiore), ed ulcere. Il mughetto è un essudato cremoso e biancastro che viene da una superficie iperemica, che si ritrova prima nel palato molle. La leucoplachia è fatta da lesioni filamentose bianche. Le ulcere hanno eziologia ignota.
- **Riattivazione dell'Herpes Zoster:** precoce, sintomo di un declino poco marcato dell'immunità. Il fuoco di S. Antonio è comune fra i pazienti AIDS ma non grave, con raro coinvolgimento degli organi interni.
- **Trombocitopenia:** la maggior parte mantiene livelli superiori alle 50000 u e non presenta necessità di particolari trattamenti. Manifestano sanguinamento delle gengive e petecchie nelle estremità. L'esame midollare è normale, e il danno piastrinico è mediato, come nella porpora trombocitopenica idiopatica, dalla presenza di IMMUNOCOMPLESSI adsorbiti sulla superficie delle piastrine e fatti anticorpi anti gp120 e anti-anticorpi anti gp120. Inoltre ci sono Ab anti piastrine. C'è poi probabilmente anche un effetto diretto dell'HIV, in questo una terapia antiretrovirale porta ad un innalzamento stabile del numero delle piastrine. Oggi si ricorre anche alla splenectomia per quei casi refrattari alla terapia, considerando però che questa danneggia la capacità di difesa contro i batteri capsulati e può fornire indicazioni fasulle alla conta dei CD4.
- **Altre condizioni:** porpora trombotica trombocitopenica (malattia con anemia emolitica, trombosi, emorragie e danno renale), cefalea, carcinoma a cellule basali della cute, riattivazioni dell'herpes simplex.

Manifestazioni neurologiche

Queste manifestazioni sono responsabili della maggior parte della mortalità. Oltre all'HIV, un nutrito numero di virus e di batteri e alcuni tumori ne sono responsabili (toxoplasma, CMV, micobacterium, sifilide, HTLV1). Complessivamente colpiscono 1/3 dei pazienti, e quelle specifiche per l'AIDS conclamato sono solo la demenza AIDS. Il danno si è detto è legato alla infezione di macrofagi e glia o anche dalla produzione di citochine da parte di essi.

Praticamente tutti i malati hanno una infezione del SNC che però non sempre è sintomatica. Eventi molto comuni sono **pleiocitosi, isolamento del virus, proteinorachia e sintesi intratecale di Ab.**

- **Meningite asettica:** può apparire in tutte le fasi dell'infezione eccetto che in quelle avanzate, e si manifesta con proteinorachia, linforachia e normoglicorachia. In certi casi si ha meningite franca con nausea, vomito e fotofobia. La malattia classicamente compare nella fase acuta e tende a sparire durante la fase successiva, risultando difficile il suo manifestarsi nella fase avanzata. Questo suggerisce che si tratti di una malattia immunomediata.
- **Encefalopatia da HIV:** detta anche demenza associata all'AIDS, è un insieme di segni e sintomi che sono associati alla fase terminale della malattia. Il principale è il declino delle capacità cognitive, di apprendimento e di concentrazione, all'inizio indistinguibili dalla depressione o dall'affaticamento. In seguito possono comparire alterazioni della deambulazione, andatura incerta, mancanza di equilibrio e difficoltà ad eseguire movimenti rapidi alternati. L'eziologia non è del tutto chiarita, ma comunque riguarda la microglia della sostanza bianca sottocorticale, cosa che cataloga la malattia come una demenza subcorticale al pari del Parkinson e della Corea, ma distinta dall'Alzheimer. E' difficile porre una diagnosi di demenza AIDS, perché non è specifica la condizione di HIV nel liquor e si devono prima escludere altre malattie. La terapia è incentrata sull'uso di farmaci antiretrovirali dai quali la malattia trae vantaggio.

- **Convulsioni:** associate a parecchie delle infezioni che accompagnano l'AIDS, ma anche all'HIV stesso. In molti pazienti la soglia convulsiva è bassa perché sono presentano squilibri elettrici.
- **Disturbi del midollo spinale:** Il 20% dei pazienti AIDS ha una mielopatia, nel 90% dei quali essa è il frutto di una demenza. Può assumere tre caratteristiche:
 - **Mielopatia vacuolare**, identica alla degenerazione dei cordoni posteriori dell'AP, ma senza che si evidenzia carenza di B12. Inizia con difficoltà atassiche della deambulazione e può progredire fino alla perdita del controllo degli sfinteri, presentando aumento dei riflessi tendinei profondi e Babinsky positivo.
 - **Atassia sensitiva dei cordoni posteriori**
 - **Parestesie e disestesie delle estremità inferiori**

A contrario di quel che avviene per la demenza, queste malattie non migliorano con la terapia antivirale e si trattano in maniera sintomatica.

- **Neuropatie periferiche:** possono decorrere in varie forme e sono comuni. Tipica è una demielinizzazione periferica infiammatoria che comporta alterazioni della sensibilità, del movimento e dei riflessi. L'eziologia è autoimmune come documentato dalla presenza di infiltrati perivascolari. Altra cosa comune è la polineuropatia distale, simmetrica e dolorosa, dovuta invece ad una degenerazione assonale mediata dall'HIV. Si manifesta con dolore alle mani e piedi di tipo bruciante. Accanto a queste due, esistono varie possibilità di effetti collaterali della terapia. Di solito la terapia è sintomatica per il dolore.
- **Miopatie:** possono essere causate sia dall'HIV che dalla terapia, e hanno varia intensità clinica, dalla sindrome asintomatica con aumento della creatina, alla mialgia con debolezza grave.

2.7 LE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE DA HIV

Si tratta di solito di complicazioni tardive dell'infezione **quando i CD4 scendono sotto a 200**, e sono sostenute sia da batteri e virus opportunisti che da franchi patogeni, i quali fanno registrare infezioni di eccezionale gravità e frequenza inusuale. Circa l'80% dei malati di AIDS muore per una di queste infezioni, più spesso di tipo batterico.

Protozoi

Pneumocystis carinii

Il protozoo più comune, tenuto adesso sotto controllo da una attenta profilassi, responsabile della polmonite più diffusa fra pazienti AIDS, attualmente è responsabile della diagnosi di AIDS conclamato nel 20% dei casi. Oggi la mortalità per questa infezione (singolo episodio) è di circa il 2%, e si crede che si tratti della riattivazione di una infezione latente o comunque di un patogeno ubiquitario. In assenza di profilassi c'è un'alta frequenza di recidive, che raggiunge il 66% entro 12 mesi. Questi rischi riguardano quasi esclusivamente pazienti con $CD4 < 200$.

Polmonite con febbre, tosse poco produttiva e dolore retrosternale che peggiora con il respiro. In contrasto con i casi non correlati all'AIDS, la malattia è associata ad un decorso subdolo e poco aggressivo, di difficile interpretazione (si tratta di una atipica con assenza di ronchi e sibili, normotrasmissione del murmure fisiologico e assenza di infiltrati radiologicamente evidenti). Nel 2% dei casi si associa a pneumotorace. La diagnosi richiede la dimostrazione delle cisti del trofozoita nell'espettorato o nel lavaggio bronchioalveolare.

Oltre alla polmonite, possono essere presenti altre manifestazioni che sono favorite dalla profilassi contro la polmonite stessa, dando infezioni extrapolmonari che si manifestano nel 5% dei pazienti. Una importante è una **infezione auricolare** che può avere conseguenze anche serie sull'udito.

Inoltre ci sono: retinite, vasculite necrotizzante, ostruzione intestinale, linfadenopatia, coinvolgimento del midollo osseo, ascite, tiroidite, che sono **manifestazioni extrapolmonari della polmonite**, e coinvolgimento disseminato di pressoché tutti i parenchimi.

La profilassi è il presidio più importante per il paziente AIDS, con **trimetoprim sulfametoxazolo**, che però è molto mal tollerato e quindi necessita di alternative efficaci.

Toxoplasmosi

Responsabile del 60% delle lesioni al SNC e del 38% di tutte le infezioni secondarie. E' presente nel 15% dei malati, è una complicazione tardiva e si presenta quando il paziente scende sotto a 100 CD4/ul. Essendo

molto più comune nei pazienti con anticorpi, si pensa che sia una sindrome da riattivazione. Si deve cercare di evitare il contagio, non mangiando carne cruda che potrebbe contenere i bradizoiti ed evitando il contatto con i felini e con il terreno da loro contaminato, che possono portare le cisti. Tuttavia, l'infezione primaria di solito avviene nell'infanzia in forma asintomatica, ed è raro che la forma acuta si verifichi nel malato di AIDS (anche se quando avviene si dissemina in modo spesso fatale a cuore, fegato, polmoni e cervello).

I più comuni segni di una riattivazione del toxoplasma sono febbre, cefalea e segni neurologici focali, soprattutto compressivi correlati all'edema, e simili a quelli dell'encefalopatia. La diagnosi è radiologica con segni di necrosi focale a volte circondati da un alone di edema. La conferma viene dalla biopsia celebrale, ma a causa della elevata mortalità di essa si tende a farla solo nei soggetti sieronegativi.

Altre manifestazioni comuni sono **corioretinite, orchite, polmonite, ascite**.

Terapia: pirimetanina e sulfadiazina. Glucocorticoidi per l'edema celebrale.

La profilassi è difficile per via degli effetti collaterali.

Diarrea da protozoi

Criptosporidium, microsporidium e isospora belli sono i patogeni più comuni del tratto intestinale dei malati di AIDS.

- Il primo comincia con una diarrea intermittente che evolve in alcuni mesi verso una forma cronica, composta da scariche di diversi litri al giorno di feci acquose, con crampi addominali e nausea (CD4<100), intolleranza al lattosio e sindrome da malassorbimento. A questo si può aggiungere una manifestazione di colangite con colecistite. Diagnosi su campioni di feci mettendo in evidenza le cisti.
- Microsporidium è un endocellulare obbligato, che da una sintomatologia identica al precedente, e può essere difficile da evidenziare nelle feci per via delle piccole dimensioni.
- Isospora belli: la differenza è la sensibilità alla terapia con **trimetoprim sulfametoxazolo**, che ne impedisce le ricadute, altrimenti frequenti.
- Giardia, Entamoeba Histolytica, Blastocystis Hominis sono franchi patogeni che aumentano la loro incidenza nei malati AIDS.

Altre da protozoi

- Leishmaniosi con splenomegalia, febbre ed alterazioni ematologiche
- Malattia di Chagas
- Meningoencefalite da Acanthamoeba

- Aspetto radiologico comune del polmone: **infiltrato nodulare di tipo miliare, prevalentemente interstiziale ma anche diffuso agli alveoli**, con adenopatia ilare e mediastinica.
- Altre manifestazioni cliniche: linfadenopatie, dolori addominali, diarrea
- Diagnosi con dimostrazione di bacilli acido resistenti nel midollo osseo, feci, linfonodi, tessuto epatico.
- Terapia: **claritromicina ed etambutolo**

Batteri

Sono la prima causa di morte del paziente HIV positivo. Sebbene siano associate spesso con le fasi terminali della malattia, si trovano frequentemente anche nelle fasi precoci. Negli States la forma più comune sono le infezioni da MAC, associate al 40% dei pazienti in vita e all'80% delle autopsie.

Infezioni da micobatteri atipici

Il Micobacterium Avium Complex è un gruppo di batteri imparentati con il bacillo di Koch e normalmente non patogeni per l'uomo, che sono ubiquitari nei terreni e nell'acqua. E' una complicanza tardiva, in media in pazienti con 50 CD4/ul. La sopravvivenza all'infezione, di 6-10 mesi, è condizionata dallo stadio evolutivo tardivo in cui si presenta.

Sintomi:

- febbre
- sudorazione notturna
- calo ponderale
- micobatteriemia nell'85% dei casi

- aumento della ALP
- coinvolgimento epatico

Ci sono molti altri micobatteri atipici oltre al MAC che possono dare infezioni importanti nei malati di AIDS:

- *M. Kansasii*: da infezioni polmonari con febbre e calo ponderale, che si associano a lesioni cavitari e ad una disseminazione di tipo miliare. E' importante riconoscerlo perché ha una terapia specifica che è molto efficace.
- *Foruitum*, *Chelonee*, *Marinum*, *Scrofulaceum ecc* possono dare lesioni cutanee.
- *M. Gordonae*, *M. Xenopi* non sono di solito patogeni per l'uomo, ma infettano l'acqua e in questi casi curare le infezioni risulta difficile.

Tubercolosi

La diffusione della TBC nello scenario mondiale è andata diminuendo fino al 1986, quando la diffusione della malattia ha provocato una inversione di tendenza che ha portato allo sviluppo di un nuovo equilibrio di incidenza e, a causa delle terapie ad ampio spettro, alla diffusione di ceppi più aggressivi e resistenti a molti antibiotici.

Il malato di AIDS ha un rischio di contrarre la TBC attiva di 30 volte maggiore, e il 5% dei malati la contrae davvero. Sebbene si tratti spesso di una riattivazione, diventano sempre più frequenti casi di nuova infezione, spesso da focolai che hanno acquisito la tendenza a resistere ai comuni antibiotici di profilassi e si diffondono in forma micro-epidemic. Nelle aree a rischio (comunità nere di NJC, Miami e Paesi in via di sviluppo), solo il 30-70% dei nuovi casi sono malati di AIDS, dato che indica il rischio epidemiologico.

La malattia è un evento anche precoce dell'infezione (mediana: 326 CD4/ul), e spesso può essere il primo sintomo di AIDS conclamato. Nei pazienti con alta conta si ha la riattivazione dell'infezione polmonare con lesioni cavitari, mentre nei malati a bassa conta si tende alla forma miliare. L'infezione può colpire osso, muscoli, fegato, encefalo, meningi, tratto gastro-intestinale, e dare anche ascessi epatici e prostatici.

Il malato deve essere isolato in camere a pressione negativa. Il paziente nel 50% dei casi presenta anergia all'intradermoreazione.

La TBC è **una delle poche manifestazioni secondarie dell'infezione da HIV che sia completamente curabile**, ma data la tendenza a sviluppare la resistenza ai farmaci, la terapia deve essere combinata, aggressiva e protrarsi a lungo.

Se si definisce la sensibilità dei ceppi multiresistenti ai farmaci in modo esatto, la mortalità si abbassa. Ultimamente si assiste **ad una diminuzione dei ceppi resistenti, per la diffusione della valutazione della resistenza dei micobatteri.**

Un'altra buona pratica è la protezione dei pazienti a rischio, o che siano positivi alla tubercolina, con un trattamento di un anno di isoniazide.

Altre infezioni batteriche

Per lo più sono infezioni delle vie aeree o gastroenteriche, ma si osservano anche manifestazioni atipiche della sifilide e di altre malattie.

- I malati sono particolarmente sensibili alle infezioni da **germi capsulati, specie S. pneumonie e H. influenzae**, che sono responsabili delle frequenti polmoniti e delle otiti, che aumentano nei pazienti con AIDS. Anche lo **S. aureus** fa registrare casi di infezioni con elevata frequenza, in particolare come infezioni di catetere e piomiosite in associazione con lesioni muscolari.
- Salmonella, shigella, ed altri batteri intestinali nel 20% degli omosessuali maschi. Nei malati di AIDS la shigellosi provoca una malattia grave. Anche Campylobacter si associa a diarrea con crampi addominali ed eventualmente proctite, e tutte queste infezioni hanno una tendenza alla recidiva e sono resistenti alle terapie.
- Treponema pallidum: la sifilide si manifesta negli HIV+ in maniera del tutto tipica, ma si possono anche frequentemente osservare delle forme particolarmente aggressive e che decorrono in maniera atipica, con lue maligna (vasculite necrotizzante con lesioni cutanee), febbri sconosciute, sindrome nefrosica e neurosifilide. L'incidenza della neurosifilide, che si manifesta con meningite, retinite, sordità e lesioni ischemiche, è particolarmente alta fra i consumatori di crack. LA diagnosi, di solito affidata alla ricerca di

Ab, può risultare difficile per le anomalie immunitarie del paziente AIDS, e quindi si ricorre alla ricerca del batterio in campo oscuro.

- Bartonella: batterio simile alle Rickettsie, associato con agiomatosi, febbre quintana, malattia da graffio del gatto. Le malattie sono associate ad una conta di CD4 < 60 u/ul, e la febbre quintana è associata ai pidocchi.

Funghi

Candidiosi

Sono le più frequenti, e praticamente tutti i malati di AIDS ne hanno una, che spesso rappresenta l'esordio di una immunodeficienza rilevante dal punto di vista clinico. Di solito **il malato di AIDS non è associato alla candidiosi disseminata e il fungo interessa solo le mucose, a causa del fatto che la malattia è controllata dai neutrofili che non sono particolarmente messi male nell'HIV**. Le manifestazioni della candidiosi sono:

- Mugghetto, con essudato biancastro cremoso associato ad iperemia del palato
- Infezioni vaginali da candida
- Estensione dell'infezione all'esofago, ai bronchi, agli alveoli. Sono segni della malattia conclamata e decorrono quando la conta dei CD4 scende al di sotto di 100

L'associazione mugghetto, odinofagia, e pirosi retrosternale è il segno più comune di grave infezione da candida. L'esofago appare coperto da grossolane alterazioni della mucosa evidenziabili con il solfato di bario.

Criptococcosi

Fungo dimorfico capsulato a 37°C, è la principale causa di meningite nei pazienti AIDS, e la sopravvivenza media dall'infezione è di 9 mesi, specie in Africa dove infetta il 20% dei malati. Coinvolge il SNC quasi sempre e quasi esclusivamente, con i segni di una meningoencefalite subacuta. Sintomi: febbre, nausea e vomito (40%), alterazioni dello stato di coscienza (25%). In circa metà dei casi c'è interessamento polmonare (la porta di ingresso è il respiratorio per le spore) con tosse, dispnea e infiltrati alveolari. Sono una minoranza quei pazienti in cui i sintomi polmonari e la fungemia decorrono in assenza di lesioni rivelatrici del SNC. Diagnosi morfologica con vetrina di Indian Blue e coltura di prelievi liquorali e ematici. Praticamente sempre nella meningite da criptococco è presente il suo antigene nel liquor.

Istoplasmosi

Istoplasma capsulatum è particolarmente frequente in specifiche aree di endemia, dove però infetta raramente i soggetti normali. Sono a rischio gli immunodeficienti che vivono in questi luoghi. Il fungo è associato agli escrementi di pipistrello, e libera le spore nell'aria nelle vicinanze.

Numero medio di CD4 nei malati infetti: 33/ul (complicanza tardiva). Nonostante sia tipicamente una infezione polmonare, nel malato di AIDS si presenta come una riattivazione con diffusione disseminata. Essa può dare:

- coinvolgimento del SNC
- epatosplenomegalia
- ulcere cutanee
- infiltrazione midollare con pancitopenia
- rari sintomi polmonari, di solito blandi

Diagnosi: ricerca antigeni nel sangue e isolamento colturale dal sangue e dal midollo.

Herpes Virus

E' il problema principale delle infezioni secondarie perché **oltre a causare malattie agiscono tutti come cofattori della replicazione dell'HIV**.

Citomegalovirus

Associato ad una conta di CD4 bassissima, sotto a 50. Si tratta nel 95% dei casi di una riattivazione, che da segni soltanto in fase terminale, ma la replica del CMV è dimostrabile già in precedenza. Le manifestazioni

più comuni sono **retinite, colite e esofagite**. La prima causa una infiammazione necrotizzante con perdita irreversibile del campo visivo, la seconda non è emorragica e si associa ad anoressia e dimagrimento, la terza è accompagnata da dolori retrosternali ed odinofagia.

Altri segni poco tipici sono:

- epatite (solo nei bambini)
- colangite sclerosante
- malattia polmonare clinicamente evidente (rara, ma è frequente l'infezione asintomatica del polmone)

La terapia è fatta con **ganciclovir, foscarnet e cidofovir**

Herpes Simplex

Lesioni ricorrenti nella mucosa orale, genitale e anale, che diventano sempre più ricorrenti e dolorose al progredire dell'AIDS. In concomitanza con le lesioni orali spesso compare una esofagite, che si distingue dal CMV perché anziché un'ulcera sola di grande dimensione, c'è una disseminazione di piccole lesioni.

Patereccio Herpetico, forma di vescicole pruriginose diffuse in forma più grave di analoghe manifestazioni negli immunocompetenti. Sia il simplex che lo zooster possono accompagnarsi ad una forma di retinite acuta dolorosa, diversa da quella del CMV.

Terapia: aciclovir

Herpes Zoster

La riattivazione dello zoster può essere una indicazione all'indagine per immunodeficienza, specie da HIV, essendo una delle più frequenti manifestazioni precoci della malattia. Il male di solito decorre bene, in contrasto con altre immunodeficienze, e non si ha quasi mai interessamento viscerale. Invece se si verifica una infezione primaria (varicella) può essere letale. Il trattamento con aciclovir aiuta la cicatrizzazione delle lesioni.

EBV

Molto frequente, si associa con il linfoma di Burkitt e con la leucoplachia capelluta della mucosa orale, con lesioni che possono essere confuse con la candida ma che comunque vanno incontro a remissione spontanea; indicano un grave stato di immunodeficienza.

Altri Herpes

- HHV 6: induce la replicazione dell'HIV in modo molto potente, essendo linfotropo. Si associa probabilmente alla retinite da CMV come fattore predisponente
- HHV 8: induce il sarcoma di Kaposi.

Altri virus

Virus JC

Agente della leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), che è una importante causa di morte nei malati di AIDS. Quasi tutti i soggetti hanno segni di una pregressa infezione. Nei malati AIDS tardivi non è infrequente riscontrare una attiva replicazione con segni di demielinizzazione focale subcorticale che tendono a confluire. L'infezione interessa la glia, che muore lasciando scoperte le fibre. Il decorso clinico è lento e si associa a deficit neurologici focali senza segni di ritardo mentale.

Aumentano anche le infezioni da:

- Papillomavirus umano
- Virus dell'epatite: in particolar modo importante l'associazione con l'HBV, il quale dimostra una [antigene] superiore di tre volte ai soggetti sani, ma molta minor tendenza alle lesioni epatiche, a causa della loro genesi immunitaria. L'alto grado di replicazione B si accompagna ad una maggior incidenza di epatite difettiva D.

2.8 MALATTIE NEOPLASTICHE ASSOCIATE CON L'AIDS

Sarcoma di Kaposi

Neoplasia a diffusione multicentrica, con noduli vascolari sulla cute (che hanno un caratteristico aspetto di lesioni violacee, per il notevole contenuto di sangue), sulle superfici delle mucose e dei visceri. L'andamento è vario, da una forma asintomatica ad una grave forma fulminante, che si estende rapidamente a tutto l'organismo. E' associato con un fattore virale (probabilmente l'HHV8) che si trasmette per via sessuale. In effetti, la malattia risulta negli ultimi anni notevolmente diminuita di incidenza, a causa della diffusione di pratiche sessuali più sicure. Può essere associato ad una fase precoce della malattia, ma oggi si trova per lo più nelle fasi terminali, a causa della miglior protezione contro le infezioni secondarie e le migliori condizioni di vita.

Sembra che **sia una manifestazione di una disregolazione della funzione delle citochine piuttosto che una vera neoplasia, in quanto di solito rispetta l'architettura del tessuto ed è raramente invasivo**. Di solito le lesioni compaiono senza una relazione con la conta dei CD4, nelle regioni fotoesposte, tipica la punta del naso, e tendono a **svilupparsi sui siti di precedenti traumatismi. Le lesioni sono rosso porpora con aspetto di ecchimosi, e tendono alla confluenza. Sono spesso macule rilevate che quando confluiscono provocano un linfedema del volto o danni disabilitanti delle estremità**. Linfonodi polmone e intestino sono i più colpiti, spesso è presente diarrea, ma praticamente ogni tessuto può essere interessato dalla malattia, compreso cuore e SNC. **Il coinvolgimento del linfatico non è associato a metastasi, è precoce ed è privo di ogni significato prognostico, positivo o negativo che sia.**

Sintomi particolari:

- Coinvolgimento polmonare: tosse e dispnea da sforzo, con infiltrati caratteristici che si sovrappongono ai margini del diaframma e sono un reperto radiologico importante
- Coinvolgimento intestinale emorragico, con edema della mucosa che può anche dare ostruzione intestinale
- Coinvolgimento delle vie biliari, con ittero ingravescente

La diagnosi è basata sulla biopsia delle lesioni che interessa i noduli di proliferazione con coinvolgimento delle cellule endoteliali, cellule fusate e stravasato dei globuli rossi.

Siccome meno del 10% dei pazienti muore per le manifestazioni del sarcoma, non si tratta mai con terapia immunosoppressiva, ma si usa sempre un approccio sintomatico, al fine di evitare l'occlusione intestinale e di rimuovere le lesioni deturpanti.

Linfomi

Aumenta l'incidenza di essi in tutte le immunodeficienze, e l'AIDS non fa eccezione. In essa l'incidenza è al 6%, circa 120 volte maggiore che nei soggetti sani. Al contrario del sarcoma di Kaposi, il rischio di linfoma cresce esponenzialmente al peggiorare della conta dei CD4, ed è quindi di solito una manifestazione tardiva dell'infezione.

I linfomi associati all'AIDS sono 3:

- **linfoma immunoblastico a cellule B di stadio III e IV**
- **linfoma di Burkitt**
- **linfoma primitivo del SNC**

Questi fenotipi sono probabilmente associati ad un elevato livello di attivazione policlonale B che si verifica nell'infezione da HIV.

La malattia può interessare tutti i siti del corpo, si presenta con sintomi vari che sono di solito di natura "B linfoide", come febbre, sudorazione e dimagrimento. Il sito extranodale di insorgenza più comune è il SNC, con il 60% delle origini, ed è associato a segni neurologici focali, come cefalea, ottundimento, interessamento di singoli nervi cranici e convulsioni. Si osservano delle lesioni di 3-5 cm con inclusione ad anello del mezzo di contrasto, similmente a quanto si osserva nella toxoplasmosi.

Un altro 25% dei casi di insorgenza extranodale è il tratto digestivo, in qualsiasi forma e sito, e il midollo osseo.

Displasia intraepiteliale della cervice e dell'ano

Associata al papillomavirus, è una condizione che predispone all'insorgenza di una neoplasia in loco e in seguito alla formazione di una malattia invasiva. Fino ad ora, si è osservata solo una modesta quota di incidenza in più nei pazienti AIDS, dovuta anche alle abitudini sessuali di molti di loro. Tuttavia, con l'estensione dell'epidemia a gruppi più eterogenei, e con l'aumento della sopravvivenza all'infezione, ci si aspetta una ridefinizione del rapporto fra le due malattie.

2.9 SINDROMI ORGANOSPECIFICHE

Quasi tutti gli organi sono bersaglio di una qualche manifestazione specifica della malattia da AIDS, ma non tutte le manifestazioni hanno un agente eziologico secondario definito. In questa sessione descriviamo apparato per apparato le manifestazioni considerate primitive dell'HIV.

Polmone

Ci sono due forme di polmonite idiopatica di non certa classificazione.

- **Polmonite interstiziale linfoide:** pediatrica, caratterizzata da un infiltrato leucocitario benigno, provocato dalla attivazione policlonale dei B. E' rara.
- **Polmonite interstiziale non specifica:** comune, fino ad 1/3 dei pazienti, con infiltrati di leucociti e plasmacellule che si addensano attorno ai vasi sanguigni.

Oltre a ciò, nell'apparato respiratorio si osserva una alta incidenza di **sinusiti** a causa della frequenza delle infezioni di streptococco ed hemofilus.

Manifestazioni ematologiche

- **Soppressione midollare** dovuta all'infezione da HIV che infetta i precursori delle cellule ematiche, ma anche a micobatterio, funghi e linfomi.
- **Anemia**, presente nel 18% dei pazienti asintomatici, e nel 75% dei malati di AIDS. E' di solito contenuta, ma a volte raggiunge livelli tali da richiedere la trasfusione. Il caso più grave è l'associazione con linfomi e con l'infezione da parvovirus eritrolitico B19. Altre condizioni predisponenti sono la tossicità dei farmaci, e il malassorbimento derivato dalla patologia gastroenterica, con deficit di folati e di B12.
- **Leucopenia**, di solito modesta, dovuta soprattutto alla terapia antiproliferativa contro i linfomi e le leucoplachie.
- **Piastrinopenia** anche precoce con le caratteristiche della porpora trombotica trombocitopenica, vedi sopra.

Linfoadenopatia

Comune, sia per la iperplasia follicolare reattiva dell'infezione primaria che per la conseguenza delle secondarie. Anche Kaposi può dare linfoadenite, ma non si traggono giovamenti da una individuazione della malattia ad uno stadio così precoce.

Nefropatia

Molte volte condizionata dai farmaci, esiste anche la possibilità di una **nefropatia diretta da HIV, simile a quella che si osserva nei tossicomani**. Colpisce anche i bambini ed è associata alla razza nera più di frequente. Tipicamente è una glomerulosclerosi segmentale focale, con intensa proteinuria senza ipertensione. Evolve entro l'anno nell'insufficienza renale.

Miocardio

All'HIV nelle fasi tardive è associata una miocardiopatia dilatativa con insufficienza cardiaca congestizia. Sebbene si trovi spesso l'HIV nel miocardio, non si sa se la malattia dipende da questo o dalla associazione con la terapia.

Alterazioni immunologiche e reumatiche

Sebbene siamo davanti ad una grave immunodeficienza, spesso si trovano manifestazioni che variano dalle reazioni di ipersensibilità immediata ad un aumento di incidenza delle artriti reattive, fino alla linfocitosi infiltrativa diffusa.

Le reazioni ai farmaci sono molto comuni, sia per la atipicità dei farmaci impiegati, che per la preponderanza della risposta TH1 su quella TH2, come detto all'inizio.

Comunque, i pazienti AIDS non vanno mai incontro a reazioni anafilattiche, motivo per cui è possibile in ogni caso continuare la terapia.

L'infezione da HIV presenta molti aspetti sovrapponibili ai quadri delle tipiche malattie autoimmuni, fra cui importante è la attivazione policlonale B che trova riscontro nella produzione di Ab antifosfolipidi e antinucleo. Invece, alcune malattie autoimmuni risultano diminuite nella loro gravità in presenza delle infezioni da HIV, come il **lupus, l'artrite reumatoide, e anche l'immunodeficienza comune variabile**, cosa che spinge a pensare che per queste malattie sia necessaria la competenza del comparto TH1.

Unica malattia davvero aumentata è una variante atipica della S. di Sjogren, che normalmente è sostenuta dai CD4 e qui invece dai CD8, e si accompagna ad infiltrato leucocitario nelle ghiandole salivari e nel polmone, secchezza della congiuntiva e del cavo orale.

Aumentano spesso anche le artriti reattive che sono spesso scatenate da infezioni, ma anche forme primitive che vengono classificate come **artropatie da HIV**, e sono forme subacute, non erosive e scarsamente infiammatorie, delle anche e delle ginocchia, durano qualche settimana. Invece la **sindrome dolorosa articolare** si manifesta con un dolore acuto al gomito o alle ginocchia che dura 2-24 ore e necessita a volte anche degli oppiacei, che può essere l'effetto diretto del virus sull'articolazione.

Alterazioni oculari

Diffusa in oltre il 50% dei casi. Si tratta spesso di macchie di ischemia retinica da microangiopatia, con aspetto cotonoso e bordi irregolari. Difficile distinguerle dalla retinite da CMV, ma sono al contrario benigne. Nel resto dei casi, sono numerosi i virus e i batteri che danno alterazioni oculari.

Alterazioni endocrine e metaboliche

- Iponatriemia, associata alla **sindrome da inappropriata secrezione di ADH**, che produce ritenzione di liquidi e diluizione del plasma. Se associata a iperkalemia, indica una insufficienza surrenalica
- Alta frequenza di disfunzioni genitali, maschili e femminili, di attribuzione varia fra terapia ed infezioni secondarie.

Cachessia generalizzata, definita come perdita di peso superiore al 10%, febbre, diarrea cronica, astenia per più di 30 giorni. **E' contenuta fra le condizioni che indicano uno stadio di AIDS conclamato, ed è attualmente la causa più frequente di diagnosi di AIDS (95% di esordi) negli USA.** Una sua caratteristica è la diffusa degenerazione fibrillare del muscolo con occasionale miosite. Sembra essere un effetto diretto della presenza dell'HIV

2.10 ANATOMIA PATOLOGICA

Non ci sono lesioni od alterazioni specifiche nella malattia da HIV se non quelle che riguardano il SNC e i linfonodi.

Linfonodi

Marcata **iperplasia follicolare** nelle fasi precoci, con i follicoli che hanno margini irregolari e seghettati, e si estendono sia nella corticale che nella midollare, e addirittura al di fuori del linfonodo. Questa proliferazione dei centri germinativi avviene prevalentemente nelle zone B del linfonodo, a scapito della zona mantellare, e riflette la proliferazione B periferica.

Intrappolate come immunocomplessi, si ritrovano particelle di HIV nelle propaggini delle cellule dendriche del linfonodo, all'interno delle cellule germinative.

Nella fase successiva si assiste ad una grave **involutione** del linfonodo: esso appare privo di cellule, e la trama reticolare formata dalle cellule dendriche è distrutta. I centri germinativi possono addirittura essere ialinizzati. Questi linfonodi bruciati non ospitano particelle virali, ma sono colonizzati da patogeni.

In queste fasi anche la **milza e il timo** appaiono come terre bruciate senza presenza di nessuna o quasi cellula linfoide al loro interno.

Sistema nervoso centrale

Il virus dell'HIV provoca nel 60% dei pazienti disfunzioni neurologiche nel corso della malattia. Nelle autopsie, fra infezione diretta e opportunista, le manifestazioni dell'AIDS nel SNC sono presenti nell'80% dei casi. I quadri importanti sono quelli della **Meningoencefalite da HIV** e della **mielopatia vacuolare**.

⊠ La meningoencefalite è caratterizzata da un decorso clinico insidioso e progressivo di alterazioni motorie e cognitive (detto complesso cognitivo motorio correlato all'AIDS), e da una **diffusa atrofia corticale**.

Le meningi non sono opacate, è presente un certo grado di dilatazione ventricolare e di allargamento dei solchi, con normale spessore della corteccia.

Istologicamente si reperta una infiammazione cronica con **noduli microgliali**, ampiamente distribuiti. Talvolta sono presenti aree di necrosi tissutali, con proliferazione reattiva della glia. A volte questi noduli sono distribuiti in prossimità di vasi di piccolo calibro, nel cui endotelio si osservano macrofagi carichi di pigmento.

Tutte queste alterazioni sono presenti nella sostanza bianca sottocorticale.

Spessissimo, ma non sempre, c'è la **cellula gigante multinucleata**, di derivazione macrofagica.

⊠ La mielopatia vacuolare riguarda il midollo spinale, è presente nel 20-30% dei pazienti e non si associa ad infezione diretta del midollo da parte dell'HIV (almeno nella maggioranza dei casi). La sua patogenesi è sconosciuta, e le lesioni sono simili a quelle della carenza di vitamina B12 (tabe dorsale) anche se i livelli di B12 sono in questo caso normali.

⊠ Infine l'HIV può dare una **miopatia periferica**, che si manifesta con debolezza insidiosamente progressiva, ed elevazione della CK muscolare. Le fibre sono interessate da aree di necrosi ed infiltrazione da parte di macrofagi infetti.

Altri quadri di forme di miopatie sono descritti in associazione con l'AIDS, in almeno un caso dovute alla presenza di farmaci (AZT) che provocano una forma tossica acuta con **fibrille rosse sfilacciate**.

CAP 3 ARTRITE REUMATOIDE

Epidemiologia

Malattia sistemica cronica, ad eziologia sconosciuta. Caratterizzata da molte manifestazioni cliniche, ma principalmente da una **sinovite infiammatoria persistente che interessa le articolazioni in modo simmetrico. L'artrite è simmetrica, erosiva e deformante**. Ha un decorso molto variabile, da forme destruenti e progressive, senza remissione, a forme più blande e legate ad un decorso intermittente.

Prevalenza 0,8% F 3:1, prevalenza aumenta con l'età (picco di incidenza fra 35 e 50 anni).

Predisposizione genetica associata all'HLA-DR4, ma coadiuvata da fattori ambientali, come il clima e il grado di urbanizzazione del territorio.

Eziologia

La causa della malattia rimane sconosciuta, ma ci sono varie teorie:

- **Patogenesi infettiva:** la malattia è legata alla produzione di una infiammazione cronica nella sinovia. Questo evento a sua volta si verifica con diversi meccanismi, come sotto elencato. Gli agenti infettivi chiamati in causa sono ubiquitari, vista la diffusione della malattia, e sono Mycoplasma, EBV, CMV ecc...
 - Infezione cronica diretta della sinovia
 - Sequestro di antigeni virali nella sinovia
 - Risposta immune produce Ab cross-reattivi
 - Risposta immune fa esporre nelle articolazioni neo-antigeni.
- **Predisposizione genetica:** alto tasso di concordanza fra gemelli monozigoti e trasmissione familiare. Associazione con HLA-DR4 o DR1.
- **Autoimmunità:** ruolo del collagene di tipo 2 o della glicoproteina 39 della cartilagine umana nell'innescare il danno sinoviale. Circa l'80% dei pazienti con AR possiedono autoanticorpi diretti contro la porzione Fc delle IgG autologhe. Questi anticorpi si chiamano **fattori reumatoidi** ed hanno un ruolo diagnostico importante.

Attualmente si ritiene che la malattia origini come una risposta eccessiva ad un contatto con antigeni esogeni in individui predisposti geneticamente, che determina una reazione autoimmune contro antigeni self. In questa teoria hanno un ruolo tutti e tre i meccanismi descritti sopra.

Istologia e patogenesi

- Inizialmente si ha un danno **microvascolare** ed un aumento dell'espressione di molecole di adesione (**V-CAM**) nelle cellule **sinoviali**. Questo permette uno stravasamento e un accumulo di cellule infiammatorie nella sinovia. Nella sinovia si repertano **follicoli linfoidi**, e lo stroma è prevalentemente occupato da plasmacellule e macrofagi.
- Successivamente c'è **proliferazione del panno sinoviale ed edema della sinovia**. Si ha quindi accumulo di liquido nella cavità articolare, dove protrudono delle formazioni peduncolate composte da **sinoviociti ipertrofici**.
- La sinovia, **edematosa ed iperplastica**, è anche sede di una intensa **vascolarizzazione**, e si trovano in essa depositi di emosiderina. Ammassi di fibrina in via di organizzazione si trovano all'interno della cavità sinoviale dove protrudono e sono detti **corpi di riso**. Nel liquido si repertano anche **neutrofili**, che si trovano però solo al di sotto del panno e non raggiungono lo stroma.
- Le cellule infiltrate sono soprattutto **linfociti T, con CD4>CD8**, spesso esprimenti il complesso TCR gamma-delta e il CD69, e **linfociti B che si trasformano in plasmacellule**, iniziando localmente una forte produzione di ab. Inoltre nella AR i fibroblasti che ricoprono la sinovia sono particolarmente attivi nel produrre proteine che degradano la **matrice cartilaginea** (cathepsina e collagenasi). Nelle aree dove c'è erosione ossea, sono attivi anche gli osteoclasti. Qui si formano anche **cisti ossee di riassorbimento**, ed erosioni **iuxtarticolari**.

Le manifestazioni della artrite reumatoide, sia sistemiche che locali, sono mediate da una serie di citochine prodotte a livello articolare dalla popolazione cellulare infiammatoria. Per vari motivi, fra cui l'importanza dell'aplotipo HLA e la sensibilità alla ciclosporina, si ritiene che gli iniziatori del processo produttivo di citochine siano i linfociti CD4. Fra queste importanti sono:

- IL-1, INF: Attivazione condrociti ed osteoclasti → distruzione articolare
- IL-1, TNF, IL6 Sintomi sistemici (febbre, malessere, astenia, aumento proteine fase acuta)
- GM-CSF, IL2, IL12, IL5: attivazione delle cellule infiammatorie e mantenimento del processo
- Attivazione dei linfociti B → produzione di ab e quindi di immunocomplessi → vasculite sistemica.

La produzione di immunoglobuline e di fattore reumatoide produce anche una **attivazione del complemento, con mantenimento del processo infiammatorio grazie alle citochine C3a e C5a.**

Oltre a questo processo cronico infiammatorio del tessuto della sinovia si ha un processo altrettanto potente e anche peggiore di infiammazione acuta del liquido sinoviale. Esso si manifesta con un essudato ricco in PMN e in monociti, prodotto da vari fattori:

- Anafilotossine del complemento
- IL1, TNF, leucotriene B4
- PGE2 (facilita la permeabilizzazione dell'endotelio)

Una volta migrate nel liquido, le cellule infiammatorie possono danneggiare la cartilagine con le specie reattive dell'ossigeno, e anche contribuire a mantenere il processo infiammatorio. Benché il liquido contenga molti enzimi potenzialmente litici, il danno si verifica in corrispondenza del contatto fra la sinovia infiammata e la cartilagine articolare.

Questo tessuto è detto **panno**, si crea come conseguenza del processo infiammatorio nella zona di contatto fra la sinovia e la cartilagine, ed è responsabile del processo distruttivo a carico di quest'ultima. E' formato da tessuto di granulazione prodotto da fibroblasti, piccoli vasi, e cellule mononucleati. Questo tessuto produce una grande quantità di proteine litiche, come la collagenasi e la stromelisin.

Questo tessuto è stimolato a produrre le proteine dall'**IL1 e il TNF alfa**, che contemporaneamente attivano i condrociti a danneggiare la cartilagine localmente e gli osteoclasti a danneggiare l'osso. Con il tempo, il panno sostituisce tutta la cartilagine articolare, **va incontro a fibrosi e produce l'anchilosi ossea dell'articolazione**, cioè la fissazione di essa responsabile delle lesioni deformanti. Per anchilosi ossea si intende appunto la saldatura dei due capi articolari da parte del tessuto fibroso infiammatorio interposto.

La malattia si configura quindi come un processo progressivo a varie fasi: prima c'è una attivazione dei T CD4 ad opera di un antigene che ancora non è noto. Questi producono un processo infiammatorio in grado di stimolare la produzione di fattore reumatoide e di ab, nonché di attivare il danno articolare. Questo processo infiammatorio, a lungo andare, produce la esposizione di neo antigeni e aggrava il danno articolare. Infine, la funzione dei fibroblasti e di condrociti viene alterata e si creano processi erosivi dell'osso.

Infine, la produzione di **fattore reumatoide** e di immunocomplessi prodotti da esso provoca un ulteriore danno extrarticolare in diversi tessuti.

I tempi e le modalità di insorgenza e di transizione da una fase all'altra di questo processo patologico cambiano da paziente a paziente, mentre la malattia si evolve per tutto l'arco della sua durata.

Clinica

- **Esordio:** la malattia è una poliartrite cronica. All'esordio ci sono di solito sintomi insidiosi di affaticamento e di malessere sistemico, finché non si presentano i segni di sinovite. Gradualmente compaiono i segni specifici, con interessamento simmetrico di molte articolazioni, come **mani, polsi, ginocchia, piedi**. Il 10% dei pazienti esordisce in maniera brusca con febbre, linfadenomegalia e splenomegalia. La simmetria è caratteristica della malattia, ma ci possono essere delle eccezioni.
- **Sintomi articolari conclamati:**
 - Dolore aggravato dal movimento

- Rigonfiamento e pastosità
- Rigidità dopo periodi di riposo (tipica **rigidità mattutina per più di un'ora**)
- Articolazioni calde (specie il ginocchio) senza eritema.

Inizialmente il dolore rende impossibile il movimento: la capsula sinoviale è gonfia per l'accumulo di liquido e per l'ipertrofia delle cellule sinoviali, e il paziente mantiene l'articolazione in flessione per permettere la massima estensione articolare. In seguito l'anchilosi fibrosa ossea provoca deformità stabili.

• **Articolazioni più colpite:**

- **Interfalangee prossimali e metacarpo-falangee (difficilmente sono interessate le falangi distali)**
- **Sinovite delle articolazione dei polsi con sindrome del tunnel carpale**
- **Sinovite del gomito**; presenta spesso delle contratture in flessione che sono deturpanti.
- **Ginocchio**, con ipertrofia sinoviale, versamento cronico e lassità legamentosa
- **La colonna cervicale è interessata, ma mai quella lombare**

Con il progredire della malattia, vari fenomeni concorrono alle manifestazioni di deformità permanenti: la distruzione della capsula o dei tessuti molli di supporto, la lassità dei legamenti, la distruzione della cartilagine, la trazione muscolare sbilanciata, eccetera. Oltre alle deformazioni della mano disegnate nella figura, esiste una **deformazione a zeta della mano, con deviazione radiale del polso e deviazione ulnare delle dita, spesso associata a sublussazione delle falangi prossimali.**

Altra caratteristica è la deviazione interna del piede, (paziente che cammina sulle tibie), sublussazione dell'alluce e diverse altre.

Manifestazioni extrarticolari

Di solito non sono frequentissime, ma quando sono presenti possono essere la predominanza del quadro clinico. Sono associate a pazienti con alto titolo di **fattore reumatoide** (IgM anti FC delle IgG).

Noduli reumatoidi: a livello delle strutture periarticolari, nelle aree soggette a pressione e nelle superfici estensorie, ma anche nelle pleure o nelle meningi. Tipici olecrano, tendine d'Achille e occipite. Sono in genere asintomatici ma possono rompersi o infettarsi. Assomigliano a granulomi, e questo **conferisce all'AR il titolo di malattia granulomatosa.**

Sono noduli duri, non dolenti e rotondi, e sono costituiti da una zona centrale necrotica con fibrille di collagene, circondata da macrofagi a palizzata e una zona più esterna formata da tessuto di granulazione.

Atrofia muscolare dei gruppi presenti in sede periarticolare.

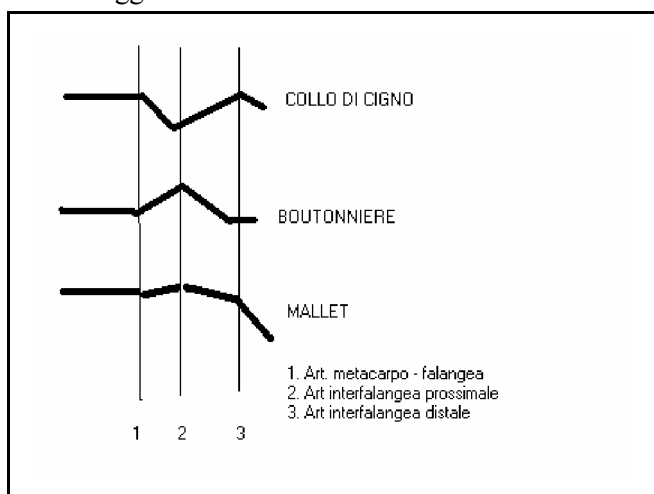
Vasculite reumatoide: può esistere in forma molto grave (polineuropatia, mononeuriti multiple, ulcere cutanee con necrosi del derma, gangrena digitale e infarto viscerale). Queste forme sono molto rare. Le forme più comuni sono comunque molto gravi, specie se associate a soggetti con alto fattore reumatoide.

Il comune aspetto della vasculite da AR è simile a quello della poliarterite nodosa, tranne il fatto che nell'AR **non sono coinvolti i reni**. Di norma sono segmenti piccoli di arterie di piccolo calibro, come i vasa vasorum e le arterie digitali, che sono interessati da un processo di endoarterite obliterante, che porta ad infarti viscerali, ulcere e gangrene e neuropatie periferiche.

Manifestazioni pleuriche e del polmone: pleurite, fibrosi interstiziale, polmonite e noduli, che se si associano alla pneumoconiosi possono produrre un processo fibrotico diffuso (S. di Caplan). I noduli possono ulcerarsi e dare origine a pneumotorace, o comprimere la laringe.

Pericardite asintomatica nella maggioranza dei casi, ma che può anche diventare costrittiva.

Sindrome di Felty: AR cronica associata a splenomegalia, trombocitopenia e neutropenia. Si ritrova in soggetti che hanno la malattia da molto tempo, ed ha alto fattore reumatoide, noduli sottocutanei e interessamento sistemico. La neutropenia, che è la principale evidenza clinica, porta allo sviluppo di infezioni.



Osteoporosi: comune ed è aggravata dall'uso di glucocorticoidi.

Dati di laboratorio

Il **fattore reumatoide**, sebbene sia il bersaglio di tutti i test per la malattia, non è affatto specifico ed è presente anche nel 5% dei soggetti sani. Questo numero aumenta con l'età, cioè proprio con l'incidenza della malattia, rendendolo ancor meno specifico. Oltre che nel 70% dei pazienti di AR, è presente anche nel LES, nella sclerodermia e in altre malattie. Tuttavia ha un significato prognostico, essendo più frequente nei pazienti con noduli o vasculite ed associato ad una prognosi peggiore.

La **anemia e la leucopenia** sono indici di elevata attività della malattia.

Ves elevata e proteina c-reattiva alta sono associati ad una prognosi peggiore.

Decorso clinico

Nel singolo paziente è difficile fare previsioni: in genere si tratta di un quadro di progressiva ingravescenza, ma associato a fasi alterne di maggiore o minore attività della malattia. Ci sono alcuni fattori che possono essere prognostici per indicare una maggior tendenza alla progressione maligna. Fra questi:

- Presenza di più di 20 articolazioni con flogosi
- Noduli
- Alterazioni radiologiche già esistenti
- Persistenza dello stato infiammatorio
- Età avanzata
- Alto titolo di fattore reumatoide
- Alto titolo di proteina c-reattiva
- Espressione di HLA-DR di particolari classi beta.

Circa il 15% dei malati va incontro ad una forma blanda con remissione spontanea e nessun danno permanente. In genere le alterazioni progrediscono in maniera più lenta man mano che la malattia avanza, con massima velocità solo nei primi sei anni. Ma quelle lesioni che fin dall'esordio compaiono precocemente, progrediscono a velocità molto rapida.

La vita del paziente con AR è accorciata di 3-7 anni in media. In realtà la malattia di per se non è affatto pericolosa, se non per quelle forme con grave neutropenia, e per le complicazioni entero-emorragiche della terapia.

Diagnosi

Entro 1-2 anni assume un quadro tipico inconfondibile: **poliartite simmetrica delle grandi articolazioni con risparmio delle strutture scheletriche assiali, ad eccezione del rachide cervicale**. Altri elementi sono la rigidità mattutina, la presenza di noduli, il fattore reumatoide, le lesioni ossee particolari.

Terapia

Essenzialmente è sintomatica ed empirica, ed ha 5 scopi:

1. Attenuare il dolore
2. Ridurre l'infiammazione
3. Proteggere le articolazioni
4. Mantenere la capacità funzionale
5. Controllare il coinvolgimento sistemico

Le varie terapie mirano ad una soppressione non specifica del processo infiammatorio, senza poter rimuovere la causa eziologica. Importanti sono la fisioterapia e l'esercizio fisico corretto.

Ci sono 4 categorie di farmaci usati nel controllo della malattia:

1. **Farmaci antinfiammatori non steroidei:** Controllano rapidamente la sintomatologia, ma possono far ben poco per limitare la progressione della malattia.
2. **Farmaci antireumatici** che modificano il decorso della malattia: sono la D-penicillamina, gli antimalarici, la sulfasalazina e i sali d'oro. Nonostante la loro eterogeneità, questi farmaci sono capaci di diminuire l'attività della malattia, la sua progressione e i livelli sierici delle proteine reattive

e del fattore reumatoide. Questi farmaci comprendono anche gli immunosoppressori blandi e i citotossici, come il metotrexate.

3. **Farmaci glucocorticoidi:** riducono i sintomi, ma bisogna usarli il meno possibile perché hanno importanti effetti tossici.
4. **Immunosoppressivi:** ciclofosfamide e azatioprina. Sono molto tossici e devono essere usati per quei pazienti che non hanno risposto alla terapia antireumatica.

Un altro presidio terapeutico importante è la **terapia chirurgica**.

ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE

Il Morbo di Still, o artrite reumatoide giovanile, è una collagenopatia, ad etiopatogenesi incerta (virus?, immunocomplessi?, auto immunità?), frequente nell'infanzia, talora già nel lattante, la cui caratteristica è quella di colpire le **piccole articolazioni della mano (interfalangee) ma anche le grosse articolazioni**. Colpisce in eguale misura i due sessi e può presentarsi lungo tutto l'arco della età evolutiva.

Si conoscono tre varietà principali della malattia:

- **Artrite cronica primaria**, caratterizzata da febbre, compromissione degli organi interni, tumefazione delle articolazioni specie del ginocchio, polso, caviglia, dita delle mani, rachialgie. È presente anche ingrossamento di milza e fegato;
- **Artrite reumatoide poliarticolare**, con scarso interessamento sistemico e più spiccata compromissione articolare. Nel 30% dei casi è assente il Fattore Reumatoide (immunoglobulina con specificità anticorpale diretta contro le IgG) e la prognosi è migliore;
- **Artrite reumatoide pauciarticolare**, alla quale però può associarsi una temibile iridociclite con danni oculari permanenti.

Viene anche chiamata Malattia di Still, è simile alla forma che colpisce gli adulti e ne ha le stesse conseguenze disabilitanti. La cosa peggiore è che colpisce generalmente i giovani al di sotto dei 16 anni, ma può iniziare fin dalle 6 settimane di età, con picchi verso i 2-5 e i 9-12 anni. In oltre la metà dei casi i sintomi spariscono da soli. Ma purtroppo in circa un sesto dei casi la malattia colpisce severamente con infiammazione in una o più articolazioni.

Una delle più gravi manifestazioni dell' Artrite Reumatoide giovanile è l' infiammazione dell'iride che qualche volta porta ad una visione difettosa.

Diagnosticare l' Artrite Reumatoide giovanile non è facile in quanto i bambini tendono a negare il dolore, anche quando i segni dell'infiammazione alle articolazioni sono evidenti. I genitori dovrebbero tenere sotto controllo i bambini che tendono a muoversi con precauzione (in condizioni normali) e ad assumere posizioni con le ginocchia piegate (accovacciati).

Differisce dall' AR perché:

- Interessa frequentemente poche articolazioni
- Esordisce spesso con coinvolgimento sistemico
- Interessa preferenzialmente le grandi articolazioni
- I noduli e il fattore reumatoide di solito sono assenti
- Spesso sono presenti ANA

CAP 4 SPONDILOATROPIE SIERONEGATIVE

Si definisce con questo termine un gruppo di malattie caratterizzate da interessamento articolare assiale e **di solito associate ad altri disordini infettivi o infiammatori, ma senza riscontro di fattore reumatoide (per questo sieronegative).**

Inoltre, a differenza delle artriti infettive, non trattate qui, non si osserva una componente infettiva che provoca il danno e l'infiammazione articolare.

Tutte queste forme di malattia hanno in comune la predisposizione genetica, legata al gene HLA B27, che non è però da sola sufficiente allo sviluppo della malattia. La distribuzione di questo gene nella popolazione cambia molto nei vari gruppi etnici:

Gli aspetti reumatologici di queste malattie sono alquanto caratteristici:

- **Associazione con enteropatie**
- **Associazione con HLA B-27**
- **Interessamento assiale**
- **Artrite periferica**
- **Entesite**

Le entesite sono le **strutture di passaggio fra osso e legamento. La manifestazione principale delle malattie spondiliformi è proprio l'entesite, soprattutto a carico delle articolazioni sinoviali, articolazioni cartilaginee, sinartrosi (sinfisi pubica), siti extrarticolari (soprattutto calcagno).** L'entesite provoca la deposizione di sali di Ca^{++} e la neoformazione ossea nei siti interessati (**Sindesmofite**), che porta a rigidità completa del rachide, soprattutto, per la fusione delle vertebre fra di loro.

SPONDILITE ANCHILOSANTE

Condizione infiammatoria cronica delle articolazioni assiali, specialmente le sacroiliache, e **non** delle articolazioni periferiche, ne grandi né piccole, cosa che la differenzia dall'artrite reumatoide.

Prevalenza massima nei maschi in adolescenza, spiccata associazione (90%) con HLA B27.

Come meccanismo patogenetico è molto simile all'AR, in quanto in questi sierotipi esposti una infezione virale o batterica può innescare un meccanismo autoimmune di danno articolare. La differenza è la sede delle articolazioni colpite e l'assenza, in questa e nelle altre artriti sieronegative, del fattore reumatoide.

Inoltre, si produce **entesite** che porta, assieme alla **anchilosi**, alla completa immobilità dell'articolazione colpita.

L'interessamento del rachide produce il quadro della **colonna a canna di bambù**, per l'ispessimento dei corpi spongiosi delle vertebre provocato dall'entesite a carico dei corpi vertebrali e delle inserzioni dei muscoli assiali del rachide. In un terzo dei pazienti, il fenomeno si estende anche ad anche e spalle. Il processo inizia con il **rachide lombare** e non si estende **mai** al rachide cervicale.

Possibili anche uveiti, aortiti e amiloidosi.

SINDROME DI REITER

Triade clinica di **artrite, congiuntivite e uretrite (o cervicite) non gonococcica**, che colpisce prevalentemente i maschi B-27 positivi fra 30 e 40 anni.

In questi soggetti si crea una serie di manifestazioni autoimmuni scatenate dalla presenza di una infezione genitourinaria pregressa. I sintomi si manifestano a diverse settimane di distanza dall'infezione.

Le articolazioni più colpite sono:

- Caviglie
- Ginocchia
- Piedi
- Dita (in cui una sinovite determina l'**alluce a salsiccia**).

L'interessamento è in genere **asimmetrico**, si formano **speroni calcaneali** e si ha **crescita ossia nelle inserzioni tendinee (entesite)**. Nelle manifestazioni avanzate della malattia si ha un interessamento della colonna che è molto simile a quella della spondilite anchilosante.

L'interessamento extrarticolare è vario:

- Balanite e cercinite
- Congiuntivite
- Anomalie della conduzione cardiaca
- Insufficienza aortica

Tutte queste manifestazioni si verificano in modo molto variabile e il decorso clinico della malattia cambia molto da caso a caso.

ARTRITE PSORIASICA

Sono una serie di manifestazioni cliniche che accompagnano il 5-8% dei soggetti affetti da psoriasi, e che per alcuni aspetti possono dare dei problemi di diagnosi differenziale con le spondilite anchilosanti e le artriti reattive. Non essendo associate alla presenza di antigeni di microrganismi e all'HLA B27, queste forme sono classificate fra le *spondilite sieronegative*

<i>Artrite reattiva</i>	<i>Artropatia psoriasica</i>
Hanno in comune una serie di manifestazioni Asimmetria Dita a salsicciotto Interessamento delle unghie Uveite e lesioni cutanee Ma differiscono per altri parametri	
Lesioni aftose del cavo orale	MANCA
Sintomi gastrointestinali	MANCA
HLA B27	MANCA
Esordio acuto	Esordio graduale
Interessa le estremità inferiori	Interessa le estremità superiori

- Forma asimmetrica: dita a salsicciotto, interessa le interfalangee delle mani, meno comunemente ginocchia e caviglie. Caratteristico coinvolgimento delle unghie che non va parallelo all'artrite. La psoriasi precede anche di molti anni la comparsa di queste manifestazioni. Scarsa evoluzione verso la forma distruttiva.
- Forma simmetrica: simile all'AR, con rigidità mattutina e interessamento delle grandi articolazioni in modo simmetrico. Esordisce assieme alla psoriasi ed ha una frequenza doppia nelle donne. L'interessamento ungueale pressoché costante la differenzia dalla AR. Circa il 50% dei pazienti sviluppano artriti distruttive e mutilanti.
- Forma spondilitica: precede la malattia una psoriasi di alcuni anni. Si manifesta con artrite della colonna lombare associata a rigidità mattutina. Rispetto alla spondilite anchilosante tende a non essere erosiva e a progredire in modo meno aggressivo. Caratteristica l'infiammazione dei legamenti specie del tendine achilleo e della fossa plantare.

Per tutte queste forme la terapia elettiva sono i FANS, e nelle forme gravi ricorrere agli antireumatici di base. In Italia di prassi si tratta la malattia in modo aggressivo anche nelle forme leggere per prevenirne il decorso.

ARTRITE ENTEROPATICA

In individui HLA-B27 positivi una infezione intestinale sostenuta da Shigella, Salmonella, Yersinia ed Helycobacter può portare ad una reattività crociata con il lipopolisaccaride della parete cellulare dei batteri, e quindi alla formazione di una artrite.

L'attacco è improvviso, interessa ginocchia e caviglie e raramente articolazioni più distali, e perdura per circa un anno. Si risolve da sola e non lascia sequele.

Nelle articolazioni colpite, come in tutte le artriti sieronegative (e a differenza di quelle infettive), non si isolano batteri ma solo antigeni frazionati.

CAP 5 AFFEZIONI INFIAMMATORIE MUSCOLO-CUTANEE DI NATURA IMMUNITARIA

Rientrano in questo capitolo le malattie autoimmuni che interessano la cute e i muscoli. Fra queste, i tre quadri principali sono la **sclerodermia**, la **dermatomiosite** e la **polimiosite**.

5.1 SCLERODERMIA

Il nome appropriato di questa malattia è **sclerosi sistemica**, in quanto si tratta di una affezione caratterizzata da una **fibrosi diffusa ed eccessiva in tutto il corpo**. Si ha interessamento della cute, dei vasi sanguigni e di organi come il polmone, il rene, il tubo digerente e il cuore. La gravità delle lesioni e l'interessamento sistemico variano nei pazienti.

Esistono comunque due grandi raggruppamenti clinici, quello della **sclerodermia cutanea diffusa**, che si manifesta con ispessimento cutaneo di tutti i distretti e un interessamento viscerale più grave, e la **sclerodermia cutanea limitata**, con ispessimento della cute delle estremità e del volto interessamento sistemico più limitato (cioè **CREST**: **C**alcinosi, **R**aynaud, **E**sosfago ipomobile, **S**clerodattilia e **T**eleangectasia).

Più rara è la **sclerosi sistemica senza interessamento cutaneo**.

La sopravvivenza è legata alla gravità delle manifestazioni a carico del cuore, dei reni e del polmone. La sclerosi sistemica può manifestarsi come forma primaria o anche in associazione con le manifestazioni di altre connettiviti (**Overlap Syndrome**).

Epidemiologia

Colpisce prevalentemente le donne fra i 30 e 50 anni (F>M 15:1), con una incidenza di 1,4/10⁵ e una prevalenza di 19-75/10⁵. Alcuni dati suggeriscono una predisposizione familiare, ma si è visto che le mogli dei malati tendono ad ammalarsi, avvalorando l'importanza dei fattori ambientali.

Esposizione a certe condizioni ambientali, come la lavorazione del silicio, cloruro di vinile, resine epossidiche e composti aromatici.

Patogenesi

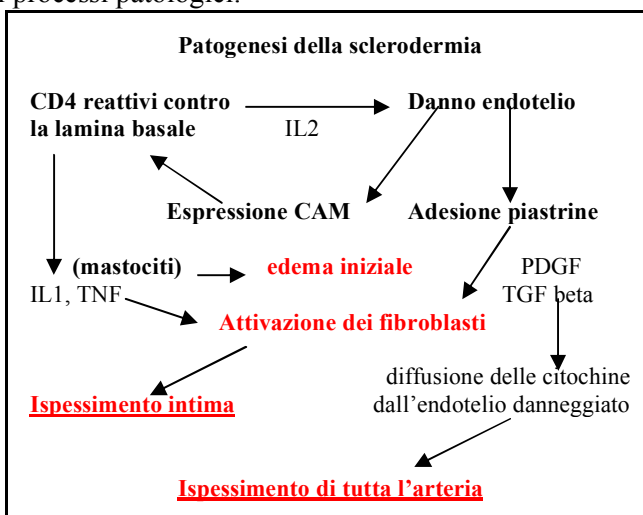
Eccessiva produzione di matrice extracellulare e di collagene a livello della cute e di altri organi. La malattia è legata alla attivazione dei fibroblasti e al danno vascolare mediato da eventi di tipo immunologico. Il primum movens della malattia però **non è legato ad una alterazione dei fibroblasti, ma dei vasi**.

☆ Sono le **manifestazioni vascolari, evento precoce che si manifesta con il fenomeno di Raynaud, che producono l'attivazione dei fibroblasti**. Queste interessano prima di tutto le arterie di piccolo calibro, le arteriole e i capillari cutanei degli organi interessati dai processi patologici.

Danno della cellula endoteliale → ispessimento dell'intima → ostruzione vasale → stato di ischemia cronica dell'organo interessato.

Il danno vascolare può anche essere osservato nei capillari cutanei con la capillarografia. Molti meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare la patogenesi di questo danno:

- Citotossicità verso l'endotelio ad opera di una serina proteasi contenuta nei granuli delle cellule T attivate.
- ADCC verso l'endotelio
- Anticorpi anti endotelio
- Eccesso di TNF (fibrosi e danno vascolare)
- Aumento di endotelina I, che produce vasocostrizione e stimola direttamente la proliferazione dei fibroblasti.
- Deficit di vasodilatatori primario o secondario a deficit nervosi.



Una volta realizzato il danno dell'endotelio, dalle cellule lese si libera il **fattore di Von Willebrand**, che stimola l'adesione e la stimolazione piastrinica. Le piastrine secernono fattori edemigeni e chemotattici per i fibroblasti (PDGF), e **fattori di crescita per fibroblasti (TGFbeta) che induce la produzione di collagene. Essendo l'endotelio danneggiato e permeabilizzato, queste citochine entrano anche nella media e nell'avventizia, producendo una fibrosi completa e diffusa nell'arteria.**

Infine, il danno endoteliale stimola la **CID**, con adesione delle piastrine e progressione verso l'anemia emolitica microangiopatica e l'insufficienza renale.

Fra i fattori sopra indicati come responsabili del danno endoteliale sembra fondamentale il ruolo della immunità cellulomediata; c'è la presenza di infiltrati monocitari in sedi perivascolare e c'è una correlazione diretta fra livelli di IL2 e gravità della malattia. Sembra che ci sia un aumento dei CD4, in particolare per quelle cellule reattive nei confronti del collagene di tipo IV della lamina basale.

L'endotelio infiammato, stimolato dai linfociti stessi, esprime protocolli di adesione (CAM e selectine) favorendo l'aggregazione linfoide, mentre i linfociti attivati producono anche IL1 e TNF che mediano sintomi sistemici e producono l'attivazione dei fibroblasti.

Anche i **mastociti** potrebbero essere implicati nella patogenesi della malattia, perché stimolati dai linfociti T rilasciano istamina e producono una attivazione dei fibroblasti (e sono responsabili dell'edema della fase iniziale della malattia).

Oltre a questo sono presenti anche anticorpi contro lamina basale e antinucleo, che però hanno un ruolo incerto nello sviluppo della malattia.

I fibroblasti dei pazienti sembrano avere uno stato di attivazione permanente, e producono collagene di tipo VII più di tutto, che è il più duro. Quando viene prodotto nel derma profondo, spiega la scarsa mobilità della cute e l'induramento che caratterizzano la malattia.

Nei fibroblasti anomali esiste una particolarità importante: uno specifico network di citochine produce l'attivazione dei fibroblasti sclerodermici. Essi infatti hanno i recettori per il PDGF, che si ricorderà viene prodotto dalle piastrine che sono adese all'endotelio. Questo recettore è espresso di più sotto lo stimolo del TGF beta. Quindi c'è una predisposizione dei fibroblasti ad essere iperattivati, che unita al danno endoteliale produce la patogenesi. I fibroblasti poi legano i linfociti T con maggiore efficacia e sono capaci di stimolarli.

Clinica ed anatomia patologica

Interessamento cutaneo

A partire dalle dita e dalle regioni distali delle estremità anteriori, si sviluppa una **atrofia sclerotica diffusa della pelle**, che con il passare del tempo si estende dalle dita fino agli arti, e poi alle spalle e al volto.

Inizialmente queste lesioni sono **edematose**, con infiltrato di linfociti e degenerazione delle fibrille collagene, che diventano eosinofile.

Successivamente, il derma diventa sede di una intensa reazione **fibrosa**, con ancoramento del derma agli strati sottostanti del connettivo. L'epidermide diviene assottigliata, le pareti dei capillari subiscono un ispessimento ialino che porta ad atrofia degli annessi. Soprattutto nei pazienti con CREST, le dita assumono permanentemente una posizione ad artiglio a causa della adesione del derma al connettivo, e la faccia diviene una maschera contratta.

A causa della insufficienza vascolare, la cute diviene atrofica e si possono formare ulcere e amputazioni delle falangi distali.

Altri sintomi sistemici

- **Gastroenterico:** La manifestazione principale è una **atrofia della tonaca muscolare dell'intestino**, che generalmente risparmia il terzo superiore dell'esofago. Questa condizione favorisce lo sviluppo di diverticoli con larga base di impianto. Questa lassità della muscolatura provoca disturbi di svuotamento gastrico, disfagia da ostacolo al transito esofageo, pseudostruzione intestinale per insufficienza della peristalsi. L'**ostruzione dei linfatici** a causa della fibrosi può condurre invece ad una **sindrome da malassorbimento con cachessia e anemia**. L'intestino crasso atonico può portare a **stipsi cronica** e fecalomi, con ostruzione intestinale.
- **Polmone:** **Fibrosi interstiziale diffusa, ispessimento della membrana alveolare e fibrosi peribronchiale**. I setti alveolari, divenuti fibrosi, sono meno resistenti e possono rompersi, dando delle aree di enfisema bolloso. Altro filone sono i fenomeni di **fibrosi delle arterie polmonari**, con ipertensione e cuore polmonare cronico. Oggi i sintomi polmonari sono la principale causa di morte dei pazienti con

sclerodermia (le manifestazioni renali si curano meglio). I sintomi evidenti sono la dispnea da sforzo progressivamente ingravescente, cui segue infine insufficienza del cuore destro, e una diminuzione della capacità vitale della VEMS, a causa della costrizione fibrosa dei bronchi. La prognosi dopo il verificarsi della ipertensione polmonare è di circa due anni.

- **Muscoloscheletrico:** Edema della sinovia con infiltrato leucocitario e fibrosi. Anche nel muscolo si ripete lo stesso quadro, con infiltrazione linfocitaria prima e fibrosi poi. Dolore, rigidità e tumefazioni delle dita delle mani e delle ginocchia. Si può avere una sindrome del tunnel carpale e artrite simmetrica che ricorda l'AR. Caratteristico delle fasi avanzate è il crepitio tipo "cuoio vecchio" delle articolazioni in movimento. Miosite. Riassorbimento osseo delle falangi distali, delle coste, delle clavicole e dell'angolo mandibolare.
- **Cuore:**
 - Degenerazione delle fibre cardiache e fibrosi interstiziale → scompenso cardiaco
 - Fibrosi del sistema di conduzione → aritmie
 - Ispessimento delle coronarie → cardiopatia ischemica (necrosi a zolle da spasmo intermittente delle coronarie)
 - Pericardite con o senza versamento
- **Rene:** Iperplasia delle arterie interlobulari, necrosi fibrinoide delle AA, ispessimento della membrana basale del glomerulo. Queste alterazioni sono le stesse della ipertensione maligna ma non sempre si associano all'aumento della pressione arteriosa. Nelle arterie intralobulari si verifica anche un fenomeno di vasospasmo di tipo Raynaud, che si accentua con il freddo. La malattia renale è la causa di morte della metà dei decessi associati a sclerodermia. Il rischio aumenta in quelli che sviluppano un ispessimento cutaneo diffuso fin dall'inizio. Si manifesta **ipertensione maligna**, con encefalopatia ipertensiva e oliguria e anuria fino all'insufficienza renale. Il motivo per cui si verifica questo è l'attivazione del sistema renina angiotensina a causa della insufficiente vascolarizzazione del rene (meccanismo acido dipendente).
- **Fenomeno di Raynaud:** vasocostrizione periodica e periferica, dipendente dal freddo, delle arterie delle mani, dei piedi e dei padiglioni auricolari. Nella fase costrittiva c'è cianosi e intorpidimento, mentre la fase di rivascularizzazione si associa a dolore, arrossamento e parestesie. Il fenomeno può precedere la malattia sclerodermica di parecchi mesi, ma non ne è obbligatoriamente associato.
- **Xerostomia**
- **Ipotiroidismo** con anticorpi antitiroide.

5.2 DERMATOMIOSITE

Malattia che interessa sia la cute che la muscolatura, è caratterizzata da una eruzione cutanea tipica, che precede o accompagna l'esordio della malattia muscolare.

Questa eruzione è un' **area decolorata nella palpebra superiore, di solito lilla, con edema periorbitario.**

A questa si accompagnano delle lesioni anch'esse molto specifiche, dette **lesioni di Grotton**, che sono:

- Formazione di placche rosso scuro sulle articolazioni delle dita delle mani, sui gomiti e sulle ginocchia
- Eruzione eritematosa desquamante

Nel muscolo le lesioni principali sono riconducibili ad una **patognomonica infiltrazione di cellule infiammatorie (linfociti, macrofagi, plasmacellule e rari eosinofili) in sede perivenosa.** Altro aspetto caratteristico è la **degenerazione delle cellule muscolari**, che accompagna l'infiltrazione. Nelle forme che hanno associata anche la dermatite si ha un interessamento notevole della componente capillare.

Di solito è progressiva nell'arco di mesi o anni, mentre in casi più rari produce rhabdomiolisi e debolezza muscolare in pochi giorni (evento che prevale nelle donne, 2:1).

Il soggetto lamenta debolezza prima ai muscoli prossimali prima dell'arto inferiore (difficoltà a genuflettersi e a salire le scale) poi di quelli superiori (difficoltà ad alzare le braccia e pettinarsi). Nella maggior parte dei casi questo procede senza dolore. Se a questo si associano anche sintomi di disfagia e debolezza dei flessori del capo, si deve cominciare a sospettare la polimiosite. Nel 75% dei casi sono risparmiati i muscoli distali e quasi mai sono interessati quelli oculari.

Non si osservano di norma contratture e diminuzione dei riflessi, che anzi possono anche essere più vivaci del normale, forse per irritazione dei recettori muscolari.

Complicazioni importanti ma non molto frequenti (5%) sono la grave compromissione respiratoria e l'insufficienza cardiaca.

Esistono anche forme meno frequenti di malattia (**quella descritta è la forma idiopatica primitiva**), alcune delle quali decisamente associate con neoplasie. Complessivamente la possibilità di associazione neoplastica varia, a seconda degli studi, fra il 6 e il 45%.

5.3 POLIMIOSITE

Simile alla dermatomiosite per quel che riguarda l'interessamento muscolare, **manca del tutto l'interessamento cutaneo**. Inoltre colpisce prevalentemente gli adulti e non i bambini.

Anche qui le manifestazioni sistemiche sono possibili e pericolose quelle a carico del cuore e del respiratorio. Invece non si associa ad un rischio significativo di sviluppare neoplasie viscerali.

5.4 CONNETTIVITE MISTA

Malattia caratterizzata dall'associazione di manifestazioni del LES, della sclerodermia, della polimiosite e dell'artrite reumatoide. La presenza di **anticorpi anti RNP plasmatici** permette di catalogarla come una malattia a se.

Insorge preferenzialmente nella seconda-terza decade e colpisce di più le donne.

I meccanismi patogenetici sono quelli delle malattie da cui deriva.

Clinica

Esordio classico: fenomeno di Raynaud, mani gonfie, artralgia, mialgia e astenia. Le varie manifestazioni che completano il quadro si sviluppano nel corso di mesi o anni.

- Tumefazione delle dita con possibile evoluzione verso la sclerodattilia.
- Alterazioni di tipo sclerodermico della cute delle estremità distali e del volto, mai del tronco
- Alcuni rash maculare (a volte discoide) e fotosensibilità
- Dolori, rigidità e tumefazioni delle articolazioni periferiche
- Deformità delle mani come nell'AR ma senza erosione ossea
- Lesioni muscolari tipiche della polimiosite, con alterazioni dell'EMG e aumento degli enzimi muscolari
- 85% dei pazienti presenta interessamento polmonare in genere asintomatico. Abbastanza comune la pleurite.
- 25% presenta glomerulopatia membranosa in genere molto lieve.
- 70% manifestazioni gastroenteriche, alterazioni dello sfintere esofageo e reflusso gastrico
- 30% pericardite e disturbi del cuore
- Anemia da disordine cronico
- Test di Coombs + nel 60% dei pazienti ma rara l'anemia emolitica
- Ipergammaglobulinemia e fattore reumatoide frequenti
- **Anticorpi anti U₁ RNP**, specifici per una proteina di 70KD legata all'RNA a basso peso molecolare.

Il trattamento di questa patologia è lo stesso delle forme cliniche che si presentano. Di per sé è abbastanza benigna, più della metà dei pazienti ha un decorso favorevole, ma dipende parecchio dal tipo di connettivite che si sviluppa in seguito. La sopravvivenza a 10 anni è dell'80%.

CAP 6 SINDROME DI SJOGREN

Malattia caratterizzata clinicamente dalla somministrazione di **secchezza oculare** (cheratocongiuntivite secca), **xerostomia** e **distruzione autoimmune delle ghiandole lacrimali e salivari**. Ovviamente quest'ultima caratteristica è direttamente responsabile delle altre due manifestazioni della malattia. Si manifesta da sola oppure in associazione con altre malattie autoimmuni, la più comune delle quali è l'AR.

Epidemiologia

Circa il 90% dei pazienti sono donne fra 35 e 45 anni

Patogenesi

- Infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine
- Attività oligo-monoclonale dei linfociti B che producono numerosi auto ab (si manifesta anche la presenza nel siero di **catene leggere monoclonali e di crioglobuline monoclonali**).

Mentre la prima attività spiega le manifestazioni locali delle ghiandole, la seconda spiega le manifestazioni sistemiche della malattia. Nel siero del paziente si trovano ab diretti contro le IgG (**fattore reumatoide**), e contro **antigeni nucleari e citoplasmatici** (questi ultimi sono associati a manifestazioni peggiori, come prognosi e come precocità).

Le cellule che formano l'infiltrato linfocitario delle ghiandole sono linfociti T e B attivati, e le cellule epiteliali della ghiandola svolgono la funzione di APC. Tutto questo dipende per una eziologia autoimmune nei confronti delle cellule che presentano l'antigene, le quali assumono questa funzione forse in seguito all'infezione da parte di un retrovirus.

C'è una notevole associazione con alleli HLA particolari.

Anatomia patologica

L'interessamento principale è a carico delle ghiandole lacrimali e salivari, ma anche altre ghiandole, come quelle del retto e della vagina, possono essere interessate ugualmente.

L'aspetto più precoce è l'**infiltrato periduttale e perivascolare** dei linfociti attivati. Successivamente esso può diventare diffuso, e nelle ghiandole maggiori si possono formare anche **follicoli linfoidi**.

Nella fase precoce le cellule epiteliali dei dotti possono essere ipertrofiche e occluderne il lume, ma successivamente la ghiandola va incontro ad una spiccata **atrofia** con sostituzione del tessuto ad opera di cellule adipose.

Alcune volte l'infiltrato è così intenso che dà l'impressione di un linfoma, ma si può fare facilmente una diagnosi differenziale osservando le caratteristiche morfologiche della ghiandola, che risultano inizialmente intatte.

Nella cornea e nella mucosa bronchiale si ha una secchezza dell'epitelio, che porta **ulcerazioni ed erosioni**. Nel naso si possono formare incrostazioni ed erosioni che arrivano anche alla perforazione del setto.

Clinica

Cheratocongiuntivite e xerostomia con erosioni delle mucose corrispondenti sono presenti in tutti i pazienti.

Le manifestazioni delle altre ghiandole sono meno frequenti:

✚ **Trachea**

✚ **Naso**

✚ **Tratto gastroenterico** con riduzione della attività della mucosa gastrica fino all'atrofia, pancreatite

✚ **Mucosa vaginale**

Questi interessamenti provocano epistassi, bronchiti, polmoniti, cerviciti e vulvovaginiti.

☆ Manifestazioni extraghiandolari si hanno in un terzo dei pazienti, che in genere mostrano un elevato titolo di **SS-A**, l'antigene associato alla sindrome di Sjogren che è il principale carattere sierologico della malattia.

- Poliartrite che può simulare l'artrite reumatoide ma non è erosiva
- Interessamento polmonare subclinico
- Polineurite da vasculite dei vasi dei nervi

- Nefrite interstiziale con interessamento dei tubuli che può anche associarsi alla sindrome di Fanconi. Evento raro, limitato a quei pazienti che presentano la sindrome secondari ad altre manifestazioni cliniche sistemiche (LES, ecc).
- Vasculite dei vasi piccoli e medi, con porpora, orticaria recidivante, ulcerazioni cutanee e mononeurite multipla.
- Possibile insorgenza (associazione dimostrata) di **linfomi a cellule B** e di macroglobulinemia di Waldenstrom.

Circa nel 50% dei pazienti si ha un contemporaneo ingrossamento della parotide. Importante fare in questa malattia la biopsia del labbro per esaminare le salivari minori, per la diagnosi differenziale con la **sindrome di Mikulicz**, che consiste in ingrossamento delle ghiandole salivari e lacrimali da qualsiasi causa, ma non ha l'aspetto istologico tipico della S. di Sjogren.

CAP 7 CRIOGLOBULINEMIE E SINDROME DI GOODPASTURE

7.1 CRIOGLOBULINEMIE

Malattie legate all'accumulo di prodotti immunologici che precipitano a freddo. Caratterizzate da una particolare forma di vasculite che si manifesta soltanto con l'esposizione alle basse temperature (e quindi è tipica delle estremità), sono divise in 3 gruppi eziopatologici:

- **Tipo 1:** crioglobuline di tipo M prodotte in maniera **monoclonale**. La **crioglobulinemia monoclonale** si associa alla macroglobulinemia di Waldenstrom, alle leucemie linfatiche e ai linfomi. La malattia presenta porpora degli arti inferiori, infarti emorragici delle dita della mani e dei piedi, sindrome da iperviscosità. La malattia peggiora alle basse temperature e in seguito alla disidratazione. Precipitati delle globuline nei vasi dermici, nel polmone e nel SNC, nei glomeruli renali.
- **Tipo 2:** forma **mista essenziale**, secondaria alla infezione cronica da **HCV**, nella qual condizione si producono una buona quantità di ab contro gli antigeni del virus, probabilmente della classe IgM. Il quadro clinico è caratterizzato da antigenemia, vasculiti ed epatomegalia.
- **Tipo 3:** forma in cui si producono una notevole quantità di ab contro antigeni self, come ad esempio il DNA, in corso di malattie immunitarie sistemiche. Oltre agli effetti della malattia stessa, si producono in queste malattie una serie di manifestazioni legate alla presenza di immunocomplessi circolanti. Un altro tipo è quello in cui si produce **fattore reumatoide**, una IgM anti FC delle IgG, che legandosi con esse fa produrre complessi immuni.

La sindrome di Goodpasture è stata trattata nella sezione dedicata al polmone e al rene.

Anatomia patologica

Sezione IV

Apparato Gastroenterico

CAP I CAVO ORALE

1.1 LESIONI PRECANCEROSE DEL CAVO ORALE

Nella cavità orale insorgono una grande quantità di neoplasie, specifiche e non, e che sono spesso precedute da lesioni con significato precanceroso.

LEUCOPLACHIA ED ERITROPLACHIA

Epidemiologia

Si possono presentare a qualsiasi età, più frequenti fra i 40 e i 70 anni, 1/2 2:1.

Hanno una genesi multifattoriale, ma fattori predisponenti sono:

- Uso di tabacco (pipa e tabacco da masticare in primis)
- Alcool
- Esposizione a sostanze irritanti
- Sequele di infezione da HPV (specie di tipo 16)

Morfologia

☆ La **leucoplachia** significa letteralmente **chiazza bianca**, e non è soltanto una lesione pre neoplastica, ma può essere provocata da una grande quantità di condizioni:

- Ipertrofia epiteliale benigna e maligna
- Cheratosi da tabacco
- Candidiosi
- Lichen planus
- Parotite da nicotina
- Candidiasiù

Possono insorgere dovunque nella cavità orale, preferiscono il pavimento della bocca, la parte ventrale della lingua e il palato duro. Macroscopicamente, possono avere una vasta gamma di aspetti morfologici, con margini netti o delimitati, e aspetto liscio, sopraelevato, vellutato e verrucoso a seconda dei casi.

Possono essere anche o solitarie o multiple.

Istologicamente, il grado di atipia delle cellule è variabile, dalle lesioni ben differenziate con tessuto cheratinizzato fino al CIS. **L'infiltrato infiammatorio sottostante è direttamente proporzionale in intensità al grado di atipia.**

Non può essere rimossa tramite raschiamento, e nemmeno classificata come una lesione diversa dal punto di vista clinico. Il colore bianco dipende dalla deposizione, nella lesione, di **cheratina**, la quale, inumidita, ha questo colore.

Tutte le lesioni bianche della bocca, comprese le forme benigne di leucoplachia, hanno una causa secondaria di solito ben identificabile (candida, tabacco...). La forma maligna invece no. Quindi la leucoplachia deve essere considerata, fino a prova contraria, come lesione precancerosa anche se le forme maligna sono solo una minoranza.

Dopo un follow up di 10 anni, il rischio di trasformazione neoplastica è del 2,4% (del 5% dopo 20 anni).

☆ L'**eritroplachia** è invece una lesione più insidiosa, di natura displastica, e più comune. Si tratta di una placca di colore rosso, vellutata, a volte erosa. Di solito è piana o lievemente depressa. A differenza della leucoplachia, la quale è in pratica una **metaplasia squamosa**, l'eritroplachia ha in se una componente **displastica**.

Infatti nelle cellule del derma si osservano atipie nucleari, e si hanno aree alternate di cheratosi e paracheratosi (cioè nelle cellule cheratinizzate si osservano nuclei picnotici). Nel derma sottostante ci sono segni di flogosi cronica. Ovviamente la progressione neoplastica di questo tipo di lesione è molto maggiore (valutata intorno al **50%**).

Praticamente tutte le lesioni mostrano un aspetto francamente displasico, oppure lesioni carcinomatose già evidenti. L'aspetto rossastro della lesione è dovuto all'**intensa reazione infiammatoria sottostante, con dilatazione vascolare**.

Occasionalmente, si possono presentare lesioni **miste**, con aree di leucoplachia alternate ad aree di eritroplachia (**leucoeritroplachia punteggiata**).

1.2 CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DEL CAVO ORALE

Epidemiologia

Si ritiene che la frequenza del carcinoma nel cavo orale sia pari al 2% delle neoplasie 2 e 4% di quelle 1. L'età media è attorno a 50-70 anni. Circa il 50% di queste lesioni sono fatali, soprattutto per il fatto che queste lesioni sono trascurate.

Aspetti sfavorevoli di una lesione precancerosa sono:

- Aspetto a chiazze
- Ispessimento verrucoso
- Sedi di insorgenza a rischio, come il pavimento della bocca e la superficie ventrale della lingua

Le lesioni precancerose devono essere seguite con biopsie e bisogna evitare i fattori di rischio (alcol, tabacco eccetera).

Eziologia

Fattori di rischio accertati sono:

- Fumo (specie bolo di tabacco da masticare. Quello di pipa predispone al cancro del labbro inferiore)
- Marijuana
- Masticazione della noce e foglia di betel in Asia
- Alcool
- Fumo + alcool → effetto sinergico specie con i superalcolici. Rischio relativo 6-15
- Radiazioni attiniche (solari) → cancro del labbro inferiore
- Virus HPV 16

Controverso il ruolo di una cattiva igiene orale o di irritazione cronica da dentiere mal poste o dentatura storta. Essi non implicano direttamente la cancerogenesi, ma possono contribuirvi per la produzione di lesioni precancerose.

Sono implicati anche fattori **genetici** che agiscono come fattore predisponente.

Un ruolo **protettivo** viene svolto invece dal consumo di **frutta e verdura**.

Classificazione

Circa il 95% dei carcinomi della bocca e della lingua sono **squamosi**. Esistono anche **adenocarcinomi** (delle ghiandole mucose), **melanomi maligni** ed altri tumori più rari.

Anatomia patologica

Sedi preferenziali le stesse della leucoplachia.

Aspetto macroscopico:

- Leucoplasico (duro, rilevato, perlaceo)
- Ispessimento rugoso
- Verrucoso (labbro)
- Vegetante
- Ulcerato

Può essere difficile la diagnosi differenziale con la leucoplachia, anche perché spesso sotto al carcinoma c'è una lesione precancerosa. Quando crescono, si formano masse protrudenti con aree centrali necrotiche e ulcere irregolari.

Istologicamente, possiamo avere vario grado di atipia e di aggressività, da neoplasie cheratinizzate ben differenziate a tumori molto aggressivi a carattere sarcomatoso.

Diffusione

Nel complesso, le varie forme di carcinoma tendono ad infiltrare localmente prima che dare metastasi. Comunque spesso al momento della scoperta sono già presenti metastasi a distanza. La sede e la via di diffusione variano a seconda della sede di insorgenza del tumore:

- **Via linfatica:** tumori della lingua e del pavimento buccale. Sempre linfatiche ma più tardive nel labbro inferiore
- **Via ematica:** più rare

Le metastasi hanno come bersaglio **polmoni, osso, fegato e linfonodi mediastinici**.

Prognosi

Migliore per quelli del labbro (a 5 anni 90% senza recidive), peggiore per quelli di lingua e pavimento buccale (a 5 anni 20-30%). Impiegano anni per passare dal CIS alla neoplasia invasiva. Quindi la prevenzione e il follow up sono strategie abbastanza efficaci se vengono diffuse e applicate correttamente.

5.3 NEOPLASIE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Anatomia delle salivari

- **Parotide:** 15-30 grammi, posta nella loggia parotidea, attraversata dai rami del n. faciale, e vicino alla v. giugulare interna e alla a. carotide esterna. Secrezione prevalentemente sierosa che raggiunge la papilla di Stenone tramite l'omonimo dotto.
- **Sottomandibolare:** 7-5 grammi, nella loggia omonima, secrezione mista
- **Sottolinguali:** ghiandole di circa 3 grammi, nel solco sublinguale secrezione prevalentemente mucosa.
- **Salivari minori:** diffuse nelle gengive e nel palato molle.

Le cellule che compongono le ghiandole variano nelle diverse parti di essa:

- Nell'**acino** sono presenti cellule ghiandolari secernenti sierose o mucose, e alla periferia cellule mioepiteliali con funzione contrattile e di sperimitura dell'acino stesso
- Nel **dotto intercalare** ci sono cellule cubiche e cellule intercalari. Il lume è due o tre volte maggiore che quello all'interno dell'acino
- I successivi **dotti interlobulari, dotti extralobulari e dotto escretore** hanno epitelio colonnare pseudostratificato, ed epitelio pavimentoso squamoso.

Classificazione

I tumori delle ghiandole salivari sono di molti tipi, e la classificazione è cambiata nel corso degli anni. Essi sono così divisi:

BENIGNI	MALIGNI
<ul style="list-style-type: none">• Adenoma pleiomorfo (50%)• Tumore di Warthin (5-15%)• Oncocitoma (1%)• Mioepitelioma	<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma mucoepidermoide (15%)• Adenocarcinoma a cellule acinose• Carcinoma adenocistico• Carcinoma epidermoide• Adenocarcinoma NAS• Carcinoma misto maligno

I **tumori epiteliali** sono la stragrande maggioranza dei tumori delle ghiandole salivari. Linfomi e sarcomi, se pur possibili, sono decisamente poco rappresentati e non sono stati inseriti in questa classificazione

Epidemiologia

Sono piuttosto rari e rappresentano il 2% dei tumori umani. L'incidenza varia da 0,5 a 6 per 100000, a seconda della zona considerata. Eccetto che il tumore di Warthin, sono più diffusi nella donna rispetto all'uomo. Età 5-7 decade.

La loro incidenza nelle varie ghiandole è proporzionale alla massa delle ghiandole stesse: infatti ad esempio nella parotide è del 66%. Al contrario di questo, però, la **malignità è maggiore nelle ghiandole colpite meno di frequente**.

Perciò la frequenza è direttamente proporzionale alle dimensioni della ghiandola, la malignità è invece inversamente proporzionale.

Eziologia

Poco chiara. Si sa che l'**esposizione a radiazioni ne aumenta il rischio**.

- **Radiazioni ionizzanti** (terapeutiche o diagnostiche)

- Radon
- Radiazioni UVA (molto, molto dubbia questa associazione)
- **Virus:** EBV, CMV, HPV 16-18
- **Fumo:** associazione con il tumore di Warthin
- **Alcool**
- **Asbesto**
- **Lavorazione della gomma e del legno**

ADENOMA PLEIOMORFO (B)

Età media intorno ai 43 anni, rappresentano circa il 60% dei tumori della parotide, sono meno frequenti, come detto prima, nelle ghiandole più piccole (infatti sono tumori benigni).

Sono chiamati anche **tumori misti** a causa della contemporanea presenza di tessuto epiteliale e connettivale. Per lo più è asimmetrico, e ha crescita lenta.

Presenta una forma rotondeggiante od ovoidale, compatta, ben capsulata. Le dimensioni sono di solito minori di 6 cm. Al taglio, presenta aree giallastre, grigio-brunastre (condrosi) e traslucide. La capsula è sottoposta a notevoli trazioni e possibilità di rottura. Quando questo avviene, il tumore, pur rimanendo benigno, tende ad una maggiore invasione dei tessuti circostanti.

L'aspetto variegato al taglio deriva dal fatto che il tumore è costituito da ammassi di cellule epiteliali dispersi in una matrice a tratti mucosa, a tratti mixoide e addirittura cartilaginea. A seconda dei tumori possono prevalere gli elementi epiteliali o connettivali.

Istologicamente la morfologia delle strutture formate dalle cellule epiteliali è estremamente varia: si hanno acini, dotti, tubuli e altro. Le cellule hanno origine sia duttale che mioepiteliale. Infine si possono trovare anche agglomerati di cellule mioepiteliali da sole, oppure aree di cellule squamose che possono dare delle **perle cornee**. Queste differenze istologiche non riflettono differenza di attività clinica.

A volte, nel contesto di un adenoma pleiomorfo, è possibile trovare un certo grado di atipia cellulare che rende molto probabile la transizione a forme più maligne, o la malignità di una recidiva. Si tende a dare a questi tumori il nome di **carcinoma misto atipico**, classificato a volte come una entità a se (vedi tabella).

Se tali aree di atipia sono molto rappresentate all'interno della capsula, allora siamo davanti ad una forma di **carcinoma in situ** nel contesto di un tumore benigno.

Queste forme ad insorgenza legata alla presenza di un adenoma sono fra le più aggressive e maligne dei tumori delle ghiandole salivari. Non si sa nulla sui fattori che promuovono la transizione, a parte la lunga durata del tumore originario. Si preferisce quindi la rimozione delle neoplasie benigne.

Clinicamente, la crescita è lenta e il tumore è mobile e non dolente. Dopo un intervento di parotidectomia la probabilità di recidiva è bassa (4%), mentre la enucleazione della massa neoplastica ha una probabilità di recidiva del 25%, a causa della incostanza della presenza della capsula.

MIOEPIELIOMA (B)

1,5 % di tutte le neoplasie delle salivari (molto raro). Età media 44 anni, molto frequente nella parotide (40%) e nel palato duro (20%).

Si tratta di un tumore solido e capsulato, di aspetto giallo-brunastro e lucente. Istologicamente sono presenti lembi o isole di cellule di diverso tipo, **che non presentano differenziazione duttale, ma solo mioepiteliale (da cui il nome del tumore)**. Queste cellule possono essere:

- Fusate
- Plasmocitoidi
- Epiteliodi
- Chiare

Le cellule contengono una abbondante quantità di cheratina

TUMORE DI WARTHIN (B)

Detto anche **cistoadenoma papillifero linfomatoso**¹⁰, si tratta di una singolare neoplasia che è la **seconda in ordine di frequenza nelle salivari**. E' praticamente sempre confinato alla parotide (caso unico).

Spiccata associazione con il **fumo** (8:1 con i non fumatori). Una volta era molto più diffuso nei l (8:1), oggi l'incidenza è pari nei due sessi a causa dell'aumento del fumo nelle donne. Nel 10% dei casi è multifocale. Un altro 10% dei casi sono invece bilaterali.

Si tratta di masse rotonde e palpabili (in quanto originano sempre dalla porzione apicale della ghiandola parotide). Il diametro è sui 3-5 cm, il colore è grigiastro e il tumore è capsulato. Al taglio si ha una superficie grigia pallida, punteggiata da piccole cisti ripiene di secreto sieroso o mucinoso.

Microscopicamente, è formato da un **doppio strato di cellule epiteliali**. Lo strato interno è fatto da cellule **colonnari**, che hanno aspetto granulato ed eosinofilo per la **ricchezza in mitocondri**, mentre lo strato esterno è fatto da cellule **cubiche**. Fra le cellule colonnari dello strato interno si trovano elementi **mucosecarnenti**, ed occasionalmente **foci di metaplasia squamosa su entrambi gli strati**.

Un'altra componente importante di questi tumori è quella linfoide. Infatti follicoli linfatici si trovano spesso all'interno della massa del tumore. Queste cellule, che possono protrudere anche dentro gli spazi cistici, **non sono neoplastiche** ed hanno carattere **reattivo**.

ALTRI TUMORI BENIGNI (B)

- **Basalioma**: cellule basali fittamente stipate, a palizzata
- **Oncocitoma**: cellule grandi con abbondante citoplasma e mitocondri
- **Tumore papillare**: cellule organizzate in dotti.

CARCINOMA MUCOEPIDERMIOIDE (M)

Tumore che forma il 30% dei tumori **maligni** delle salivari, e che al 60-70% colpisce le parotidi. Ha un'importante relazione con le **radiazioni ionizzanti**.

Sono diffuse comunque anche nelle altre ghiandole salivari minori, nelle quali sono una frazione considerevole.

Sono formate da una miscelanza di cellule squamose, mucosecarnenti ed ibride.

Possono misurare fino a 8 cm di diametro, e sebbene siano circoscritti, mancano di una capsula ben definita e spesso ai margini sono infiltranti. L'aspetto è **liscio e bluastro**, e al taglio la superficie è punteggiata da numerose cisti a contenuto mucoide, tanto a volte da rendere necessaria una diagnosi differenziale con il mucocele.

Istologicamente, ha due componenti:

- Componente epiteliale: cellule **squamose o colonnari**
- Componente mucosa: cellule **mucosecarnenti**
- Componente intermedi (variamente rappresentata): cellule squamose ma con vacuoli ripieni di muco, di piccole o grandi dimensioni.

E' importante per la prognosi e la tipizzazione istologica valutare il grado di anaplasia di queste cellule e delle strutture che formano. In linea di massima, le neoplasie di questo tipo più maligne sono costituite da cellule squamose con pochissime cellule mucinose, mentre quelle più benigne hanno invece strutture ghiandolari composte da cellule mucose.

Il **grading** è fatto a score:

PARAMETRO	PUNTI	GRADING
Cellule intracistiche <20%	2	0-4: basso grado 5-6: grado intermedio 7+: grado elevato
Invasione neurale	2	
Più di 0,4 mitosi per HPF	3	
Necrosi	3	
Anaplasia	4	

¹⁰ Come vedremo, questa definizione non è più accettabile, in quanto la componente linfoide del tumore non è di natura neoplastica

Le neoplasie a basso grado metastatizzano molto raramente e sono poco invasive. Le recidive sono comunque abbastanza comuni (15%). La guarigione avviene nel 90% dei casi.

Quelle ad alto grado, al contrario, metastatizzano spesso (30%), recidivano di frequente (25-30%) e la sopravvivenza a 5 anni è solo del 50%.

CARCINOMA ADENOIDO-CISTICO (M)

Raro nella parotide, costituisce la neoplasia più comune delle altre ghiandole, specie delle salivari attorno al palato.

Sono lesioni grigio-rosa, piccole, scarsamente capsulate e a margini mal definiti. Le cellule sono piccole e scure, e si dispongono in strutture tubulari che ricordano i cilindromi. Gli spazi fra le cellule sono pieni di materiale ialino che si ritiene essere accumuli di membrana basale.

A crescita lenta, ma ad evoluzione imprevedibile, con tendenza ad invadere **gli spazi perineurali** (cosa che il rende tumori estremamente dolorosi).

La caratteristica principale è la **metastasi a distanza anche dopo anni dalla rimozione chirurgica**. La sopravvivenza a 5 anni infatti è del 70%, a 10 del 30%, a 15 del 15%. Nelle salivari minori hanno prognosi peggiore.

CARCINOMA A CELLULE ACINICHE (M)

6-15% di tutti i tumori maligni delle salivari, colpisce per lo più la parotide, per via della componente sierosa delle cellule neoplastiche.

Sono cellule con differenziazione acinosa e sierosa, di forma rotondeggiante od ovoidale e citoplasma basofilo. Tendono ad avere una associazione a tappeto, ma anche ghiandolare o papillifera. Sono lesioni in genere piccole e capsulate.

In genere hanno poche mitosi e scarsa anaplasia. Queste neoplasie hanno un decorso molto differente a seconda del loro grado di atipia, e la recidiva dopo resezione è rara. In genere il 10-15% metastatizza ai linfonodi regionali.

CAP 2 ESOFAGO

Lunghezza: 25 cm, estensione dalla faringe (6° vertebra cervicale) fino alla 11°-12° vertebra toracica.

Tre restringimenti in corrispondenza di:

- Cartilagine cricoide
- Bronco sinistro
- Iato diaframmatico

L'esofago ha la funzione di permettere il transito del bolo dalla cavità orale fino allo stomaco, e di prevenire il reflusso gastroesofageo durante gli intervalli fra le deglutizioni. Il primo compito è svolto dall'attività peristaltica, il secondo dalla attività degli sfinteri:

Sost
anze

Sost

UES: muscoli striati *cricofaringeo* e *costrittore inferiore del faringe*, innervazione volontaria. E' chiuso dal tono neurogeno delle fibre che lo innervano, e si apre perché durante la deglutizione i muscoli sopraioidei spostano in avanti il laringe, che di conseguenza non offre più appoggio ai muscoli che costringono il UES.

LES: muscolatura liscia chiusa per tono miogeno intrinseco, modulato dalle fibre eccitatorie parasimpatiche e aperto per l'attività delle fibre inibitorie che si attivano con la deglutizione.

Neurotrasmettitore inibitorio: VIP e No

Neurotrasmettitore eccitatorio: ACH

Oltre a questi due sfinteri, esiste la **crura diaframmatica**, cioè i pilastri muscolari esterni del diaframma che si affiancano al LES per prevenire il reflusso.

L'epitelio esofageo è pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato, e passa a cilindrico o colonnare (come quello dello stomaco) a livello del cardiacus.

Nella sottomucosa sono presenti ghiandole prevalentemente mucose che sono la continuazione delle ghiandole salivari dell'orofaringe.

Come in tutto l'intestino, la tonaca muscolare è costituita dallo strato longitudinale esterno e circolare interno. Fra il primo e il secondo è presente il plesso di Auerbach.

3.1 MALATTIE CONGENITE DELL'ESOFAGO

Sono rare, e inoltre, provocando il rigurgito del cibo ingerito, vengono in genere identificate subito dopo la nascita. Sono incompatibili con la vita e devono essere corrette nei primi giorni di vita.

Agenesia: può essere parziale o totale, di solito comunque rara, e si diagnostica immediatamente alla nascita

Atresia: condizione in cui un segmento dell'esofago è rappresentato soltanto da un sottile cordone fibroso non canalizzato, e quindi la parte iniziale dell'esofago è un moncone faringeo che finisce a fondo cieco. Questa porzione non canalizzata si localizza in genere alla biforcazione tracheale, e siccome l'origine embrionale dei due organi è la stessa, frequentemente si assiste ad una fistolizzazione dell'esofago con un bronco o con la stessa trachea. La sintomatologia è pesante per la possibilità di aspirazione del cibo.

Stenosi: sono restringimenti non neoplastici che più spesso sono **acquisiti**, e si verificano soprattutto in corso di **esofagite**. Si tratta di ispessimento fibroso della parete, in special modo della sottomucosa. La mucosa sovrastante appare atrofica, sottile e talora ulcerata.

Pliche: protrusioni della mucosa entro il lume esofageo, che si chiamano **anelli di Shatzki** quando vengono a trovarsi al livello della zig-zag line, e **pliche mucose** se si trovano al di sopra di essa. Le pliche hanno un

rivestimento squamoso, gli anelli un'area di metaplasia colonnare di tipo gastrico. Hanno origine incerta e in genere la loro presenza provoca disfagia transitoria per i solidi.

A volte le **pliche** si associano a **carenza di ferro, anemia microcitica, glossite e cheilosi** (S. di Plummer-Wilson), con rischio di insorgenza di carcinoma esofageo.

3.2 DISFUNZIONI MOTORIE

L'**acalasia** è l'alterazione motoria più importante dell'esofago. I **diverticoli** e l'**ernia iatale** sono qui trattate in quanto una disfunzione motoria o di posizione può contribuire alla loro patogenesi

Acalasia

Mancato rilasciamento del LES durante la deglutizione

Assenza di attività peristaltica nel terzo inferiore del corpo esofageo (o peristalsi scoordinata)

Dilatazione esofagea.

Di solito la pressione a riposo nel LES risulta aumentata.

Dal momento che la parte superiore dell'esofago risulta conservare la sua funzionalità, il bolo viene inghiottito normalmente, ma rimane incastrato a monte della giunzione esofago-gastrica perché il LES non si apre e la muscolatura esofagea inferiore non è in grado di spingerlo contro la sua resistenza. L'ingresso del cibo nello stomaco avviene solo quando la colonna di cibo vince con il suo peso la resistenza del LES.

La **patogenesi** è una degenerazione selettiva dei **neuroni arginofili**, deputati alla contrazione, del terzo inferiore dell'esofago, con riduzione quindi delle cellule gangliari in questi distretti, che si mantengono normali o subiscono meno alterazioni nel LES.

Di solito l'**eziologia** è sconosciuta, e si conosce solo un agente patogeno sicuramente implicato in questa malattia, il **tripanosma cruzi**, che provoca la distruzione del plesso mioenterico di Auerbach.

Altre condizioni che possono provocare un danno nervoso all'esofago e alle strutture motorie dell'intestino sono:

- Tabe dorsale e neuropatia diabetica
- Amiloidosi
- Sarcoidosi
- Neoplasie infiltrative

La dilatazione dell'esofago si accompagna nelle fasi iniziali della malattia all'**ipertrofia muscolare**, così che a seconda della fase dalla malattia si osserva **assottigliamento o ispessimento della parete muscolare**.

Di solito i gangli nervosi sono assenti nel tratto colpito e diminuiti nella zona del LES.

L'epitelio in genere è indenne, ma si possono creare ulcere flogistiche ed ispessimento fibroso.

Con il progredire della malattia, l'esofago si dilata ed assume nello stadio avanzato uno dei tre aspetti tipici:

- A fiasco (dilatazione della porzione inferiore)
- Fusiforme (dilatazione maggiore della porzione centrale)
- Sigmoideo (dilatazione che accentua le curve esofagee, maggiore delle altre, detta anche **dolicomegaesofago**)

I sintomi clinici sono quelli classici della malattia esofagea:

- **Disfagia:** sia per i solidi che per i liquidi, il paziente assume i cibi aiutandosi con manovre come Valsalva, mangiando a busto eretto, eccetera. Inizialmente è occasionale, in concomitanza con spaventi o emozioni brusche, poi più frequente
- **Dolore:** soprattutto all'inizio della malattia, quando la dilatazione esofagea è minima, ed è caratteristica l'odinofagia.

In fase tardiva si sviluppa una dilatazione esofagea che è in grado di accogliere il cibo che non transita il LES. La disfagia e il dolore non sono presenti, e il sintomo più comune è l'**alitosi** e il **rigurgito** di materiale schiumoso, spontaneo o posturale.

Nelle fasi avanzate, quando c'è dolicomegaesofago, ricompare disfagia e dolore, accompagnati da rigurgiti e gravi infiammazioni o ascessi polmonari secondari all'inspirazione di cibo non deglutito.

Il tratto dilatato è a rischio dello sviluppo di carcinomi, soprattutto *epitelioma squamoso* che si sviluppa dall'epitelio normale dell'esofago nel segmento dilatato nel giro di circa 20 anni per il ristagno del cibo e la sua azione cancerogena. Inoltre, in quest'area sono frequenti le **esofagiti**.

Diverticoli

Il diverticolo è la **protrusione del canale alimentare caratterizzata dalla presenza di tutti gli strati della parete. Viceversa, il diverticolo falso contiene solo la mucosa e la sottomucosa.**

I diverticoli veri sono tipici dell'esofago dell'anziano, mentre quelli falsi sono tipici del colon.

Sono molto rare le forme acquisite, soprattutto sono forme di esofago doppio. Quelli acquisiti sono diverticoli da trazione e da pulsione, i primi secondari ad un processo cicatriziale con retrazione fibrosa e i secondi ad un indebolimento della parete con spinta eccessiva dall'interno.

Si dividono in faringei, medio-toracici ed epifrenici.

Diverticoli faringei (diverticolo di Zenker)

Diverticolo da pulsione secondario alla incoordinazione faringo-esofagea, o più raramente ad un disordine di motilità dell'esofago.

Si ha che quando c'è una non coordinazione fra la contrazione faringea e il UES (ritardo di apertura di questo o contrazione del cricofaringeo) nella parete posteriore dell'esofago, fra le fibre del muscolo costrittore inferiore del faringe e il cricofaringeo, nell'area detta triangolo di Killian, dove sono assenti le fibre longitudinali dell'esofago, si forma una estroflessione della sottomucosa che è limitata dalla colonna. Crescendo, infatti, essa si sposta di lato, generalmente a sinistra, e lì si reperta.

Le condizioni che favoriscono lo sviluppo del diverticolo sono il **tutte le cause di mancato rilasciamento del muscolo cricofaringeo dopo la deglutizione (acalasia, discalasia eccetera), la contrazione del UES prima della fine della deglutizione, l'ipertono dello sfintere, e molti altri disordini della motilità esofagea.**

Con il passare del tempo questa tasca cresce fino ad andare ad allinearsi sotto al faringe perché sposta in avanti l'esofago, e il cibo ingerito entra più facilmente nel diverticolo che nell'esofago. Questo provoca disfagia, tosse e rigurgito, con possibilità di compressione del diverticolo e perforazione e di polmonite ab ingestis.

Tre volte più frequente nell'uomo che nella donna, la malattia ha una serie di sintomi particolari:

- Iniziale fase di disfagia a livello cervicale (formazione del diverticolo)
- Disfagia, tosse, alitosi, rigurgito e anoressia
- Compressione della catena laterale del simpatico (raro) → miosi e enoftalmo
- Compressione del ricorrente → disfonia
- Compressione del vago e carotidi → sincopi

Le difficoltà all'alimentazione sono grandi e spesso c'è denutrizione e calo ponderale. Un problema grave è rappresentato dalle conseguenze della permanenza di cibo nell'esofago:

- **Flogosi → displasia → neoplasia**
- **Flogosi → ulcerazione emorragica → riparazione fibrosa → stenosi**

Diverticoli toracici

15% di tutti i diverticoli dell'esofago, spesso asintomatici. La maggior parte di essi riconosce come eziologia la **trazione** da parte di un linfonodo divenuto fibrotico a seguito di un processo tubercolare. Essendo dotati di parete muscolare, e non tendendo all'aumento di volume, sono in genere asintomatici, anche perché sono stirati verso l'alto o lateralmente, e quindi il cibo non tende all'ingresso dentro di essi.

Invece i diverticoli da pulsione, sebbene rari sono pericolosi perché secondari ad una pressione interna da discinesia che provoca estroflessione della sottomucosa e mucosa attraverso una debolezza della parete muscolare. La loro sintomatologia è quella della discinesia che li ha provocati, ma possono avere importanti complicazioni come la **diverticolite e la perforazione** con conseguente mediastinite.

Diverticoli epifrenici

Sono localizzati negli ultimi 10 cm dell'esofago, costituiti da mucosa e sottomucosa e considerati fra quelli da pulsione. Sono legati a patologie con spasmo esofageo o all'ernia iatale con reflusso.

I sintomi iniziali sono digestione difficile, singhiozzo e pirosi, ma poi si ha anche rigurgito, dolore toracico e disfagia. Spesso interviene una ulcerazione della mucosa con sanguinamento cronico.

Ernia iatale

Conseguenza della separazione della crura diaframmatica e dell'aumento dello spazio fra i pilastri di questa e la parete esofagea, l'ernia iatale può essere distinta in due tipologie morfologiche:

Ernia da scivolamento (tipo 1 di Ackerlund)

A seguito dell'allargamento dello iato, una parte della porzione cardiaca e del fondo gastrico scivolano nel torace, per via della pressione addominale che è maggiore di quella toracica. Questo meccanismo è alla base del 90-95 % delle ernie iatali.

Si tratta in genere di una situazione intermittente, l'ernia è in parte o del tutto riducibile con manovre adeguate e viene evocata da manovre compressive dell'addome o dalla variazione di decubito. In genere è una affezione asintomatica dell'età medio-alta, e in alcuni casi raggiunge una notevole dimensione.

Ernia paraesofagea (tipo 2 di Ackerlund)

Difetto di una parte della membrana freno-esofagea, provoca il mantenimento in posizione del cardias, ma l'inserimento parallelo ad esso di una parte di stomaco nel torace, di solito il fondo. Questa condizione può portare alla formazione di una sacca erniaria grande, dove si impegnano colon, milza o le anse intestinali, con gravi conseguenze.

Patogenesi: queste condizioni sono spesso associate a situazioni idiopatiche, a traumi o a eventi iatrogeni. Sicuramente si può verificare dopo eventi in cui si è danneggiato chirurgicamente lo iato esofageo.

Si associa spesso a due malattie, **la diverticolosi del colon e la litiasi biliare, nella triade di Saint**. Questo fa pensare ad una origine dietetica comune alle tre malattie, tipica del mondo occidentale.

- **Ernia da scivolamento:** asintomatica per lo più, o presenza di disturbi al transito digestivo aspecifici, come pesantezza o dolore al passaggio del cibo. Esistendo una certa correlazione fra ernia iatale e reflusso, la sintomatologia è di solito associata a quest'altra condizione.
- **Ernia paraesofagea:** anche questa di solito asintomatica, ma alcuni pazienti dopo i pasti riferiscono una brusca e lancinante dolorabilità addominale, forse provocata dalla torsione dello stomaco

Complicanze: di solito le ernie da scivolamento piccole non sono complicate se non da **reflusso**, mentre appaiono più problematiche quelle grandi, per la possibilità della compressione ischemica della mucosa e quindi la formazione di ulcere ed emorragie.

Il **reflusso** è la complicazione più frequente delle ernie iatali e di conseguenza l'**esofagite**. A volte l'esofagite provoca retrazione cicatriziale dell'esofago con conseguente peggioramento della postura esofagea e la malattia entra in un ciclo continuo.

La peggiore complicazione è il **volvolo dello stomaco**, o delle anse dell'intestino impegnate in un sacco paraesofageo.

3.3 MALATTIA INFIAMMATORIA E TRAUMATICA DELL'ESOFAGO

LACERAZIONE DELL'ESOFAGO

Sindrome di Mallory-Weiss e Boerhaave

Si tratta della rottura **longitudinale** della mucosa (o più raramente della sottomucosa) dell'esofago, tipicamente localizzate a cavallo della giunzione gastro esofagea.

Questa lacerazione produce una ematemesi di grado variabile a seconda della sua profondità ed estensione, ma di solito non molto grave se non viene complicata da infezioni dei bordi della ferita (nel qual caso si può accompagnare a mediastinite ed essere molto pericolosa).

La causa è quasi sempre un **evento traumatico** localizzato alla giunzione gastroesofagea. Nel 90% dei casi si tratta di episodi di vomito intenso e prolungato (tipico negli etilisti cronici dopo gastrite tossica). In questo

caso il sanguinamento segue i conati. Altre occasioni in cui si può verificare questa malattia sono tutti i casi di **bruschi aumenti della pressione endoaddominale** come il massaggio cardiaco esterno, forti colpi di tosse.

Il danno non è indotto dal vomito alimentare, ma dai **forti e bruschi conati che seguono dopo di esso, che lacerano la mucosa. Questa è la principale differenza con la Boerhaave.**

L'**ernia iatale** è considerata un fattore predisponente.

Per **Boerhaave** si intende una rottura **a tutto spessore** dell'esofago, indotta dal passaggio di **vomito alimentare**, e non, a differenza della Mallory Weiss, dai conati che lo seguono. La sintomatologia dolorosa si accompagna infatti immediatamente al vomito.

Varici esofagee

In corso di ipertensione portale, il circolo venoso proveniente dall'intestino viene deviato verso il circolo coronaro-stomacico, e da qui al plesso sottomucoso esofageo per raggiungere la azigos e il circolo sistemico.

L'aumento di flusso provoca la genesi di **vasi tortuosi e dilatati, detti varici**, che sono molto frequenti nei pazienti cirrotici (e più frequentemente associati alla cirrosi alcolica).

I vasi dilatati sono frequentemente localizzati nella sottomucosa dell'esofago distale vicino alla giunzione gastrica, e sono posti immediatamente al di sotto dell'epitelio. Danno, all'endoscopia, un aspetto dilatato e irregolarmente sollevato di tutta la mucosa. Sono tuttavia molto difficili da riconoscere a livello autoptico perché collassano una volta asportato il pezzo.

La zona superficiale di epitelio appare sollevata e a volte erosa ed infiammata a causa della presenza delle varici stesse.

La rottura provoca una massiva emorragia nel lume e una soffiatura emorragica nella mucosa.

ESOFAGITE DA REFLUSSO

Le lesioni infiammatorie dell'esofago sono presenti in tutto il mondo con incidenza variabile a seconda delle abitudini alimentari e dello stress. In Iran supera l'80% della popolazione e anche in alcune regioni della Cina e del Giappone risulta molto elevata.

A seconda del meccanismo eziologico, si distingue una **esofagite da reflusso** e **esofagiti chimiche o infettive**.

La prima viene trattata a se in quanto la malattia da reflusso è estremamente diffusa ed è caratterizzata da aspetti clinici e morfologici del tutto peculiari.

Si tratta della patologia esofagea più frequente, caratterizzata da una serie di lesioni della mucosa provocate dal reflusso di materiale gastrico o duodenale attraverso il LES. Le cause di reflusso sono multifattoriali, e dipendono:

- Dall'efficacia dei meccanismi antireflusso
- Dal volume del contenuto gastrico
- Dalle caratteristiche del materiale refluito
- Dall'efficacia della clearance esofagea
- Dalla capacità riparativa della mucosa esofagea (età e stato nutrizionale del paziente)

E' caratterizzata da lesioni della mucosa esofagea secondarie al reflusso in essa di materiale proveniente dallo stomaco (**esofagite peptica**), o dal duodeno (**esofagite biliare o alcalina**).

Epidemiologia

La malattia interessa in maniera più o meno grave il 10% della popolazione, M/F = 2:1, V decade di vita. Incidenza 86/100000 mortalità 0.17/100000. Più frequente nei Paesi industrializzati.

Patogenesi

Il singolo episodio di reflusso si ottiene con la alterazione dei meccanismi antireflusso dell'esofago e con la presenza di condizioni gastriche che lo facilitano.

La porzione terminale dell'esofago, lo sfintere inferiore, **non è uno sfintere muscolare, ma uno sfintere funzionale**.

Qui esistono i seguenti meccanismi antireflusso:

🏠 A livello della giunzione esiste un ispessimento della muscolatura esofagea presente circa 1 cm al di sopra dell'angolo di HIS: questa zona **coincide sempre con la zig zag line**.

L'esofago ha tre tonache muscolari: circolare interna, semicircolare intermedia e longitudinale esterna.

A livello di quest'area esiste un ispessimento della tonaca intermedia che si ancorano con le fibre dello stesso tipo nella giunzione (fibre a **cravatta svizzera**) e del fondo gastrico (**fibre di Willis**). Il ruolo di queste fibre è quello del **mantenimento dell'angolo di HIS**.

☆ Il pilastro diaframmatico destro forma una pinza attorno alla porzione addominale dell'esofago, ed è detto **laccio di Allison**.

☆ L'angolo acuto di **HIS e la bolla gastrica** formano una strozzatura e una compressione dal fondo verso il cardias che mantiene chiusa a **valvola di Von Gubaroff**, formata dalla protuberanza della mucosa esofagea, detta "rosette".

☆ La membrana freno-esofagea nella sua porzione inferiore forma un fascio che stringe il LES, e che agisce da sfintere.

☆ La pressione positiva addominale agisce sul tratto addominale dell'esofago

La barriera anti – reflusso così costituita sopporta pressioni di 20 – 30 mm Hg; la pressione gastrica è normalmente superiore a quella esofagea e il reflusso si crea quando il LES ha un tono basale inferiore a 6-8 mm Hg. Le cause della malattia possono essere dipendenti quindi dalla inadeguata chiusura della barriera o dall'aumento della pressione gastrica. Le fibre del LES non sono né adrenergiche né colinergiche, ma rispondono al VIP e al NO

Cause esofagee:

- Ipotonia del LES (sclerodermia, fumo di sigaretta, beta adrenergici, esofagite, farmaci calcioagonisti e colinergici.
- Inappropriato rilascio del LES (aumento del numero e della durata dei rilasciamenti)
- Manovre chirurgiche ed endoscopiche
- Diminuzione della clearance esofagea
- Esofagite e diminuzione della resistenza della mucosa

Cause gastriche:

- Ritardo dello svuotamento
- Reflusso duodeno – gastrico, da asincronismo della peristalsi dei due organi
- Aumento del volume gastrico (pasti abbondanti)
- Vicinanza del contenuto gastrico con la giunzione esofagea (clinostatismo)
- Aumento della pressione gastrica (obesità, gravidanza, ascite, abiti stretti)
- Ernia iatale da scivolamento (perdita della componente crurale della barriera)

Il 10% delle situazioni riconosce un carattere idiopatico.

Clinica

Sintomi tipici sono la **pirosi** e il **rigurgito** (risalita nella bocca di materiale gastrico)

Sintomi invece definiti atipici sono:

- il dolore toracico non cardiaco
- l'eruttazione
- la scialorrea
- alterazioni del gusto
- singhiozzo
- odinofagia
- bolo isterico
- disfagia (indica l'evoluzione a stenosi peptica)

Se è presente nei primi anni di vita compaiono sintomi come **arresto della crescita, anemia sideropenica e problemi respiratori, associati ad un grave rigurgito**.

Complicazioni importanti della malattia da reflusso possono essere una modesta **emorragia**, ma anche **perforazione**, lesioni dell'apparato respiratorio quando il reflusso è importante e c'è **aspirazione del materiale refluito**, la **stenosi peptica** e l'**esofago di Barret**.

Anatomia patologica

Le alterazioni morfologiche della mucosa dipendono dalla durata del processo, dall'agente e della quantità di esposizione.

Le alterazioni che si susseguono sono:

- **Iperemia**

- **Esofagite erosiva**
- **Stenosi peptica**
- **Esofago di Barrett**

L'**esofagite erosiva** senza complicazioni è caratterizzata da tre aspetti:

- Presenza di cellule infiammatorie: eosinofili, neutrofilo e molti linfociti
- Iperplasia dello strato basale oltre al 20% dello spessore dell'epitelio
- Allungamento e congestione delle papille della lamina propria

Si ritiene che la **presenza di eosinofili** sia in assoluto l'alterazione più precoce dell'esofagite erosiva, prima ancora della comparsa di ipertrofia della lamina basale. Invece la presenza di **neutrofilo** rappresenta una alterazione avanzata.

La **stenosi peptica** è un danno della mucosa secondario alla fibrosi infiammatoria, produce disfagia ed è presente nel 10% dei soggetti con un reflusso. Le stenosi del reflusso sono lunghe pochi cm e distali (giunzione fra epitelio cilindrico cardiaco e pavimentoso esofageo). La progressione è lenta e produce disfagia prima per i solidi e poi per i liquidi.

L'**esofago di Barrett** è la complicazione più a lungo termine che si manifesta nei soggetti con esofagite. In media dopo 8 anni di sintomi di esofagite si manifesta lungo il tratto terminale dell'esofago una **metaplasia colonnare** al di sopra della linea zeta. Questo avviene perché il danno alla mucosa (che si disepitelizza) viene riparato da una proliferazione di cellule staminali totipotenti, che a causa del basso pH si differenziano in senso colonnare.

La mucosa dell'esofago normalmente è biancastra (o rosa salmone), e quella gastrica è marroncina e più spessa. Il Barrett si presenta come un'area di mucosa rossa, vellutata, più scura di quella esofagea, nella zona fra la mucosa gastrica e quella esofagea. Si manifesta a chiazze, oppure in bande circolari, o in lingue verticali che partono dalla ZL.

Si parla di **long Barrett** se l'epitelio colonnare si estende almeno 3 cm dalla ZL, altrimenti è short Barrett.

Ci sono tre tipi possibili di displasia

1. tipo gastrico
2. tipo cardiaco
3. tipo intestinale: questa forma può evolvere in **adenocarcinoma della giunzione esofago-gastrica**, che si manifesta con calo ponderale e disfagia rapidamente progressiva.

Quella intestinale è caratterizzata dalla presenza di **cellule calciformi**.

Un altro importante aspetto per capire la gravità della situazione davanti ad una metaplasia di Barrett è l'osservazione del **grado di atipia** delle cellule che la caratterizzano. Esso viene valutato osservando:

- La forma dei nuclei
- L'orientamento dei nuclei e la polarità delle cellule
- La presenza o meno di stroma fra le ghiandole adiacenti

3.4 CARCINOMA ESOFAGEO

Il tumore dell'esofago è benigno solo nel 20% dei casi.

Leiomioma e anche fibromi, lipomi, emangiomi e polipi

Il **carcinoma** rappresenta il 6% delle neoplasie dell'adulto, ma ha una mortalità sproporzionata (circa il 98%) e quindi è ai primi posti come numero di decessi.

Maschi/femmine 3:1 (eccetto che in Iran, dove le donne superano gli uomini).

Esistono due tipi di carcinomi legati ad eziologie abbastanza diverse. L'**adenocarcinoma**, legato alle aree di metaplasia squamosa, la cui incidenza è in aumento, e il **carcinoma squamocellulare**, cui sono dovuti il 75% dei casi di carcinoma esofageo, che è in diminuzione.

Forme più rare sono il cilindroma, il melanoma e il carcinoide.

CARCINOMA SQUAMOSO

Epidemiologia

Adulti sopra i 50 anni di età. Mas/fem varia da 2:1 a 20:1.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

203

Notevole la variazione geografica, legata alla distribuzione di alcuni fattori di rischio. Aree ad alta incidenza sono:

- Nord-est della Cina: alta incidenza anche superiore a 100:100000 (silicio?)
- Africa: conservazione degli alimenti imperfetta, contaminazione da funghi, aflatossina
- Normandia: bevande alcoliche a base di mele fermentate, produzione di nitrosamina
- Iran: consumo di bevande speziate e bollenti
- Giappone: consumo di cibi bollenti (nella tradizione riservati agli uomini, che difatti hanno incidenza maggiore)

No fattori raziali per la grande differenza di incidenza fra neri africani e americani.

Fattori di rischio:

- Alcool
- Fumo di tabacco
- Nitrosamine
- Cibi piccanti
- HPV 16-18
- Aflatossina
- Silicio
- Zinco e rame
- Denutrizione e squilibrio alimentare

Alcune condizioni predisponenti sono:

S. di Plummer-Wilson

Acalasia

Stenosi

Diverticolosi

Clinica

- **Esordio:** bruciore urente, disfagia progressiva inizialmente per i solidi e quindi per i liquidi, e rapido calo ponderale. Molto spesso al momento della diagnosi la malattia si presenta in uno stadio già inguaribile, poiché si avverte disfagia quando la stenosi supera il 60% del lume.
- **Odinofagia, sensazione di corpo estraneo**
- **Rigurgito**
- **Calo ponderale**
- **Polmonite “ab ingestis”**

In presenza di una disfagia insorta di recente, ipotizzare sempre la neoplasia, anche se spesso la causa è benigna.

Anatomia Patologica

Inizia come una lesione in situ non apprezzabile macroscopicamente. 50% terzo medio, 20% superiore, 30% inferiore. Inizia in genere quindi come una lesione detta **carcinoma in situ**, che se rilevata per tempo e trattata ha, a differenza delle lesioni avanzate, un'ottima aspettativa di vita.

Il **carcinoma in situ**, detto anche **carcinoma superficiale dell'esofago**, ha diversi aspetti morfologici possibili:

- A placche
- Erosivo
- Papillare
- Occulto

Le lesioni tumorali avanzate, invece, possono assumere tre aspetti morfologici:

- **Forma vegetante (60%):** lesione polipoide che protrude nel lume
- **Forma ulcerativa-necrotica (25%):** infiltra moltissimo le strutture circostanti e il mediastino (compresa la trachea)
- **Forma diffusa (scirroso) (15%):** stenosi e scarsa tendenza all'infiltrazione, causa ispessimento della parete.

In genere il grado è bene o abbastanza differenziato, ma ciò non impedisce al carcinoma di essere comunque spesso diagnosticato ad uno stato avanzato.

L'estesa rete linfatica favorisce la diffusione della malattia neoplastica a distanza e lungo la sottomucosa. Nidi di cellule neoplastiche si trovano regolarmente anche a diversi centimetri di distanza dalla neoplasia originaria.

La diffusione ai linfonodi è:

- Terzo superiore → linfonodi cervicali
- Terzo medio → linfonodi mediastinici e tracheali
- Terzo inferiore → linfonodi gastrici e celiaci

ADENOCARCINOMA

Insorge sulla mucosa esofagea preda di una metaplasia colonnare intestinale di tipo Barrett. Rappresenta quindi 1/4 dei tumori esofagei, ma il 50% di quelli del terzo inferiore.

Si manifesta in età adulta, in genere oltre i 40 anni, mas>fem, ma più frequente nei bianchi che nei neri.

Le più frequenti condizioni predisponenti sono:

- Esofagiti da reflusso
- Ernia iatale
- Abuso di fumo e di caffè
- Pasti grassi abbondanti
- Farmaci FANS
- Tutte le condizioni di reflusso gastroesofageo

Questi adenocarcinomi sono localizzati nell'esofago di Barret e possono invadere il cardias. Sono aree piatte nel contesto della mucosa normale, e in seguito possono differenziarsi, crescendo, in forme **nodulari, invasive o ulcerate**.

Le cellule hanno aspetto intestinale o meno frequentemente ad anello con castone (tipo gastrico mucinoso).

La clinica e la prognosi sono sovrapponibili a quelle del carcinoma squamoso dell'esofago.

CAP 4 STOMACO

Lo stomaco è un organo cavo del volume di 1200-1500 ml, che può arrivare a contenere anche 3000 ml. Distinto anatomicamente nel **fondo, corpo e antro pilorico**, nella **piccola curva**, verso il fegato, e nella **grande curva**, verso la milza.

La piccola curva ha una piega brusca a destra, nella regione di transizione fra il corpo e l'antro pilorico, detta **angulus** (sede di maggior ritrovamento di ulcere per la presenza di fattori di stress dinamico).

Sfinteri: cardias e piloro.

Epitelio: organizzato a pliche longitudinali, grossolane, intersecate da pliche più sottili. Sul fondo dell'epitelio si aprono le **fovee**, cioè le ghiandole della mucosa gastrica.

L'epitelio di superficie, in tutto lo stomaco, è formato da **cellule colonnari a secrezione mucipara**.

Ghiandole: nelle fovee, invece, si hanno diverse popolazioni di cellule a seconda dell'area dello stomaco dove siamo:

- **Ghiandole gastriche o ossintiche:** fondo e corpo dello stomaco → cellule mucose, parietali, principali e rare endocrine
- **Ghiandole antrali e piloriche:** antro e piloro → cellule mucose ed endocrine

Le **cellule** delle ghiandole sono:

- **Mucose:** si trovano nel colletto di tutte le ghiandole e sono responsabili della secrezione di muco e pepsinogeno.
- **Parietali:** si trovano nella metà superiore delle ghiandole del corpo e del fondo. Secernono acido cloridrico e fattore intrinseco con meccanismo dipendente da serotonina, gastrina, istamina e ACH, e inibito da somatostatina
- **Principali:** base delle ghiandole di corpo e fondo. Secernono pepsinogeno I e II
- **Endocrine:** sul fondo di tutte le ghiandole, in quantità diverse.

Secrezione: dopo un pasto ci sono tre fasi:

- **Cefalica:** stimolo ACH, visione, odore, masticazione e deglutizione del cibo
- **Gastrica:** stimolo gastrina, riflessi gastro-gastrici mediati dalla distensione del viscere e quindi rilascio di gastrina nell'antro
- **Intestinale:** produzione di peptide intestinale non identificato e gastrina. Riflessi duodeno-gastrici per la diminuzione del pH duodenale al passaggio del cibo.

Protezione della mucosa: esistono le seguenti barriere mucose per proteggere dall'acido:

- La **produzione di muco da parte delle cellule del colletto ghiandolare**, presenti in tutto lo stomaco ma soprattutto dove c'è una elevata produzione di acido. Il muco è presente nel succo gastrico come fase solubile, e nella parete come gel insolubile di circa 0,2 mm di spessore. L'equilibrio di questo strato è assicurato dalla attività delle pepsine, che lo solubilizzano e lo erodono dall'interno, e dalla continua produzione da parte dell'epitelio. Il muco protegge le cellule anche dall'azione della pepsina.
- La **produzione di bicarbonato** che viene riversato nello strato mucoso produce un gradiente di pH da 1-2 del lume a quello di pH 7 che si trova vicino alla mucosa. Questo meccanismo di protezione è inibito dai FANS.
- Le **prostaglandine**, che sono protettive nei confronti della mucosa
- La **barriera epiteliale**, che ha le giunzioni serrate (vedi oltre) e una veloce capacità di rigenerazione
- Il **flusso ematico alla mucosa**, offerto dal gran numero di capillari, fornisce ossigeno e nutrimento per tutte queste attività
- Oltre a tutti questi meccanismi esistono le **giunzioni serrate dell'epitelio fra cellula e cellula**

4.1 STENOSI PILORICA

La stenosi del piloro esiste sia in forma congenita che acquisita.

Stenosi congenita. Colpisce i bambini con una incidenza di 1:300-900, 1/2 3-4:1. Elevata concordanza fra gemelli, ma eredità multifattoriale non chiarita. Associazione con S. di Turner e trisomia 18.

In genere si evidenzia nella seconda terza settimana con rigurgiti e vomito, persistente, non biliare e a getto, subito dopo i pasti.

L'edema e le alterazioni infiammatorie della mucosa che si verificano per la continua sollecitazione possono aggravare la stenosi ulteriormente.

Stenosi acquisita: rischi a lungo termine nei pazienti con gastrite antrale, o ulcera pilorica che provocano dapprima spasmo riflesso del piloro quando avviene l'irritazione della zona ulcerata (stenosi post-prandiale intermittente), in seguito fibrosi infiammatoria del piloro (stenosi completa stabile). Oppure può essere provocata da malattie neoplastiche del piloro o del pancreas. Sintomi tardivi rispetto a quelli del bambino e progressivamente ingravescenti.

4.2 GASTRITI

Processo infiammatorio della mucosa gastrica, distinguibile in **acuto e cronico**.

GASTRITE ACUTA

Processo infiammatorio a carattere acuto della mucosa, in genere transitorio, con erosione ed emorragia di grado variabile, ma comunque importante causa di emorragia GE. La tendenza è la guarigione spontanea, ma la sintomatologia è variabile, da quadri lievi di bruciore a gravi emorragie.

Eziopatogenesi

- **FANS:** diversi meccanismi di danno, aggravati dal fatto che si accumulano nello strato mucoso per via della ionizzazione transcellulare alla quale sono sottoposti
 - Diminuzione dello strato mucoso
 - Diminuzione del bicarbonato
 - Diminuzione del flusso ematico alla mucosa
 - Diminuzione del pH
 - **Alcool:** danno diretto e lesioni capillari (danno ischemico)
 - **Fumo:** danno diretto e lesioni capillari
 - **Acidi biliari refluiti**
 - **Chemioterapici**
 - **RX ionizzanti**
 - **Steroidi**
 - **Shock**
 - **Uremia**
 - **Stress**
 - **Intubazione**
 - **Infezione da HP:** fattore che sta assumendo una rilevanza sempre maggiore ma soprattutto nelle forme di gastrite cronica

Questi fattori agiscono in vario modo più o meno diretto nella messa in atto e nel mantenimento di quei meccanismi implicati nella protezione della mucosa dall'acido.

Morfologia

La gastrite può assumere tre forme:

- **Serosa-catarrale:** è tipica delle forme lievi con modesta infiammazione. L'aspetto principale è quello dell'**edema** con una modesta **iperemia**, ed un infiltrato di **PMN** sulla mucosa intatta, la cui presenza indica che la forma di gastrite è **attiva**.
- **Emorragica:** l'emorragia può insorgere su una mucosa già iperemica, e allora si formano delle **punteggiature rosse** nel contesto di essa (**soffusioni emorragiche**), oppure insieme ad un'erosione
- **Erosiva:** l'erosione è la **perdita di epitelio superficiale** che non supera la muscolaris mucosae. Quando si ha, si accompagna con un notevole infiltrato infiammatorio, e si ha spesso essudato purulento contenente fibrina.

Spesso le forme erosive e quelle emorragiche si manifestano insieme in una sola entità clinica detta **gastrite erosivo-emorragica**, che è caratterizzata dal denudamento di ampie aree di mucosa (senza però coinvolgere la sottomucosa).

Clinica

Sintomi variabili da dolore, bruciore e modesta nausea e vomito, fino a emorragia franca con ematemesi e melena. Questo quadro grave è frequente negli alcolisti. Circa il 25% dei soggetti che assumono cronicamente FANS (come per l'AR) sviluppano una gastrite acuta spesso con sanguinamento.

GASTRITE CRONICA

Processo infiammatorio cronico che riguarda primariamente la **sottomucosa**, e che interessa secondariamente la mucosa che tende a diventare atrofica. Si crea alla fine anche metaplasia epiteliale, ma **non si hanno erosioni dell'epitelio**. Queste alterazioni possono diventare displastiche e divenire la base di impianto di un carcinoma.

Epidemiologia

Varia molto nella popolazione mondiale. In occidente interessa circa il 50% delle persone sopra alla sesta decade di vita

Classificazione ed eziologia

Esiste una diffusa classificazione eziologica della gastrite, oggi in parte superata, che distingue tre forme principali:

- **Gastrite di tipo A:** eziologia autoimmune
- **Gastrite di tipo B:** eziologia infettiva, da **HP**
- **Gastrite di tipo C:** gastrite da farmaci, da tossici, eccetera. Agenti che possono entrare in questa categoria sono:
 - **Alcool**
 - **Fumo**
 - **Reflusso post-chirurgico**
 - **Radiazioni**
 - **Malattie granulomatose**

Altra importante classificazione è fatta sulla base della localizzazione della gastrite:

- Tipo A: **fondo gastrico** → AUTOIMMUNE nella maggior parte dei casi
- Tipo B: **antro gastrico** → DA HELYCOBACTER nella maggior parte dei casi
- Tipo AB: **totale**

Patogenesi

Circa il 90% delle gastriti croniche antrali sono da Helycobacter, e una buona fetta di quelle AB riconoscono il batterio come meccanismo patogenetico.

Il tasso di colonizzazione della mucosa da parte di questo batterio sembra legato all'età e supera il 50% nei soggetti sopra a 50 anni, e praticamente tutti i soggetti sopra i 70 ne sono portatori.

→ **HP aumenta significativamente il rischio di ulcera peptica e di carcinoma gastrico.**

I meccanismi con cui si pensa possa agire il batterio sono:

- Modificazioni della composizione del muco gastrico con aumento della sensibilità della mucosa
- Diminuzione della secrezione gastrica dell'acido ascorbico e favorisce la secrezione di composti cancerogeni nitrosi
- Infiammazione della mucosa gastrica che produce iperplasia
- Produzione di ureasi (alza il pH e permette la sopravvivenza del batterio), presenza di flagelli e di adesine per le cellule gastriche epiteliali. **Questo aumenta nelle cellule che esprimono antigeni del gruppo O.**
- Sviluppo del tessuto linfatico associato alla risposta immune (aumento del rischio per MALT)
- La presenza del **gene CAG-A** nel ceppo colonizzante provoca un aumento significativo della possibilità di sviluppare ulcera e tumore.

In caso di gastrite da HP, la terapia con adatti protocolli farmaceutici (come la triplice) può rimuovere il batterio e la gastrite, in questo caso, regredisce se non c'è stato un eccessivo danneggiamento atrofico della mucosa.

Nelle **gastriti autoimmuni** invece si ha una trasmissione autosomica recessiva, e c'è una associazione di familiarità con altre patologie come la **tiroidite di Hashimoto** e la **malattia di Addison**. Si produce una serie di Ab, variabili nei vari casi, diretti contro le **cellule parietali** e il **fattore intrinseco**.

Questo provoca la riduzione della secrezione gastrica acida e la progressiva atrofia della mucosa. Inoltre la perdita di fattore intrinseco provoca anemia perniziosa.

Anatomia patologica

Macro: la mucosa è arrossata, e la trama delle pliche appare ridotta e appiattita. A volte può comparire invece un aspetto rugoso che pliche ispessite, ma è meno frequente. Più la malattia è grave, tanto più appare assottigliata e appiattita la mucosa.

Microscopica: si possono avere due aspetti:

- Superficiale: presenza di infiltrato infiammatorio di **linfociti e plasmacellule** (non di PMN) nella superficie epiteliali, senza coinvolgimento delle ghiandole
- Profonda: perdita parziale o completa delle ghiandole gastriche

Oltre a questo, sono comuni diverse altre alterazioni:

- **Rigenerazione della mucosa:** tendenza alla proliferazione delle cellule mucose del colletto per sostituire l'epitelio andato distrutto. Difficile a volte distinguerla dalla displasia
- **Metaplasia:** la formazione di una **metaplasia di tipo intestinale** è abbastanza frequente. Si ha la produzione di cellule colonnari, assorbenti e mucipare. Ci sono tre tipi di metaplasia intestinale:
 - Tipo I, completa, tipo piccolo intestino. Cellule di Goblet secernenti **sialomucine** e cellule colonnari assorbenti neutre. Rischio di progressione a carcinoma: basso.
 - Tipo II, incompleta, tipo celiaco. Cellule colonnari secernenti mucine neutre: **solfomucine: alto rischio di progressione a carcinoma. Sialomucine: rischio basso.**
 - Tipo III; immatura, tipo colico. Goblet secernenti sialo o solfomucine. Epitelio colonnare di tipo colico.
- **Displasia:** nelle gastriti di lunga durata, le alterazioni dell'epitelio divengono così marcate da produrre una trasformazione cancerosa con buona probabilità. Questo è maggiormente possibile nei pazienti affetti da gastrite cronica di tipo A.
- **Atrofia:** marcata perdita di strutture ghiandolari, con appiattimento della mucosa. Le cellule parietali possono anche essere del tutto assenti. Le ghiandole spesso vanno incontro a dilatazione cistica.

Una cosa particolare è la possibilità che si crei **iperplasia delle cellule antrali produttrici di gastrina**, le cellule G, che appartengono alle cellule endocrine. Queste sono stimulate dalla bassa produzione di acido cloridrico, e possono degenerare in forme di carcinoma. La produzione di alti livelli di gastrina in assenza di secrezione acida è infatti fortemente diagnostica di acloridria atrofica.

La presenza di HP nella mucosa può essere messa in evidenza anche con l'utilizzo di tecniche di impregnazione argentea o con il GIEMSA. Esso non invade mai la mucosa, ed è sempre presente nell'epitelio. Il batterio è **assente nelle aree di metaplasia intestinale**, mentre viceversa, può vivere nel duodeno **ma solo in aree di metaplasia gastrica**.

La diagnosi differenziale, talvolta difficile, viene fatta con:

- Gastrite cronica granulomatosa (morbo di Crohn gastrico)
- Cancro gastrico di tipo diffuso

Clinica

- Scarsi sintomi (nausea, vomito e dolore epigastrico)
- Acloridria (nelle forme antrali non c'è mai completamente, perché non tutte le cellule vengono disturbate)
- Anemia perniziosa nelle forme autoimmuni

FORME PARTICOLARI DI GASTRITE

- **Gastrite linfocitica:** infiltrato superficiale della mucosa da parte di cellule linfatiche T e di plasmacellule che non infiltrano la mucosa. Il paziente è asintomatico, ma alla EGDS risultano delle aree nodulari con una depressione centrale, che ricoprono ed ispessiscono le pliche gastriche. Sembra correlata al morbo celiaco e si cura con corticosteroidi o cromoglicato sodico.
- **Gastrite eosinofila:** infiltrato eosinofilo molto intenso, che si accompagna ad eosinofilia periferica, e che può interessare la mucosa, la sottomucosa o lo strato muscolare, oppure estendersi a tutto lo spessore del viscere. Si manifesta principalmente nell'antro, dove raramente si crea ispessimento della parete tale da provocare problemi di svuotamento. Disturbo più frequente è dolore epigastrico con nausea e vomito, e risponde bene ai glucocorticoidi.
- **Gastrite granulomatosa infettiva:** istoplasmosi, candida, sifilide e TBC.
- **Gastrite granulomatosa secondaria al morbo di Crohn.**
- **Gastrite da linfoma gastrico**
-

Gastrite ipertrofica

Con queste termine si intendono forme particolari di gastriti rare, caratterizzate da un ispessimento cerebriforme delle pliche gastriche. Questo ingrandimento non è infiammatorio, ma sostenuto da una ipertrofia vera.

Si distinguono varie forme:

- **Malattia di Ménétrier:** Iperplasia della mucosa gastrica, di tipo foveale, limitata alle cellule superficiali e mucose, con la distruzione delle cellule parietali e principali. Il colletto delle ghiandole si allunga e diviene molto tortuoso, e le stesse pliche gastriche diventano più spesse e tortuose. Può esserci una infiltrazione linfocitaria e può esserci metaplasia intestinale. La sintomatologia è ampia: c'è **dolore epigastrico**, nausea e vomito. Può esserci sanguinamento gastrointestinale occulto, emorragia conclamata rara, mentre è frequente una **dispersione proteica con ipoalbuminemia**. La diagnosi si pone con la biopsia e l'osservazione delle pliche alterate; la terapia con inibitori della secrezione gastrica e con dieta ad alto contenuto proteico.
- **Gastropatia ipertrofica ipersecretiva:** iperplasia idiopatica delle cellule parietali e principali delle ghiandole gastriche
- **Iperplasia ghiandolare gastrica da ipergastrinemia:** tipica nella S. di Zollinger-Ellison

Queste condizioni sono importanti per la difficile diagnosi differenziale con il carcinoma infiltrante o il linfoma gastrico, e per la presenza di una ipersecrezione acida nello stomaco.

4.3 ULCERE GASTRICHE

Ulcera è la soluzione di continuo della mucosa del GE che si estende attraverso la muscolaris mucosae fino alla sottomucosa, e a volte anche oltre (a differenza dell'**erosione**). A volte queste alterazioni della mucosa possono estendersi fino a provocare la perforazione della parete.

Esistono essenzialmente due tipi di ulcere: le **ulcere peptiche**, causate da un danno di tipo **cronico**, e le **ulcere acute**, che hanno un danno appunto acuto e sono causate principalmente da stress.

ULCERA GASTRICA ACUTA

Si tratta di un difetto focale della mucosa, per lo più multiple, estese allo stomaco e quasi mai al duodeno, che variano da semplici erosioni fino a vere e proprie ulcere.

Si associano in genere a situazioni di **intenso stress**:

- **Traumi o ustioni estese** → ulcere di Curling, che a differenza delle altre si localizzano nel duodeno prossimale
- **Traumi e interventi nel SNC e aumento della pressione intracranica** → ulcere di Cushing, che si localizzano invece nello **stomaco**, ed hanno una forte tendenza alla perforazione
- Spesi

- Shock
- FANS e corticosteroidi

La patogenesi è incerta, e forse per le ulcere di Cushing è importante la stimolazione della secrezione tramite i nuclei vagali. Invece nelle ulcere di altro tipo è importante la diminuzione dell'apporto di ossigeno, della secrezione di bicarbonato e della sintesi di PG.

ULCERA PEPTICA

Lesione **cronica**, spesso solitaria, che può verificarsi in qualsiasi segmento dell'apparato digerente sottoposto all'azione dell'acido cloridrico e degli enzimi digestivi.

Le sedi più probabili sono:

- Duodeno (bulbo duodenale e seconda porzione)
- Antro gastrico
- Angulus, piccola e grande curva
- Giunzione cardiaca (da reflusso)

Epidemiologia

Incidenza 1:50, 1/2 variabile (media 4:1). Mortalità molto bassa, 1:100000. Età 4°-6° decade.

La differenza 1/2 diventa meno significativa per le gastriche (1-5:1). La donna è maggiormente esposta dopo la menopausa.

Ultimamente l'incidenza delle duodenali è in diminuzione, e aumenta quella gastrica. Il motivo di questo non è conosciuto.

Eziologia e patogenesi

- Fumo: aumenta il rischio, ritarda la guarigione e facilita la recidiva. Diminuisce il flusso alla mucosa e provoca danno diretto
- Alcool: stimola la secrezione acida e induce gastrite acuta. Aumenta il danno alla mucosa per l'iperemia passiva che consegue ad ipertensione portale
- FANS
- Corticosteroidi
- Cause di ipercalcemia (I renale e iperparatiroidismo) → aumentano la secrezione di gastrina
- Aumentata secrezione acida (S. di Zollinger-Ellison)
- Patologia "funzionale" (svuotamento rapido del corpo gastrico ed esposizione della mucosa al danno)

Sembra però che tutti questi fattori siano principalmente dei **fattori predisponenti**, ma che alla fine il primo fattore causale sia **l'infezione da H. Pylori**. Esso appare presente nel 90-100% dei pazienti con ulcera duodenale, e nel 70% dei pazienti con ulcera gastrica.

Però nel primo caso l'ulcera correlata ad HP si instaura solo raramente in un'area di metaplasia gastrica: molti pazienti sviluppano ulcera duodenale avendo l'HP solo nello stomaco, e non è chiarito perché.

I meccanismi di danno diretti sono quelli già descritti prima nella gastrite. Oltre a quelli, per la patogenesi dell'ulcera sono importanti:

- Presenza dell'ureasi e proteasi che distruggono le glicoproteine del muco, e fosfolipasi che danneggia le membrane
- Attivazione e chemiotassi dei PMN (producono acido ipocloroso e monocloramina, che distruggono le cellule)
- LPS (danneggia le cellule e richiama le cellule infiammatorie)
- Danno diretto delle cellule della mucosa
- Liberazione di fattori trombogenici per i capillari della sottomucosa
- Provocazione di una flogosi cronica
- Deplezione di sostanze nutritive da parte del batterio

Oltre a questo, vi è sicuramente qualche fattore individuale che predispone all'infezione e al danno, in quanto solo il 10-20% dei soggetti infettati da HP sviluppa una ulcera peptica.

Anatomia patologica

Oltre il 50% ha un diametro inferiore a 2 cm. Di solito quelle più piccole (<3 mm) sono erosioni, e le ulcere vere sono almeno 6 mm. Non c'è associazione fra dimensione e tendenza alla neoplasia.

E' una lesione rotonda, limitata nettamente, con pareti "ripide" e perpendicolari al fondo. I margini sporgono lievemente al di sopra della base. **Nell'ulcera maligna sono frequentemente ispessiti e presentano dei noduli.** La profondità dell'ulcera è varia, e mentre alcune sono limitate alla sottomucosa, altre erodono tutta la parete e provocano perforazione. A causa della digestione peptica dell'essudato, la **base** delle ulcere di questo tipo è **liscia e pulita**, e a volte si possono trovare nel fondo vasi (trombizzati o beanti).

Le ulcere guariscono per cicatrizzazione, e quindi nelle forme croniche è frequente trovare una irradiazione delle pliche gastriche a partire dal centro dell'ulcera stessa.

Istologicamente, abbiamo uno stato di necrosi attiva in cui si hanno 4 zone funzionali diverse:

- **Superficie:** il fondo e i margini dell'ulcera sono coperti da uno strato necrotico fibrinoide, sottile e visibile solo in MO
- **Sotto c'è una zona attiva di infiammazione con prevalenza di PMN**
- **Ancora più in profondità c'è un ricco tessuto di granulazione infiltrato di leucociti e PMN**
- **Sotto a questo, e come base per esso, esiste un tessuto fibroso solido, di cicatrizzazione. In quest'area, le pareti dei vasi sono ispessite ed i vasi stessi sono trombizzati.**

Clinica

Tipicamente recidivante, con dolore gastrico urente, sordo o fastidioso che si alterna in diversi periodi. Il dolore peggiora di notte e insorge 1-3 ore dopo il pasto nell'ulcera duodenale (e migliora con il cibo), mentre invece aumenta durante il pasto e migliora a digiuno nell'ulcera gastrica. Andamenti clinici così tipici sono però molto rari.

Se non trattate, non riducono significativamente l'aspettativa di vita ma ne peggiorano la qualità e possono essere fonte di importanti complicazioni, come:

- **Emorragia (25-33%):** a volte è la prima manifestazione della malattia, e si può avere libera nel peritoneo oppure negli organi vicini
- **Perforazione:** meno frequente ma molto più grave
- **Ostruzione (stenotica o edematosa):** problema tipico delle ulcere del piloro. Per l'aumento della pressione si hanno diverticoli a monte.
- **Dolore intrattabile (raro)**

4.4 TUMORI DELLO STOMACO

POLIP E TUMORI BENIGNI

I tumori benigni dello stomaco sono generalmente protrudenti nel lume e vengono a volte chiamati indiscriminatamente polipi anche tutta una serie di tumori benigni che si repertano nello stomaco (**leiomiomi, lipomi**).

I **polipi** sono comunque i tumori benigni dello stomaco **più frequenti**, anche se non raggiungono la frequenza di quelli del colon. Si repertano polipi (neoplastici e infiammatori) nello 0,4% delle autopsie, e di solito l'incidenza clinica di queste lesioni è sottostimata.

Epidemiologia

1/2 2:1, incidenza massima 6°-7° decade di vita. Aumentata propensione del rischio a carcinoma nei pazienti che hanno anche poliposi colica

Morfologia

Si dividono in:

- **Polipi iperplastici o infiammatori:** 90%
- **Adenomatosi:** 10%

I primi sono lesioni non neoplastiche, costituiti da tessuto ghiandolare iperplastico con una lamina propria edematosa e cellule infiammatorie tipicamente croniche. A volte rare fibre muscolari lisce. La massa viene

determinata da un aumento della cellularità ma le cellule sono normali. Sono per lo più **sessili** (a larga base d'impianto), e piccoli (< 20 mm), e **non hanno potenziale maligno**.

I secondi invece sono spesso singoli, possono essere sia sessili che peduncolati, piccoli o grandi. Le cellule che li compongono hanno una displasia di grado variabile, e contengono un **potenziale maligno del 30%**, con trasformazione in adenocarcinoma.

Clinica

Frequentemente insorgono su una **gastrite cronica**, dove probabilmente aumenta anche la possibilità di progressione a carcinoma per via del danno cronico.

Possono dare ematemesi e melena per rottura del peduncolo, e a volte anche dolore.

CARCINOMA GASTRICO

Tumori maligni dello stomaco sono:

- **Carcinoma gastrico (90-95%)**
- **Linfoma gastrico MALT (3-4%)**
- Sarcomi
- Tumori carcinoidi

Epidemiologia

Diffusione ubiquitaria ma con rilevanti differenze geografiche. Aree ad alta incidenza sono Giappone, Russia, Cina, Portogallo, mentre negli USA, in Canada e in Australia l'incidenza è molto bassa.

La mortalità e la diffusione del tumore tende nel complesso alla riduzione (negli USA dal 1° al 6° posto di mortalità negli ultimi 60 anni, in Italia dal 3° al 4°). In realtà, per motivi che vedremo, si ha una riduzione di incidenza della forma **intestinale**, mentre quella **diffusa** rimane uguale.

La forma intestinale insorge in media a 55 anni, 1/2. 2:1. Quella diffusa insorge a 48 anni ed è paritaria nei due sessi.

Patogenesi

I fattori di rischio noti sono per la forma intestinale, dato che quella diffusa non ha una patogenesi chiara.

- **Dieta:** i più importanti.
 - **Presenza di nitrosamine** (come il sodio nitrito usato per conservare i cibi che contiene nitrati, trasformati nello stomaco a nitriti, da cui derivano le nitrosamine). L'assunzione di vitamina C ed E previene questa riduzione
 - **Benzopirrene ed altri idrocarburi:** acqua piovana e pesce affumicato
 - **Contaminazione dell'acqua e del cibo da parte di nitrosamine**
 - **Mancanza di frutta e verdura fresche**
 - **Impossibilità di refrigerare i cibi e produzione di nitriti** (la diffusione della catena del freddo probabilmente è alla base della riduzione dell'incidenza della forma intestinale)
 - **Alimenti specifici:**
 - Polpette di riso bollente (Giappone)
 - Fritto (Galles)
 - Pesce affumicato (Islanda)
- **Asbesto**
- **Irradiazioni**
- **Sale (?)**
- **Fattori genetici:** nel 4% vi è una storia di trasmissione familiare, ma non molto importante, e legata probabilmente a fattori ambientali che agiscono sulla stessa famiglia. I migranti assumono dopo una generazione lo stesso rischio della popolazione locale.
- **Lesioni predisponenti:**
 - Gastrite cronica con metaplasia intestinale di tipo II (cellule di Goblet secernenti solfomucine). Il rischio aumenta fino a 18 volte, soprattutto nei pazienti oltre i 50 anni

- Acloridria: facilita la colonizzazione batterica e la produzione di nitrosamine
- Infezione da HP

Al solito, il ruolo dell'HP merita un discorso a se stante. Esso produce una gastrite cronica superficiale che stimola la produzione di una ulcera peptica, che già di per se ha un rischio dello 0,3% di trasformarsi in tumore. Inoltre si ottiene acloridria che produce l'iperplasia delle cellule G e un aumento della colonizzazione batterica (per questo motivo anche la **gastrite autoimmune è implicata**). Infine, la presenza del batterio stimola il tessuto linfoide e si produce un aumento del rischio di **linfomi MALT**.

Anatomia patologica

La **sede** del carcinoma è preferenzialmente l'antro (50-60%) piuttosto che il cardias (25%). La piccola curva in sede antro-pilorica è il sito classico di insorgenza del tumore.

I due tipi istologici originano da una sede di metaplasia intestinale (**carcinoma gastrico di tipo intestinale**) o de novo (**carcinoma gastrico di tipo diffuso**).

Possono essere classificati in tre modi:

- In base alla profondità dell'invasione
- In base al tipo istologico
- In base allo sviluppo macroscopico

La **profondità dell'invasione** permette di distinguere tre tipi di tumore, che riflettono la progressione clinica e le caratteristiche di invasività:

- **Neoplasia in situ**: si tratta di una neoplasia limitata all'epitelio. Questa neoplasia non è migliore o meno aggressiva di altri tipi, è solo precoce e si differenzierà in seguito con caratteristiche di aggressività e di infiltrazione variabili.
- **Early Gastric Cancer**: lesione confinata alla mucosa e alla sottomucosa, che non è per questo precoce o meno aggressiva, in quanto può dare anche metastasi. Si tratta di una neoplasia che ha la caratteristica di diffondersi per largo senza comunque interessare la muscolare. Arriva anche ad estendersi per 10 cm di larghezza
- **Carcinoma gastrico precoce**: lesione infiltrativa che però non ha ancora superato la muscolare
- **Carcinoma gastrico avanzato**: lesione che invade anche la muscolare e oltre

L'**aspetto morfologico** distingue invece:

- **Forme esofitiche**: crescita verso il lume dello stomaco
- **Forme depresse**: crescita piatta, o con una leggera depressione
- **Forme escavate**: crescita con una profonda depressione

Queste due caratteristiche si combinano fra di loro e possiamo avere forme esofitiche precoci o avanzate e così per tutte le combinazioni.

Le forme esofitiche ed escavate sono facili da rilevare alla TAC o alla endoscopia. Le forme piatte invece sono molto difficili da osservare e non si distinguono se non per la perdita della normale trama mucosa.

Le forme escavate possono anche dare un quadro particolare che è quello della **linite plastica**. Si ha questo quando l'ulcera neoplastica (riconoscibile per l'aspetto necrotico e vegetante del fondo) si estende nella parete, che viene estesamente infiltrata dalle cellule neoplastiche e assume l'aspetto di una **fascia di cuoio**. La linite plastica viene prodotta correntemente anche dalle metastasi allo stomaco.

Le **caratteristiche istologiche** invece distinguono:

- Carcinoma gastrico di tipo **intestinale**: composto da ghiandole intestinali con cellule cariche di mucina, che crescono in maniera espansiva nel contesto del tessuto parietale gastrico, come ampie cupole. Nel lume ghiandolare può essere presente abbondante mucina.
- Carcinoma gastrico di tipo **diffuso**: presenta un aspetto di tipo infiltrativo, con cellule gastriche che non si associano a fare delle ghiandole, ma infiltrano la parete in nidi o follicoli. Ci possono essere cellule a castone cariche di mucina.

Clinica

In genere i tumori asportabili sono asintomatici. Con il crescere della massa, inizia un senso di pienezza al quadrante superiore dell'addome, fino ad un dolore marcato e persistente. Anoressia, sebbene molto frequente, non è di solito un sintomo d'esordio.

A seconda della porzione interessata, l'esordio della malattia cambia:

- Fondo: interessamento del n. frenico → singhiozzo
- Cardias: disfagia
- Piloro: stenosi e vomito postprandiale
- Infiltrativo: compressione e diminuzione del volume gastrico → sazietà precoce, anoressia e calo ponderale
- Ulcerativo: ematemesi ed anemia cronica

In caso di interessamento dei nervi addominali, le nevralgie specifiche sono molto dolorose. Nella metastasi epatica, peraltro frequente, si hanno movimenti di ALP, AST, yGT.

La diffusione metastatica avviene frequentemente per continuità, al fegato, colon e pancreas. Il tumore di Kukenberg metastatizza frequentemente all'ovaio per via transcelomatica. Può esserci metastasi ai linfonodi addominali e sopraclaveari.

Per ragioni non note, alcuni tumori possono come primo segno clinico metastatizzare al linfonodo sopraclaveare di **Virchow**.

CAP 5 INTESTINO TENUE E CRASSO

5.1 MALATTIA ISCHEMICA INTESTINALE

Le lesioni ischemiche dell'intestino si possono presentare in qualsiasi tratto dell'intestino a seconda dei vasi interessati. C'è una maggior frequenza di interessamento nel tratto della **mesenterica superiore** per la facilità con cui emboli sistemici la possono imboccare.

Le conseguenze di una ostruzione ischemica variano per:

- Esistenza di anastomosi
- Rapidità di occlusione
- PO2 sistemica
- Adeguatezza della funzione cardiaca e del circolo sistemico
- Richieste funzionali dell'intestino

In base a queste condizioni, i possibili esiti di una lesione ischemica intestinale sono:

- **Infarto mucosale:** la lesione si estende solo fino alla muscolaris mucosae. Conseguenza di una ipoperfusione, acuta e cronica, senza compromissione dei vasi intestinali
- **Infarto murale:** (intraparietale), lesione che si estende alla mucosa e sottomucosa. Anche questo conseguenza di una ipoperfusione transitoria, ma più grave della precedente
- **Infarto transmurale:** lesione estesa a tutto lo spessore della parete intestinale, che praticamente sempre presuppone la compromissione meccanica dei vasi tributari.

Eziologia

- **Emboli arteriosi:** valvole cardiache, fibrillazione atriale
- **Trombosi arteriosa:** secondari ad aterosclerosi complicati o a vasculiti
- **Aneurisma dissecante dell'aorta**
- **Occlusione venosa:** spesso conseguente a policitemia rubra vera
- **Infarto non occlusivo:** da ischemia secondaria a shock, emorragia, infarto cardiaco o ICC,
- **Traumi e lesioni varie:** volvolo, ernie, diverticolosi, radiazioni

L'occlusione embolica il più delle volte coinvolge la **mesenterica superiore** per la sua origine diretta dall'aorta, con decorso perpendicolare. Invece la inferiore ha un decorso più obliquo e minor incidenza di emboli.

Morfologia

Infarto transmurale

Nel tenue, in genere un infarto di questo tipo è esteso, in quanto la presenza di un gran numero di collaterali fa sì che soltanto un interessamento di una grossa arteria sia in grado di dare un infarto transmurale. Quindi, si tratta sempre di quadri di compromissione vascolare importante che per forza di cose riguardano un tratto esteso. Nel colon invece viene interessata di solito la flessura splenica, dove confinano l'area di distribuzione delle due mesenteriche, e quindi il flusso è minore.

L'infarto è sempre di tipo emorragico, o rosso, indipendentemente dall'occlusione venosa o arteriosa, e dal tratto interessato, perché a causa dei circoli collaterali il sangue refluisce nella zona compromessa, dove i capillari sono danneggiati, e si diffonde nel parenchima formando un **infarcimento emorragico**.

Precocemente l'area appare **congesta, rossa porpora** e possono esserci ecchimosi sottosierose o sottomucose. Successivamente la parete diventa ispessita, emorragica ed, edematosa. Il lume contiene materiale muco-sanguinolento o francamente ematico. Nelle occlusioni arteriose la zona colpita è **nettamente delimitata**, in quelle venose **molto sfumata**.

Istologicamente, c'è edema, necrosi cellulare ed emorragia; l'infiltrato infiammatorio è scarso, mentre invece è molto attiva la colonizzazione batterica che entro 1-4 settimane provoca **gangrena** e spesso **perforazione** del tratto intestinale.

Infarti murali e mucosi

Di solito questo tipo di lesioni sono **multifocali**, in quanto spesso il risultato di una diminuzione generalizzata della perfusione che ha effetto nelle aree più sensibili in quel momento (magari perché peggio vascolarizzate).

L'aspetto principale macroscopico è l'**assenza di coinvolgimento della sierosa** che appare priva di edema ed emorragia. Al taglio si osserva un ispessimento emorragico della mucosa e sottomucosa. A seconda della gravità del danno ischemico, l'epitelio può essere più o meno danneggiato (dallo sfaldamento della punta del villo fino alla distruzione di tutto l'epitelio ed esposizione del connettivo sottostante). L'infiltrato infiammatorio è abbastanza intenso, e si localizza nel tessuto sano a contatto con quello necrotico. Fenomeni infettivi del colon sono molto comuni e possono produrre una colite pseudo-membranosa.

Ischemia cronica

Si forma una reazione infiammatoria cronica della mucosa, ed ulcerazioni, che mimano una colite da altre cause o una IBD. L'infiammazione e la fibrosi possono portare a stenosi.

L'ischemia cronica è **tipicamente segmentale** e a chiazze.

In tutte queste forme la necrosi è di tipo coagulativo.

Clinica

Raro ma grave (mortalità 50-75%), per il breve tempo che intercorre fra i sintomi e la perforazione intestinale.

- Paralisi della peristalsi, non sempre presente, in quanto l'alvo può chiudersi dopo abbondanti scariche diarroiche: raramente diarrea ematica, peraltro utile nella diagnosi. La paralisi intestinale è segno di sopraggiunta necrosi ischemica del tratto interessato.
- Dolore addominale acuto, che tranne in pochissimi casi insorge bruscamente, in un punto qualsiasi dell'addome ed è fortissimo.
- Segni di sofferenza con cute cianotica e facies ippocratica
- Ipotermia

Spesso il quadro clinico è aspecifico e confuso con molte altre manifestazioni di addome acuto meno urgenti, e non sempre si riesce ad evitare la gangrena e le sue gravi conseguenze. L'ischemia cronica che mima una IBD con periodi di diarrea e dolori alternati ad altri di completo benessere è estremamente insidiosa.

5.2 SINDROMI DA MALASSORBIMENTO

Si definiscono così tutte le condizioni in cui c'è un alterato assorbimento di **grassi, vitamine liposolubili ed idorosolubili, carboidrati, minerali, acqua**. Sono dovute alla disfunzione di uno o più dei seguenti meccanismi digestivi:

- Digestione intraluminale (scissione delle macromolecole alimentari in composti più semplici)
- Digestione terminale (idrolisi di oligopeptidi e zuccheri semplici in aminoacidi e zuccheri di base)
- Assorbimento epiteliale (meccanismi di trasporto e di diffusione attraverso la barriera intestinale)

I meccanismi patogenetici sono quindi moltissimi ed è difficile identificare la condizione eziologica che porta ad un quadro di malassorbimento, anche perché questi quadri si assomigliano grandemente l'uno con l'altro. Inoltre è molto facile che una malattia da malassorbimento riconosca più cause, o addirittura la presenza di più sindromi insieme.

Dal punto di vista clinico, la sintomatologia di una tipica sindrome da malassorbimento è:

- **Disturbi alimentari:** diarrea (aumento OSM e secrezioni), steatorrea, flatulenza, dolori addominali, calo ponderale, aumento delle infezioni, fenomeni dismicrobici, infiammazione della mucosa da carenza vitaminica
- **Disturbi emopoietici:** anemia microcitica da deficit di ferro, anemia macrocita da deficit di B12 e folati, emorragia da deficit di vitamina K
- **Disturbi muscolari e scheletrici:** miopatie e tetano, osteoporosi
- **Disturbi endocrini:** amenorrea, impotenza, infertilità, iperparatiroidismo secondario
- **Cute:** petecchie emorragiche, atrofia da anemia (unghie a vetrino d'orologio), edema da ipoproteinemia, ipercheratosi da deficit vitaminico
- **Sistema nervoso:** neuropatia da deficit di B12 e A

Le **condizioni eziologiche** più frequenti sono:

- **Luminali:** insufficienza pancreatica, spure celiaca, morbo di Crohn, deficit di sali biliari (eccessiva deconiugazione da parte di batteri)
- **Cellulari:** deficit enzimatici congeniti (intolleranza al lattosio), celiachia
- **Ostruzioni dei linfatici:** M. di Crohn, Linfangectasie, TBC intestinale, Linfomi MALT

MALATTIA CELIACA

Detta anche **enteropatia da glutine o spure celiaca**, si tratta di una diffusa malattia intestinale ad eziologia multifattoriale e incerta, prevalentemente sommersa dal punto di vista epidemiologico, consistente in una forma di intolleranza e di reazione infiammatoria immunomediata ad alcune componenti delle proteine del grano (**gliadina**).

Epidemiologia

Colpisce le popolazioni di razza bianca, ed è rara o inesistente fra le altre razze.

Patogenesi

Reazione di ipersensibilità alla componente non solubile in acqua del glutine, la **gliadina**, una proteina presente nel grano, orzo, avena e segale.

L'epitelio della mucosa esposta alla proteina diviene sede di una intensa infiltrazione di linfociti T citotossici e TH1 sensibilizzati alla gliadina.

Questa reazione infiammatoria cronica danneggia le cellule assorbenti, e il quadro principale è una **atrofia e appiattimento dei villi**, con conseguente **sindrome da malassorbimento**.

Le conseguenze a lungo termine di questa malattia vanno oltre, ed aumenta significativamente il rischio di **carcinoma intestinale**. Spesso la malattia è misconosciuta e viene confusa con una sindrome funzionale dell'intestino (sindrome dell'intestino irritabile o colite spastica).

Eziologia

Variabili associazioni genetiche, ed esistenza di un preciso HLA DQw2 nella maggioranza dei portatori della malattia. L'ipotesi immuno-genetica è confortata dall'evidenza dello sviluppo di malattia anche in soggetti figli di madre celiaca: si ipotizza che in questi soggetti si crei, fin dalla vita intrauterina, una reazione immunitaria mediata dai TH1 verso la gliadina che probabilmente è in grado di passare la placenta. Questo è confermato dal fatto che figli di madre con celiachia in fase attiva hanno basso peso alla nascita e danno intestinale di tipo celiaco se la madre segue una dieta con glutine, mentre non hanno nessun danno se la madre elimina il glutine dalla dieta.¹¹

Un'altra ipotesi è quella della cross-reattività fra antigeni del virus adenovirus 12 (proteina E1b) e la gliadina, suggerendo quindi una esposizione ambientale, che provoca danno in soggetti maggiormente sensibili dal punto di vista immunologico.

Infine, si ipotizza la possibilità di un danno tossico diretto del glutine. Questa ipotesi è la passione degli ambientalisti anti-transgenici, ed è sostenuta dalla presunta evidenza della minor immunogenicità delle specie "selvatiche" di cereali, prima che la loro modifica ottenuta con radiazioni già in epoca pre-antibiotica li portasse alla produttività e alla resa attuale. Un confronto epidemiologico con popolazioni che si nutrono di questi cereali è però impossibile.

Morfologia

Mucosa atrofica o appiattita, a volte però anche normale (endoscopicamente negativa).

¹¹ Alla teoria della patogenesi immunitaria intrauterina viene comunemente mossa l'obiezione che il danno fetale derivi dalla reazione infiammatoria della madre, essa stessa allergica, e non da una reazione primitiva del feto. Infatti il feto normalmente ha una immunità prevalentemente di tipo TH2, mentre la spure celiaca è, come detto, sostenuta da una immunità di tipo TH1. E' però sempre più frequente l'evidenza clinica di casi di bambini nati con disturbi di tipo celiaco da madri sane non portatrici che facevano una dieta ricca di glutine, cosa che rilancia l'ipotesi di una patogenesi intrauterina. Si pensa quindi che i portatori della celiachia possano sviluppare una reazione immunitaria atipica di tipo TH1 anche in utero, se esposti alla gliadina attraverso la placenta.

L'aspetto tipico è una **degenerazione e scomparsa dei villi**, con aumento compensatorio delle **cripte intestinali**, in numero e in profondità. Esse hanno un aumentato indice mitotico (motivo della possibile progressione a carcinoma), e un decorso allungato e tortuoso. Lo **spessore della mucosa rimane quindi normale**.

Dal punto di vista microscopico, le cellule del villo sono in **degenerazione vacuolare**, e si ha un intenso **infiltrato infiammatorio** di linfociti, macrofagi, plasmacellule e mast-cellule (infiammazione DTH, cioè **TH1 cronica**).

Le lesioni sono più diffuse nel tratto prossimale del tenue (duodeno e digiuno) a causa della maggior concentrazione di glutine nella dieta.

In seguito ad una dieta priva di glutine, le lesioni **regrediscono completamente**.

L'aspetto istologico è molto simile a quello della **spure tropicale** (diagnosi differenziale).

Clinica

Variazione ampia fra i soggetti di una sintomatologia atipica e incostante.

Può manifestarsi con **diarrea**, alternata a **stipsi**, presente per periodi di tempo variabili e imprevedibile, con manifestazione iniziale in età variabile dall'infanzia alla quinta decade.

La malattia in fase conclamata presenta i sintomi tipici del malassorbimento, ma non sempre.

Per la diagnosi è necessario documentare:

- Anticorpi anti endomisio
- Anticorpi anti gliadina
- Anticorpi anti transglutaminasi (test rapido)
- Danno mucoso alla biopsia
- Malassorbimento
- Regressione della sintomatologia dopo la sospensione del glutine. Non bisogna sospendere il glutine durante la fase di accertamento per evitare l'insorgenza di falsi negativi (diminuzione della sensibilità dei test)

SPURE TROPICALE (SPURE INFETTIVA)

Malattia istologicamente e clinicamente simile alla malattia celiaca ma con meccanismo patogenetico significativamente diverso. Frequente in Asia, India, Africa centrale e Mesoamerica.

C'è evidenza epidemiologica dell'associazione fra questa malattia e una pregressa infezione da **ceppi enterotossici di E. Coli o Haemophilus**, che si ritiene agiscono come agenti tossici diretti (scomparsa dei sintomi o miglioramento dopo assunzione di antibiotici).

Morfologicamente è estremamente variabile, ma in molti casi c'è un aspetto di **enterite e di atrofia villosa** simile a quello della malattia celiaca. A differenza di questa, le lesioni sono distribuite uniformemente in tutto l'intestino, non c'è un infiltrato infiammatorio cronico così evidente e manca la positività agli autoanticorpi tipici della celiachia.

Clinicamente viene a manifestarsi dopo soggiorno in aree endemiche e dopo episodio acuto di diarrea infettiva. Regredisce trattata con antibiotici, ma nelle aree endemiche si associa a sintomi da malassorbimento, specie da carenza di B12.

DEFICIT DI DISACCARIDASI

Deficit enzimatici congeniti, scoperte in genere nell'infanzia, in cui viene a mancare un enzima necessario per la scissione degli zuccheri semplici. Il più frequente di questi enzimi è la **lattasi**. Il deficit parziale e temporaneo può anche essere acquisito dopo una infezione.

La mancata scissione degli zuccheri provoca un aumento della loro presenza nel lume intestinale con essenzialmente due conseguenze:

- Aumento dell'osmolarità del lume → diarrea acquosa e schiumosa (per la presenza di H, vedi sotto)
- Aumento del nutrimento per i batteri → produzione di gas idrogeno da fermentazione, aumento del rischio di infezioni.

Queste sindromi congenite si rendono visibili subito dopo l'inizio dell'alimentazione latte del neonato con diarrea e distensione addominale. L'infiammazione e l'irritazione della mucosa, oltre all'accelerato transito delle feci possono provocare malassorbimento.

Questi sintomi regrediscono con l'eliminazione del disaccaride dalla dieta.

In seguito, il deficit enzimatico può migliorare e l'intolleranza al disaccaride ridursi significativamente (infatti io riesco a mangiare discrete quantità di formaggio senza eccessive spiacevoli conseguenze).

Sia nella forma ereditaria che in quella acquisita sono visibili alcun tipo di alterazioni cellulari.

MALATTIA DI WHIPPLE

Rara malattia multisistemica che coinvolge frequentemente **intestino, articolazioni e SNC**, ma anche milza, cuore, fegato e polmoni.

2/1 = 1:10, prevalentemente di razza bianca nella 4° e 5° decade. . Recenti studi hanno dimostrato che la causa è una **agente infettivo fungino (*actinomicete Tropheryma whippelii*)**, che causa negli organi colpiti una lesione tipica.

Tale lesione, che costituisce l'elemento distintivo della malattia, è un **accumulo di macrofagi contenenti granuli PAS+** o strutture bastoncellari. Si possono anche evidenziare dei **corpi bacillari** nei PMN, nelle spazi della lamina propria, e a volte nelle cellule epiteliali.

Nella maggior parte dei casi non si evidenziano segni di flogosi o di risposta immune.

Nell'intestino questi accumuli si trovano a livello dell'**ileo**, nella lamina propria, e anche nei linfonodi mesenterici. I villi appaiono **ispessiti, irregolari e rigonfi** (villi a pelle d'orso), mentre i linfonodi sono spesso sede di fenomeni di **telangectasia** per la presenza di **lipogranulomi**.

Lesioni simili si riscontrano nella sinovia articolare, nell'encefalo e nelle valvole cardiache, in ogni dove senza risposta infiammatoria.

Clinica

Tipica la sindrome da malassorbimento con diarrea e calo ponderale, a volte di durata di anni. Altre manifestazioni (poliartiti, disturbi neurologici di difficile diagnosi differenziale, e altri sintomi) sono più rari.

Tipiche anche le linfadenopatie e iperpigmentazione.

A parte la difficoltà di diagnosi, la risposta clinica agli antibiotici è eccellente e spettacolare.

ABETALIPOPROTEINEMIA

Malattia da malassorbimento causata dall'impossibilità di sintetizzare la apolipoproteina B, e quindi dalla impossibilità della **gemmazione delle lipoproteine (chilomicroni e VLDL)** dalla superficie basale delle cellule epiteliali intestinali.

Le cellule intestinali trattengono così tutti i grassi che hanno assorbito, e si formano dei vacuoli anche molto grandi, facilmente osservabili al MO.

Nel sangue mancano LDL, VLDL e chilomicroni.

Si ha **diarrea, steatorrea, insufficiente apporto calorico e deficit della crescita fin dall'infanzia**. Dal punto di vista metabolico si può avere **acantocitosi dei globuli rossi** per la mancanza di acidi grassi specifici di membrana.

5.3 ENTEROCOLITI

Lesioni di carattere acuto, secondarie a processi **infettivi, infiammatori o da malassorbimento**. Tipicamente le lesioni sono **infiammatorie** nel piccolo intestino, **ulcerative** nel colon.

La classificazione dei processi enterocolitici è complessa, in quanto sono in uso vari criteri classificativi;

- **Tipo di lesioni:**
 - Infiammatorie → tenue
 - Ulcerative → colon
- **Criterio topografico**
 - Diffuse
 - Segmentali
- **Criterio patogenetico**
 - Specifiche (secondarie)
 - Aspecifiche (idiopatiche)
- **Criterio morfologico**
 - Catarrale
 - Pseudomembranosa

- Suppurativa
- Gangrenosa
- **Criterio eziologico**
 - **Infettiva**
 - **Non infettiva:** uremia, radiazioni, RX, metalli pesanti, farmaci
 - **IBD:** M. di Crohn e RCU
 - **Idiopatiche**

Per la trattazione sistematica delle principali forme di enterocolite, usiamo il criterio della classificazione eziologica.

ENTEROCOLITI INFETTIVE

Nelle forme infettive esistono essenzialmente due meccanismi patogenetici:

- La colonizzazione da parte dei batteri del lume intestinale e della mucosa, con produzione in loco di tossine e danno diretto (forme **tossiche**, solo colonizzazione e produzione di tossine, e forme **invasive**, con infiltrazione della mucosa e spesso dissenteria)
- L'ingestione e l'attività di tossine preformate senza carica microbica

Soltanto le prime sono forme infettive in senso stretto, mentre le altre possono essere definite come intossicazioni.

Sono malattie estremamente importanti nei Paesi in via di sviluppo, dove provocano ogni anno la morte di oltre 12000 bambini. Nei Paesi occidentali sono spesso causa di morbilità e di assenza lavorativa (oltre 99 milioni di casi negli Stati Uniti ogni anno) e sono la malattia infettiva più comune dopo il raffreddore.

Gli agenti infettivi chiamati in causa sono decine fra batteri, virus, protozoi, funghi ed elminti, e variano a seconda dell'ambiente e delle condizioni del soggetto.

Gastroenteriti virali

Rotavirus, Norwalk

I primi sono responsabili di una forma di gastroenterite molto diffusa (140 milioni di casi l'anno) fra i bambini di 6-24 mesi, ma anche nei pazienti immunocompromessi. La minima carica infettante è 10 particelle virali (un individuo affetto elimina 10^{12} particelle per ml di feci), e questo rende diffusa l'epidemia negli asili nido.

I Norwalk sono i maggiori responsabili delle forme infettive virali degli adulti e dei bambini più grandi e le epidemie sono rare.

I sintomi tipici dell'infezione virale sono febbre, nausea e malessere nella fase di incubazione, con mialgia e cefalea. I sintomi prodromici e sistemici sono significativamente maggiori che nelle infezioni batteriche. Segue diarrea acquosa, mai dissenteria, e modesti dolori addominali. Si risolvono spontaneamente in 1-2 giorni.

Mucosa modestamente interessata da edema e infiltrato infiammatorio di CTL. Non ci sono macrofagi o PMN (diagnosi differenziale con le infezioni batteriche). Modesto accorciamento dei villi, tranne che nei neonati che risultano subire una atrofia villosa simile alla malattia celiaca in alcune infezioni da Rotavirus.

Enterocoliti batteriche "convenzionali"

Con "convenzionali" si intende escludere da questo capitolo la colite pseudomembranosa, la colite necrotizzante e la colite tifica. Queste tre malattie sono **tutte di origine batterica**, ma vengono trattate a se per la loro peculiarità patogenetica.

Come detto, possono essere responsabili dei sintomi da enterocolite batterica le **tossine**, i **microrganismi tossigeni** e i **microrganismi invasivi**. La differenza nella sintomatologia e soprattutto nella morfologia è rilevante.

Le cellule batteriche sono capaci di aderire alla mucosa e di replicarvisi, di produrre tossine ed eventualmente di invadere in profondità la mucosa. Questi tratti sono i **caratteri di virulenza**.

Sono importanti:

- Pili adesivi (E. coli tutti i ceppi, Vibrio Cholerae, shigella)
- Tossine stimolanti la secrezione e la motilità intestinale (V. Cholerae, E. Coli ETEC, Salmonella)
- Plasmidi che stimolano la fagocitosi e la replicazione endocellulare e permettono l'**invasività** (E Coli EHEC ed EIEC, Shigella, Yersinia)

Le salmonelle costituiscono una importante eccezione in quanto passano la barriera epiteliale dell'intestino per filtrazione fra le cellule epiteliali. Tutti i ceppi di salmonella causano un danno minimo all'epitelio nella fase infettiva acuta, e una modesta batteriemia nel 5-10% dei casi, seguita dalla colonizzazione secondaria, per via ematogena, dei linfonodi di Peyer. Questo permette alla salmonella thypi di sensibilizzare i macrofagi circolanti, e di produrre una reazione di DTH

I quadri morfologici delle enterocoliti batteriche variano significativamente a seconda del comportamento (tossigenico, colonizzante o infiltrativo) del patogeno responsabile.

Enteriti tossiche: alcuni batteri producono tossine in grado di promuovere la secrezione acquosa e di produrre quindi principalmente diarrea. Il quadro di infiltrazione e di danneggiamento diretto della mucosa è minimo. Sono questi:

- Ceppi **ETEC** di E. Coli: producono tossine come LT (termolabile) e ST (termostabile), poco diffusibili, che provocano quindi modesta diarrea acquosa che si risolve spontaneamente in breve tempo, e modesta infiammazione locale (**iperemia ed edema**). Siccome il patogeno produce una tossina poco potente, è necessaria una notevole durata d'azione, e risultano in questo avvantaggiati i ceppi di E. Coli con caratteri adesivi. Sono l'agente eziologico della **diarrea del viaggiatore**.
- **Vibrio Cholerae:** a differenza delle tossine LT ed ST, la tossina colerica è estremamente potente e diffusibile. Essa provoca attivazione dell'adenilciclasi e produzione di notevole quantità di c-amp, che a sua volta provoca secrezione di enormi quantità di cloro. Il cloro si trascina dietro potassio e acqua in quantità industriali, provocando diarrea acquosa e mucosa (**fece ad acqua di riso**) fino a venti litri al giorno, con importante squilibrio elettrolitico che se non bilanciato porta a disidratazione e shock iperosmolare in poco tempo. Se si supera la fase acuta (antibiotici - anticorpi - plasma expander) in 1-2 giorni, si continuano ad emettere vibroni ancora per 3-4 settimane.

Enteriti colonizzanti non infiltrative: si tratta di infiammazione diretta della mucosa provocata dal contatto e dalla replicazione abbondante in situ da parte di batteri non infiltrativi. Provocano in genere un **danno intenso** della mucosa intestinale superficiale, con **edema, appiattimento dei villi**, a volte erosione e infiltrazione di **PMN** nella lamina propria.

- Ceppi **EPEC** di E. Coli: sono patogeni non tossigenici non infiltranti, caratterizzati da una forte capacità adesiva che provoca una diarrea mucosa e a volte lievemente sanguinolenta, di durata variabile da 10 a 14 giorni, con una reazione infiammatoria sistemica intensa. La diarrea e il danno alla mucosa sono espressione della reazione infiammatoria
- **Salmonelle** (serovar ubiquitari): colonizzazione della mucosa simile a EPEC, ma con la possibilità di una occasionale comparsa di una infezione sistemica e batteriemia per il meccanismo descritto prima. Diarrea (anche molte scariche al giorno), acquosa e mucosa, non sanguinolenta, nausea e vomito. Febbre alta. La forma acuta dura 3-4 giorni

Enteriti invasive: forma più grave delle comuni enteriti batteriche, si hanno in relazione all'infezione da parte di batteri che codificano fattori di citotossicità, e che quindi distruggono attivamente l'epitelio intestinale. In questo caso il danno è mediato sia dalla presenza di una reazione infiammatoria, che dalla tossicità diretta del patogeno.

- Ceppi **EIEC** di E. Coli: invadono prevalentemente la mucosa del colon, provocando la morte della cellula dove entrano grazie alla codifica di un fattore di adesione. Distruggono estese porzioni della mucosa del colon, che appare disepitelizzata e preda di una intensa reazione infiammatoria ricca in **PMN**. Si manifesta diarrea dapprima mucosa, poi mucosanguinolenta e infine dissenteria franca. L'essudato infiammatorio è purulento
- Ceppi **EHEC** di E. Coli: producono la **shiga-like tossin 1 (SLT-1)** e la **verotossina2**, responsabili della distruzione indiretta delle cellule epiteliali. In realtà queste forme non sono propriamente invasive essendo i ceppi EIEC incapaci di una vera colonizzazione della mucosa, ma la gravità dei sintomi è notevole. Infatti queste tossine diffondono attraverso la parete del colon, entrano in circolo e raggiungono successivamente le cellule dei capillari, dove avviene una reazione a carico delle cellule endoteliali. Si verificano quindi eventi ischemici a carico della mucosa intestinale che provocano una colite **francamente emorragica**, e complicazioni a carico del SNC e del rene. Quest'ultimo organo può essere interessato dalla **sindrome uremico-emolitica**.

- **Shigella:** responsabili della **dissenteria bacillare**, caratterizzata da lesioni ulcerative e necrosi esfoliativa della mucosa del colon. La mucosa è iperemica e congesta, e si formano piccoli noduli per l'ingrossamento dei follicoli linfatici. Dopo 24 ore si forma un essudato fibrinoso e **pseudomembrane**. Si ha anche una intensa disepitelizzazione con aree di mucosa estesamente prive di epitelio e **formazione di ulcere**. Intenso infiltrato PMN sia nella sottomucosa che nella superficie ulcerata. Clinicamente si hanno scariche violente e frequenti, mucosanguinolente, dopo un periodo di incubazione molto breve. Le shigelle producono la **tossina di Shiga**, esattamente identica nelle attività alla SLT-1 dei ceppi EHEC, e danno gli stessi sintomi e complicazioni di questi, compresa la colite emorragica e la sindrome uremico-emolitica. A livello intestinale, però, i sintomi sono aggravati dalla distruzione diretta, per invasione, delle cellule epiteliali (da cui la grave componente esfoliativa della colite). Le lesioni intestinali guariscono per formazione di tessuto epiteliale nuovo. Le ulcere guariscono per neoformazione di epitelio dai margini alla periferia.

ENTEROCOLITI INFETTIVE CON ASPETTI PECULIARI

Enterite necrotizzante

Infiammazione acuta a carattere necrotico che colpisce il tratto intestinale nella sua interezza. Si tratta di una malattia tipica del neonato, (picco fra il terzo e il quarto giorno, quando comincia l'alimentazione latte) nel quale si realizza una serie di condizioni combinate:

- Immaturità del sistema immunitario intestinale
- Rilascio di citochine e fattori della flogosi da parte della mucosa intestinale, per l'inizio dell'alimentazione orale
- Inizio della colonizzazione batterica intestinale → rilascio di citochine infiammatorie¹²
- Danni alla mucosa e alterazioni dell'apporto ematico costituiscono un fattore scatenante.

L'effetto finale è una lesione progressiva che interessa tutto il canale alimentare (più interessato il colon ascendente e l'ileo terminale).

Inizialmente si osservano **edema, emorragia e necrosi della mucosa**, e solo successivamente il processo si estende a tutta la parete, che diviene **gangrenosa**. Sono frequentissime le soprainfezioni batteriche, soprattutto da anaerobi intestinali, che possono produrre enterorragia massiva e presenza di gas nella parete dell'intestino (**gangrena gassosa**). Di solito la malattia ripara per fibrosi, e può anche lasciare sequele di tipo stenotico.

Il decorso della malattia è molto variabile, da una modesta sindrome GE acuta a quadri gravissimi, con perforazione e shock settico. A distanza si possono avere complicazioni come la **sindrome dell'intestino corto**, malassorbimento secondario alla resezione di aree intestinali necrotiche, stenosi e recidive.

Colite pseudomembranosa

Forma particolare di lesione flogistico-necrotica del **colon**, con formazione di **pseudomembrane** (membrane fibrinose aderente di origine infiammatoria).

Viene provocata quasi esclusivamente dalla **tossina A e B del Clostridium Difficile**, e più raramente da Shigella e stafilococco.

Si tratta solitamente di una proliferazione anomala del C. (normale commensale dell'intestino umano) prodotta da fenomeni dismicrobici secondari all'uso di antibiotici a largo spettro (clindamicina e cefalosporine in testa, ma sono molti i farmaci implicati), o più raramente dallo stress post chirurgico, specie in soggetti debilitati.

E' abbastanza frequente come complicazione del taglio cesareo, dove si sommano i fattori di stress dell'intervento e della gravidanza, e dove è necessaria una copertura antibiotica a largo spettro della madre per la possibilità di contaminazione dell'utero durante l'intervento.

Le tossine provocano necrosi cellulare diretta a cui fa seguito una intensa reazione infiammatoria particolare. Questa reazione infiammatoria non è peculiare del Clostridio, ma si può avere in seguito a gravi danni della mucosa.

¹² L'intestino del neonato è sterile fino alla nascita.

Si forma una intensa essudazione fibrinosa, che si raccoglie in **placche tenacemente adese alla mucosa**, costituite da fibrina, muco, detriti necrotici e pus. Questo materiale aderisce alla mucosa lesa.

L'epitelio appare **esfoliato**, e la lamina propria superficiale è sede di un denso **infiltrato di PMN**. Le **cripte** sono ripiene di essudato purulento, che forma una delle componenti delle membrane quando risale in superficie.

Occasionalmente si possono trovare trombi di fibrina nei capillari della sottomucosa.

→ **Caratteristica delle lesioni:** non oltrepassano la muscolaris mucosae.

La colite può insorgere anche come infezione spontanea (molto raramente). Risponde bene al trattamento con **vancomicina** (meglio ancora **metronidazolo**, preferito per il minor costo), ma recidiva nel 25% dei casi.

Tifo

Si tratta di una forma di colite infettiva epidemica provocata dalla **Salmonella Typhi**. La malattia, legata alle scarse condizioni igienico-sanitarie, è rara in Italia negli ultimi decenni (ma prima della diffusione della catena del freddo era molto diffusa). La malattia si trasmette solo fra esseri umani con la contaminazione di cibo o acqua da parte di feci infette.

E' possibile lo stato di portatore asintomatico.

Patogenesi: dopo l'infezione intestinale, le salmonelle colonizzano la mucosa dell'intestino tenue senza provocare grossi danni (inizialmente **non c'è** sintomatologia intestinale). Il batterio viene riassorbito dai linfatici intestinali e si entra nel circolo sistemico, dove provoca una iniziale batteriemia transitoria. Tutto questo avviene nell'arco della **prima settimana**, dove si manifestano sintomi sistemici.

Febbre a dente di sega ascendente, dolori muscolari, astenia e cefalea.

Durante la **seconda settimana**, il batterio si moltiplica nei macrofagi del fegato e del midollo osseo, oltre che in quelli circolanti. Questi funzionano da APC e provocano l'attivazione clonale dei TH1. A loro volta questi provocano attivazione dei macrofagi e produzione di una DTH. Durante questo processo di sensibilizzazione il batterio raggiunge la colecisti e viene eliminato nell'intestino con la bile. Lo stato di **portatore cronico** si ha quando si forma una colecistite cronica come unica conseguenza, e il paziente continua ad eliminare il batterio con le feci.

Oltre che la colecisti, sono colonizzati anche i **linfonodi del Peyer** per via ematica, secondaria. In questa fase la febbre rimane costantemente alta.

Successivamente, si scatena la reazione infiammatoria cronica di tipo DTH a carico dei linfonodi mesenterici, responsabile dei sintomi intestinali della **terza settimana** (diarrea, emorragia intestinale franca, rischio di perforazione), ma anche cerebrali (stato stuporoso, da cui prende il nome la malattia), circolatorie (ipotensione), linfatiche (splenomegalia, linfopenia con linfocitosi relativa), urinarie (albuminuria).

Le complicazioni più temibili sono la **perforazione intestinale** e la conseguente peritonite.

Le lesioni sono confinate all'ileo e al colon, e sono rappresentate da erosione dell'epitelio ed **infiammazione della lamina propria**. L'erosione dell'epitelio intestinale attraversa classicamente 4 stadi:

- Tumefazione "encefaloide" da iperemia, formata dall'accumulo di cellule del tifo (Mo che hanno inglobato detriti di batteri e globuli rossi) nel contesto delle placche del Peyer.
- Necrosi ed escara, grigio-verde, con bordo iperemico del tessuto soprastante i linfonodi ingrossati.
- Ulcera (aree di colliquazione che confluiscono introno ad un infiltrato di PMN) a margini netti. Queste ulcere si formano nella seconda settimana sopra alle aree di tessuto linfoide ingrossato, e sono ovali ed orientate con l'asse maggiore parallelo al flusso intestinale.
- Detersione dell'ulcera e formazione di tessuto di granulazione. Rigenerazione per cicatrice

I **linfonodi del Peyer** e il tessuto linfatico mesenterico si ingrossano moltissimo (fino ad arrivare a 8-10 cm)

La **milza** è ingrossata, molle e gonfia, con la polpa di colorito uniformemente rosso chiaro, i capillari follicolari obliterati, ed una proliferazione dei reticolociti.

Il **fegato** ha piccoli foci di necrosi parenchimale (**noduli tifoidei**), in cui gli epatociti sono rimpiazzati da aggregato cellulare di macrofagi.

Nella **colecisti** c'è colonizzazione cronica e a volte questo può essere la causa dello stato di portatore cronico.

Colite amebiasica

Provocata dal protozoo *Entamoeba Histolytica*, che infetta approssimativamente 500 milioni di persone in tutto il mondo, specialmente nei Paesi in via di sviluppo dove vive nelle acque sottoforma di cisti, che resistono al pH gastrico e sono la forma infettante.

Nel colon rilasciano i trofozoiti, la forma infettante, che lisano le cellule del colon provocando **dissenteria e febbre**. Le proteine di virulenza sono:

- Porina amebica (simile alle lisine dei NK)
- Lectina di adesione alle cellule epiteliali del colon e GR
- Serie di proteinasi

Solo il 10% dei soggetti infetti sviluppano dissenteria, forse a causa delle diverse varietà di ameba, alcune delle quali non sono in grado di provocare l'infezione.

Spesso interessa l'intestino cieco ed il colon ascendente, e meno frequentemente sigma e retto. Nei casi gravi però tutto il colon è coinvolto. Entrano dalle cripte, passano attraverso l'epitelio danneggiandolo ma **sono fermate dalla muscolaris mucosae**. Lì diffondono lateralmente.

Poiché penetrano dalla superficie alla MM perpendicolarmente, e solo alla MM si allargano a formare un fascio orizzontale, allora si ha la formazione di una **ulcera a fiasco, con il collo in alto e la base attaccata alla MM**.

Precocemente, la mucosa infettata viene infiltrata da neutrofili, e poi si ulcera per la diminuzione dell'apporto ematico (formando la famosa ulcera a fiasco). Infine, si ha una caduta dell'epitelio soprastante.

A volte si forma un **ameboma**, cioè una lesione proliferante, che rappresenta una risposta al parassita imponente, prevalentemente costituita da tessuto di granulazione. Tale lesione viene a volte scambiata per un tumore del colon.

Frequente (40% delle infezioni), l'embolizzazione dei rami della porta del fegato, con emboli settici che provocano ascessi epatici anche di 10 cm. Questi ascessi hanno una scarsa reazione infiammatoria e sono circondati da una capsula di fibrina. E' raro che l'infezione si estenda oltre il fegato.

Gli ascessi sono **non suppurativi** finché non interviene una soprainfezione batterica, e possono essere ripieni, se c'è emorragia, di materiale color cioccolato e consistenza pari alla pasta d'acciughe.

5.4 MALATTIA DIVERTICOLARE DEL TENUE E DEL COLON

I diverticoli sono estroflessioni della parete di un viscere cavo contenenti tutte e tre gli strati di essa (mucosa, sottomucosa e muscolare). In realtà, però, **soltanto i diverticoli congeniti rispettano questa regola**, mentre quelli acquisiti, che tendono ad insorgere per aree di debolezza della parete muscolare, sono in genere formati prevalentemente o soltanto dai primi due strati (e quindi molto facilmente si possono rompere con manovre endoscopiche).

DIVERTICOLI CONGENITI

La diverticolosi è una malattia che ha una importante differenza di eziologia fra grosso e piccolo intestino: nel grosso, spesso deriva da una eccessiva pressione endoluminale, con una patogenesi (vedi oltre) di tipo **acquisito**.

Nel tenue, invece, dove le feci sono fluide e la pressione bassa, le forme acquisite sono rare e la malattia ha una eziologia decisamente **congenita**. D'altra parte, una forma diverticolare congenita si forma solo dove c'è un substrato anatomico adeguato, e questo si verifica solo nella zona dove il dotto onfolomesenterico, che connette l'intestino primitivo al sacco vitellino, ha il suo sbocco intestinale.

Il diverticolo congenito tipico è quindi il **diverticolo di Meckel**. Esso si forma a circa 80 cm dalla valvola ileocecale, nell'ileo, dal lato antimesenterico.

Hanno aspetto vario: a volte sono una piccola sacca appena visibile, altre volte (più frequentemente) hanno una lunghezza di circa 5-6 cm. La loro prevalenza è del 2% nella popolazione adulta.

Il tipo di tessuto è di due tipi diversi:

- Mucosa normale del tenue (sempre presente)

- Aree ectopiche di mucosa **gastrica o tessuto pancreatico** (presenti nel 50% dei casi). In queste aree si possono formare complicazioni, come una **ulcera diverticolare** nella zona di mucosa intestinale subito seguente l'area di mucosa gastrica ectopica.

Nella maggior parte dei casi rimane asintomatico, ma può essere sede di un processo infiammatorio identico a quello dell'appendicite, provocato da:

- Ulcerazione (che può anche dare emorragie GE di molto difficile interpretazione)
- Intussuscezione
- Incarceramento
- Volvolo

DIVERTICOLI ACQUISITI

Possono insorgere nell'esofago, nello stomaco e nel duodeno (dove sono spesso il risultato di una riparazione anomala dell'ulcera peptica, incidenza 1%), nel tenue (rari, secondari ad anomalie del plesso mioenterico), e nel **colon**, dove sono invece estremamente frequenti (oltre il 50%) nella seconda età (oltre 50 anni).

Nel parlare dei diverticoli, qui di seguito, ci si riferisce a quelli del **colon**.

Si definisce **diverticolosi** la presenza di diverticoli multipli nel colon, e **diverticolite** la malattia causata dalla presenza di un processo infiammatorio a carico di un diverticolo.

Eziopatogenesi

Di solito sono diverticoli acquisiti, che si formano quindi per pulsione e sono costituiti da due strati (sottomucosa e mucosa) ma non dalla tonaca muscolare. Massima incidenza nel sigma e minima nel retto e nel cieco.

Il diverticolo si forma nelle regioni comprese fra il mesentere e il margine libero: Le tenie coliche sono tre, una mesenterica, cioè dal lato del meso, una antimesenterica, ossia nel lato libero, e una intermedia. Nello spazio fra la tenia mesenterica e quella antimesenterica, ossia nella porzione di colon a lato del legame mesenterico, i vasi provenienti dall'arteria marginale entrano nella parete colica per nutrirla, e rendono la parete più debole.

In questa zona si formano i diverticoli, nel lato del colon, e sono spesso coperti dalle appendici epiploiche che qui sono presenti.

Alcuni fattori eziologici sono coinvolti nella genesi dei diverticoli del colon:

- **Alterazione della motilità:** anche se non sempre presente, può essere un fattore predisponente la presenza di una pressione endoluminale più alta che nei soggetti normali.
- **Segmentazione:** in soggetti con diverticoli spesso i movimenti di segmentazione sono maggiori del normale e più intensi. In particolare la dieta povera di fibre aumenta la resistenza del materiale fecale alla progressione, producendo una segmentazione più intensa del dovuto. Inoltre, questo spiega anche perché ci sono più diverticoli nel sigma e nel discendente, che hanno un diametro minore e quindi sviluppano una maggior pressione.
- **Riduzione della forza della parete colica:** fenomeni secondari all'invecchiamento, come la riduzione della componente delle fibre elastiche a scapito del collagene.

La **diverticolite** invece riconosce come causa una **microperforazione su base ischemica della parete**, che provoca una fuoriuscita di materiale e infiammazione dei tessuti pericolici; questo processo determina una flogosi che viene limitata dai meccanismi di difesa addominale se è circoscritta, mentre produce una peritonite o un ascesso se è maggiore. Un tempo si pensava che la diverticolite nascesse quando il materiale fecale ostruiva il diverticolo provocando stasi.

Clinica

☆ La **diverticolosi** in genere non è sintomatica, se non modesto dolore vago addominale, lievi alterazioni dell'alvo e flautolenza, facilmente confondibili con la sindrome del colon irritabile.

☆ La **diverticolite** è manifestata da dolore costante, non a colica, in regione della fossa iliaca sinistra o soprapubica, che dura alcuni giorni e poi scompare fino ad una successiva esacerbazione della malattia. Frequente la diarrea alternata con la stipsi: quest'ultima diventa predominante se si ha una ostruzione o una stenosi cicatriziale. Di solito c'è anche modesto rialzo termico, che diventa elevato se si forma peritonite o

ascesso, e la compressione del colon infiammato produce disturbi urinari anche importanti, da attribuire alla compressione esercitata dal colon infiammato sulla parete della vescica o al coinvolgimento di questa nel processo infettivo. L'esame obiettivo dimostra una dolorabilità in fossa iliaca sinistra che va dal senso di fastidio fino al peritonismo.

Anatomia patologica

Sono piccole estroflessioni sacciformi o sferiche, del diametro di 0,5-1cm. Si localizzano preferenzialmente a livello del sigma. Sono elastici e facili da svuotare, ma come detto si mescolano facilmente alle appendici epiploiche rendendo a volte difficile la loro identificazione senza l'uso di MDC.

La **mucosa** è appiattita e atrofica, al **sottomucosa** è compressa e la **muscolare** è molto scarsa o completamente assente.

Una infiammazione del diverticolo e del grasso epiploico adiacente provoca a lungo andare un processo di fibrosi, che produce una stenosi simile a quella da carcinoma.

Complicanze

- **Perforazione:** infrequente ma grave, insorge spontaneamente oppure viene provocata da una manovra endoscopica. Dolore acuto inizialmente localizzato, in seguito diffuso a tutti i quadranti addominali, con segni di peritonite. L'esame radiologico rivela spesso pneumoperitoneo.
- **Ascesso:** complicanza più frequente, legata ad una perforazione anche molto piccola che si raccoglie nel mesentere oppure in associazione a preesistenti aderenze peritoneali che limitano la flogosi. Spesso la massa è palpabile finché non intervengono i segni di flogosi addominale. Sono presenti febbre e leucocitosi, non raramente nausea e vomito.
- **Fistolizzazione:** drenaggio di un ascesso in un viscere circostante, oppure all'esterno attraverso la parete addominale. Le più frequenti sono quelle colico vescicali che si manifestano con pneumotoria e fecaluria preceduti da un quadro di diverticolite. Meno comuni le fistole colo-vaginali che si manifestano con perdite di sangue pus e materiale fecale dalla vagina. Ancor più rare le fistole fra colon e altri tratti dell'intestino, identificabili da clisma opaco.
- **Occlusione intestinale:** conseguente alla stenosi infiammatoria del segmento interessato o a fenomeni di aderenza.
- **Emorragia:** comune, per via del rapporto stretto che esiste fra arteria penetrante e diverticolo, e si manifesta con sangue rosso vivo dal retto. Problemi di diagnosi differenziale con altre cause di sanguinamento basso intestinale. Difficilmente richiede intervento chirurgico, è autolimitante anche se non raramente è associata alle recidive. La terapia chirurgica, che si pratica con l'escissione del segmento interessato, trova indicazione con sanguinamenti massivi o persistenti per più di 72 ore, o con la presenza di una nuova emorragia nell'arco di 7 giorni.

5.5 MALATTIA OSTRUTTIVA INTESTINALE

In questo paragrafo vengono trattate le cause delle ostruzioni intestinali, mentre la patologia ostruttiva e le sue conseguenze cliniche non vengono trattate qui.

Le cause di ostruzione sono molte, ma quelle veramente importanti possono essere raccolte in una piccola classificazione. Si ricorda però che si deve distinguere l'**ostruzione meccanica** (quella vera), dalla **pseudoostruzione**, data ad esempio dall'ileo paralitico, dall'infarto intestinale e delle miopatie e neuropatie, che ha meccanismi patogenetici completamente differenti.

Le cause di ostruzione meccanica più comuni sono:

- Neoplasie ed infarti (15%)
- Ernie
- Intussuscezione
- Volvolo
- Aderenze fra anse intestinali

Da sole, queste ultime 4 cause rappresentano l'80% degli episodi di occlusione intestinale.

ERNIA

Si definisce **ernia** la fuoriuscita di un viscere o di una parte di esso, insieme ai suoi tegumento e alle strutture delle quali è normalmente rivestito, dalla sua sede abituale, attraverso un canale naturale oppure una zona di debolezza della parete. Le ernie addominali sono molto frequenti e si manifestano nel 5% della popolazione.

Patogenesi

Le ernie della parete si distinguono in due gruppi: le ernie **acquisite** e quelle **congenite**. Le prime sono circoscritte ad aree di debolezza della parete addominale, e si manifestano in seguito ad un intenso sforzo. Le seconde sono derivate dall'arresto di sviluppo di una porzione della parete, ma si possono manifestare anche in tarda età.

Nella parete addominale ci sono delle aree dette **zone erniarie** in cui si ha con maggior frequenza la presenza di ernie. Questo perché si tratta di aree che hanno una maggior debolezza nella parete, oppure ospitano canali naturali o ancora hanno una maggior tendenza a presentare difetti di chiusura.

Esse sono:

- Regione inguinale
- Regione crurale
- Regione ombelicale e linea alba
- Linea semilunare interna
- Regione lombare
- Regione otturatoria

Fra queste, la regione inguinale rappresenta l'area in cui si manifestano più ernie in assoluto è quella **inguinale**, seguita dalla crurale e da tutta la zona epigastrica.

La patogenesi è duplice: da una parte ci sono cause **predisponenti**, che sono insufficienti da sole a produrre un'ernia ma lo fanno in associazione con altri fattori **determinanti**, che provocano il manifestarsi del problema.

Sono cause predisponenti:

- La **gravidanza**, per l'aumento di pressione della parete e l'assottigliamento di essa
- Le **malformazioni** della parete, come la pervietà del canale vaginale, o la mancata chiusura della parete addominale anteriore
- I **fattori ereditari** di debolezza di muscoli e aponeurosi
- La **debolezza della parete dell'anziano**

Le cause determinanti sono invece gli **sforzi che aumentano la pressione** e altre condizioni come una voluminosa ascite; anche i traumi della parete addominale possono produrre uno spostamento delle fasce aponeurotiche e provocare ernia.

A seconda dell'età si hanno diverse manifestazioni: nel bambino predominano le ernie congenite, nell'adulto quelle acquisite da sforzo.

Struttura

In genere un'ernia si trova ad essere composta da tre elementi:

Porta: la porta è la parte di parete indebolita o l'orifizio attraverso cui il viscere erniato fuoriesce. Si tratta di un anello, i cui pilastri sono composti da muscoli o aponeurosi.

Sacco: è il rivestimento del viscere. Si trova ad essere formato però non dal solo peritoneo, ma anche da tutte le strutture che il viscere fuoriuscendo ha spinto con se, quindi muscoli, grasso e tegumenti. Si divide in colletto, corpo e fondo. **Nel caso di un organo extraperitoneale**, o solo parzialmente rivestito dal peritoneo, questo può non essere nel sacco o in una parte di esso. Allora si parla di **ernia da scivolamento**, come succede alla porzione cardiaca dello stomaco, non rivestita da peritoneo, impegnandosi nello iato esofageo.

A livello del colletto il sacco subisce il massimo stress, e si trova spesso ad avere delle lesioni cicatriziali ad anello, dette **stigmate di Cloquet**, che possono formare una stenosi cicatriziale e produrre strozzamento del sacco stesso.

Contenuto: Quello che c'è all'interno del sacco, ovvero il viscere erniato.

Praticamente tutti i visceri possono erniare, ad eccezione del pancreas e dell'ovaio che sono in retroperitoneali, e più frequentemente lo fanno le anse del piccolo intestino, che sono molto mobili. L'ernia può essere **riducibile** se è possibile sospingere il contenuto e il sacco nella posizione originaria. L'ernia diventa **irriducibile** se il contenuto è enorme, se si ha incarcerationamento (ossia adesioni fibrose fra il sacco e la parete addominale) oppure se c'è strozzamento.

Un'ernia è **incontenibile** se dopo essere stata ridotta torna a fuoriuscir alla minima pressione o spontaneamente.

Complicanze

Si possono avere 5 tipi principali di complicazioni:

- **Incarceramento** è la irriducibilità che si manifesta in seguito alla formazione di aderenze fra il contenuto, il sacco e la porta erniaria
- **Inflammatione:** acuta o cronica, si può determinare per via di un trauma o di una infezione batterica. In genere si hanno infiammazioni croniche da piccoli traumi, specie in pazienti portatori di cinto erniario
- **Intasamento:** è l'accumulo di sostanze intestinali nel lume delle anse che sono contenute nel sacco, e che non possono progredire. Frequente nel caso del colon, se non si può ridurre l'ernia intasata bisogna provvedere al trattamento chirurgico della occlusione intestinale che ne segue.
- **Strozzamento:** grave complicazione che si verifica in genere in seguito ad uno sforzo, ma spesso anche in assenza di una causa precisa. Le ernie crurali, ombelicali e della linea alba sono più facilmente strozzabili perché hanno una porta rigida. Si tratta di una contrazione della porta con ischemia del tessuto erniato e gangrena in poche ore, se non si interviene con la **chelotomia (dilatazione chirurgica della porta)**. La conseguenza dello strozzamento può essere la gangrena, la perforazione ed una grave peritonite.
- **Rottura:** rara, in seguito a grave trauma dell'ernia stessa, che può far scoppiare un'ansa o rompere il peduncolo erniario.

ADERENZE INTESTINALI

Tutte le cause di **peritonite**, anche quelle più localizzate, portano alla formazione di un essudato di fibrina che dopo la guarigione formano delle strutture fibrose, organizzate, fra le anse del colon, o fra esse e la parete, oppure fra esse e le cicatrici chirurgiche.

Questi ponti fibrosi sono pericolosi perché altri visceri possono entrarvi dentro ed erniarsi (erniazione interna). Anche se molto raramente, le aderenze possono insorgere come una condizione congenita, e questo va considerato quando si sospetta una occlusione da aderenze in un paziente negativo all'anamnesi per pregressa peritonite o interventi addominali.

VOLVOLO

Torsione assiale di un segmento del colon o del tenue su se stesso, o sul proprio mesentere, con il risultato di una occlusione del lume da entrambi i lati.

Se il volvolo comprime i vasi, si crea una situazione di emergenza molto grave, a causa dell'ischemia acuta e dell'enorme dilatazione dell'ansa interessata. Rapidamente questa va in gangrena, e tende alla perforazione. Il volvolo riguarda spesso il colon distale e il sigma, con rotazioni in entrambi i sensi, da 180° a oltre 360.

Alcuni substrati anatomici sono considerati patogenetici per questa affezione:

- Ansa allungata con i punti di ancoraggio delle due estremità vicini fra di loro e uniti da un tralcio fibroso
- Accollamento incompleto del peritoneo parietale
- Meso troppo lungo o al contrario assente

Situazioni del genere non bastano da sole a formare un volvolo, ma concorrono altri fattori come la dieta a prevalenza di fibre (favorisce l'allungamento del colon), stipsi cronica, aderenze, meteorismo, eccetera.

Clinica

☞ Il volvolo del tenue ha un quadro perfettamente sovrapponibile a quello dell'occlusione con strangolamento, ed identici sono i mezzi diagnostici.

⊠ Il volvolo ileo-cecale produce dolore di tipo colico, specie in fossa iliaca destra, ed una massa addominale asimmetrica palpabile, con area di ipertimpanismo, per l'enorme distensione del colon. Se l'occlusione è completa, l'alvo è chiuso a feci e gas, e nell'esame radiologico si trova un cieco enormemente dilatato, rotato in alto a sinistra (confondibile con lo stomaco) con un grosso livello idroaereo, e livelli analoghi multipli nel tenue.

⊠ Il volvolo del sigma si manifesta con due quadri distinti nell'anziano già soggetto a simili patologie e nel giovane che ha la prima manifestazione di questa malattia. Nel primo caso, abbiamo una sintomatologia da subocclusione, con graduale distensione del sigma e una ischemia tardiva. Nel secondo, c'è una sintomatologia acuta ad evoluzione rapida verso lo shock. Tipicamente, la diretta addome mostra due livelli idroarei nel sigma.

INVAGINAZIONE INTESTINALE

L'invaginazione detta anche intussuscezione, è una condizione che si ha quando un tratto di intestino si invagina dentro il successivo come un telescopio che si ripiega.

Si ha fra due tratti del tenue (enterica) fra ileo e colon (ileo-colica) o nel colon (colica).

5% delle occlusioni intestinali è causato da una invaginazione, che è soprattutto una malattia pediatrica: nel bambino infatti le pareti sono più lasse, la peristalsi è maggiore (è facile che un tratto ne "ingoi" un altro) e i mesi sono più lunghi e lassi. Nell'adulto, queste patologie sono associate in genere ad un tumore benigno peduncolato.

5.6 MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI (IBD)

Con questa dizione ci si riferisce a due malattie infiammatorie dell'intestino ad eziologia ignota, la **colite ulcerosa** e il **morbo di Crohn**, accomunate da una serie di ipotesi patogenetiche comuni e distinte da poche ma specifiche differenze di comportamento clinico.

COLITE ULCEROSA IDIOPATIACA

È una malattia infiammatoria cronica che colpisce la mucosa del colon. È una malattia infiammatoria **limitata al colon**, che di regola interessa molto di più il tratto rettale, e colpisce solo la mucosa e la sottomucosa. La flogosi è specifica e non granulomatosa.

L'incidenza è di 35-100 su 100000 ed è ultimamente in aumento.

Sono colpite prevalentemente donne, ma non c'è differenza significativa di razza.

La prevalenza è maggiore nei non fumatori al contrario del morbo di Crohn.

I tassi maggiori di incidenza si osservano tra i 30 ed i 60 anni, con picco di incidenza maggiore nel 2°-3° decennio.

Eziopatogenesi

La reale eziologia della malattia è sconosciuta ma sono state proposte diverse teorie eziologiche:

- infettiva
- immunologica
- alimentare
- vascolare
- allergica
- psicologica

Il riscontro di un aumento della prevalenza nei familiari di persone affette da C.U. suggerisce la presenza di una predisposizione genetica.

L'associazione della colite ulcerativa a uveite, eritema nodoso, artrite reumatoide e ad anemia autoimmune suggerisce un meccanismo patogenetico di tipo autoimmune.

Probabilmente la patogenesi della malattia si basa su una abnorme risposta immunologica ad agenti normali determinata da:

- ❖ alterazione della barriera mucosale
- ❖ alterazione dell'immunoregolazione

- ❖ risposta autoimmune causata dalla crossreazione tra antigeni esogeni (microbi o tossine) ed endogeni

Nella colite ulcerativa la risposta immunologica è prevalentemente **Th2** mediata, a differenza del morbo di Crohn in cui è **Th1** mediata. Inoltre nella RCU il rischio epidemiologico diminuisce nei fumatori, mentre aumenta nel morbo di Crohn.

Un modo di vedere i rapporti fra patogenesi infettiva e immunitaria è esemplificato da queste tre teorie:

- **Agente infettivo + risposta immune normale**
- **Agente batterico commensale + risposta immune eccessiva**
- **Agente batterico commensale + alterazione della permeabilità della mucosa**
- **Risposta autoimmune agli antigeni dell'ospite**

Anatomia patologica

Nella colite ulcerosa c'è una **infiammazione della sola mucosa del colon**, che si presenta iperemica, sanguinante e cosparsa di ulcere. Questo interessamento della mucosa è caratteristico perché è **uniforme e continuo**, cioè non ci sono aree di mucosa sana intervallate ad aree malate, e nel 95% dei casi l'interessamento è del colon soltanto.

La malattia inizia a livello del retto, e tende ad estendersi in senso prossimale, fino ad arrivare, nei casi più gravi, all'interessamento di tutto il colon (**pancolite**), compresa l'appendice. Nel 10% dei pazienti con pancolite si può manifestare una modesta ileite terminale (diversa da quella del Crohn), definita **ileite da reflusso**.

A differenza del Crohn, gli strati più profondi della parete del colon non sono di solito interessati, e questo rende ragione del **diverso rischio fra le due malattie di perforazione intestinale, molto rara nel Crohn per l'ispessimento della parete**. La sierosa è indenne e **mai si verifica** un ispessimento della parete (niente masse palpabili)

La mucosa coinvolta si presenta intensamente **iperemica, friabile** e facilmente **sanguinante**. Si ha la presenza di ulcerazioni multiple della mucosa, più spesso superficiali, a volte confluenti (nel qual caso danno origine a dei **tunnel** ricoperti da mucosa residua). L'orientamento delle lesioni è spesso lungo l'asse principale del colon.

Soltanto nelle forme estremamente severe, e molto meno spesso rispetto al morbo di Crohn, il processo degenerativo si può estendere anche fino alla muscolare e ai plessi nervosi, determinando una situazione di abolizione della funzione neuromuscolare, con dilatazione abnorme dell'intestino (**megacolon tossico**).

Un altro aspetto caratteristico è la formazione di infiltrati di neutrofilii nelle ghiandole criptiche dell'intestino, che può portare alla formazione di ascessi granulari in loco (**ascessi criptici**) e alla distruzione delle ghiandole stesse. Questi ascessi tuttavia non sono patognomonici. Anche la **lamina propria** fin dall'inizio è esposta ad un intenso infiltrato neutrofilo.

Le zone di mucosa non erosa o in rigenerazione tendono a sostituire la mucosa erosa creando i cosiddetti **pseudopolipi** di natura infiammatoria che possono provocare l'insorgere un cancro nella regione circostante. **Da ricordare che il tumore NON INSORGE DAGLI PSEUDOPOLIPI, ma dal tessuto circostante sottoposto a danno infiammatorio.**

In effetti quando la malattia dura da molto tempo non è infrequente l'individuazione di una displasia epiteliale, fino al carcinoma manifesto, che possono insorgere sia nelle zone infiammate che in quelle **non interessate**. I tipi di lesione neoplastica che possono derivare sono **forme adenomatose polipoidi** (da non confondere con gli pseudopolipi) e forme **piatte**.

Nella fase di remissione, la mucosa assume invece aspetti **atrofici**, con appiattimento e diminuzione dello spessore, ma l'epitelio rigenera dalle ulcere. Il quadro, dopo la guarigione, è quello di una modesta fibrosi della sottomucosa, con disarrangiamento e atrofia delle ghiandole coliche.

Classificazione e clinica

I sintomi principali della malattia sono **diarrea ematica e dolore addominale**, nei casi più gravi con febbre e calo ponderale, che si accompagnano ad un esame obiettivo di solito aspecifico ed a variabile interessamento extraintestinale.

- diarrea acquosa dovuta alla perdita della funzione assorbente nei confronti di acqua ed elettroliti da parte della mucosa lesa, la frequenza della scariche e l'entità del fenomeno diarroico sono in rapporto all'estensione del danno e contribuiscono a quantificarne la gravità

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian
Per questo motivo, sono utili dei criteri classificativi clinici.

231

RCU severa:

- Diarrea francamente sanguinante > 6 volte al giorno
- Febbre > 37,5°C che dura almeno 3-4 giorni
- Tachicardia > 90
- Anemia <= 7,5
- VES >30
- Tenesmo, anoressia, dimagrimento, affaticabilità

RCU moderata:

- Sintomi intermedi fra le altre due forme

RCU LIEVE:

- Diarrea 2-3 scariche al giorno con sangue
- VES <30
- No anemia
- No perdita di peso
- No febbre

Nella RCU il decorso e la presentazione dei sintomi possono essere variabili:

Forma acuta fulminante: 8%

Cronica intermittente: 64,4%

Cronica continua: 7,2%

Un solo attacco: 18%

Necessita colectomia al primo attacco: 0,8%

Morte al primo attacco: 0,4%

L'andamento tipico, quello cronico intermittente, è caratterizzato da una sintomatologia lieve sempre presente, che si riacutizza in genere ad intervalli di qualche mese – un anno. In genere, maggiore è l'estensione della malattia, maggiore è la gravità dei sintomi. Complessivamente un 85% dei

Esiste poi una forma fulminante, in cui i sintomi sistemici sono predominanti, c'è ipotensione acuta e perforazione intestinale.

Complicazioni

- **Varietà emorragica:** una delle complicazioni della RCU è una vasculite necrotizzante della mucosa, e in questi casi può essere indispensabile la colectomia
- **Megacolon tossico:** atonia del colon con dilatazione dovuta ad interessamento della parte muscolare della parete con danneggiamento del plesso nervoso, che causa una dilatazione del colon stesso nota come megacolon tossico.
- **Perforazione del colon:** peritonite fecale estremamente grave.
- **Stomatite aftosa**
- **Episclerite**
- **Uveite**
- **Eritema nodoso**
- **Artropatia**
- **Pustola gangrenosa**
- **Carcinoma del colon:** il rischio di questa complicazione aumenta proporzionalmente alla durata della malattia. Le neoplasie che insorgono in corso di RCU sono spesso multifocali, piatte e difficili da diagnosticare. Inoltre metastatizzano in maniera molto rapida. Dopo un certo numero di anni, è indicato effettuare delle colonscopie preventive, anche se il paziente è asintomatico, con biopsie multiple ogni 15-20 cm.
- **Pericolangite** (infiammazione degli spazi portobiliari e flogosi concentrica attorno ai dotti biliari intraepatici) con assenza di manifestazioni cliniche e innalzamento della ALP.
- **Colangite sclerosante**, infiammazione cronica ad eziologia ignota, che interessa i dotti intra ed extra epatici (infatti alcuni ritengono la pericolangite la forma intraepatica della colangite sclerosante), che non risponde a terapia cortisonica e che anzi aumenta il rischio di insorgenza di colangiocarcinoma.

MORBO DI CROHN

Epidemiologia

Universalmente distribuita, ma con prevalenza nelle popolazioni occidentali, incidenza 1-3/100000. Colpisce a qualsiasi età con un picco di incidenza bimodale (2°-3° decade, 7° decade). 2 lievemente maggiore di 1. Predilige la razza bianca 2-5 volte più delle altre.

Fumo di sigaretta importante fattore di rischio (a differenza della RCU).

Anatomia patologica

La malattia di Crohn, a differenza della colite ulcerosa, è caratterizzata dalla presenza di una infiammazione a tutto spessore con interessamento del mesentere e dei linfonodi locoregionali.

Può colpire sia il colon che l'ultimo segmento dell'ileo, con quadri molto variegati, anche perché pur essendo solitamente una malattia **monofocale**, questa non è la regola. Le lesioni del morbo di Crohn (i granulomi in particolare) possono quindi insorgere **in qualsiasi punto dalla bocca all'ano**, con **prevalenza di ileo terminale e primo tratto del colon**. L'ileo terminale da solo è colpito nel 40% dei casi, nel 30% solo il colon, nel restante tutti e due o altre zone dell'apparato digerente.

Le lesioni sono distribuite tipicamente "a salto", con le porzioni di parete interessata separate da aree invece del tutto indenni, e **nettamente delimitate da esse**.

Le varie strutture della parete intestinale, tutte interessate, presentano aspetti peculiari.

- **Sierosa:** granulosa, opacata e giallastra nelle aree interessate. Il mesentere adiacente è **ispessito**, edematoso e talvolta fibroso, e si estende fino alla sierosa con caratteristiche digitazione. Con il progredire della malattia, la parte colpita (più spesso i vari tratti colpiti) presentano un ispessimento e una fibrosi che può interessare anche il mesentere, e si accompagna a vari gradi di **ostruzione intestinale**. Come conseguenza della infiammazione sierosa, le anse intestinali tendono ad aderire fra loro, formando a volte una **massa palpabile in fossa iliaca di destra**.
- **Muscolare:** va incontro ad **ipertrofia**
- **Sottomucosa:** edema ed **ulcere lineari confluenti**. Queste ulcere sono approfondimenti verticali delle ulcere aftose della mucosa, e scavano una fitta rete di canali che provocano frequentemente delle **fistole** fra l'intestino e i visceri vicini (la perforazione, invece, a causa dell'ispessimento mucoso, è una evenienza rara). Comune la **fibrosi**.
- **Mucosa:** in netto contrasto con la RCU, l'aspetto della mucosa può facilmente essere normale; quando ci sono alterazioni, però, esse sono caratteristiche. Si formano infatti delle **ulcere aftoidi**, simili cioè a quelle della stomatite aftosa, che progressivamente si fondono in lunghe e serpiginose aree orientate lungo l'asse maggiore. Siccome le aree adiacenti alle ulcere (che si estendono anche alla sottomucosa, come già detto) sono risparmiate, la mucosa assume l'aspetto così detto ad **acciottolato**. Un altro aspetto che assume la mucosa è quello degli **ascessi criptici**, che si formano per l'infiltrato di PMN nelle cripte intestinali, esattamente come nella mucosa

A causa dell'edema, della fibrosi sottomucosa e dell'ipertrofia muscolare la parete del Crohn viene ad essere **ispessita e gommosa**. Quasi sempre nelle aree colpite si ha restringimento del lume e si forma una immagine radiologica del **segno della corda**, ossia il passaggio di una piccola quantità di MDC (Bario) nella zona stenotica che connette due segmenti normali come una corda.

Altre lesioni tipiche e caratteristiche del Crohn sono:

- **Danno cronico della mucosa:** comune al Crohn e alla RCU, si manifesta nel tenue con un appiattimento di grado variabile dei villi, mentre nel colon le cripte appaiono irregolari e ramificate. La distruzione delle cripte provoca atrofia progressiva a lungo termine. Possono essere anche qui presenti episodi di **metaplasia intestinale** di due tipi:
 - Metaplasia pilorica
 - Metaplasia a cellule di Paneth nel colon distale (dove normalmente sono assenti)
- **Infiltrato flogistico cronico di tutti gli strati:** si ritrovano anche aggregati linfoidi disseminati nello spessore della parete intestinale
- **Garnulomi non caseificanti:** nelle fasi iniziali compaiono piccoli granulomi simil sarcoidosici non caseificanti nella sottomucosa e nella lamina propria che sono presenti solo nel 40-50% dei casi ma specifici. Possono essere localizzati **sia nelle zone attive che in quelle non infiammatorie**, dalla bocca all'ano, ed essere estremamente diffusi anche in pazienti con malattia limitata ad un solo elemento terminale.

Clinica

Sebbene dal punto di vista anatomopatologico il quadro sia lo stesso sia che ci sia un interessamento del tenue che del colon, la clinica, e in una certa misura il decorso, cambiano molto se c'è un interessamento dell'uno o dell'altro settore intestinale. I principali sintomi sono:

- **Diarrea non sanguinolenta**
- **Febbre**
- **Dolore addominale**
- **Astenia**
- **Calo ponderale (rarissimo nella RCU, elemento per diagnosi differenziale)**
- **Ascessi anali**

Diarrea e dolore sono i sintomi predominanti nelle forma coliche, dove non è influenzato l'assorbimento intestinale.

Il sanguinamento e soprattutto la proctorragia sono molto rari, perché la malattia interessa la parte profonda della parete e non la mucosa.

Le complicanze ano-rettali, come le fistole, le ragadi, gli ascessi, devono sempre sollevare il sospetto di Crohn perché spesso si verificano prima che si evidenzino i sintomi classici.



Nella forma ileale ci possono essere anche dei sintomi aggiuntivi:

- Giovani adulti con una storia di dolore, febbre e calo ponderale intenso, fastidio in fossa iliaca destra e diarrea.
- Eventualmente febbricola, anoressia, nausea e vomito
- Diarrea modesta
- Massa palpabile in fossa iliaca destra
- Lieve anemia
- Segno radiologico del filo: un'ansa intestinale stenosata può apparire come un filo teso fra la valvola ileocecale e il resto dell'ileo.

Le manifestazioni del Crohn ileale possono essere decisamente atipiche e diventa difficile la diagnosi differenziale con condizioni come l'appendicite acuta, le neoplasie, ecc.

In altri quadri, alcune complicazioni possono essere la manifestazione d'esordio. Queste sono in genere fistole, che possono avere molteplici localizzazioni:

- Fistole ano - rettali, con ascessi perianali
- Fistole ano - vescicali, con copruria e pneumuria, ed eventualmente sepsi delle vie urinarie
- Fistole entero - enteriche
- Fistole entero - peritoneali
- Fistole entero - vaginali
- Compressione dell'uretere con idronefrosi a causa della massa infiammatoria colica
- Ostruzione intestinale, frequente (nel 20-30% dei pazienti), in genere dovuta ad infiammazione acuta, ma anche conseguenza della fibrosi cronica.
- Sebbene rara, perché il processo infiammatorio determina ispessimento della parete, può esservi anche perforazione intestinale.

Manifestazioni extraintestinali

- **Ulcere aftose**
- **Ulcera peptica del duodeno**, che può anche progredire a stenosi pilorica
- **Calcolosi della colecisti**, dovuta ad una diminuzione del riassorbimento della bile e aumento della sua litogenicità. Possono anche verificarsi calcoli di ossalato, sia per la disidratazione secondaria alla diarrea, sia per il maggior riassorbimento di ossalato stesso.
 - artrite
 - eritema nodoso
 - pioderma gangrenoso
 - irite ed episclerite
 - nefrolitiasi (30%)

- **Complicazioni da malassorbimento:** l'ileite terminale provoca diminuzione significativa dell'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili. Raramente si ha interessamento epatico a differenza della colite ulcerosa.

Classificazione clinica di attività (SCORING)

- N° di evacuazioni settimanali	(2X)
- Dolore addominale 1,2,3	(5X)
- Necessità di oppiacei	(30X)
- Massa addominale 0,2,5	(10X)
- Ematocrito	(6X)
- Condizioni generali scadenti	(20X)
- Complicazioni	(20X)

La malattia è considerata grave con uno score maggiore di 450, in remissione con uno score <150.

5.7 MALATTIE CONGENITE E LESIONI VASCOLARI

MEGACOLON CONGENITO AGANGLIOSICO

Malattia che consiste nell'assenza congenita del plesso mioenterico in un tratto del colon. Di conseguenza questo tratto non è in grado di esercitare una normale spinta peristaltica, e il tratto a monte appare dilatato.

Il difetto è da mettere in relazione con anomalie eterogenee e molto varie di geni per la migrazione embrionale di cellule neurali. La maggior parte dei casi insorge sporadicamente nella popolazione, e la familiarità di questa malattia è sporadica.

Colpisce 1/7000 nati vivi, con una modesta possibilità di essere presente nei parenti di primo grado. 1/2 4:1, ma nei 1 prevale un interessamento di un breve tratto, nelle 2 di un tratto più lungo.

Associazione con la S. di Down (10%) e con altre sindromi neurologiche.

Si manifesta in genere nella primissima infanzia se il tratto interessato è esteso, con assenza di meconio e quadro di occlusione intestinale. Quadri meno chiari sono quelli secondari ad interessamenti poco espansi, con diarrea sporadica associata a periodi di stipsi.

Complicazioni sono la **perforazione**, l'**appendicite** e le **enteriti** da ristagno di feci e batteri.

Nella mucosa e nella sottomucosa mancano le cellule gangliari. Il **retto** è costantemente interessato dall'anomalia, nell'80% dei casi assieme al sigma. Lesioni del colon a monte sono più rare, e tutto il colon è interessato in casi estremamente rari.

Il tratto di colon a monte va incontro a:

- **Ipertrofia**
- **Dilatazione** (che raggiunge anche i 20 cm). Quando il **megacolon** si manifesta così gravemente, la dilatazione supera l'ipertrofia e la parete, anziché ispessita, appare assottigliata e può rompersi.
- **Compressione della mucosa da parte delle feci:** ulcere stercoracee superficiali

MEGACOLON ACQUISITO

Condizioni abbastanza rare che provocano la distruzione o il blocco funzionale del plesso mioenterico sono:

- **Malattia di Chagas**
- **Megacolon tossico**
- **Ileo paralitico**
- **Alterazioni funzionali psicosomatica**

Altre condizioni sono invece **tutte quelle che provocano ileo meccanico.**

ANGIODISPLASIA (ECTASIA VASCOLARE)

Dilatazioni anomale e tortuose dei vasi ematici della sottomucosa. Sono frequenti nel colon ascendente e nel cieco dopo i 60 anni. Sebbene abbastanza rare (1% della popolazione) si tratta della prima causa di emorragia dell'apparato digerente inferiore (20%). Sono frequenti perché venule e i capillari mucosi sono separati dalla

superficie solo dall'endotelio e da una piccola parete vascolare, e sopra soltanto uno strato di cellule epiteliali appiattite.

La patogenesi è probabilmente questa: le venule attraversano regolarmente la parete muscolare del colon per dirigersi, come le arterie, alla mucosa. In questi attraversamenti, esse subiscono la compressione della parete colica e della muscolatura, cosa che ne determina il ristagno a monte (cioè nella mucosa). Al libello del cieco il cilindro colico ha il massimo diametro e secondo la legge di La Place anche la massima tensione parietale, e questo spiega perché sono più frequente qui. L'età aumenta il rischio di insorgenza per via della degenerazione della parete venosa.

EMORROIDI

Dilatazioni varicose dei plessi venosi anali e perianali.

Molto comuni, 5% della popolazione, sono la conseguenza di una pressione elevata costante a livello del plesso emorroidario.

Stipsi e **gravidanza** sono i fattori predisponenti più comuni, e l'età aumenta il rischio (ad eccezione delle donne gravide, si riscontrano raramente prima dei 30 anni).

Più raramente ma di notevole importanza sono originate dall'ipertensione portale.

Quelle del plesso emorroidario inferiore si localizzano al di sotto della linea anorettale (emorroidi esterne), mentre quelle superiori sono dette emorroidi interne. Spesso i due tipi di lesioni sono insieme. Varici sottomucose dilatate, a pareti sottili che protrudono sotto la mucosa anale e rettale.

Complicazioni possibili sono la **trombosi** e l'**ulcerazione**, e il sanguinamento per rottura o fissurazione.

5.8 TUMORI DELL'INTESTINO TENUE

Sebbene il tenue sia il 75% dell'apparato digerente, solo il 3-6% dei tumori di questo apparato viene a trovarsi nel tenue.

Inoltre la metà di questi sono tumori benigni, (**leiomiomi**, **adenomi** e **lipomi**), e la rarità di neoplasie maligne in questo tratto dell'intestino è incomprensibile (forse dovuta allo scarso tempo di permanenza del materiale nel tenue).

I tumori maligni più frequenti sono (in ordine):

- **Adenocarcinomi**
- **Carcinoidi**
- **Linfomi gastro-intestinali**
- **Sarcomi**

Di queste, **soltanto la prima entità** è limitata al tenue nella sua genesi ed evoluzione.

ADENOCARCINOMA

Sorge principalmente nel duodeno e nel digiuno in pazienti di 40-75 anni.

Questi tumori crescono in modo **anulare** sulla superficie del tenue, oppure come masse **polipoidi** (simili ai tumori del colon).

Istologicamente sono degli adenocarcinomi ben differenziati, cosa che spiega la loro aggressività relativamente scarsa.

Sintomatologicamente, danno spesso **dolore crampiforme**, **nausea vomito e perdita di peso**. Spesso c'è **anemizzazione cronica da stitlicidio ematico** con relativo **sangue occulto nelle feci**. L'ostruzione al transito è molto rara, sia perché crescono in profondità sia perché il materiale fecale del tenue è liquido. I tumori della **papilla di Water**, però, possono dare frequentemente **ittero**.

L'**intussuscezione** si verifica molto raramente (ed è, nell'adulto, determinata quasi sempre da tumori **benigni**, più grandi e con crescita verso il lume).

Al momento della diagnosi la maggior parte di questi tumori ha già invaso sia i mesenterici che speso altri organi a distanza. Nonostante questo la rimozione della neoplasia originale e dei linfonodi e il trattamento delle metastasi garantisce una sopravvivenza a 5 anni al 70% dei pazienti.

CARCINOIDI INTESTINALI

Tumori originati dalle cellule endocrine associate alle mucose (dette anche cellule neuroendocrine, cellule argentaffini, cellule di Kulinski o come si scrive).

Pur essendo queste cellule presenti in tutte le mucose, la maggior parte dei carcinoidi origina dal GE, e in misura minore dal pancreas, dal polmone. Rari quelli delle vie biliari e del fegato.

Compaiono in soggetti di qualsiasi età anche se sono rari prima dei 60 anni.

Nel tenue sono importanti perché pur essendo rari come valore assoluto, rappresentano quasi la metà delle neoplasie di questo tratto.

La malignità dei carcinoidi non è mai molto elevata: essi infatti si distinguono per la loro capacità di secernere sostanze attive e quindi sono molto differenziati.

Tuttavia, a seconda della regione di insorgenza, le caratteristiche di malignità possono variare anche di parecchio: infatti i tumori carcinoidi dell'**appendice e del retto** non metastatizzano quasi mai (anche se si estendono molto localmente), mentre quelli dell'ileo, dello stomaco e del colon nel 90% dei casi hanno già dato metastasi a distanza, specie se maggiori di 2 cm di diametro.

Le cellule sono istologicamente simili a quelle normali, e possono produrre molte sostanze. Oltre alla serotonina, che è la principale produzione di questi tumori, producono sostanze che sono responsabili di altre attività del tumore, come **callicreina, istamina, prostaglandine, motilina, sostanza P, ACTH, β-HCG, melatonina**.

Nonostante questa variabilità, la maggior parte di essi **secerne un solo prodotto**, che da il nome al tumore (VIPoma, GLUCANoma, GASTRINoma...).

La **sindrome da carcinoide** è una serie di manifestazioni cliniche legate alla presenza di un carcinoide, che si verifica spesso **indipendentemente** dal tipo di secrezione specifica del tumore. Questo avviene perché l'1% di tutti i carcinoidi, anche quelli specifici per una particolare sostanza (come il VIPoma) producono un po' di serotonina. Molto più spesso si ha nelle **metastasi da carcinoide (20% dei casi)**. Essa è responsabile di:

- **Manifestazioni cutanee:** flush cutaneo: vampata di calore in seguito all'assunzione di alcool. Quello bronchiale è caratterizzato da rossore del volto ed esacerbazione della diarrea
- **Manifestazioni digestive:** diarrea (76%), tenesmo rettale e dolore crampiforme
- **Manifestazione respiratorie:** crisi asfittiche da broncocostrizione dovuta a 5HT
- **Manifestazioni cardiache (50%):** reazione fibrotica dell'endotelio del cuore destro nella componente valvolare → insufficienza tricuspide e stenosi polmonare
- **Manifestazioni renali:** oliguria e riduzione del filtrato glomerulare secondario alla vasocostrizione dell'arteriola afferente mediata da 5HT

I carcinoidi sono massimamente presenti nell'**appendice**, poi **ileo, retto, stomaco e colon**. Quelli dello stomaco e dell'ileo spesso sono multicentrici.

Si presentano come piccole rilevatezze della mucosa, polipoidi o a placca, del diametro di circa 3cm. Nell'appendice possono occludere il lume con una certa facilità.

Sebbene la mucosa soprastante possa essere integra o modestamente ulcerata, l'infiltrazione nella parete è notevole e arriva spesso fino al mesentere.

Al taglio sono caratteristicamente **duri, solidi e giallastri**. Le dimensioni possono essere anche notevoli e questo, unito alla reazione di **desmoplasia** e di fibrosi che si forma, provoca spesso l'occlusione del tratto interessato. Invece le eventuali metastasi viscerali sono più piccole e diffuse.

Istologicamente si apprezzano varie organizzazioni, (trabecolari, insulari, ghiandolari), non associate a comportamento diverso del tumore, e le cellule sono sempre piccole, rotonde, con citoplasma eosinofilo e granuloso, nucleo ovale e cromatina addensata. **Le atipie e variazioni nucleari sono minime**, e le mitosi scarse. Raramente forme atipiche secernenti mucina, con atipie cellulari marcate.

I granuli al MET sono circondati da membrana ed hanno una zona centrale osmiofila.

LINFOMI GASTROINTESTINALI

Oltre il 40% dei LnH origina fuori dal tessuto linfatico. Il tratto GE rappresenta la porzione più frequentemente interessata.

I linfomi primitivi del GE si devono sviluppare nell'apparato digerente senza che si sia avuta nessuna manifestazione nel resto dell'organismo, eccetto il coinvolgimento dei linfonodi regionali.

In genere sono sporadici, ma sono epidemiologicamente associati a:

- Presenza di gastrite da HP
- Nativi del bacino del mediterraneo
- Immundeficienze congenite
- AIDS
- Immunosoppressione
- Sindrome da malassorbimento cronico

Ci sono tre tipi di linfomi gastrointestinali:

- **MALTomi:** derivano alle cellule B del tessuto linfoide associato alle mucose, e si differenziano dai linfomi linfonodali perché hanno un comportamento focale, le recidive si formano solo nell'apparato digerente, e hanno alterazioni genotipiche specifiche (traslocazione 11:18). Colpisce gli adulti indipendentemente dal sesso, spesso nello stomaco e meno nel tenue e colon. Si pensa che la lesione cromosomica sia un fattore predisponente e la trasformazione neoplastica sia indotta dall'attività dei TH1 stimolati dalla presenza di H. Pylori nello stomaco. In effetti l'eradicazione del tumore può determinare la **regressione del tumore**.
- **Linfomi associati a sprue:** nei malati di celiachia o altre forme croniche di malassorbimento di 10-20 anni di durata, si sviluppano dei linfomi del tenue prossimale verso la mezza età. Si tratta di solito di **linfomi a cellule T**, con prognosi infausta.
- **Linfomi mediterranei:** rari linfomi a cellule B in giovani e adulti di origine mediterranea, con plasmocitosi diffusa della mucosa. Le plasmacellule anomale di solito sintetizzano catene α anomale. Si associa anche questa, a volte, con malassorbimento. Si chiama anche *malattia immunoproliferativa del tenue*. Si conoscono casi di regressione dopo trattamento con antibiotici.

Le alterazioni precoci sono ispessimenti a placche della mucosa e sottomucosa, dove abbonda il tessuto linfoide. In altri casi possono presentarsi come vegetazioni protrudenti nel lume o come lesioni ulcerate.

Nelle fasi avanzate invece **infiltrano spessissimo la muscolare**, e ne distruggono le fibre provocando problemi di motilità intestinale. I tumori più grande hanno anche il problema della possibilità di perforazione della parete per via della perdita di tessuto stromale di sostegno (o dopo la chemioterapia per la perdita di massa neoplastica).

Istologia: differente nei vari tipi di tumore:

- **MALT:** cellule piccole e rotonde, con nucleo irregolare. Infiltrano la mucosa e si insinuano nell'epitelio ghiandolare dal basso, dando origine a lesioni caratteristiche dette **linfo-epiteliali**. Ci sono anche plasmacellule neoplastiche e spesso centri germinativi che reagiscono alla neoplasia.
- **Mediterraneo:** simile al MALT, ma con più marcato infiltrato plasmacellulare
- **Sprue:** spesso a carico del digiuno, danno origine a placche ulcerate multifocali, placche o stenosi, e in genere risultano costituiti da grandi cellule anaplastiche.

Il 95% dei linfomi intestinali è costituito da cellule B. I **linfomi a cellule T, aggressivi e pericolosi**, insorgono praticamente sempre dai portatori di malattia **celiaca**.

5.9 TUMORI DEL COLON

Tutti i polipi, neoplastici o no, sono lesioni che protrudono all'interno del lume intestinale ed originano come piccole lesioni sessili, inizialmente prive di peduncolo. In seguito esso si forma per la trazione della massa, ma può anche non formarsi e la massa rimane sessile.

I polipi possono essere derivati da una **modificazione infiammatoria o alterazioni meccaniche della mucosa**, e in questo caso si tratta di lesioni **senza potenziale neoplastico**. Oppure possono essere la

conseguenza di un processo di **displasia proliferativa** della mucosa. In questo caso si parla di **adenomi o polipi adenomatosi**, dotati di un notevole potenziale maligno. Essi sono a tutti gli effetti i **precursori del carcinoma**.

POLIPOSI NON NEOPLASTICA DEL COLON

I polipi del colon sono una patologia molto frequente nell'anziano, e i polipi non neoplastici sono circa il 90% delle lesioni polipoidi dell'intestino crasso. Insorgono in oltre il 50% degli individui oltre i 60 anni.

Polipi infiammatori (pseudopolipi). Lesioni tipiche di malattie infiammatorie intestinali, come la RCU, rappresentate da estroflessioni della mucosa infiammata, rigenerante, circondate da una zona di ulcerazione. Lesioni assolutamente prive di potenziale maligno.

Polipi linfoidi. Varianti delle normali rilevatezze della mucosa contenenti tessuto linfatico.

Polipi iperplastici. Piccoli polipi epiteliali di diametro inferiore a 5 cm ad insorgenza preferenziale nella 6°-7° decade. Sono lesioni **sessili**, lisce, molli. Possono essere rotondeggianti o digitiformi, e sono di norma situate sulla **sommità di una plica mucosa**, di colore bruno.

Possono essere singoli, ma con notevole frequenza sono multipli, e spesso localizzati al retto-sigma. Sono formati da ghiandole ben formate, rivestite da cellule epiteliali normali, differenziate in senso muciparo e assorbente. La lamina propria è scarsa, e siccome il ricambio è lento, le strutture sono a profilo irregolare.

Questi piccoli polipi iperplastici non hanno **nessun potenziale maligno**.

Polipi giovanili. Malformazioni amartomatose focale della mucosa del retto principalmente. Spesso si presentano nei bambini al di sotto dei 5 anni, quasi sempre come lesioni sporadiche, raramente nel contesto di una rara sindrome familiare. Grandi, diametro 2-3 cm, con una superficie liscia, o lievemente lobulata, e un peduncolo che può raggiungere i 2 cm.

Il tessuto appare composto da ghiandole meno bene organizzate di quelle dei polipi iperplastici, con spazi cistici.

Nelle forme normali non hanno nessun potenziale maligno, mentre **nelle forme rare associate alla malattia familiare si può riscontrare una possibilità di progressione ad adenoma, e quindi adenocarcinoma**

Polipi della sindrome di Peutz-Jeghers. Questa impronunciabile malattia si associa alla presenza di polipi insorgenti in forma singola o multipla in tutto il gastroenterico, a iperpigmentazione cutanea e mucosa (viso, palmo delle mani, labbra, genitali). Si trasmette in forma autosomica dominante.

I polipi sono grandi, peduncolati, a superficie lobulata.

Essi hanno un asse portante formato da connettivo e muscolo liscio, che circonda un notevole numero di ghiandole rivestite da epitelio e cellule mucose.

Questi polipi non hanno potenzialità maligna, ma la **sindrome è associata ad aumento del rischio di cancro del pancreas, mammella, polmoni e ovaie**.

ADENOMI ED ADENOCARCINOMI DEL COLON (POLIPI NEOPLASTICI)

Questi polipi sono lesioni variabili, da piccole e peduncolate a grandi e sessili, definite benigne, ma con tendenza notevole alla trasformazione maligna (1:100 in media).

Circa il 30% della popolazione sotto i 40 anni, sviluppa una poliposi adenomatosa del colon, ma di questi solo 1 su 100 si trasformano in carcinoma. L'incidenza dell'adenoma sale al 40-50% dopo i 60 anni. Vi è una ben definita predisposizione agli adenomi con una familiarità che aumenta il rischio di circa 4 volte.

I polipi adenomatosi sono la causa più frequente di insorgenza di un carcinoma del colon. La tendenza alla trasformazione maligna è collegata a:

- **Diametro del polipo (grandi > piccoli)**
- **% di componente villosa (villosa > tubolare)**
- **Morfologia (sessile > peduncolato)**

Si distinguono tre tipi di adenomi, con notevoli possibilità di sovrapposizione:

- **Adenomi tubulari:** almeno il 70% della struttura è fatta da ghiandole tubulari → 90-95% di tutti gli adenomi
- **Adenomi villosi:** almeno il 50% della struttura è fatta da estroflessioni villose → 5-10% di tutti gli adenomi
- **Tubulo-villosi:** componente villosa variabile fra il 25 e il 50% → 1-5% di tutti gli adenomi.

Tutti gli adenomi insorgono su una componente di displasia di grado variabile, e praticamente tutti i carcinomi del colon insorgono su adenoma.

La loro crescita è molto lenta (raddoppiano in 10 anni) e sono presenti da molto tempo al momento della diagnosi. Gli adenomi tubulari tendono ad essere piccoli e pedunculati, quindi ad avere la minima potenzialità neoplastica. Gli adenomi villosi tendono ad essere grandi e sessili, e il rischio di quelli superiori ai 4 cm si aggira attorno al 40%.

Anatomia patologica

- **Adenomi tubulari:** nel 90% nel colon (specie retto-sigma), ma possono essere presenti anche nello stomaco e nell'intestino tenue. Sono in genere piccoli, pedunculati. Il peduncolo è costituito da tessuto fibromuscolare e da prominenti strutture vascolari originate dalla sottomucosa. La testa di queste neoplasie è costituita da tessuto neoplastico che forma **ghiandole ramificate, tubulari**, che secernono o meno mucine. Nelle forme benigne queste ghiandole sono chiaramente separate dalla lamina propria ed il grado di displasia è lieve. La displasia severa di queste strutture costituisce il **carcinoma in situ**, con un'area displastica confinata alla mucosa. Invece l'invasione neoplastica del peduncolo si chiama **adenocarcinoma invasivo precoce**.
- **Adenomi villosi:** per la maggior parte nel retto-sigma, possono raggiungere i 10 cm di diametro. Sono masse di aspetto vellutato e a cavolfiore, che sporgono per 1-3 cm sopra la mucosa sottostante. Le papille sono costituite da una lamina propria scarsa, rivestita da un epitelio colonnare francamente displastico. La principale differenza con quelli tubulare e quindi la differente pericolosità è data dal fatto che le forme di displasia più gravi, che infiltrano in profondità la mucosa, **non trovano una struttura connettivale di barriera**, perché il peduncolo è molto sottile, e quindi arrivano con facilità ad interessare tutta la parete
- **Adenomi tubulo-villosi:** hanno caratteristiche intermedie fra i due precedenti, e possono essere sessili o pedunculati, variabili nelle dimensioni e nella displasia.

Clinica

- Rettorragia da torsione dell'asse vascolare del polipo, facilmente confondibile con le emorroidi
- Anemia ferrocarenziale da sanguinamento cronico. Il sanguinamento è spesso occulto, e viene la diagnosi di poliposi viene posta solitamente durante un occasionale controllo del sangue occulto nelle feci.
- Ematochezia
- Raramente, negli adenomi di grandi dimensioni, si può avere diarrea acquosa

L'impatto clinico della trasformazione maligna dell'adenoma è condizionato da diversi fattori:

- La displasia severa nel contesto dell'adenoma (**carcinoma in situ**), non è capace di metastatizzare ed è ancora considerata una lesione benigna
- Anche il **carcinoma intramucoso** ha un potenziale metastatico scarso o nullo a causa della scarsità di vasi linfatici e sanguigni nella mucosa
- L'adenocarcinoma invasivo è una lesione maligna con capacità metastatiche solo quando attraversa la muscolaris mucosae, anche se è ancora possibile una efficace rimozione

L'adenoma pedunculato o sessile, indipendentemente dalla attuale presenza di lesioni maligne, è sempre da rimuovere.

LE SINDROMI POLIPOSICHE FAMILIARI

Sono rare malattie autosomiche dominanti che si correlano ad un aumentato rischio di cancro del colon. Abbiamo già descritto la sindrome di Peutz-Jeghers.

Poliposi adenomatosa familiare (PAF): presenza di innumerevoli polipi adenomatosi, che nel complesso danno un rischio di sviluppare il carcinoma quasi del 100%. La poliposi del colon è una condizione ereditaria

rara caratterizzata dall'insorgenza di migliaia di polipi in tutto l'intestino crasso. La mutazione si trasmette come carattere autosomico dominante, ed è caratterizzata da una delezione del braccio lungo del cromosoma 5, con perdita degli oncosoppressori implicati nella trasformazione maligna dei polipi adenomatosi. I pazienti affetti cominciano a sviluppare polipi entro il 25° anno di età, e se non trattati praticamente tutti hanno un carcinoma del colon. Si devono sviluppare almeno 100 polipi perché si possa diagnosticare questa malattia. Una volta identificati questi pazienti devono essere trattati con colectomia totale. I figli di soggetti malati devono essere controllati fino al trentacinquesimo anno di vita, e per farlo basta la sigmoidoscopia in quanto i polipi si distribuiscono uniformemente in tutto il crasso.

Sindrome di Gardner: variante autosomica della PAF con in più aumento dell'incidenza di **osteomi multipli, cisti epidermoidali e fibromatosi**. Aumenta anche il rischio di K della tiroide e del duodeno.

Sindrome di Turcot: sindrome molto rara, variante della PAF, a cui aggiunge l'incidenza di tumori del SNC, soprattutto gliomi.

CARCINOMA DEL COLON RETTO¹³

Epidemiologia

Circa il 98% delle neoplasie dell'intestino crasso sono **adenocarcinomi**. Di questi, molti insorgono su un precedente adenoma, come discuteremo ampiamente nell'eziologia.

Incidenza di 300-400 casi /10⁵. Tale valore cresce con l'avanzare dell'età, raggiungendo un picco di incidenza attorno a 75-84 anni. I maschi, andando avanti con l'età, assumono un rischio moderatamente maggiore. Circa il 15% dei casi di carcinoma del colon viene però diagnosticato in giovane età, e in questi soggetti si ha spesso una **colite ulcerosa o una sindrome poliposica ereditaria** (vedi sopra).

Geograficamente l'incidenza è alta in USA e in Europa orientale, mentre è 10 volte più bassa in Messico, Sud America e Africa (differenze di alimentazione).

Eziologia

Ci sono implicati diversi fattori. Infatti il K del colon-retto insorge o per motivi dietetici-ambientali, oppure per ragioni legate alla presenza di alterazioni genetiche (come nella HNPCC o nelle poliposi ereditarie). Vediamo uno per uno questi fattori:

Progressione adenoma-carcinoma

Lo sviluppo di un K da un adenoma, definito progressione A-K, è documentato da diverse osservazioni:

- Incidenza sovrapponibile fra A e K
- Distribuzione simile nell'intestino
- Picco di incidenza per età di A precede di alcuni anni quello di K
- Il K precoce spesso è circondato da tessuto adenomatoso
- Stretta correlazione fra aumento degli adenomi (sindromi poliposiche familiari) e K

Questo meccanismo è responsabile di diversi carcinomi, ma non di tutti.

Alterazioni genetiche specifiche implicate sia nella genesi delle sindromi poliposiche familiari che ne processo che conduce dalla poliposi del colon alla trasformazione a carcinoma. Questo meccanismo è ben noto, ed è schematizzabile nelle seguenti tappe:

- Perdita di geni implicati nella riparazione del DNA (APC, MSH2). Questa perdita è **congenita** nelle sindromi familiari, ma può avvenire in maniera acquisita ed essere alla base della trasformazione di un polipo non familiare in un carcinoma
- Mutazione puntiforme del protooncogene K-ras (può avvenire o no, e se avviene aumenta la rapidità del processo)

¹³ Tutte le informazioni sulla cancerogenesi e la progressione adenoma-carcinoma richieste nel programma sono inserite nel paragrafo sull'eziologia, qui di seguito a questa nota.

- Perdita di gruppi metili nel DNA, provocata dal deficit di meccanismi riparatori (ipometilazione del DNA), con attivazione genica anomala
- Perdita di DNA (perdita allelica di un oncosoppressore come APC, DCC, p-53)
- Iperplasia
- Displasia
- Polipi che contengono nello spessore cellule carcinomatose (carcinoma in situ)

Alterazioni specifiche della Sindrome di Gardner e della PAF: in entrambe le malattie c'è una mutazione di un gene localizzato sul cromosoma 5q21. La proteina codificata è la **APC**, implicata nella migrazione delle cellule e nell'adesione. Essa inoltre lega la β -caderina, una proteina con attività oncogenica (che attiva molti fattori di crescita) e forma un complesso intracellulare inattivo con essa, destinato alla degradazione. La mutazione del gene APC diminuisce questa attività e aumenta la trascrizione di fattori di crescita. Inoltre l'APC, implicata anche nella adesione cellulare, non trattiene le cellule attaccate l'una all'altra e facilita la diffusione metastatica.

Carcinoma non poliposico del colon (HNPCC)

Detta anche malattia di Lynch, è una condizione ereditaria autosomica-recessiva, caratterizzata da un'augmentata incidenza all'interno del gruppo familiare del cancro del colon. A differenza della poliposi, la frequenza di insorgenza del carcinoma è massima nella porzione prossimale del colon, e l'età di insorgenza è più bassa che nella popolazione generale. Spesso i pazienti hanno in associazione altre condizioni di neoplasie associate. Si associa alla mutazione, trasmessa ereditariamente, di uno dei quattro geni implicati nella riparazione del DNA coinvolti nella malattia (MSH 1 e 2 e PMS 1 e 2).

Fattori ambientali

Malattia infiammatoria intestinale: come altrove messo in evidenza, esiste una stretta associazione, che si rafforza con il tempo, fra la RCU e l'insorgenza di una neoplasia del colon-retto.

Dieta: Nella maggior parte dei casi è il fattore ambientale che aumenta il rischio di incidenza di questa malattia, tanto che il max di incidenza si ha nei Paesi occidentali e nelle aree urbane. Così come accade per le patologie cardiovascolari, esiste una relazione diretta fra il cancro del colon e **numero di calorie, grassi animali, proteine nella carne e oli**. I fattori genetici non sono in questo caso influenti, dato che i gruppi migranti acquistano il rischio delle popolazioni ospiti.

La dieta occidentale contiene più grassi animali, che probabilmente determinano un aumento della flora batterica intestinale anaerobica, che converte i sali biliari in cancerogeni, e inoltre è povera di fibre, con conseguente rallentamento del transito intestinale, ristagno di cibo e accumulo di cancerogeni nella mucosa.

Soprattutto l'elevata introduzione di grassi animali sembra il principale fattore non ereditario, associato alla scarsa introduzione di **vitamine antiossidanti come A,C,E**

Altre condizioni ad alto rischio sono:

- Streptococcus Bovis, per ragioni non note, si associa ad un aumento dell'incidenza del tumore quando sostiene una batteriemia o una sepsi intestinale
- Fumo di sigaretta

Anatomia patologica

38% localizzato nel cieco e nel colon ascendente, 8% nel colon discendente, 18% nel trasverso e 1% in sede multipla.

99% singoli, quelli multipli spesso nelle sindromi familiari.

Benché tutti possano insorgere da masse polipoidi adenomatose, essi assumono due aspetti morfologici diversi a seconda che siano presenti a destra o a sinistra (colon prossimale o distale):

- **A destra** insorgono in modo polipoide, e si estendono lungo la parete per lungo. Rarissima l'ostruzione (anche per la liquidità del materiale fecale), comune la torsione e il sanguinamento

- **A sinistra** crescono in modo circolare, ad anello di tovagliolo, restringendo il lume e provocando stenosi molto frequentemente.

Con il passare degli anni, però, queste 2 forme infiltrano in profondità la parete e si vedono dalla sierosa come masse solide e bianche, che causano spesso corrugamento della superficie esterna.

A differenza degli aspetti macroscopici, le caratteristiche micro sono molto simili: variano da **cellule cilindriche alte** (che differiscono da quelle degli adenomi perché invadono sottomucosa e muscolare) fino a **cellule indefferenziate**, che formano masse francamente anaplastiche.

Producono spesso mucina, che viene secreta nel lume e favorisce la diffusione di cellule neoplastiche, e provocano una reazione desmoplastica responsabile della loro tipica consistenza dura.

Alcuni aspetti particolari:

- Differenziazione neuroendocrina (10%) : producono un carcinoma indifferenziato a piccole cellule e possono elaborare una varietà di prodotti biologicamente attivi.
- Differenziazione di alcuni focolai in senso squamoso → carcinoma adeno-squamoso, più comune nell'intestino distale.
- Neoplasie a cellule con castone
- Neoplasie anorettali: sono praticamente una cosa a se, e sono quasi sempre K a cellule squamose.

Clinica

	<i>Colon SX</i>	<i>Colon DX</i>
Sanguinamento	rosso vivo	assente (sangue occulto)
Variazioni dell'alvo	+++ (falsa diarrea o stipsi)	-----
Ostruzione	+	+/-
Anemizzazione	+/-	++

Una variazione dell'alvo improvvisa in un paziente di mezza età deve indicare un allarme per un possibile carcinoma. Le variazioni dell'alvo non si manifestano molto se il tumore è localizzato a destra, perché le feci sono liquide quando arrivano dall'ileo, e quindi non vengono ostacolate dalla presenza del carcinoma. A sinistra si osservano anche crampi addominali, occasionale ostruzione e persino perforazione. Invece a destra c'è più spesso sanguinamento, che può essere anche così intenso da dare anemia acuta, tachicardia e palpitazioni, perché le lesioni carcinomatose spesso si ulcerano.

I carcinomi del retto, che spesso si associano a ematochezia o proctorragia, danno regolarmente tenesmo, e basta l'esplorazione rettale per differenziarle da un carcinoma del colon.

Staging

Nei pazienti con il cancro del colon la prognosi dipende dal grado di penetrazione della parete e dall'interessamento linfonodale, e dalla presenza di metastasi a distanza. E' stata quindi costituita la stadiazione di DUKES, equiparata al TNM, come riportato di seguito.

Dukes	TNM	Numerica	Descrizione	Sopravvivenza a 5 anni
A	T1N0M0	1	Neoplasia limitata alla mucosa e alla sottomucosa	>90
B1	T2N0M0	2	Neoplasia estesa alla muscolare	85
B2	T3N0M0	2	Estesa alla sierosa o oltre essa	70-80
C	TxN1M0	3	Interessamento dei linfonodi regionali	35-65
D	TxNxM1	4	Metastasi a distanza	5

La maggior parte delle recidive si hanno dopo 4 anni, e la sopravvivenza a 5 anni diventa un indicatore di guarigione abbastanza attendibile.

5.10 PATOLOGIA DELL'APPENDICE

APPENDICITE ACUTA

Patogenesi

Nella maggior parte dei casi è dimostrabile una ostruzione dell'appendice (da parte di fecaliti, calcoli, ossiuri o tumori), che aggiunta ad una continua secrezione di mucina provoca l'aumento della pressione intraluminal e quindi un collasso delle vene di drenaggio. A questo punto si verifica un danno ischemico, che provoca, se non si interviene, la perforazione dell'appendice (per sovrapposizione di infezione batterica e quindi di edema infiammatorio), e di regola una importante peritonite.

In una minoranza di appendici infiammate non c'è ostruzione e la patogenesi è incerta.

Anatomia patologica

Appendicite acuta iniziale: fasi iniziali modesta infiltrazione di PMN in tutta la mucosa e sottomucosa, fino alla muscolare compresa. I vasi della sierosa sono congesti e dilatati, e la sierosa diventa **opaca e granulosa**.

Appendicite acuta purulenta: aumenta l'infiltrato di PMN (che si trova anche attorno ai vasi) e quindi la sierosa diviene sede di una reazione fibrinosa-purulenta. Nella parete si formano ascessi, e si hanno focolai di necrosi purulenta nella mucosa.

Appendicite acuta gangrenosa: successivamente si formano ampie aree di ulcerazione emorragiche, ed aree di gangrena verde-nerastra con interessamento anche della sierosa. Precede di pochissimo la rottura.

Per la diagnosi di appendicite acuta basta documentare l'infiltrato della parete da parte di PMN.

Clinica

Si manifesta ad ogni età, ma è tipicamente giovanile, con una modesta predisposizione nei l.

- Dolore periombelicale, poi diffuso al quadrante inferiore destro (25% appendice localizzata altrove)
- Nausea e vomito
- Tensione addominale
- Febbre modesta
- Leucocitosi 15-20 mila

Questa presentazione classica è più spesso assente che presente, specie nei bambini e negli anziani. In genere si opera anche nel dubbio, dato che sebbene i falsi positivi siano attorno al 25%, il rischio dell'intervento è minimo, impedisce ogni ulteriore problema con l'appendice (fra l'altro inutile per la digestione) e limita la mortalità alta (2%) della perforazione.

Molte lesioni simulano il quadro dell'appendice.

L'infiammazione cronica dell'appendice è rara ma possibile.

TUMORI DELL'APPENDICE

Carcinoide: in assoluto la più frequente, localizzata alla punta, come una lesione sollevata di 2-3 cm. Le metastasi ai linfonodi non sono frequenti e la disseminazione molto molto rara, anche se infiltra tutta la parete.

I **tumori mucinosi** dell'appendice insorgono in genere in soggetti adulti, e costituiscono uno spettro che va dal mucocele fino all'adenoma mucoso. In questa condizione si può verificare disseminazione peritoneale.

Mucocele: si verifica un allargamento globoso dell'appendice, espressione di una occlusione appendicolare con continua produzione di muco. Questa condizione (ovviamente non neoplastica, perché sta qui, maledetto libro?) è autolimitante, in quanto la secrezione mucosa viene spesso interrotta dall'atrofia della mucosa da compressione. Di regola rimane asintomatica, e solo raramente si rompe con fuoriuscita del muco nel peritoneo.

Cistoadenoma mucinoso: completa sostituzione dell'epitelio appendicolare da parte della neoplasia, e rimpimento del viscere di muco. La dilatazione è marcata e si associa a perforazione nel 20% dei casi, con raccolte di muco nel peritoneo. Non si rivelano, nel muco, cellule neoplastiche.

Cistoadenocarcinoma mucinoso: 5 volte meno frequente del precedente, con aspetto indistinguibile dalle forme benigne. A differenza di queste, però, si riscontrano cellule neoplastiche nel muco dentro al viscere e

nel peritoneo (come focolai solidi). Queste cellule si mettono anch'esse a produrre muco e si forma un quadro detto **pseudomixoma del peritoneo**.

Curiosità: lo pseudomixoma del peritoneo si può sviluppare anche a partire da un tumore ovarico. Se si ha contemporaneamente sia adnocarcinoma mucinoso appendicolare che ovarico, si fa derivare lo pseudomixoma dal primo.

PATOLOGIA DEL PANCREAS

1 - ANOMALIE CONGENITE

2 - FIBROSI CISTICA

3 - PANCREATITI ACUTE E CRONICHE

4 - CISTI

5 - TUMORI

6 - DIABETE MELLITO

7 - TUMORI

ANOMALIE CONGENITE

Le anomalie congenite del pancreas sono rare e di scarsa importanza clinica.

Agenesia - non compatibile con la vita associata ad altre malformazioni.

Pancreas divisum - incompleta unione della bozza ventrale e di quella dorsale. Predispone a **pancreatiti croniche ricorrenti**.

Pancreas anulare - testa del pancreas avvolge come un collare il duodeno discendente e superiore. Sintomatologia da stenosi subocclusiva intestinale alta.

Pancreas ectopico - presenza di tessuto pancreatico ectopico più frequentemente nello stomaco, duodeno, digiuno, ileo e diverticolo di Meckel. Nel 2% delle autopsie. Sono veri e propri noduli fino ad alcuni cm di diametro che si trovano nella sottomucosa, a volte si presentano anche come neoformazioni sessili che si possono infiammare o raramente sanguinare. Predispongono a **tumori insulari**.

FIBROSI CISTICA

Una alterazione diffusa del processo secretorio che colpisce tutte le ghiandole esocrine, sia quelle mucosecernerenti, sia quelle sudoripare-eccrine sparse in tutto il corpo.

L'incidenza della malattia è di 1 ogni 1500-4000 nati vivi di razza bianca (rara in neri ed asiatici).

Malattia genetica autosomica recessiva.

Stime indicano nel 2-4 % della popolazione sia eterozigote (non manifesta la malattia , neanche la forma lieve).

Molto comune e frequentemente letale in adolescenti ed in giovani adulti.

Eziologia e patogenesi

Il difetto principale è quello del difetto di regolazione del trasporto epiteliale di cloruri da parte di una proteina dei canali del cloro codificata dal gene della fibrosi cistica.

Normale

cAMP ----- protein CkA----- fosforilazione--- Canale Cl ----- ATTIVATO

Dotti delle ghiandole sudoripare

Qui come conseguenza si ha un minore riassorbimento di Cloro e quindi di Na consensuale. Il soggetto normale riassorbe Cl attraverso il canale e per richiamo osmotico anche il Na.

Utile il fatto che le madri si accorgono che il loro bambino emette sudore salino, sa di sale.

Utilizzato per test per FC.

Epitelio vie aeree, dotti secretori pancreas esocrino.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

245

Il soggetto normale sfrutta questi canali del Cl per scambiare Cl e riassorbire Na e acqua. Nei soggetti malati avremo una diminuzione della secrezione di Cl e un aumento dell'assorbimento attivo di sodio. Il tutto si ripercuote sull'assorbimento di acqua che così aumenta.

Diminuisce così il contenuto acquoso di muco che contestualmente diminuisce l'attività mucociliare con accumulo di muco viscido ed iperconcentrato che occlude le vie aeree.

Il gene FC è localizzato sul cromosoma 7 (q31-32) e codifica per una proteina che funge da canale del sodio CFTR.

CFTR—formata da 2 domini transmembrana—due domini capaci di legarsi a nucleotidi---dominio regolatore R con siti di fosforilazione per cKA e cKC.

Sono state identificate almeno 550 mutazioni del CFTR che variano per gravità. Sonde geniche attuali ne riconoscono 70 che da sole formano più del 90% delle anomalie

più grave--- delezione completa della CFTR come delezione AF508

meno grave – incompleta espressione e funzione CFTR

Esiste una correlazione tra la percentuale residua di funzionalità CFTR e la presenza di malattia nei vari organi.

Morfologia e forma della malattia

azospermia

sinusite, assenza dei vasi deferenti

malattia polmonare lieve, poliposi, insufficienza pancreatica

bronchiectasie, insufficienza pancreatica, infertilità maschile

ileo da meconio, insufficienza pancreatica, infertilità maschile, problemi polmonari

fibrosi cistica classica (insuf.pancreatica, bronchiectasie, infertilità M, cirrosi epatica , ipocloridria gastrica con maldigestione

Ghiandole sudoripare appaiono morfologicamente inalterate.

Funzionalità pancreatica nei casi lievi compare un accumulo di muco nei dotti di minor calibro con una modesta dilatazione della componente esocrina. Nei casi più gravi (bambini più grandi o giovani adulti) l'occlusione diventa completa con successivo sviluppo di **atrofia e fibrosi**. Nei casi più gravi la fibrosi interessa tutto il pancreas esocrino con insule residue circondate da stroma fibro-adiposo.

Si ha inoltre gravi condizioni di **maldigestione** (insorgenza di ipovitaminosi A, malassorbimento di grassi) e la ipovitaminosi A contribuisce a **metaplasia squamosa dotti pancreatici**.

Intestino nell'intestino dei neonati affetti da FC si possono riscontrare tappi di muco spesso e viscido (ileo da meconio)

Interessamento epatico I canalicoli biliari appaiono ostruiti da materiale mucoide che può portare col tempo ad una **cirrosi biliare** con aspetto nodulare diffuso.

Ghiandole salivari progressiva dilatazione dei dotti, metaplasia squamosa del loro epitelio di rivestimento, atrofia e fibrosi.

Alterazioni polmonari (**in tutti i casi di TC**) Secrezione di muco viscoso da parte delle ghiandole sottomucose dell'albero respiratorio con ostruzione secondaria e infezione delle vie respiratorie.

Bronchiectasie- bronchioli inoltre appaiono dilatati, ripieni di muco inspessito , iperplasia e ipertrofia delle cellule muco-secerenti. Frequenti **Bronchiti croniche e bronchioliti** da Staphylococcus aureus, da Pseudomonas aeruginosa (che secernono alginati in grado di amalgamare il microrganismo al muco viscido), Pseudomonas cepacia –forma fulminante-- . Spesso **ascesso polmonare**.

Gonadi ostruzione dell'epididimo e dei vasi deferenti con azospermia ed infertilità maschile.

Decorso clinico

Sintomatologia è estremamente variabile, si può presentare alla nascita (5-10%) o anni dopo. Classica manifestazione è entro il primo anno di vita con maldigestione.

Se il bambino sopravvive nell'età adolescenziale verrà prevalere la sintomatologia respiratoria (BPCO e cuore polmonare cronico)

Se il test del sudore è normale (cosa che può accadere anche nei soggetti malati) va indagata la familiarità ed il quadro clinico suggestivo.

Vita media oggi è di 30 anni. Possibili trapianti di organo aumentano la sopravvivenza.

Favorisce la fibrosi cistica lo sviluppo di **lesioni cancerose del canale alimentare, delle vie biliari, fegato e pancreas.**

Possibile sviluppo di una terapia genica.

PANCREATITI ACUTE

Pancreatite – definizione: infiammazione del pancreas quasi sempre associata e lesioni delle cellule acinari.

Caratterizzata per la comparsa improvvisa di dolore addominale espressione della necrosi enzimatica e della flogosi pancreatico.

Incidenza 10-20 casi su 100000 ab.

Eziologia (da + frequenti a - frequenti)

Calcoli biliari e danno iatrogeno perioperatorio e procedure endoscopiche con l'iniezione di colorante (35-60 %) Il 5 % dei PZ con calcoli biliari sviluppa Pancreatite acuta. Rapporto F:M=3:1

Etilismo (percentuale variabile da paese a paese 5-60% in USA) Rapporto M:F=6:1

Infezioni da parte Coxsackie virus, parotite e Mycoplasma pneumoniae

Ischemia acuta da trombosi vascolare, embolia, vasculiti

Shock

Farmaci (DIURETICI TIAZIDICI, FUROSEMIDE, ESTROGENI)

Iperlipoproteinemia tipo I e IV

Elminti

idiopatiche 20%

Morfologia e gravità della malattia

La morfologia dipende dall'attivazione degli enzimi pancreatici liberati nel parenchima.

lesione microvascolare → EDEMA

azione degli enzimi litici → STEATONECROSI

risposta infiammatoria acuta

distruzione proteolitica del parenchima pancreatico

necrosi dei vasi sanguigni → EMORRAGIA INTERSTIZIALE.

Pancreatite acuta interstiziale semplice

Per lo più è associata a:

1. Malattie virali (parotite epidemica)
2. Intossicazioni organiche generali
3. FL appaerate GE

Decorso benigno e autolimitante, tuttavia può essere il primo stadio di una forma necrotico – emorragica.

Aspetto caratteristico è l'EDEMA INTERSTIZIALE, responsabile dell'aumento di volume, diminuzione della consistenza e colorito pallido.

Limitate aree di STEATONECROSI al pancreas e tessuto peripancreatico. Gli acidi grassi liberati dalla distruzione degli adipociti porta alla formazione di precipitati di sali insolubili con il calcio.

P. acuta purulenta

Per lo più è data da una disseminazione ematogena di emboli setticopiemici. E' molto grave perché la FL purulenta è difficilmente dominabile e diffonde prontamente nel retroperitoneo, visto che non vi sono barriere significative intorno al pancreas.

P. acuta necrotizzante

Distruzione proteolitica pancreas, con necrosi dotti acini ed isole Langherans. Può essere diffusa o circoscritta e in quest'ultimo caso a focolai singoli o multipli.

La fase iniziale assomiglia alla pancreatite semplice interstiziale (aumento volume e diminuzione consistenza, iperemia o pallore se l'edema schiaccia i vasi)

Nella fase conclamata abbiamo necrosi delle strutture vascolari e peripancreatiche con emorragia severa.

Aspetto macroscopico variegato con presenza di aree emorragiche blu-nerastre frammiste ad **aree bianco-giallastre di steatonecrosi** e aree grigiastre di necrosi proteolitica. Inoltre focolai di steatonecrosi possono interessare tutti i depositi di tessuto adiposo compreso l'omento, il mesentere intestinale, e tessuto sottocutaneo. Tali focolai sono detti "a spruzzatura di calce" o a "colata di cera".

La cavità peritoneale può contenere liquido sieroso torbido (ascite cosiddetta "a brodo di pollo")

C'è una forte associazione con affezioni dell'albero biliare, alcoolismo, ipercalcemia e iperlipemia. 1 caso ogni 5-600 ricoveri, solitamente sono pazienti di mezza età.

Patogenesi

Autodigestione del parenchima pancreatico risultato di una inappropriata attivazione degli enzimi pancreatici.

Tripsina sembra giocare un ruolo importante come attivatore (attiva fosfolipasi, elastasi, collagenasi) ma anche determinando direttamente un danno pancreatico.

Amplificazione dell'infiammazione e della trombosi dei piccoli vasi mediata dalla tripsina → precallieina → bradichinina → fattore di Hageman → sistema complemento e coagulazione

Sono state proposte diverse teorie per spiegare l'attivazione inappropriata degli enzimi pancreatici.

1. **TEORIA OSTRUZIONE DOTTO PANCREATICO:**

Colelitiasi: a livello dell'ampolla di Vater determina un incremento della pressione duttale intrapancreatica → accumulo interstiziale di enzimi le cui lipasi sono già attivate (STEATONECROSI). Leucociti liberano citochine pro infiammatorie con edema interstiziale → edema compromette il flusso ematico locale così da causare un' insufficienza vascolare → danno ischemico a carico delle cellule acinari.

Alcoolismo: Si ritiene che la forma acuta sia una esacerbazione improvvisa di una pancreatite cronica preesistente. L'assunzione di alcool cronica si è visto che determina la produzione di un secreto pancreatico ricco in proteine che ostruiscono i dotti pancreatici.

Reflusso duodenale: oggi ritenuta meno importante. Per un danno anatomo – funzionale della papilla si avrebbe un reflusso di succo duodenale ricco di enterokinasi, un attivatore fisiologico della tripsina.

2. **TEORIA DEL DANNO PRIMITIVO ALLE CELLULE ACINARI** Implicato nella patogenesi delle forme mediate da certi virus (parotite), farmaci e sost. tossiche, danno ischemico che si verifica in corso di shock, ma anche iperlipidemia (gli acidi grassi a [] elevate sono tossiche) e ipercalcemia (il Ca^{++} è un attivatore diretto del tripsinogeno)

3. **TEORIA DEL TRASPORTO INTRACELLULARE DIFETTOSO DEI PROENZIMI** Presente in soggetti etilisti, con ostruzione duttale e con danno metabolico (ipercalcemia, iperlipoproteinemia) dove i proenzimi pancreatici non vengono più liberati nel compartimento apicale della cellula, ma in quello intracitoplasmatico in modo da incontrarsi con le idrolasi lisosomiali in grado di attivarli. Questo ogni volta che si ha un danno alle cellule acinari.

Micro

Gli adipociti appaiono come ombre rotondeggianti occupati da precipitati opachi costituiti dai saponi degli acidi grassi derivati dall'idrolisi dei fosfolipidi di membrana.

Decorso clinico

Dolore addominale manifestazione principale della Pancreatite acuta. L'intensità è variabile, il dolore è intenso tenebrante continuo e persistente. Il dolore è un dolore che interessa la zona periombelicale ed epigastrica e si estende posteriormente nel dorso a sbarra tra T8 e T11. Tipico atteggiamento antalgico.

Addome acuto (*necrosi pancreatica acuta*) è una vera e propria emergenza che va differenziata del appendicite acuta, infarto mesenterico, perforazione ulcera peptica, rottura della colecisti.

Leucocitosi

CID

Iperpermeabilità vascolare con sequestro di liquidi

Sindrome Da Distress respiratorio dell'adulto (**ARDS**) tutte scatenate da enzimi pancreatici in circolo

Collasso circolatorio periferico e Shock con **nerosi tubulare renale acuta** dovuta a perdita di volume ematico, alterazioni elettrolitiche, liberazioni endotossine, rilascio di vasodilatatori (bradichinina, No, Pg)

Amilasi aumentate nelle prime 24 h

Incremento lipasi sieriche nelle 72-96 h

Ipocalcemia per precipitazione di calcio saponificato nella steatonecrosi

Emoconcentrazione (Hc > 50%)

Iperglicemia (< insulina)

Iperbilirubinemia transitoria (4-7 gg)

Trattamento è mettere a riposo il pancreas sospendendo totalmente l'assunzione di cibi e liquidi.

Complicazioni sono **PSEUDOCISTI** e **ASCESSI PANCREATICI**.

PANCREATITE CRONICA

Si caratterizza per il ripetersi di episodi di Pancreatite lieve-moderata che determinano una perdita continua di parenchima pancreatico sostituito da tessuto fibroso.

Più frequentemente interessa i soggetti adulti.

Eziologia

→ Alcolismo (+ importante)

Malattie vie biliari (- importanti in questo caso, + nelle forme acute)

Ipercalcemia

Iperlipidemia

12%: **pancreas divisum**

Pancreatite tropicale non alcolica legata alla Malnutrizione proteico-calorica

Pancreatite familiare ereditaria autosomica dominante (mutazione 117 del tripsinogeno)

Patogenesi

Pur osservando una certa sovrapposizione tra le cause di pancreatite acuta e di pancreatite cronica, si ritiene che i seguenti fattori sono importanti:

1. *Ostruzione duttale ad opera di concrezioni* - Una ipersecrezione proteica delle cellule acinose non accompagnata da un adeguato incremento della secrezione fluida, determina la precipitazione delle proteine che formano tappi duttali (presenti in tutte le forme ma solo in quelle di origine alcolica si ingrandiscono fino a formare calcoli con precipitati di carbonato di calcio)
2. *Proteine secrete*- Una proteina detta litostatina a basso PM è in grado di inibire la precipitazione dei carbonati di calcio. Forse nella patogenesi si ha una sua ridotta sintesi.
3. *Stress ossidativo*- L'alcool può indurre la formazione di radicali liberi all'interno delle cellule acinari con conseguente ipersecrezione proteica, necrosi delle cellule acinari, flogosi e fibrosi.
4. *Fibrosi interstiziale*- Ipotesi della necrosi-fibrosi, dove la pancreatite acuta scatena--- fibrosi perilobulare--- distorsione duttale --- secrezione pancreatica e trasporto duttale alterati.

Morfologia

Fibrosi irregolarmente distribuita. Lesioni a distribuzione lobulare e possono coinvolgere anche interamente il pancreas. Infiltrato flogistico cronico attorno ai lobuli ed ai dotti

ridotto numero di acini che appaiono più piccoli con risparmio delle isole di Langerhans

variabile ostruzione dei dotti pancreatici a vari livelli soprattutto a livello dei dotti inter ed intralobulari che appaiono dilatati contenenti tappi proteici

epitelio duttale può essere atrofico, iperplastico o con mataplasia squamosa e possono essere evidenti concrezioni duttali

alla fine scompaiono anche le insule

ghiandola appare macroscopicamente dura con dotti dilatati e presenta foci di calcificazione ben sviluppati

Tendenza alla formazione di **Pseudocisti**

Manifestazioni cliniche

Attacchi ricorrenti di dolore addominale moderato o persistente o del tutto silente

Insufficienza pancreatica

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

249

Diabete Mellito

Episodi Ricorrenti di lieve ittero o di vaga sintomatologia dispeptica

Attacchi precipitati da abuso di alcool, farmaci, oppiacei, farmaci o superalimentazione

Febbre durante attacco

Lieve innalzamento livelli amilasi sieriche

Fosfatasi alcalina

Calcificazioni presenti all'interno del pancreas (TC o ECOGRAFIA)

Perdita di peso ipoalbuminemia ed edema

Si possono sviluppare **Cisti, Pseudocisti e cancro del pancreas.**

CISTI E PSEUDOCISTI

Cisti congenite anomalie di sviluppo dei dotti pancreatici

Malattia policistica congenita - cisti pancreatiche, epatiche e renali. Variano da lesioni microscopiche fino a 3-5 cm di Ø e sono rivestite da una membrana lucente e liscia che può essere formata da epitelio cuboidale di tipo duttale o da uno strato epiteliale atrofico. Le cisti sono spesso dotate di una sottile capsula fibrosa e sono ripiene di liquido che può essere chiaro o torbido, mucoide o sieroso.

Malattia di Lindau-Von Hippel associate cisti pancreatiche, epatiche e renali con angiomi della retina, del cervelletto e del tronco cerebrale (EMANGIOMI CAVERNOSI).

Pseudocisti- Sono le più comuni e si verificano tutte da una Pancreatite acuta o cronica o trauma addominale. Sono raccolte di liquidi che possono essere situate all'interno del parenchima pancreatico o in posizione adiacente e sono costituite dal drenaggio di materiale pancreatico necrotico fuoriuscito dai dotti danneggiati nell'interstizio e circondato da un vallo fibroso. Se il drenaggio continua possono assumere dimensioni di 5-10 cm.

Provocano dolore addominale e come complicazioni emorragie e peritoniti. In genere sono uniloculari, mentre la multilocularità suggerisce l'ipotesi di una neoplasia cistica.

Ascessi pancreatici - Sempre una raccolta di liquidi infetti nel pancreas o in posizione adiacente.

Patogenesi

Derivano ambedue da **Ascessi pancreatici sterili** che possono: A- riassorbirsi, B- dare origine a Pseudocisti , C- dare origine ad Ascessi Pancreatici Infetti.

TUMORI PANCREATICI ESOCRINI

✓ TUMORI CISTICI

Rappresentano il 5% circa di tutte le neoplasie pancreatiche e sono in genere localizzate nel corpo e nella coda presentandosi come masse indolenti a lenta crescita.

Forme morfologiche

Tumori cistici mucinosi sono multiloculati e ripieni di secrezione mucinosa.

Cistoadenoma forma completamente benigna

Cistoadenocarcinoma forma corrispondente maligna

Adenoma Microcistico rara tumore cistico a secrezione sierosa e benigno

Tumore solido-cistico frequente nei giovani adolescenti ed in donne sotto i 35 anni. Neoplasia sferica di discrete dimensioni che alterna aree solide ad aree cistiche (cellule piccole e uniformi che tendono a crescere in strutture solide o papillari). Guarisce con la semplice resezione.

✓ CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO

E' la quinta causa di morte in USA dopo il CR polmone, colon, mammella, prostata.

Incidenza è di 20-25 casi ogni 100000 abitanti. Lieve predominanza dei maschi; età di insorgenza alta (7° - 8° decade)

Eziopatogenesi

Poco si conosce sul Cr del Pancreas a differenza di altri tumori del tratto alimentare.

Cause possibili:

1. fumo
2. dieta ricca in lipidi
3. pancreatite cronica (anche il **Diabete** può esserne una conseguenza)

L'alcool invece non sembra importante se non per la possibilità di causare la pancreatite cronica. L'associazione con il consumo di caffè invece è stata definitivamente smentita.

Raggruppamento familiare non provato

Pancreatite familiare ricorrente ne è strettamente legata

Sono state descritte alterazioni genetiche quali quelle a carico del *K-ras* correlate all'evento iniziale e poi alla mutazione della proteina *p53*.

Distribuzione

20% tutto il pancreas

→60% a livello della testa

15% a livello della coda

5% a livello della coda

Micro

Si distinguono 4 tipi istologici principali:

1. **adenocarcinomi** (90%) di origine dall'epitelio duttale, si tratta generalmente di forme scarsamente differenziate che tendono a formare strutture tubulari abortive o nidi di cellule e mostrano un aspetto di crescita aggressivo e severamente infiltrativo. Alcuni secernono macina, altri invece hanno un abbondante stroma fibroso L'invasione neoplastica è associata ad una **densa fibrosi stromale (tumori desmoplastici o scirrosi)** ed alla tendenza alla permeazione perineurale intra ed extrapancreatica. Le ghiandole maligne sono atipiche, piccole, irregolari e delimitate da cellule epiteliali anaplastiche, cuboidali o colonnari (eccezione le forme ben differenziate). Un attento esame pre-neoplastico potrebbe far rilevare la presenza di aree di displasia duttale o di crescita neoplastica intraduttale.
2. **carcinomi adenosquamosi** (10 %)
3. **anaplastici** con tipo di crescita sarcomatoide e formazione di cellule giganti.
4. **carcinomi a cellule aciniche** che si originano dalle cellule degli acini (rare).

Infine possiamo avere carcinomi metastatici (mammella, polmone, tiroide e **melanoma**)

Non infrequenti sono i tumori cistici, benigni (cistoadenoma) e maligni (cistoadenosarcoma).

Macro

Queste lesioni desmoplastiche si presentano come masse bianco-grigiastre, dure e stridenti. Fin dagli stadi precoci il tumore infiltra localmente ed eventualmente si estende alle strutture adiacenti. Può essere talvolta indistinguibile microscopicamente, poiché ci può essere solo un lieve aumento di consistenza come però nella pancreatite cronica.

Il **Cr della testa del pancreas** infiltra la regione ampollare ostruendo il deflusso biliare e si può verificare anche una ulcerazione della mucosa duodenale ad opera della massa tumorale. Nel 50 % di questi soggetti come conseguenza dell'ostruzione biliare si ha una dilatazione dell'albero biliare stesso.

Il **Cr del corpo e della coda** non interessano le vie biliari e perciò possono essere asintomatici per un periodo di tempo maggiore ed essere più estesi con metastasi disseminate al momento della scoperta.

Metastasi ed invasione

Invasione spazio retroperitoneale, + rara la milza, il surrene, il colon trasverso e lo stomaco.

Linfonodi peripancreatici, gastrici, mesenterici, omentali sono spesso metastatizzati.

Metastasi al fegato con formazione di vistosi noduli tumorali con epatomegalia. Polmoni e ossa.

Aspetti clinici

In genere il Cr del pancreas rimane silente finché non interessa qualche struttura adiacente.

Dolore si presenta quando il tumore dopo aver eroso la parete della cavità addominale, infiltra i nervi.

Quando appare in genere la lesione è intrattabile.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

251

Ittero ostruttivo è spesso associato ad un Cr della testa del pancreas.

Perdita di peso, anoressia, malessere generalizzato e astenia.

Tromboflebite migrante, sindrome di Trosseau che per il rilascio di fattori proaggreganti da parte del tumore fa formare trombi migranti

Meno del 15% dei Cr del pancreas diagnosticati sono resecabili.

Screening utilizzando K-ras, CA 19.9 e CEA ma sono poco specifici.

Biopsia percutanea con ago sottile.

DIABETE MELLITO - PANCREAS ENDOCRINO -

Nel pancreas endocrino noi troviamo 6 tipi di cellule, 4 principali e 2 secondarie.

Cellule beta - producono insulina, i granuli hanno profili rettangolare ed una matrice cristallina.

Cellula alfa - producono glucagone che induce iperglicemia grazie all'attività glicogenolitica sul fegato

Cellule delta - contengono la somatostatina che è in grado di inibire sia la secrezione di glucagone sia l'insulina.

Cellule PP - secernono il PP che stimola la secrezione gastrica e quella degli enzimi intestinali, inoltre inibisce la motilità gastroenterica.

Cellule D1 - che secernono il Vip che induce glicogenolisi, iperglicemia, stimola la secrezione acida gastrica determinando diarrea secretoria.

Cellule enterocromaffini - Che sintetizzano la serotonina

Il Diabete Mellito è un disordine cronico del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine. L'elemento caratteristico della patologia è la risposta secretoria o difettosa dell'insulina che determina iperglicemia compromettendo il metabolismo dei carboidrati.

Classificazione ed incidenza

Con il termine di Diabete Mellito si indica un gruppo eterogeneo di affezioni accomunate dalla iperglicemia.

Cause di Diabete Mellito secondario

Pancreatiti croniche che distruggono le insule pancreatiche

Tumori

Farmaci (corticosteroidi, pentamidina, Vacor)

Emocromatosi (sovraccarico marziale)

Endocrinopatie (tumori ipofisari, surrenalici)

Diabete Mellito gestazionale

Infezioni (Rosolia congenita, CMV)

Le forme più importanti di Diabete Mellito originano da disordini primitivi del sistema segnale insulina-cellula insulare.

IDDM (TIPO I Diabete Mellito Insulino Dipendente) Incide per circa il 10 % di tutti i casi di diabete.

Età di insorgenza < 20 anni

peso corporeo normale

diminuiti livelli di insulina

anticorpi anti insule

chetoacidosi comune

50% di concordanza in gemelli monozigoti

correlazione HLA-D

Autoimmunità

Meccanismi immunopatogenetici

Severo deficit insulinico

Insulite precoce

Marcata atrofia e fibrosi

Deplezione delle cellule beta

NIDDM (TIPO II Diabete Mellito Non Insulino Dipendente) Incidenza 80-90%

Età di insorgenza > 30 anni

Obesità

Livelli di insulina normali o aumentati

Non Ab anti insule

Chetoacidosi è rara

90-100% di concordanza nei gemelli

Non associazione HLA

Resistenza insulinica

Deficit insulinico relativo

No insulite

Atrofia focale ed amiloide

Lieve deplezione delle cellule beta

MODY (Diabete Giovanile ad Insorgenza in Età Adulta) Incidenza 5 % dei casi

Dovuto ad un difetto genetico della funzione delle cellule beta. Trasmesso come malattia autosomica dominante.

Le complicanze croniche a lungo termine sono comuni ad entrambi i tipi di diabete costituendo la causa principale di mortalità nella malattia.

Prevalenza del tipo II è di 5-8 % della popolazione

Prevalenza del tipo I è dello 0.5%

Fisiologia dell'insulina

L'insulina è un ormone proteico che viene dapprima sintetizzata come preproinsulina, poi degradata nel RER a proinsulina ed infine nel Golgi ad insulina, che viene immagazzinata insieme alla proteina C, il prodotto del suo clivaggio enzimatico, nelle vescicole lisosomiali.

Liberazione dell'insulina: stimolo + importante: Glucosio¹⁵. Un aumento della glicemia fa sì che il glucosio entri attraverso i canali GLUT-2 insulino-indipendenti con il rilascio immediato sia della insulina immagazzinata nei granuli delle cellule.

Inoltre se lo stimolo si mantiene insieme alla stimolazione colinergica da parte del SNA, si ha una risposta ritardata e protratta con la sintesi di nuova insulina.

Ormoni intestinali, aminoacidi leucina ed arginina stimolano la liberazione di insulina, ma non la sua sintesi.

Funzione dell'insulina:

Principale ormone anabolico

Necessaria per il trasporto transmembrana del glucosio ed aminoacidi

per la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato

la conversione di glucosio in trigliceridi

sintesi proteica

sintesi di acidi nucleici

provoca la sintesi di DNA in alcune cellule e ne stimola la crescita e la differenziazione

La sua funzione fondamentale è quella di aumentare il tasso di trasporto del glucosio in determinate cellule del corpo (tessuto muscolare striato, miocardio, fibroblasti, adipociti).

Recettori dell'insulina

Il più importante trasportatore a regolazione insulinica è il GLUT-4 presente nel muscolo e nel tessuto adiposo

È composto da due subunità glicoproteiche, alfa e beta, dove beta ha attività tirosina chinasi

Uno degli effetti più importanti e precoci dell'insulina è quello di permettere la traslocazione dei recettori dalle membrane esterne del Golgi alla membrana plasmatica favorendo l'assunzione di glucosio.

Un aspetto caratteristico del Diabete Mellito è la RIDOTTA TOLLERANZA AL GLUCOSIO smascherata da un test di carico del glucosio per via orale, dove nei soggetti diabetici ed in quelli in uno stadio ancora preclinico, il livello ematico sale sopra livelli di 200mg/dl.

Patogenesi del IDDM

Questo tipo di diabete deriva da una grave ed assoluta mancanza di insulina dovuta alla riduzione della massa globale di cellule beta.

I pazienti così dipendono dall'insulina per la loro sopravvivenza.

Si ritiene che la suscettibilità genetica legata a specifici alleli della classe MHC II, predisponga alcuni individui alla autoimmunità contro le cellule insulari, che si può instaurare spontaneamente o è innescata da fattori ambientali.

1-- Suscettibilità Genetica

L'IDDM è più frequente nei soggetti del Nord Europa o nei loro discendenti.

Può mostrare una aggregazione familiare (6% dei bambini con parente di 1° grado con IDDM possono svilupparlo)

Concordanza cumulativa fra gemelli omozigoti (possibilità di insorgenza fino al 35° anno di vita) pari al 70%

Geni della suscettibilità genetica sono localizzati sul cromosoma 6p21, che codifica gli antigeni dell'MHC II. Il 95% dei pazienti bianchi affetti da IDDM presentano gli alleli HLA-DR3 o HLA-DR4

Associazione più forte con un linkage disequilibrium (eredità insieme di 2 geni) ovvero tra DQB*0302 e HLA-DR.

Si ritiene che queste modificazioni dell' MHC II possano comprometterne il riconoscimento ad opera delle cellule T, sembra che questi geni MHC II possano modulare la risposta immune contro un autoantigene espresso dalle cellule B del pancreas endocrino

Esistono almeno altre 20 regioni cromosomiche associate in modo indipendente con la malattia tra le quali vi è 11p15

2---- Autoimmunità

Il IDDM è espressione di un attacco autoimmune cronico alle cellule beta che in genere è presente da anni prima che la stessa si manifesti.

La sintomatologia, l'evidenza clinica della malattia (iperglicemia e chetosi) si rendono manifeste solo quando più del 90% delle cellule beta sono distrutte

INSULITE- presenza di un infiltrato linfocitario intenso, soprattutto linfociti CD8+, poi CD4+ ed infine macrofagi

Insulite è associata ad un aumento dell'espressione di MHC I ed MHC II sulle cellule beta

70-80% dei pz possiedono autoanticorpi contro le cellule beta, contro antigeni cellulari quali il GAD (decarbossilasi dell'acido glutammico) che per prima cosa attiva linfociti T reattivi contro GAD e poi successivamente compaiono autoanticorpi contro GAD, a loro volta si possono dimostrare molto tempo prima della manifestazione clinica della malattia.

3----Fattori ambientali

Esiste l'evidenza epidemiologica che esistono fattori ambientali dal fatto che i bambini finlandesi hanno un rischio 60-70 volte maggiore di quelli coreani

Virus- infezioni virali come quella del Coxsackie B (mimetismo molecolare si è visto con il sierotipo Coxsackie B4, che condivide 6 aminoacidi con il GAD)

Morbillo

Parotite

CMV

Rosolia

Mononucleosi

Derivati del latte vaccino assunti prima del 4° mese di vita

Tossine chimiche (pentamidina x trattamento malattie parassitarie).

Patogenesi del NIDDM

Lo stile di vita sembra giocare un ruolo fondamentale. I fattori genetici sembrano ancora più importanti che nel IDDM . Fra i gemelli omozigoti la concordanza cumulativa arriva all'80%, ed un figlio di parenti di 1° grado ha il 20-40% di rischio di contrarre la malattia.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il NIDDM è il risultato del sovrapporsi di numerosi difetti genetici o polimorfismo, ciascuno dei quali contribuisce al rischio di sviluppare la malattia ed è modificato da fattori ambientali.

L'insulinoresistenza causa uno stress eccessivo alle cellule beta che possono cedere di fronte alla costante stimolazione dell'iperinsulinismo.

1----Disregolazione della secrezione di insulina

Nelle popolazioni a rischio per NIDDM si può osservare una modesta iperinsulinemia attribuibile ad una iperresponsività delle cellule beta all'aumento fisiologico del glucosio ematico.

Quando si sviluppa la malattia le modalità di secrezione dell'insulina si modificano.

Nelle prime fasi la secrezione di insulina rimane normale ed i livelli di insulinemia non si modificano, ma viene persa la normale modalità pulsatile di secrezione dell'insulina e viene a mancare la prima fase rapida innescata dal glucosio

Successivamente si verifica un deficit lieve-moderato ma comunque inferiore rispetto al deficit del IDDM

Secondo una teoria, tutte le cellule somatiche + quelle beta, dei soggetti diabetici, sono geneticamente vulnerabili al danno con un turnover accelerato ed un diminuzione della loro massa modesta.

Inoltre l'iperglicemia cronica può determinare l'esaurimento funzionale.

2----Resistenza insulinica

La resistenza insulinica è un fenomeno complesso non attribuibile solo al diabete (si ritrova anche nella obesità, gravidanza) dove la sensibilità dei tessuti all'insulina diminuisce ed i livelli sierici di insulina possono essere elevati nel tentativo di compensare l'insulino-resistenza.

Le basi molecolari della resistenza all'insulina non sono del tutto chiare

Diminuzione del numero dei recettori

Difetto postrecettoriale

Ridotta sintesi e traslocazione del GLUT nel muscolo e negli adipociti

3----Obesità

80% dei pz con NIDDM è obeso

E' l'obesità addominale quella principalmente implicata nella genesi del NIDDM, poiché il grasso addominale è relativamente insensibile all'azione modulante dell'insulina, continua a liberare acidi grassi nella vena porta che arrivano poi al fegato e vengono trasformati in glucosio

Forse sono l'espressione di un terzo fattore finora non conosciuto

In molti diabetici in fase precoce, una riduzione del peso corporeo può far regredire l'alterata tolleranza al glucosio

Obesità poi anche senza diabete è caratterizzata da una certa resistenza all'insulina e iperinsulinemia

4----Amilina

E' un peptide che viene normalmente prodotto dalle cellule beta impacchettato con l'insulina e cosecreto negli spazi sinusoidali.

Nei pz con NIDDM tende ad accumularsi fuori dalle cellule beta in stretto contatto con la membrana cellulare ed assumere l'aspetto dell'amiloide.

Patogenesi del MODY (Diabete Giovanile ad insorgenza nell'età matura)

Difficoltà di classificazione per il 3-5% dei pz con diabete.

In questi pazienti si verifica una secrezione difettosa di insulina non accompagnata dalla perdita di cellule beta.

ereditarietà autosomica dominante di un difetto monogenico ad alta penetranza
insorgenza precoce

peso normale, compromissione funzione cellule beta, no Ab anti GAD e mancata resistenza insulinica

MODY 1 - severa compromissione della secrezione insulinica dovuta ad una mutazione del gene per il fattore di trascrizione nucleare epatocitario 4a (**HNF-4a**) sul cromosoma 20, recettore per la superfamiglia dei recettori tiroidei/steroidi e regolatore dell'espressione di **HNF-1alfa**.

MODY 2 - lieve compromissione della secrezione insulinica causata da un difetto del gene della **glucochinasi** sul cromosoma 7.

MODY 3 - severa compromissione della secrezione insulinica per mutazione a carico del gene per il fattore epatocitario nucleare 1 alfa (**HNF-1alfa**) posto su 12q. L'HNF-1alfa è un fattore che funziona da transattivatore del gene dell'insulina-I.

Mutazioni puntiformi del DNA mitocondriale

Patogenesi delle complicazioni del diabete

Entrambi i tipi di diabete comprendono complicazioni quali **microangiopatia, retinopatia, nefropatia, arteriosclerosi, neuropatia**. Esse sono la conseguenza dell'alterazione metabolica ed in particolare dell'iperglicemia. Gli eventi patogenetici sono due:

1---GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA

Il glucosio si lega ai gruppi amminici delle proteine senza l'aiuto di enzimi. Si formano dei prodotti di glicosilazione reversibili (basi di Schiff) che si possono riarrangiare a formare i prodotti più stabili della glicosilazione precoce (prodotti di Amadori) che sono anch'essi reversibili nel giro di alcune settimane diventa un legame irreversibile (AGE).

La misura dell'Hb glicosilata costituisce un dato utile nel trattamento del diabete mellito.

Avviene sul collagene, sulle proteine a lunga sopravvivenza nei tessuti interstiziali e nella parete dei vasi.

Proteine come il collagene, sono responsabili di una crossreazione fra i polipeptidi del collagene stesso e sono in grado così di intrappolare poi le proteine non glicosilate plasmatiche o interstiziali.

Lipidi

Acidi nucleici

Nei grandi vasi il legame crociato con le LDL ne ritarda l'efflusso dalle pareti vasali ed incrementa la deposizione di colesterolo nell'intima accelerando l'eterogenesi.

Nei capillari (come quelli glomerulari)proteine plasmatiche come l'albumina si legano alla membrana basale glicosilata determinando un aumento di spessore tipico della **microangiopatia diabetica**.

Le proteine che hanno crossreatto con gli AGE sono resistenti alla gestione proteolitica.

Inducono ossidazione dei lipidi

capacità di legarsi ai recettori per AGE sui monociti e sulle cellule mesenchimali, endotelio, linfociti e cellule mesangiali inducendo migrazione monocitaria, secrezione di citochine e fattori di crescita, aumento della permeabilità vascolare, attività procoagulante, aumentata proliferazione cellulare e aumento della produzione di matrice extracellulare.

2---IPERGLICEMIA INTRACELLULARE con alterazione della via dei polioli

Nei nervi, cristallino, rene e vasi sanguigni che non richiedono insulina per il trasporto di glucosio, l'iperglicemia porta ad un aumento del glucosio intracellulare che viene così metabolizzato a **sorbitolo** un poliolo ed in **fruttosio**. L'accumulo di sorbitolo e di fruttosio produce a sua volta un'aumentata osmolarità intracellulare con influsso di acqua e danno osmotico alle cellule.

L'accumulo di sorbitolo compromette la funzione delle pompe ioniche e può essere responsabile del danno alle cellule di Schwann responsabile della **neuropatia periferica** e dei periciti dei capillari retinici, responsabile di **microaneurismi retinici**.

ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DEL DIABETE E DELLE SUE COMPLICANZE TARDIVE

Nella maggior parte dei pazienti è più probabile il riscontro di alterazioni morfologiche dei piccoli vasi (**microangiopatia**), nelle arterie (**aterosclerosi**), nei reni (**nefropatia diabetica**), nella retina (**retinopatia**), nei nervi (**neuropatia**) ed in altri tessuti.

Pancreas

sono più caratteristiche nel tipo I che nel tipo II

Riduzione nel numero e nel volume delle cellule insulari particolarmente nei casi di malattia rapidamente progressiva di tipo I

Infiltrazione linfocitaria delle insule (**INSULITE**)

degranolazione delle cellule beta alla microscopia elettronica in cellule già danneggiate tipica del tipo I

Riduzione modesta del volume insulare nel diabete di tipo II

La sostituzione delle insule ad opera di amiloide per la presenza di materiale amorfo roseo disposta dentro ad attorno ad i capillari e fra le cellule. Negli stadi più avanzati le cellule possono essere virtualmente obliterate e ci può essere fibrosi (diabete tipo 2 da lungo tempo.

Aumento del numero e delle dimensioni delle insule in neonati non diabetici figli di diabetiche

Sistema vascolare

Aterosclerosi accelerata dell'aorta e delle arterie delle grandi e delle media dimensioni

Infarto del miocardio per aterosclerosi delle coronarie è la causa di morte più comune in questi soggetti

gangrena agli arti inferiori espressione di una malattia vascolare in fase avanzata (necrosi coagulativa)

Queste cause sono dovute a livelli ematici di lipidi più elevati, disturbo a carico delle lipoproteine che appaiono glicosilate, nel Diabete di tipo 2 è stato dimostrato un difetto delle HDL

Aumento dell'adesività alla parete dei vasi per incremento della sintesi di TXA2 e riduzione di PGI2

Aumento dell'incidenza di ipertensione

arteriolosclerosi ialina lesione vascolare associata all'ipertensione più frequente nei diabetici che nei non diabetici. Non specifica. Si verifica anche un ispessimento amorfo, ialino, della parete delle arteriole che porta a restringimento del lume

Microangiopatia diabetica

Ispessimento delle membrane basali più marcato nei capillari della cute, muscoli scheletrici, retina, glomeruli e midollare renale.

Lo si può osservare anche a carico di strutture non vascolari quali i tubuli renali, la capsula di Bowman, i nervi periferici e la placenta.

lamina basale fortemente ispessite per la presenza di lamine concentriche ialine di collagene IV

Nonostante l'aumentato spessore delle membrane basali, i capillari dei diabetici sono più permeabili alle proteine plasmatiche rispetto ai soggetti normali

Responsabile sia di **nefropatia diabetica** che di alcune forme di **neuropatia**.

Chiaramente connessa alla iperglicemia.

Nefropatia diabetica

Insufficienza renale è la seconda causa di morte di questi soggetti

LESIONI GLOMERULARI

Ispessimento delle membrane basali dei capillari glomerulari ispessite per tutta la loro lunghezza

Glomerulosclerosi diffusa si caratterizza per un incremento della matrice mesangiale accompagnato da una proliferazione delle cellule del mesangio ed è sempre associata ad un ispessimento della membrana basale. (frequente nei soggetti affetti da diabete da più di 10 anni) evoluzione verso la sindrome nefrosica. Può associarsi anche all'età anziana ed all'ipertensione.

Glomerulosclerosi nodulare si caratterizza per la presenza di depositi di aspetto ovale, di materiale simile a matrice, laminato, all'interno dell'asse mesangiale dei lobuli glomerulari. Noduli che tendono a comparire alla periferia del glomerulo. Caratteristica la lesione di Kimmelstiel-Wilson, dove le anse capillari formano una specie di alone attorno ai noduli. La glomerulosclerosi diffusa interessa glomeruli non colpiti dalla glomerulosclerosi nodulare. Interessa la nodulare il 10-35% dei soggetti con diabete ed è specifica di diabete. Ambedue le forme sono in grado di produrre una stato di ischemia tubulare con lo svilupparsi di un conseguente stato cicatriziale del rene, fibrosi. (fine granulazione della superficie corticale e riduzione della corticale stessa).

LESIONI VASCOLARI

Arteriosclerosi e aterosclerosi renali fanno parte del quadro sistemico di interessamento dei vasi che si osserva nel pz diabetico. Rene è l'organo più frequentemente interessato.

Arteriolosclerosi ialina interessa sia l'arteriola afferente che l'arteriole efferente (raro l'interessamento di quest'ultima nei soggetti non diabetici).

PIELONEFRITE

Danno infiammatorio acuto o cronico a carico dei reni che in genere ha inizio a livello dell'interstizio e quindi si estende anche ai tubuli. Sono + frequenti nel paziente diabetico dove tendono a dare anche un interessamento più severo.

Papillite necrotizzante è una forma particolare di pielonefrite acuta che è molto più frequente nei diabetici che nei non diabetici.

Complicazioni oculari diabetiche

Retinopatia

Cataratta

Glaucoma

Neuropatia Diabetica

Neuropatia periferica simmetrica a carico degli arti inferiori che interessa sia la funzione motoria ma particolarmente quella sensitiva.

Decorso Clinico Diabete

Diabete IDDM- Le alterazioni a carico dell'insulina influiscono non solo sul metabolismo dei glucidi, ma anche su quello delle proteine e dei lipidi. Avremo iperglicemia severa a digiuno e glicosuria che induce diuresi osmotica e quindi poliuria. La perdita di acqua associata ad iperosmolarità determina l'impoverimento di acqua intracellulare con stimolazione degli osmocettori nel III centro encefalico con conseguente polidipsia. Mancando l'insulina, si ha un catabolismo dei grassi ma anche delle proteine con conseguente polifagia. Nonostante tutto si ha inoltre perdita di peso e debolezza muscolare.

Possibili episodi di ipoglicemia in soggetti trattati con insulina o di chetoacidosi che si verifica quasi esclusivamente nel IDDM ed è indotta da un grave deficit insulinico associato ad un incremento relativo di glucagone. Si ha chetonemia e chetonuria. Possibile arrivare al Coma chetoacidotico. Aumenta anche la suscettibilità alle infezioni.

Diabete NIDDM- può pure presentarsi con poliuria e polidipsia, ma al contrario del tipo I i pz sono spesso anziani ed obesi. Attenzione del clinico per comparsa di astenia o da una perdita di peso inspiegabile. Nello stadio di scompenso questi pazienti possono presentare coma iperosmolare non chetoacidotico, una sindrome innescata dalla grave disidratazione che deriva da un'accentuata diuresi iperglicemica a sua volta associata ad una intolleranza di questi pz per l'acqua.

Il diabetico è inoltre afflitto da un'augmentata suscettibilità alle infezioni come la tubercolosi, pielonefriti, infezioni cutanee e polmoniti.

I pz affetti da Diabete di 1 tipo hanno una possibilità di morire più alta rispetto a quella dei pazienti di 2 tipo per le complicanze.

TUMORI DELLE CELLULE INSULARI

Sono molto più rari rispetto a quelli del pancreas esocrino, insorgono più frequentemente in adulti, possono insorgere in qualunque area del pancreas o nei tessuti peripancreatici.

Possono essere singoli o multipli, benigni o maligni (qualora fossero maligni, metastatizzano ai linfonodi ed al fegato.

Queste neoplasie sono in grado di produrre ormoni anche se a volte questi sono completamente non funzionanti.

IPERINSULINISMO-INSULINOMI

tumori a cellule beta sono i più comuni tumori insulari

producono insulina e sono capaci di provocare una crisi ipoglicemica (glucosio sotto 50mg/dl) clinicamente significativa

manifestazioni a carico del SNC quali confusione, stupore, perdita di coscienza

correlate in modo diretto con il digiuno, l'attività fisica e prontamente risolvibili dopo somministrazione di glucosio.

In genere sono benigni, nella maggior parte dei casi a lesioni singole.

Carcinomi maligni nel 10% dei casi vengono diagnosticati sulla base di infiltrati locali o di metastasi a distanza.

Raramente insulinoma insorge su pancreas ectopico.

Le lesioni solitarie in genere sono noduli di meno di 2 cm, capsulate, di colore chiaro-rossastro (BENIGNE). Sembrano insule pancreatiche giganti. Quelle MALIGNI non mostrano segni di maggiore displasia e possono essere capsulate.

Un iperinsulinismo si può verificare anche in un pancreas normale con diffusa iperplasia nodulare reperibile nei neonati di madre diabetica.

Cause di ipoglicemia: epatopatie diffuse, glicogenosi ereditarie, fibromi e fibrosarcomi con produzione ectopica di insulina.

SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON

GASTRINOMA, tumore gastrina-secernente con ipergastrinemia ed iperplasia fundica e del corpo dello stomaco, accompagnata da maldigestione e ulcere peptiche.

può originare in un triangolo con base la porzione discendente e la testa del pancreas e apice l'antro gastrico.

Lesioni alle isole pancreatiche (ricche di cellule G), ipersecrezione acida e ulcere severe allo stomaco.

Ulcere duodenali/gastriche = 6:1 e sono presenti nel 95% dei pz. Ed a volte multiple

Circa la metà dei tumori secernenti gastrina ha una invasività locale o ha già dato metastasi al momento della diagnosi.

In alcuni casi si sono osservati gastrinomi multipli in pz portatori di MEN 1 (Multiple Endocrin Neoplasia) con neoplasie multiple ipofisarie, paratiroidi ed isole pancreatiche.

Ulcere digiunali devono far sospettare un Gastrinoma

Più del 50% dei pz mostra diarrea presente all'esordio nel 30% dei pazienti

TUMORI PIU' RARI

GLUCAGONOMI - tumori a cellule alfa. Determinano lieve diabete mellito, eritema migratorio necrotizzante ed anemia. Più frequenti in donne in età peri- o postmenopausa.

SOMATOSTATINOMI- tumori a cellule delta. Si associano a diabete mellito, colelitiasi, steatorrea, ipocloridia

VIPOMA - diarrea acquosa, ipokaliemia, acloridia

CARCINOIDI DEL PANCREAS- sono molto rari.

I tumori pancreatici possono produrre così come quelli extrapancreatici uno o più ormoni. I tumori insulari, oltre all'insulina, glucagone e gastrina, possono secernere ACTH, MSH, ADH, noradrenalina e serotonina ed in questo caso vengono detti tumori multi ormonali per distinguerli dalle MEN.

IL FEGATO E LE VIE BILIARI

ANATOMIA NORMALE

PATOLOGIA- QUADRI MORFOLOGICI E FUNZIONALI DI DANNO EPATICO CIRROSI EPATICA

ANATOMIA NORMALE

Il fegato embriologicamente origina da un diverticolo del primitivo tubo digerente alla 4°-5° settimana di gestazione. Cranialmente si svilupperanno gli epatociti, mentre caudalmente le vie biliari.

Il fegato è localizzato nel quadrante addominale superiore destro, anteriormente troviamo le coste e normalmente il margine inferiore del fegato non è palpabile. E' rivestito quasi completamente dal peritoneo che si riflette sul diaframma formando il legamento coronario del fegato e poi il legamento falciforme ed il legamento rotondo.

Sollevando la faccia inferiore si osserva la colecisti ed il piccolo omento che si continua fino alla piccola curvatura dello stomaco. Il foro di Winslow è l'accesso alla retrocavità degli epiploon.

Il fegato nell'adulto normale pesa circa 1400-1600 gr.

Riceve sangue in parte dalla vena porta (a sua volta dalla vena lienale, vena mesenterica sup. e vena mesenterica inf.) 60-70% ed il 30-40% dalla arteria epatica che deriva dal tronco celiaco.

Funzione epatica

mantiene l'omeostasi metabolica

regolazione e processazione degli aminoacidi, carboidrati, lipidi e proteine della dieta

fagocitosi di materiali provenienti dalla circolazione splancica

sintesi delle proteine sieriche

biotrasformazione dei metaboliti circolanti e detossificazione

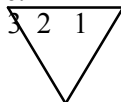
escrezione con la bile dei prodotti endogeni di scarto

funzione emopoietica nel feto di 4 mesi.

Nel fegato entrano la vena porta, la arteria epatica ed esce il dotto biliare epatico comune attraverso la porta hepatis e questi condotti si sfoccano e ramificano fino a formare le triadi portalì o gli spazi portalì.

Microarchitettura epatica

Classicamente il fegato è diviso in lobuli esagonali di diametro 2-1 mm orientati attorno alla vena centrolobulare. Negli spazi portalì troviamo invece ramo dell'arteria epatica terminale, ramo della vena porta e canalicolo biliare.



I Lobuli metabolici, in base alla vascolarizzazione ed alla vicinanza all'arteria epatica, vengono detti ACINI che sono schematizzati grosso modo circolari e possiamo dividere l'acino in 3 zone in base alla vascolarizzazione (importanti per l'attività enzimatica detossificante del fegato).

Tra le travate cellulari epatiche si dispongono i sinusoidi epatici in modo tale da irrorare sui due lati gli epatociti che raccolgono circa il 25% di tutta la gittata cardiaca.

I sinusoidi sono rivestiti da uno strato discontinuo di cellule endoteliali fenestrate che formano lo SPAZIO DI DISSE, una cavità dove sporgono numerosi microvilli degli epatociti, il loro polo vascolare e c'è matrice amorfa di fibrillare e collagene(importante nella patologia della **cirrosi**). All'interno dello spazio del Disse troviamo due tipi di cellule che sono le CELLULE DI ITO (lipociti che accumulano vitamina A e si trasformano in miofibroblasti nell'infiammazione e nelle fibrosi epatiche), e le CELLULE DI PIT (cellule

NK) , mentre nel lume vascolare troviamo, oltre alle cellule endoteliali, le CELLULE DI KUPFFER appartenenti al sistema monocito macrofagico aderendo al lume delle cellule endoteliali.

Lo strato di epatociti che si dispone intorno agli spazi portali è detto lamina limitante (importante nell'epatite).

Fra gli epatociti si osservano i canalicoli biliari (dove sporgono i microvilli del polo biliare degli epatociti, ed attorno ad essi ci sono molti miofilamenti di actina e di miosina) gradualmente confluiscono nei canali di Hering (dotto biliare periportale) e poi entra nei dotti biliari interlobulari e da qui a quello dx ,sx e eventualmente accessorio.

PATOLOGIA- QUADRI MORFOLOGICI E FUNZIONALI DI DANNO EPATICO

Processi generali della patologia epatica:

DANNO EPATICO

FORMAZIONE DELLA BILE

SCOMPENSO EPATICO

CIRROSI

QUADRI MORFOLOGICI GENERALI DI DANNO EPATICO

Il fegato è un organo semplice e può rispondere al danno con 5 reazioni generali che sono:

❑ DEGENERAZIONE ED ACCUMULO DI SOSTANZE DENTRO LA CELLULA

noxa di tipo tossico come l'alcool o immunologico (**degenerazione balloniforme** con aspetto rigonfio ed edematoso dell'epatocita con citoplasma che mostra ampi spazi chiari).

ritenzione di materiale biliare all'interno dell'epatocita (**degenerazione schiumosa** con aspetto rigonfio e schiumoso

errori nel metabolismo con accumulo di Ferro o di Rame

accumulo di grassi nell'epatocita con vescicole citoplasmatiche (**steatosi epatica**) che è reversibile

steatosi microvescicolare con accumulo di vescicole di grasso nel nucleo durante la gravidanza e alcolismo

steatosi macrovescicolare in corso di diabete, obesità e malattia alcolica dove un grosso vacuolo citoplasmatico disloca il nucleo

tutte condizioni reversibili e poco gravi, ma possono precedere la lisi osmotica

❑ NECROSI ED APOPTOSI

virtualmente ogni danno significativo può causare necrosi epatocitaria.

necrosi coagulativa o necrosi ischemica dove rimangono pochi epatociti mummificati

apoptosi nella necrosi tossica o mediata immunologicamente dove epatociti isolati formano corpi picnotici intensamente colorabili

necrosi litica dove si rigonfiano e poi si rompono

distribuzione dei tipi di necrosi

1. NECROSI CENTROLOBULARE - danno ischemico o tossico-farmacologico
2. NECROSI PERIORTALE nell'area + ossigenata vicino allo spazio portale - rara e si verifica nell'eclampsia
3. NECROSI FOCAL (Spotty Necrosis) - pochi epatociti all'interno del lobulo epatico (epatite a gruppi sparsi), circondati da un infiltrato linfomonocitario.
4. NECROSI CONFLUENTE: distruzione di una porzione di acino con collasso reticolare. E' una forma un po' più marcata di necrosi focale.
5. NECROSI A PONTE se il processo infiammatorio è più esteso (vena centrolobulare/vena centrolobulare, vena centrolobulare/spazio periportale). Talvolta si parla impropriamente di necrosi a ponte anche quando essa va da uno spazio portale all'altro.
6. NECROSI PARCELLARE (**piecemall**): localizzata all'interfaccia connettivo – parenchima (lamina limitante esterna)
7. NECROSI PAN- o MULTIACINARE: nei casi di epatite fulminante associati ad insufficienza epatica.

❑ **ASCESSO MACROSCOPICO** - in caso di disseminazioni batteriche o fungine

❑ **INFIAMMAZIONE**

epatite = infiltrazione di cellule della flogosi acuta o cronica nell'ambito del parenchima epatico

cellule infiammatorie possono limitarsi allo spazio portale

se lo stimolo persiste l'infiammazione può superare lo spazio portale superando la lamina limitante interessando anche il lobulo epatico

□ RIGENERAZIONE

il fegato possiede una riserva enorme e tranne nei casi di necrosi massiva, la rigenerazione è presente in tutti i processi patologici

aumento delle mitosi ed ispessimento delle travate epatocitarie (diventano 2 o 3)

disorganizzazione del parenchima (nodulo in rigenerazione) che si vede nelle cirrosi (micronodulare, macronodulare).

proliferazione dei dotti biliari

se si ha necrosi massiva ma con tessuto connettivo inalterato, si può avere la rigenerazione completa.

□ FIBROSI

si verifica in risposta alla flogosi od all'insulto tossico diretto

E' una conseguenza irreversibile rispetto a tutte le altre condizioni.

La distruzione del tessuto connettivo può determinare la fibrosi.

Permeando la fibrosi, il fegato viene suddiviso in noduli di epatociti rigeneranti circondati da tessuto cicatriziale con un processo detto CIRROSI.

SCOMPENSO EPATICO - INSUFFICIENZA EPATICA

La insufficienza epatica è la condizione clinica più severa che si può verificare in seguito ad una malattia epatica (cronica e progressiva o danni parenchimali discreti)

La perdita della funzionalità epatica deve essere pari all'80 - 90 % prima che si instauri l'insufficienza.

Generalmente accade che qualche altro danno sistemico (emorragia gastrointestinale, scompenso cardiaco) spostino il normale equilibrio già precario.

Mortalità varia tra il 75 ed il 95 % . Unico trattamento è il trapianto.

3 CATEGORIE DI ALTERAZIONI MORFOLOGICHE CHE INDUCONO INSUFFICIENZA EPATICA:

- 1 **Necrosi epatica massiva** - scatenata da **epatite virale fulminante**, farmaci e sostanze chimiche (acetamino-fene, alotano), farmaci antitubercolari (rifampicina, isoniazide), antidepressivi, tetracloruro di carbonio, veleno di Amanita Phalloides. Combinazione di tossicità e di danno immuno-mediato.
- 2 **Malattia epatica cronica** - via più frequente dove punto di arrivo di epatiti croniche o malattia alcolica che portano a CIRROSI
- 3 **Disfunzioni epatiche in assenza di necrosi conclamata** - Sindrome di Reye, tossicità da tetracicline e fegato grasso acuto della gravidanza dove epatociti pur morfologicamente indenni non sono capaci di esplicare la loro funzione

Manifestazioni cliniche

- ✓ Ittero
- ✓ Ipoalbuminemia con edema periferico
- ✓ Iperammonemia
- ✓ fetor hepaticus: odore dolce e aspro per formazione di mercaptani
- ✓ eritema palmare per alterazione metabolismo degli estrogeni
- ✓ teleangectasie cutanee
- ✓ ipogonadismo e ginecomastia nel maschio
- ✓ Insufficienza epatica può compromettere la funzionalità di molti altri organi.
- ✓ Insufficienza respiratoria con sovrapposta polmonite e sepsi spesso associata ad insufficienza renale
- ✓ coagulopatia con diatesi emorragica (fattori II, VII, IX, X)
- ✓ una piccola percentuale di soggetti sopravvive grazie alla rigenerazione epatica che ripristina una adeguata funzionalità epatica stessa dopo 2 settimane, gli altri 80% muoiono.
- ✓ ENCEFALOPATIA EPATICA (NH₃ inibiscono metabolismo energetico + accumulo GABA neurotrasmettitore inibitorio) disturbi della coscienza, da lievi anomalie del comportamento a confusione e stupore, fino al coma profondo. Tipica è asterissi= movimenti rapidi di flesso-estensione della testa e delle estremità

- ✓ SINDROME EPATORENALE con comparsa di insufficienza renale dove si ha una riduzione della perfusione ematica, insufficienza renale senza causa renale che la possa giustificare, sembra dovuta ad ipertensione portale. (diminuisce VFG, aumenta CREATININEMIA, ACIDO URICO; UREMIA)

CIRROSI EPATICA

E' fra le 10 cause di morte principali del mondo occidentale

Caratteristiche:

FIBROSI sotto forma di tralci delicati o di larghe cicatrici che sostituiscono i lobuli contigui

NODULI parenchimali che si creano per rigenerazione di epatociti Micronoduli (< 3 mm) o macronoduli (> 3mm) dopo danno epatocellulare

ARCHITETTURA del parenchima epatico è completamente sovvertita

danno parenchimale e la conseguente fibrosi sono **DIFFUSI** a tutto il fegato

Nodularità è il requisito per la diagnosi e riflette il bilancio tra l'attività rigenerativa del fegato e la fibrosi costrittiva

FIBROSI una volta instaurata è generalmente irreversibile (certa regressione in M in schistosomiasi e emocromatosi trattata)

ARCHITETTURA VASCOLARE viene riorganizzata con formazioni di interconnessioni anomale tra l'afflusso vascolare e l'efflusso venoso epatico.

Non esiste una classificazione soddisfacente tranne quella basata sull'eziologia . I termini macronodulare e micronodulare non dovrebbero essere usati dal punto di vista classificativo perché si possono avere informazioni casuali. CIRROSI ALCOLICA- all'inizio è micronodulare, ma poi tende a diventare macronodulare aumentando di dimensioni e bilanciando la costrizione imposta loro dall'aumento della fibrosi cicatriziale.

Incidenza : fra le 10 cause di morte più frequenti

Eziologia: varia sia geograficamente che socialmente

Malattia epatica alcolica 60-70%

postnecrotica da epatite virale 10%

Malattia delle vie biliari 5 - 10 %

Disordini metabolici

Emocromatosi primitiva 5 %

Malattia di Wilson rara

Deficit di alfa1-antitripsina

Cirrosi idiopatica 10-15%

Patogenesi: > nel fegato normale i collagene interstiziali (I e III) si concentrano negli spazi portal
estendendosi negli Spazi di Disse.

Rete di collagene normale tra gli epatociti è collagene di tipo IV.

Nella CIRROSI i **collagene di tipo I e III** si depositano in tutte le porzioni dei lobuli causando la formazione di setti delicati o grossolani.

Compromissione della fenestrazione delle cellule endoteliali, con perdita della funzione di scambio dei sinusoidi epatici, viene impedito in particolar modo la secrezione di proteine, lipoproteine e fattori della coagulazione ----> INSUFFICIENZA EPATICA

Le Cellule di Ito si attivano, si trasformano--> miofibroblasti per flogosi cronica x liberazione di citochine TNF-alfa/beta; IL-1 anche da parte di cellule endogene (endoteliali, Kupffer, epatociti); oppure stimolazione diretta da parte di sostanze tossiche; oppure distruzione della matrice extracellulare;-> deposito di collagene. I setti fibrosi vanno incontro ad una neovascolarizzazione che determina shunt ematici anormali -> INSUFF EPATICA.

Inoltre le Cellule di Ito acquistano miofibrille e la loro contrazione trofica riduce il lume dei sinusoidi aumentando la resistenza vascolare->IPERTENSIONE PORTALE

Per tutta la durata del danno epatico e della conseguente fibrosi gli epatociti residui sono stimolati alla rigenerazione per cui proliferano come noduli sferici all'interno dei limiti offerti dai setti fibrosi.

Distruzione dell'interfaccia tra parenchima e spazio portae determina la obliterazione delle vie biliari-→ ITTERO ed INSUFFICIENZA EPATICA anche se il fegato mantiene il suo normale volume.

Diagnosi

Può essere utile una agobiopsia epatica con ago di Maghini

DIAGNOSI: noduli più grandi del diametro dell'ago. D.D.

con fibrosi a ponte/cirrosi in epatite cronica.

(si usa impregnazione argentea e si vede un reticolo con aumento filiere epatocitarie in cirrosi)

Criteri istologici:

Maggiori

✓ NODULARITA' e FIBROSI

Minori

✓ FRAMMENTAZIONE (del materiale biotico)

✓ RETICOLO→STRUTTURA ALTERATA con anomalo orientamento fibroreticolare (evidenziabile con la colorazione elettiva per la reticolino)

✓ ALTERAZIONI EPATOCITARIE

✓ IPERPLASIA RIGENERATIVA (> filiere epatocitarie)

✓ PLEOMORFISMO

✓ DISPLASIA DEGLI EPATOCITI grandi cellule (nuclei ipercromatici, prominenti, rischio maggiore di epatocarcinoma soprattutto HBV + ;

piccole cellule (aumenta rapporto Nucleo / citoplasma; nuclei normali ma cellule più piccole)

Altre cause

IPERPLASIA RIGENERATIVA NODULARE

Si presenta in malattia reumatoide e disordini mieloproliferativi e congestione venosa cronica (CIRROSI CARDIACA) e per uso cronico di farmaci (steroidi, chemioterapici, contraccettivi orali, immunosoppressori, anabolizzanti e anticonvulsivi).

FIBROSI EPATICA CONGENITA

Soprattutto nei bambini con galattosemia e tirosinosi ed anche negli adulti

EPATOCARCINOMA con alterazioni della struttura (fibre reticoliniche possono essere assenti o modeste, maggiore atipia cellulare).

CIRROSI ATTIVA- IN EVOLUZIONE PROGRESSIVA RAPIDA

CIRROSI INATTIVA- MINIMA FLOGOSI INTRANODALE, SCARSA NECROSI.

Conseguenze anatomo – cliniche della cirrosi:

1. **Ipertensione portale:** normalmente il flusso ematico sinusoidale è 1600ml/min: esso proviene per $\frac{3}{4}$ dalla vena porta e per $\frac{1}{4}$ dall'arteria epatica, a pressione nettamente maggiore, circa 100 mmHg. Normalmente il flusso arterioso tende ad "aspirare" quello portale per una sorta di effetto Venturi. Nella cirrosi invece lo ostacola per la distruzione della normale architettura e la creazione di anastomosi veno – arteriose predettali e ciò, unitamente alla capillarizzazione dei sinusoidi, per deposizione di collagene, e al rigonfiamento cellulare (aspetto tipico della cirrosi alcolica) produce l'ipertensione
2. **Ascite:** concorrono l'ipertensione idrostatica, la diminuzione della pressione oncotica a causa dell'ipoalbuminemia, l'iperaldosteronismo secondario a causa del sequestro splancnico di liquidi e dell'ipoperfusione renale
3. **Formazione di anastomosi porto-cavali:** Plesso esofageo (v. stomacica Sx e v. azygos), plesso emorroidario (v. iliaca interna e v. mesenterica inferiore – meno incline alla rottura perche a pressione minore), sistema di Retzius (mesenterica inferiore e vv. lombari), plesso ombelicale ("caput medusae", anastomosi tra cava superiore e inferiore e vena ombelicale, che in questo caso è pervia.

Esame obiettivo:

- ✓ Cute pallida, francamente itterica o con semplice subittero sclerale (cirrosi alcolica). *Eritema palmare*. *Spider nevi* (telangectasie aracneiformi forse da eccesso di estrogeni).

- ✓ Edema agli arti inferiori per ipoalbuminemia e compressione da ascite della v. cava inferiore.
- ✓ Torace: atelettasia da compressione delle basi, che risultano ipomobili. Broncopolmoniti recidivanti e riattivazione di TBC. Cuore: stato degenerativo torbido (condizione aspecifica presente in molte situazioni di scompenso d'organo terminale) dovuto in questo caso a disprotidemia e broncopolmoniti. Ginecomastia
- ✓ Addome: ascite, circoli collaterali evidenziabili, splenomegalia congestizia.
- ✓ Atrofia testicolare

Cause di morte più frequenti:

1. anemizzazione acuta da rottura di varici esofagee
2. scompenso epatico acuto con encefalopatia e coma epatico
3. epatocr.
4. broncopolmonite

ITTERO E COLESTASI

COLESTASI= insufficiente o mancato arrivo di bile nel duodeno con conseguente accumulo di sostanze normalmente secrete con la bile

Associato all'ITTERO.

Contenuto biliare acqua, sali biliari, colesterolo, fosfolipidi, bilirubina, enzimi, elettroliti, composti esogeni come farmaci.

Bilirubina e formazione della bile

EME (globuli rossi 70%; emoproteina 30 %)→ emossigenasi (cellula fagocitaria mononucleata)→

BILIVERDINA→biliverdina ossigenasi (fagociti)→ BILIRUBINA 0.2-0.3 gr/die che poiché è insolubile a pH fisiologico, viene trasportata nel sangue e legata all'albumina-→complesso bilirubina-albumina-→

Captazione epatica mediata da carrier a livello della membrana sinusoidale→ nell 'epatocita viene legata a

strutture intracellulari LIGANDINA-BILIRUBINA→ passaggio al reticolo endoplasmatico→ coniugazione con

1 o 2 molecole di acido glucuronico attraverso bilirubin UDP-glucuronosiltransferasi→ escrezione con la bile dei bilirubin glucuronidi (BILIRUBINA DIRETTA reazione di Van den Berg)→ deconiugati dai batteri e degradati a UROBILINOGENI il cui 20 % viene riassorbito e riescreto con le bile ed in piccola parte con i reni.

ITTERO

Sia la bilirubina coniugata che quella libera possono aumentare a livello ematico, depositarsi nei tessuti e dare origine alla colorazione giallastra che è l'ITTERO. Particolarmente evidente a livello delle sclere (SUBITTERO).

La bilirubina indiretta—non è solubile in acqua e quando aumenta la sua concentrazione non può essere escreta con le urine, e la sua piccola frazione libera ematica diffonde nel cervello e può essere dannosa per l'encefalo neonatale (KERNITTERO) in esempio eritroblastosi fetale.

Bilirubinemia normale adulto è 0.3-1.2mgr/dl (40 % bil. Diretta)

Ittero evidente sopra 2.0-2.5 mg/dl.

Cause di ittero con bilirubina non coniugata prevalente

Eccessiva produzione di emoglobina (anemie emolitiche, riassorbimento di sangue da emorragie interne, sindromi di eritropoiesi inefficaci come anemia perniciosa e talassemia)

Ridotta captazione epatica (farmaci, sindrome di Gilbert)

Alterata coniugazione della bilirubina (ittero fisiologico del neonato, ittero da latte materno con inibizione attività UGT, deficit attività UGT, Sindrome di Gilbert, cirrosi, epatiti)

Cause di ittero prevalente bilirubina coniugata

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian
diminuita escrezione epatica
Difettoso trasporto di membrana canalicolare

265

IPERBILIRUBINEMIE EREDITARIE

non coniugata

Sindrome di Crigler-Najjar tipo 1 - assente attività bilirubin UGT (UDP glucuronosiltransferasi), autosomica recessiva, fegato morfologicamente normale, fatale nel periodo neonatale.

Sindrome di Crigler-Najjar tipo 2 - ridotta attività bilirubin UGT, autosomica dominante con penetranza variabile, morfologia del fegato normale, generalmente decorso clinico lieve, talora Kernicterus

Sindrome di Gilbert- diminuita attività della bilirubin UGT, autosomica dominante ?, morfologia del fegato è normale, decorso è innocuo

coniugata

Sindrome di Dubin-Johnson - alterata escrezione biliare di bilirubin glucuronide da difettoso trasporto nella membrana canalicolare,, accumulo di granuli grossolani e pigmentati nel citoplasma costituiti da metaboliti della epinefrina, episodi fluttuanti e ricorrenti di ittero cronico, autosomica recessiva.

Sindrome di Rotor - ridotta captazione ed immagazzinamento ? Ridotta escrezione biliare ?, autosomica recessiva, morfologia fegato normale, innocua.

MALATTIE DELLE VIE BILIARI INTRAEPATICHE

CIRROSI BILIARE SECONDARIA (COLESTASI)

CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

ANOMALIE DELLE VIE BILIARI

COLESTASI

Cause: l'interruzione del deflusso biliare con conseguente ristagno di bile può dipendere da:

Alterazione della funzione dell'epatocita, dei sistemi deputati alla secrezione della bile

Ostruzione delle vie biliari intraepatiche o extraepatiche

Clinica

sintomi per difetto di escrezione della bile nell'intestino o ritenzione di sostanze normalmente eliminate con la bile

Mancato arrivo nell'intestino di acidi biliari (diminuzione della digestione dei grassi alimentari - STEATORREA e mancato assorbimento di vitamina A,D,K, Ca⁺⁺ (con ipocalcemia))

Ritenzione di acidi biliari e successiva deposizione cutanea con PRURITO intenso

aumenta bilirubina coniugata (Ittero)

ipercolesterolemia che determina XANTOMI CUTANEI

aumento della fosfatasi alcalina

CAUSE INTRAEPATICHE

DISORDINI CONGENITI

Colestasi intraepatiche del neonato (nei primi 8 o 10 mesi per relativa immaturità della funzione escretoria epatica)

Sindrome di Byler (manca secrezione sia di acidi biliari che della fosfatidilcolina) autosomica recessiva

Deficit di antitripsina (deficit app. respiratorio RDS + sindrome colestasica)

Disordini metabolici (galattosemia, porfirie, tirosinemia, malat. del fruttosio)

errori congeniti per difettosa sintesi e metabolismo di acidi biliari.

DISORDINI ACQUISITI

da alcool

da epatiti virali

postoperatoria forse a causa di tossicità da alotano, shock o infezioni batteriche per lo più pancreatiche.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 266

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

sepsi, severa emolisi, shock
congestione venosa (anemia falciforme)
amiloidosi
colangite sclerosante primitiva
cirrosi biliare primitiva
infezioni opportunistiche
istiocitosi a cellule del Langherans

CAUSA EXTRAEPATICA

LITIASI

tumori delle vie biliari (diffonde alla sottomucosa con restringimento diffuso da distinguere dalla colangite sclerosante primitiva), del pancreas, duodeno, colecisti, papilla di Vater
atresie congenite
colangite sclerosante (vie biliari extraepatiche)
Colangiti infettive
Cisti di Echinococco
Pancreatiti
Cisti pancreatiche
Ascaridiasi (inf. Ascaridi rara)

Macro

epatomegalia
colorito verdaastro
marginari arrotondati
vie biliari intraepatiche dilatate
inizialmente contengono bile scura che in seguito diventa chiara (bile bianca). Questo perché aumenta la pressione dei dotti che alla fine blocca la secrezione di bile da parte degli epatociti. Così i pigmenti biliari possono essere riassorbiti e metabolizzati e decolorati da parte dei prodotti dei leucociti e batteri e sostituiti dalla secrezione mucosa delle ghiandole dei dotti.
dotti biliari possono contenere pus x infezione con ristagno con infezione ascendente prossimale all'ostruzione od essere circondati da microascessi.

Micro

LESIONI PRECOCI

Durante i primi giorni dell'ostruzione extraepatica i segni istologici sono minimi e sono:
Stasi biliare intraacinare (zona 3) con fine granulazione citoplasmatica ed accumuli biliari intracellulari.
Edema e flogosi portale conseguente a reflusso bilio-linfatico
Singoli epatociti necrotici

> cellule del Kupffer

LESIONI TARDIVE

Col progredire dell'ostruzione le alterazioni a carico degli acini e degli spazi portali diventano più pronunciate e si aggiungono altre lesioni:
aumento degli accumuli di bile intracellulare in numero e dimensione
la colestasi si estende alla zona 1 e può raggiungere gli spazi portali ingranditi
la necrosi degli epatociti porta a rottura dei canalicoli ed alla fuoriuscita della bile. I canalicoli vengono circondati da una flogosi linfomonocitaria e da macrofagi
INFARTI BILIARI causati dall'azione tossica dei costituenti biliari, soprattutto i sali biliari, + danno meccanico determinato dall'aumento della pressione nei dotti biliari.
La necrosi conseguente agli infarti biliari viene nel tempo sostituita da aree cicatriziali.
Comparsa di Corpi di Mallory insieme a depositi di rame e proteine leganti il rame
Proliferazione dutturale che interessa oltre allo spazio portale anche il parenchima adiacente e si accompagna a fibrosi.

Il prolungato aumento della pressione biliare può portare all'attivazione dell'epitelio dei dotti, soprattutto quelli più grandi dando luogo a proliferazioni micropapillari.

Dotti circondati da fibrosi concentrica specialmente se vi è una fibrosi sovrapposta.

COLANGITE ACUTA - edema e flogosi portale più pronunciate. L'infiltrato flogistico è presente non soltanto intorno ai duttuli, ma anche tra le cellule epiteliali e nei lumi. Nelle forme severe si ha distruzione dei dotti per la formazione di ascessi.

COLANGITE CRONICA O RICORRENTE progressiva fibrosi periportale e proliferazione duttulare

Nei casi più avanzati si ha CIRROSI BILIARE SECONDARIA

CIRROSI BILIARE PRIMITIVA

Definizione: E' un termine inappropriato. E' una malattia colestatica cronica e progressiva spesso fatale caratterizzata da progressiva distruzione granulomatoso dei dotti biliari intraepatici, flogosi portale, cicatrizzazione, possibilità di evoluzione in cirrosi (presente solo nelle fasi tardive), possibile insufficienza epatica

La dizione "**colangite cronica distruttiva**" non suppurativa descrive più accuratamente le lesioni iniziali che consistono in un'inflammatione non suppurativa e in necrosi)

può essere presente da molti anni nella fase pre-cirrotica anche in modo asintomatico.

Incidenza

F:M = 9:1 (meno evidente nei soggetti più anziani)

Età di insorgenza 20 -80 aa

Picco di incidenza a 40-60 aa

< frequenti in India e Africa

Clinica

Può essere asintomatica per anni, sviluppandosi nel corso di 2 o più decenni

Insorgenza insidiosa

- ✓ PRURITO fastidioso e persistente e spesso si va dal dermatologo
- ✓ LETARGIA
- ✓ ASTENIA
- ✓ DOLORE ADDOMINALE
- ✓ STEATORREA e feci acoliche (cretacee)
- ✓ OSTEOMALACIA DA MALASSORBIMENTO di Ca⁺⁺- osteoporosi
- ✓ ITTERO compare tardi (indice di solito di scompenso epatico)
- ✓ Epatomegalia tipica e talora massiva
- ✓ Xantomi piani (lesioni gialle, lineari lungo le pieghe cutanne soprattutto delle mani) e Xantelasmi (placche giallastre sulla rima palpebrale).
- ✓ Segni dell'epatopatia cronica sono tardivi
- ✓ Ipertensione portale può comparire prima della cirrosi ma è meno significativa che in altri quadri.

Laboratorio:

- ✓ Moderato aumento delle transaminasi
- ✓ **aumento 3-5x della Fosfatasi Alcalina Sierica**
- ✓ ipercolesterolemia
- ✓ iperbilirubinemia (tardiva e per lo più nelle forme ostruttive)
- ✓ **Autoanticorpi AMA-antimitocondri 90%**
caratteristici sono gli Ab M2, contro un Ag specifico della membrana interna mitocondriale una parte di questo (E2) è parte dell'enzima piruvico deidrogenasi mitocondriale

**L'espressione di vari tipi di AMA può avere una importanza prognostica (non accettata da tanti)

anti M2/M9 decorso + benigno

anti M4 e/o M8 decorso + aggressivo

Manifestazioni extraepatiche associate (70 %)

- ✓ Manifestazioni su base immunitaria
- ✓ Possibile meccanismo patogenetico comune, responsabile del danno dell'epitelio dei dotti delle ghiandole salivari, lacrimali e dei dotti biliari.

- ✓ Sindrome di Sjogren (> 50%)
- ✓ Sclerodermia
- ✓ Dermatomiosite
- ✓ Connettivite mista
- ✓ Tiroidite di Hashimoto (20 %)
- ✓ Artrite Reumatoide
- ✓ Fenomeno di Reynaud
- ✓ Glomerulonefrite membranosa
- ✓ celiachia
- ✓ Vasculiti
- ✓ Rare
- ✓ Sclerosi multipla, colite ulcerosa, LES
- ✓ Emorragia polmonare, fibrosi polmonare interstiziale.
- ✓ carcinoma della mammella è 4-5 volte + frequente

Eziopatogenesi

Evidenze che suggeriscono una eziologia autoimmune:

anomala espressione Ag MHC classe I e II nell'epitelio dei dotti biliari ed accumulo di linfociti T attorno ed all'interno dei dotti biliari

Espansione di cloni linfocitari B in grado di produrre Ab antimitocondri

Ipergammaglobulinemia policlonale

Incapacità di convertire le IgM in IgG

Ipocomplementemia da attivazione del complemento e produzione di complessi immuni

Possibile ruolo di fattori genetici (predisposizione familiare, > riscontro di autoanticorpi nel siero dei parenti).

Le forme secondarie riconoscono invece un'ostruzione delle vie biliari a valle dei canalicoli biliari, ad es.:

- ✓ tumore di Klatskin (colangiocr. della biforcazione)
- ✓ carcinoma della testa del pancreas
- ✓ stenosi infiammatoria della papilla o spasmo sfinterico

In tutti i casi comunque il danno si ripercuote sul fegato come colestasi intraepatica (con formazione di stampi di bile ispessita e FL cronica dei dotti interlobulari) o come colangite ascendente in caso di stenosi subtotale.

Macroscopicamente

fasi iniziale è normale

con la progredire della stasi biliare fegato diventa verdastrò

la capsula rimane liscia e lucente fino a quando non compare una fine granulosità che culmina in una micronodularità ben evidente

Il peso del fegato è inizialmente normale o aumentato per la flogosi, poi diminuisce.

Istologia

4 FASI

Lesione florida dei dotti

Proliferazione duttale con epatite periportale

Cicatrizzazione con necrosi a ponte e fibrosi settale

Cirrosi

Questa distinzione in stadi, concettualmente utile, non è facile da applicare istologicamente perché la cirrosi biliare primitiva è una malattia FOCALE e VARIABILE (diversi gradi di severità nelle diverse parti del fegato).

A) LESIONE LIMITATA AGLI SPAZI PORTALI

iniziale danno dell'epitelio dei dotti biliari. Le cellule epiteliali sono rigonfie, irregolari, + eosinofile, con membrana basale dei dotti dirutta

distruzione casuale e focale dei dotti biliari settali ed interlobulari (40-80 µm) da parte di una flogosi granulomatosa

denso infiltrato linfocitario con formazione di follicoli linfoidi, istiociti, plasmacellule, rari eosinofili.

I granulomi e la flogosi possono estendersi al parenchima adiacente agli spazi portali.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian
Iniziali alterazioni parenchimatose
focali granulomi epitelioidi (25 %)
focale iperplasia delle cellule di Kupffer
infiltrato intrasinusoidale di linfociti e monociti
iperplasia epatocitaria (perivenulare)
Diagnosi Differenziale

Altre cause di flogosi portale e di danno dei dotti biliari:

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA -atrofia dei dotti e fibrosi e granulomi sono inusuali

DANNO DA FARMACI - occasionalmente determina danno dei dotti biliari_ che se interessati sono più piccoli con paziente itterico

EPATITI VIRALI (soprattutto HCV) ACUTE E CRONICHE - solo parte della circonferenza dell'epitelio dei dotti è interessata; infiltrato linfoide, poche plasmacellule e PMN e assenza di granulomi; non necessariamente è presente colestasi in quanto il danno dei dotti è focale.

LESIONI PROGRESSIVE

estendendosi vi è l'interessamento epatico

i normali dotti biliari interlobulari progressivamente diminuiscono e causano lo sviluppo di lesioni ostruttive secondarie simili a quelle delle ostruzioni extraepatiche

possono essere presenti i corpi di Mallory negli epatociti periportal

All'inizio la flogosi portale può essere intensa e debordare nel parenchima dove provoca necrosi epatocitaria (**piecemeal necrosis**).

con il tempo la flogosi diminuisce , le lesioni granulomatose diventano rare, mentre la necrosi epatocitaria, la fibrosi e la rigenerazione nodulare portano allo sviluppo graduale della CIRROSI.

al contrario della CIRROSI BILIARE SECONDARIA non vi è : COLANGITE ACUTA, LAGHI BILIARI, INFARTI BILIARI.

Decorso clinico

Nonostante sia una malattia ad impronta profondamente colestasica, ha un esordio assai insidioso, che può lasciare i pazienti senza sintomi per anni.

Principale causa di morte:

insuff. Epatica

emorragia massiva delle varici (80%)

infezioni intercorrenti

cause di morte non epatiche (<20%)

pochi casi carcinoma epatocellulare

Sopravvivenza

pazienti asintomatici (diagnosi precoce) almeno 10 aa

pazienti sintomatici circa 7 aa

COLANGITE SCLEROSANTE

E' caratterizzata da fibrosi obliterativa intorno ad i dotti biliari ed è una patologia progressiva che provoca scomparsa dei dotti biliari con loro dilatazione segmentale

Può interessare sia i dotti intraepatici che quelli extraepatici.

E' meno frequente ma si può avere un esclusivo interessamento dei dotti biliari intraepatici.

Il danno epatico è minimo poiché all'inizio è interessato solo l'albero biliare.

Due forme della malattia:

- ✓ **COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA** forma congenita
- ✓ **COLANGITE SCLEROSANTE SECONDARIA** forma acquisita che può essere associata ad immunodeficienza.

Eziopatogenesi

1. **Cause genetiche** -deficit immunitario- crescita batteri intestinali con sviluppo colangite ascendente.

Si verifica in corso di AIDS dove si ha una inversione del normale rapporto CD4/CD8 e dovuta proprio alla carenza di linfociti T CD4+ (in corso di infezioni di *Cryptosporidium* e CMV).

In corso di GVHD

2. Cause infettive

batteriche per ostruzione biliare per sovrapposizione di infezione batterica rara senza ostruzione meccanica
parassiti

opportunisti patogeni

3. Cause vascolari

traumi (interventi chirurgici)

reazioni di rigetto

chemioterapia intraarteriosa epatica

4. Farmaci

tiabendazolo

caustici, farmaci

Istiocitosi X a cellule di Langherans

L'eziologia rimane fundamentalmente sconosciuta anche se ultimamente ha acquistato credito l'ipotesi dell'autoimmunità per quanto riguarda la forma primitiva.

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

poco frequente colpisce soprattutto i Maschi M:F=3:1

età tra i 30 ed i 50 anni

75% hanno < 50 anni

patogenesi è sconosciuta

Ipotesi: per associazione alla correlazione con la malattia infiammatoria intestinale. 70-80% di colangiti sclerosanti primitive sono associate ad *colite ulcerosa*.

Ipotizzato il rilascio di tossine o di batteri nell'intestino colpito con danno immunologico ed ischemia (colangite presente però solo nel 4% dei pz con colite ulcerosa)

Danno immunologico-mediato che può provocare un danno all'epitelio con la scomparsa dei dotti biliari. autoanticorpi trovati nel 10% dei casi.

stata prospettata una predisposizione genetica HLA-B8 HLA-DR3 HLA-DRw52

Si può associare anche al morbo di Chronn, fibrosi mediastinica, fibrosi retroperitoneale, colite ulcerosa (4%), tiroidite di Riedel, pseudotumori dell'orbita, celiachia..

Macro

Forma normale, volume diminuito nella fase avanzata. Colorito verdastro intenso da marcata colestasi. Superficie finemente micronodulare "a carta smerigliata"

Istologia

Edema periduttale, flogosi sclerosante che termina in fibrosi obliterate

Spesso è un processo non diffuso ma a segmenti casuali

Coinvolti dotti biliari intraepatici ed extraepatico al cui interno sono presenti **trombi biliari**.

Si può avere una pancreatite cronica poiché coinvolto il dotto pancreatico

Si possono avere aspetti di degenerazione con atrofia dei dotti

Le ostruzioni e le dilatazioni danno dilatazioni ed ectasie

COLANGIOGRAFIA da "**immagine a rosario**"

Le alterazioni delle vie biliari non sono molto eclatanti, l'infiltrato flogistico è mononucleato, accompagnato talora da occasionali neutrofilo ed eosinofili.

Progressiva degenerazione ed atrofia dei dotti biliari con obliterazione del lume.

Residua cicatrice fibrosa cordoniforme.

Degenerazione piumosa (o schiumosa) degli epatociti che può essere seguita da **piecema necrosis**, frequente ma non severa. Negli epatociti inoltre possono essere dimostrabili corpi di Mallory.

Con il progredire della malattia il fegato diventa colestatico e si ha CIRROSI

Diagnosi Differenziale

Sulle caratteristiche istopatologiche è spesso molto simile.

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA- colestasi è + frequente e precoce; + evidente la fibrosi periduttale cosiddetta “**a velo di cipolla**”. La presenza di **granulomi** invece depone per **cirrosi biliare primitiva**..

Criteri Diagnostici

Bisogna poter escludere le possibili cause: interventi chirurgici, presenza di calcoli al coledoco.

Bisogna poter escludere interessamenti delle vie biliari intraepatiche

Bisogna escludere **colangiocarcinoma** la cui crescita è periduttale.

Si può avere immagine radiologica corrispondente.

Fosfatasi alcalina: valori più alti ma anche normali.

Clinica

Bilirubinemia intermittente e progressiva

5-25% dei casi sono sintomatici

prurito

astenia progressiva

vago dolore al quadrante superiore destro

C'è osservazione gastrointestinale, collegamento con colite ulcerosa e colangiografia.

Pz con fosfatasi alcalina elevata

autoanticorpi presenti solo nel 10% dei pazienti

Decorso

molto variabile. Alcuni rimangono asintomatici. Alcuni possono morire in pochi mesi per ittero ingravescente ed insufficienza epatica. Malattia ha però un carattere progressivo. Si giunge infine alla insufficienza epatica in genere 5 anni dopo la diagnosi. Morte dalla diagnosi tra 5-17 anni.

Trattamento definitivo è solo il trapianto di fegato.

Possibilità di sviluppare **colangiocarcinoma**.

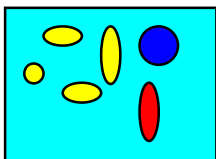
Complicazioni: colangiti acute ricorrenti; varici esofagee sanguinanti; colangiocarcinoma

ANOMALIE DELLE VIE BILIARI - CISTI EPATICHE-

Anomali primitiva di queste alterazioni consiste in una alterata architettura dell'albero biliare intraepatico. Queste lesioni possono essere scoperte casualmente in corso di indagini radiografiche od autoptiche.

Viceversa possono essere sintomatiche.

COMPLESSI DI VON MEYENBURG presenza vicino od all'interno degli spazi portali di piccoli gruppi di dotti biliari lievemente dilatati immersi in uno stroma fibroso a volte ialinizzato. Microamartomi biliari contengono raramente concrezioni di bile inspessita anche se comunicano con le vie biliari. Non hanno rilevanza clinica tranne che per D.D. radiografica con carcinoma metastatico.



MALATTIA POLICISTICA DEL FEGATO Il fegato contiene lesioni cistiche multiple diffuse che variano da rare ad alcune centinaia. Cisti delimitate da un epitelio biliare cubico o piatto e contengono liquido paglierino. Non sono in connessione con le vie biliari e non presentano bile. A volte nelle donne soprattutto possono essere presenti **CISTI EPATICHE SOLITARIE**. Possono sviluppare dolenza o dolore franco soprattutto quando si piegano. Presentazione comune durante la gravidanza. 15-40 % di tutte le forma descritte.

FIBROSI EPATICA CONGENITA Gli spazi portali sono espansi da bande ampie ed irregolari di collegene che formano setti e dividono il fegato in isolotti disomogenei. Nel tessuto fibroso ci sono vari dotti biliari di forma anomala ed i margini dei setti contengono residui di dotti. Complicazioni sono l'ipertensione portale in particolare con sanguinamento di varici. Aumento rischio **colangiocarcinoma**. Malattia autosomica recessiva.

MALATTIA DI CAROLI Dotti maggiori delle vie intraepatiche sono dilatati in modo segmentale e possono contenere bile inspessita. Malattia spesso associata a fibrosi portale. Spesso complicata da colelitiasi intraepatica, colangiti ed ascessi epatici, ipertensione portale. Aumento rischio del **colangiocarcinoma**.

SINDROME DI ALAGINNE O sindrome da scarsità dei dotti biliari, è una rara malattia autosomica dominante caratterizzata da un fegato pressoché normale ma con una completa assenza dei dotti biliari negli spazi portali.

Facies peculiare, anomalie vertebrali e deficit cardiovascolari. Pazienti a rischio di insufficienza epatica e di epatocarcinoma. Modificazione genetica cromosoma 20p.

MALATTIE EPATICHE CAUSATE DA FARMACI E DA TOSSINE

Il fegato essendo l'organo detossificante per eccellenza, è soggetto a danno potenziale da parte di una enorme mole di sostanze chimiche farmacologiche ed ambientali tramite:

tossicità diretta

conversione epatica di un agente estraneo introdotto

meccanismo immunitario (es. farmaco agisce come aptene)

Reazioni possono essere prevedibili od imprevedibili (idiosincrasiche).

Tipi di lesioni:

può essere immediata o tardiva

necrosi epatocitaria o colestasi o disfunzione epatica

epatite cronica indotta da farmaci è indistinguibile da quella virale e vanno richiesti i markers.

EPATOPATIA ALCOLICA

Epidemiologia

Più di 20 milioni di alcolisti in USA (spesso casalinghe). 200.000 morti all'anno/USA (spesso per incidenti stradali o malattie connesse).25-30% degli ospedalizzati ha problemi di alcool

La relazione tra abuso alcolico e sviluppo di cirrosi è dubbia in relazione alla dose giornaliera necessaria. Il 10-15% dei forti bevitori (>60g di etanolo/die) sviluppa cirrosi; incidono molto i fattori di variabilità individuale.

Effetti tossici dell'alcool

>SNC - azione depressiva (intossicazione acuta)

Sindrome di Wernicke (carenza tiamina)

Sindrome di Korsakoff (tossicità e carenza di tiamina)

Degenerazione cerebellare (carenze nutrizionali)

Neuropatia periferica

>Sistema cardiovascolare - Cardiomiopatia (tossicità)

Ipertensione (effetto vasocostrittore).

>Sistema gastrointestinale - Gastrite

Pancreatite

>Sistema muscoloscheletrico - Rabdomiolisi

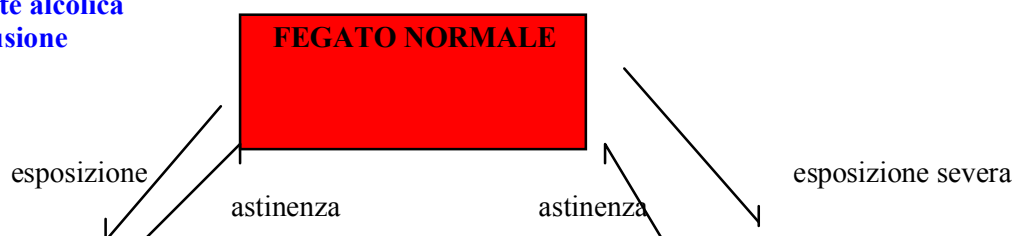
>Sindrome alcolica fetale - ritardo della crescita, ritardo mentale, malformazioni

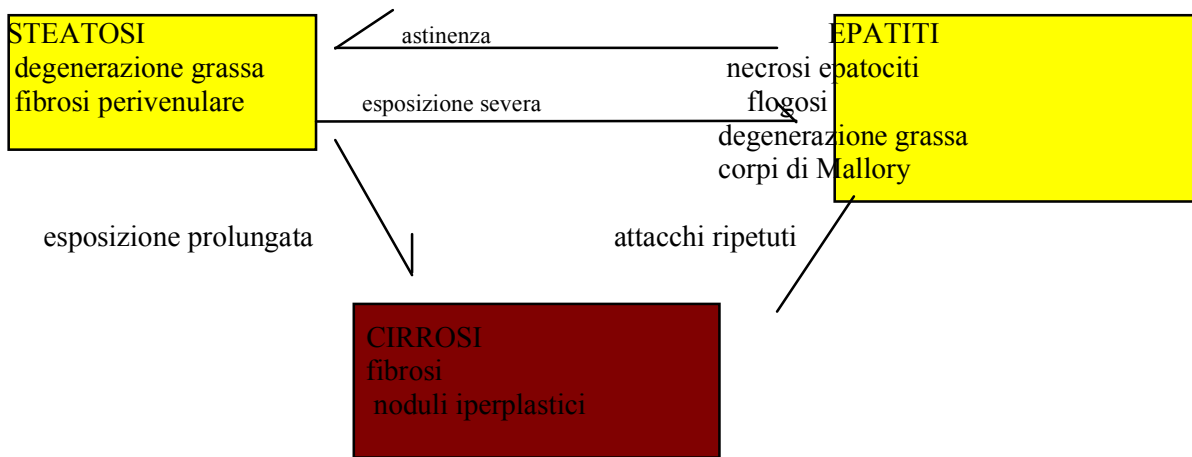
>Epatopatia alcolica

Epatopatia alcolica

4 quadri

1. **Steatosi epatica**
2. **Fibrosi perivenulare**
3. **Epatite alcolica**
4. **Occlusione**





Metabolismo dell'etanolo

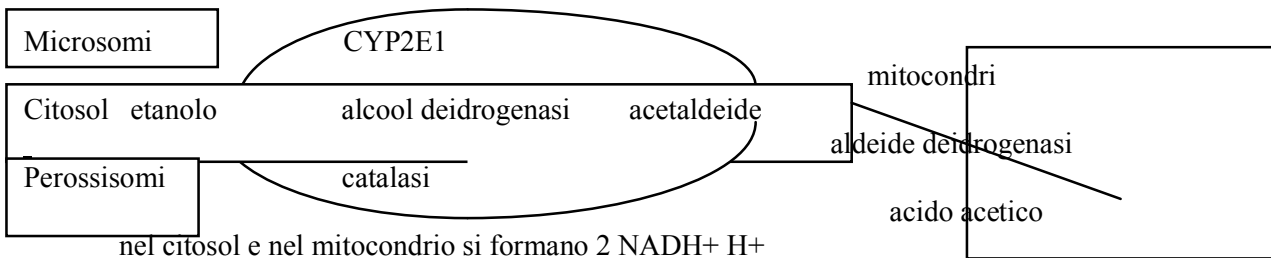
Rapido assorbimento da parte dello stomaco e del tenue. Non può essere immagazzinato nell'organismo e non viene eliminato se non in minima parte, perciò deve essere per forza metabolizzato attraverso il metabolismo epatico e prettamente citoplasmatico.

L'ingestione giornaliera di alcool fino a 80 mg (8 birre)generalmente porta a modificazioni modeste e reversibili come la steatosi.

L'ingestione di alcool cronica da 80 a 160 mg al giorno è considerata un rischio limite per un danno epatico severo che si sviluppa però con un consumo giornaliero di 160 mg o oltre dopo 10 - 20 anni solo nel 10-15% dei soggetti svilupperanno CIRROSI.

Donne sembrano più a rischio forse perché in parte gli uomini lo metabolizzano a livello anche gastrico, non le donne.

Forse è presente una predisposizione genetica non individuata però con certezza.



Polimorfismo del gene dell'acetaldeide deidrogenasi in Cinesi e Giapponesi, con un'attività 50 % inferiore e ciò porta ad un accumulo di acetaldeide con conseguente arrossamento del viso.

Le donne l'attività della alcol deidrogenasi gastrica è inferiore così a parità di alcool ingerito sviluppano tassi ematici più alti di quelli degli uomini.

Grazie all'aldeide deidrogenasi mitocondriale, il NADH può essere utilizzato subito come substrato energetico e si viene così a creare uno stato ipermetabolico con aumento del consumo di O₂---*necrosi centrolobulare epossica*.

L'eccesso di NADH fa sì che: a) stimola la biosintesi di lipidi; b) iperlipidemia; c) steatosi epocellulare; d) chetosi.

Il LATTATO che si forma dal piruvato intracellulare derivato dalla acetaldeide (tramite piruvato decarbossilasi) produce a) iperlattademia ; b) iperuricemia → gotta ; c) ipoglicemia.

Alterazione dello stato ossidoriduttivo dell'epatocita (< la sintesi proteica ed > perossidazione di lipidi).

Attraverso il sistema MEOS si producono radicali liberi

L'alcool interagisce direttamente con la funzione mitocondriale, microtubulare e fluidità di membrane

L'acetaldeide media gran parte della tossicità dell'etanolo:

1. stimola la perossidazione lipidica, stimola la formazione di complessi proteine-acetaldeide in grado di danneggiare ulteriormente citoscheletro e membrana.
2. stimola la produzione di collagene delle cellule stellate perisinusoidali

L'alcool inoltre induce un attacco immunologico contro i neoantigeni epatici per alterazione delle proteine epatiche stesse, contribuendo al danno immunomediato.

Stimola la produzione di superossidi da parte dei PMN

Attiva il complemento

Si lega stabilmente a proteine cellulari dando luogo a prodotti in grado di evocare una risposta infiammatoria.

Si lega alla tubulina con diminuzione della formazione dei microtubuli che impediscono così la secrezione di proteine così si ha una ritenzione di acqua e l'epatocita si gonfia di 4x il normale.

1) STEATOSI EPATICA

presenza di accumuli lipidici > 5% del peso del fegato (assume una colorazione giallastra).

E' la manifestazione di danno alcolico epatica più precoce e frequente nei soggetti dediti all'uso di alcool. In un'autopsia epatica di questi soggetti il 90% presenta la steatosi epatica. Sospendendo l'uso di alcool può risolversi in 2-4 settimane. Non è poi necessariamente legata all'uso di alcool. E' quindi reversibile

Cause nutrizionali

MALATTIE METABOLICHE (diabete mellito II, glicogenosi, ecc.)

FARMACI (steroidi, estrogeni ad alte dosi)

FEBBRE, MALATTIE VIRALI

CRIPTOGENETICA

Patogenesi

Da eccessivo trasferimento di lipidi al fegato → OBESITA' (iperlipoproteinemie, bypass intestinale, ecc.)

Aumentata sintesi di acidi grassi (alcool, farmaci).

Diminuita ossidazione degli acidi grassi ad acqua e CO₂ (alcool).

Diminuita sintesi di lipoproteine o deficiente rimozione di trigliceridi (alimentazione e farmaci).

Diagnosi

Con Ecografia e TC si possono vedere le alterazioni della densità del fegato, ma in casi avanzati.

BIOPSIA epatica- modo migliore anche per rapporto costo/beneficio.

Clinica

Si ha una epatomegalia asintomatica (con disturbi generici digestivi) per > trigliceridi e > delle proteine epatiche

Iperensione portale → per ingrandimento degli epatociti

Insufficienza epatica → può portare alla morte improvvisa in alcolisti in corso di intossicazioni acute

--Non può essere distinta dall'epatite alcolica lieve e quindi è necessaria la biopsia—

Istologicamente

aumento dei trigliceridi nella zona 3 dell'acino.

generalmente non vi è flogosi negli spazi portali

Presenza di macrofagi è però indicativa di un pregresso uso di alcool con accumuli di trigliceridi nei macrofagi .

IPERGRANULOMI- epatociti distesi dall'accumulo fino alla necrosi ed alla liberazione all'esterno.

CISTI ADIPOSE - più epatociti ingolfati di trigliceridi che possono dare origine a tessuto simil adiposo.

STEATOSI MICROVESCICOLARE (infrequente)

piccole goccioline lipidiche che non dislocano il nucleo

CAUSE

Sindrome di Reye (deficit della funzione mitocondriale a livello epatico, encefalico ed altre sedi, che si verifica in bambini trattati con aspirina per stato febbrile di natura virale).

Alcool (rara)

Cocaina

Epatite D

Gravidanza

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian
tetracicline

STEATOSI MACROVESCICOLARE (+ frequente)
goccioline lipidiche più grandi che dislocano il nucleo

CAUSE

Alcool

Epatite C

farmaci

Diabete Mellito

FIBROSI PERIVENULARE

Fibrosi intorno alle vene centrolobulari

interessa almeno i 2/3 del perimetro della vena

lo spessore della fibrosi è di almeno 4 µm

Primo elemento della sequenza che porta alla CIRROSI

Fibrosi periepatocitaria (zona 3)

Se persiste l'uso di alcool il 45 % svilupperanno una fibrosi epatica severa fino alla cirrosi nel giro di 4 anni.

EPATITE ALCOLICA

E' una steatoepatite.

Presenza di Flogosi in storie di abuso di alcool

17% dei pazienti trattati per alcolismo (reale incidenza ?)

può essere asintomatica e non è per forza legata all'alcolismo.

diagnosi della severità è istologica

Clinica (variabile)

asintomatica

lieve sindrome (che ricorda la steatosi) ;anoressia, perdita di peso, epatomegalia, astenia, > transaminasi.

Quadro clinico(variabile e asintomatico)

ittero, febbre, dolori addominali, leucocitosi neutrofila, deficit della coagulazione, insufficienza

renale, encefalopatia

Insufficienza epatica fulminante

Istologia

La flogosi può essere acuta o cronica

Di grado variabile

Con una flogosi consistente con grado avanzato di malattia la steatosi può essere poco evidente
degenerazione balloniforme - epatociti 4 volte più grandi del normale suggerisce un danno alcolico.

Corpi di Mallory- epatociti sparsi che accumulano ammassi coartati di filamenti intermedi citocheratinici
visibili come inclusioni citoplasmatiche eosinofile. Non sono specifici. ____Mssima degenerazione negli
epatociti perivenulari

Necrosi epatocitaria

danno lieve - solo occasionali focolai di necrosi

lieve infiltrato neutrofilo

presenza di Corpi di Mallory

fibrosi perisinusoidale e perivenulare minima

fase conclamata - presenza di corpi di Mallory (indici di severità)

marcata necrosi

maggior infiltrato neutrofilo

Mitocondri giganti sono indice di danno alcolico.

Corpi di Mallory indice di severità

Presenza di flogosi lobulare spesso associata a modesta steatosi.

LESIONI ASSOCIATE

lipogranulomi

necrosi acidofila degli epatociti (corpi apoptotici)

stasi biliare

proliferazione cellule di Kupffer

proliferazione dei dotti biliari

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 276

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

infiltrato flogistico portale
metaplasia duttale degli epatociti
necrosi ialina sclerosante della vena centrolobulare

STEATOEPATITE NON ALCOLICA

Rispetto alla steatoepatite alcolica le differenze sono:

1) presenza di fibrosi (ridotta)
presenza di flogosi (ridotta)
< del danno epatocellulare
diminuzione dei Corpi di Mallory
Aumento della steatosi.
Emosiderosi a carico epatociti e cellule di Kupffer è frequente.

Cause

Diabete Mellito di tipo II dove i soggetti sono spesso obesi (+ frequente)
Bypass digiuno-ileale per obesità (- frequente)
Morbo di Wilson
Patologie virali
Nutrizione parenterale totale
Adenoma epatocellulare
Disordini gastrointestinali e pancreatici (diverticolosi)

Indici prognostici

segni sfavorevoli
estensione marcata della necrosi epatocitaria e della fibrosi
interessamento epatico diffuso
diffusa oblitterazione delle venule epatiche
diffusa formazione dei corpi di Mallory

Prognosi

Dipende dalla sospensione dell'alcool
Se continuano: 1/3 sviluppa CIRROSI nel giro di 3 anni; sopravvivenza a 10 anni è 37% (contro 72% della sola steatosi).
Se smettono c'è la possibile risoluzione in 2 anni circa

LESIONI VENOOCCLUSIVE

Sono suggestive di danno cronico

Flebite linfocitica

15% dei Pz con epatite alcolica
4% nei Pz con Cirrosi

Flebosclerosi

per fibrosi perivenulare che gradualmente tende ad oblitterare i lumi venosi

Lesioni venooclusive

proliferazione dell'intima
fibrosi della parete venosa
oblitterazione del lume

CIRROSI ALCOLICA

Frequente nei paesi occidentali

Corrisponde al **60-70 % di tutte le cause di CIRROSI.**

Età media di insorgenza è di 35-54 aa, responsabile come 4° causa di morte negli uomini e come 5° causa di morte nelle donne.

Macro

Il fegato cirrotico può manifestare le caratteristiche dell'epatite alcolica.

All'inizio il fegato cirrotico è giallastro, untuoso ed aumentato di volume arriva a pesare 2 Kg. Con il passare degli anni diventa bruno, grinzoso, non grasso ed arriva a pesare 1 Kg.

Micro

Inizialmente i setti fibrosi sono delicati e si estendono dalla vena centrolobulare agli spazi portali e fra spazi portali contigui, mentre il parenchima così intrappolato rigenera in micronoduli rigenerativi.

La necrosi degli epatociti si osserva principalmente alla periferia dei noduli di rigenerazione.

Si ha la connettivizzazione dei sinusoidi, con deposizione di collagene di tipo 1 e 3, prodotto dalle cellule di Ito. **Infatti la FL cronica, la produzione di citochine, l'azione tossica dell'alcool e l'alterazione della matrice stimola la differenziazione di queste cellule in miofibroblasti.** La contrazione dei miofibroblasti costringe i sinusoidi ed è causa dell'ipertensione portale intraepatica.

I noduli di rigenerazione cellulare sono comunque insufficienti e inoltre distorcono la normale architettura e i rapporti topografici. Infatti risulta diminuita l'interfaccia parenchima – canali biliari, la per fusione e la secrezione.

Lo stato finale della cirrosi alcolica assomiglia alla cirrosi postnecrotica che si sviluppa dopo epatiti (cirrosi di Laennec= larghi tralci di tessuto cicatriziale pallido e di consistenza sostenuta che si forma per successiva necrosi ischemica ed oblitterazione dei noduli).

Sopravvivenza a 5 anni: se continuano a bere 40%, se smettono 60-70%

Si può avere la cirrosi alcolica anche senza precedente steatosi o epatite alcolica: ciò non è necessario. Il danno si può manifestare se anche il paziente tarda ad andare dal medico.

Causa di morte

Coma epatico

Emorragia massiva esofagea

carcinoma epatocellulare

sindrome epatorenale

infezioni intercorrenti

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO ED EPATOPATIE DI INTERESE PEDIATRICO

EMOCROMATOSI

MALATTIA DI WILSON

DEFICIT DI alfa1-ANTITRIPSINA

EMOCROMATOSI

Si definisce come l'accumulo eccessivo di ferro la maggior parte del quale si accumula nelle cellule di diversi organi , in modo particolare nel fegato e nel pancreas.

Metabolismo del ferro

In condizioni normali il contenuto di ferro nell'organismo è di 4,5 gr per M e di circa 2,7 gr per la F.

Il ferro normalmente si trova

compartimento funzionale (70-80 %)

✓ Hb 80%

✓ mioglobina, enzimi (citocromi, catalasi) 20%

compartimento di deposito

✓ emosiderina + ferritina 15-20% del totale

La ferritina è un complesso ferro-proteico che in particolare ritroviamo all'interno degli epatociti, che si trova nella matrice citoplasmatiche e nei lisosomi, la cui degradazione proteica porta alla formazione della emosiderina (forma di deposito più stabile).

La Ferritina è presente in tutti i tessuti ed è presente soprattutto nel

fegato (equilibrio epatociti <-> transferrina plasmatica)

(Kupffer <-> globuli rossi)

milza

midollo osseo

muscoli scheletrici

Nella cellula la troviamo la ferritina nel citoplasma e nei lisosomi dove si degrada l'involucro proteico e le molecole di ferro vanno incontro ad aggregazione formando i granuli di emosiderina). Normalmente ci sono livelli bassi di emosiderina nelle cellule soprattutto nelle cellule reticolo-endoteliali (milza, fegato e midollo).

In condizioni di sovraccarico il ferro si accumula come emosiderina

La ferritina inoltre circola in piccole quantità e poiché deriva dal pool di deposito, il suo dosaggio rispecchia le riserve dell'organismo (70-115 mg/dl)

Un aumento della ferritina si osserva in - danno epatico / flogosi / traumi.

Transferrina: sintetizzata nel fegato; veicola il ferro; saturata per il 33%

Classificazione

✓ EMOCROMATOSI EREDITARIA IDIPATICA

1. Aumento dell'assorbimento intestinale (ferro nella dieta è normale)
2. Aumento dell'assorbimento di ferro con la dieta (aumento del suo contenuto negli alimenti)

✓ EMOCROMATOSI SECONDARIE (Patologia del sovraccarico marziale)

1. atranferrinemia congenita (molto rara autosmica recessiva)
2. sovraccarico di ferro parenterale (trasfusioni, iniezioni di ferro-destrano)
3. aumento dell'introduzione alimentare (siderosi dei Bantu).
4. epatopatie croniche (epatopatia cronica alcolica, epatite virale, altre cause)
5. eritropoiesi inefficace con aumentata attività eritroide (B-talassemia, anemia sideroblastica, deficit di piruvico-chinasi).

EMOCROMATOSI EREDITARIA O DIABETE BRONZINO

Malattia autosomica recessiva (si presenta anche in parte in eterozigosi)

Caratterizzata dalla triade nei casi completamente sviluppati

pigmentazione cutanea 75-80%

diabete bronzino 75-80%

epatomegalia per cirrosi micronodulare in tutti i pazienti

L'accumulo di ferro si protrae per tutta la vita mentre i sintomi compaiono in genere nella V o VI decade di vita.

Il gene dell'emocromatosi ereditaria si trova sul braccio corto del cromosoma 6, gene HLA-H che codifica per una proteina inibitoria sul controllo dell'assorbimento del ferro.

I maschi sono i più colpiti M:F= 6:1 in parte perché le femmine tendono a compensare con le perdite fisiologiche l'accumulo di ferro.

Sono presenti due forme della malattia: omozigote (1 su 220 in Nord Europa) e eterozigote (6 %) in Nord Europa.

Patogenesi

Aumento dell'assorbimento del ferro nel duodeno che conduce ad aumento del contenuto totale di ferro di 0.5-1 gr all'anno. Non si conosce ancora con precisione se si ha un difetto dell'enterocita o del metabolismo del ferro.

Il danno fondamentale pare essere esercitato dalla tossicità diretta dell'eccesso di ferro sui tessuti:

perossidazione di lipidi per formazione di radicali liberi dell'O₂ catalizzata dal ferro

stimolo alla formazione di collagene

interazione diretta del ferro con il DNA con alterazioni letali o predisponenti al carcinoma epatocellulare

Macro

Epatomegalia nel 75% dei casi (il fegato può arrivare a pesare 3 Kg)

Colorito marrone come il cioccolato

Superficie finemente granulata (cirrosi micronodulare)

Micro

1. stadio precoce

fibrosi portale

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian
infrequente la steatosi
danno cellulare assente o lieve
all'ecografia si ha lieve epatomegalia
aumenta consistenza dell'organo
funzione epatica conservata
minore interessamento delle cellule del Kupffer

2. stadio avanzato

epatociti molto interessati
sviluppo di setti fibrosi
diminuiscono le dimensioni del fegato
ferro diffonde nelle arterie dei dotti biliari

Pancreas

diminuzione delle insule di Langherans (→ **diabete bronzino**)
atrofia parenchimale

Cuore

deposito di emosiderina delle miofibrille
fibrosi interstiziale
aritmie per deposito nel nodo seno atriale e nel sistema di conduzione
Articolazioni

sinovite acuta atrofica

Ipogonadismo con testicoli piccoli ed atrofici per interessamento dell'ipofisi.

Clinica

Sintomi non compaiono prima di 40 anni
malessere, dolori addominali
stanchezza e perdita di peso
epatomegalia 90%
ipogonadismo
diabete mellito 65%
artropatia

Grading della siderosi: 4 gradi, valutati con la colorazione del vetrino con Blu di Prussia

Cause di morte

	trattati	non trattati
carcinoma epatocellulare	33%	19% (freq. è 200 volte magg.)
altre neoplasie	20%	-
insuff.epatica	8%	27%
coma diabetico	18%	8%
infarto miocardico	7%	80%
insuf.cardiaca	15%	12%

MALATTIA DI WILSON

Malattia autosomica recessiva del metabolismo del rame

Si verifica in 1 su 100.000 nati vivi

Generalmente coesiste con altre condizioni geneticamente determinate.

Si accumula rame in vari tessuti ed organi e causa danni anche ai nuclei telencefalici della base ed è per questo detta anche **degenerazione epatolenticolare**

Metabolismo del rame

Ci sono molti enzimi come le ossidasi che sono implicati nel metabolismo del rame. Il rame stesso è implicato nel funzionamento di una serie di enzimi.

Circa il 40-60% del rame assorbito ogni giorno (2-5 mg) viene assorbito nello stomaco e nel duodeno e trasportato al fegato labilmente legato alla albumina.

Negli epatociti è incorporato a una alfa-2-globulina per formare la **ceruloplasmina**, una metallo-proteina, ed essere riescreto nel plasma, in modo tale da non creare danni a livello epatico.

E' una forma di immagazzinamento in quanto contiene dal 90-95% del rame plasmatico poco scambiabile.

La ceruloplasmina senescente viene fagocitata dagli epatociti, degradata dai lisosomi ed eliminata con la bile.

Altro modo di eliminazione è per via renale, soprattutto di quella parte legata all'albumina.

Patogenesi

E' una malattia autosomica recessiva, anche se la stragrande maggioranza dei pazienti è costituita da eterozigoti che presentano mutazioni differenti del gene della malattia di Wilson su ciascun allele.

Il gene implicato è **ATP7B**, gene che si trova sul cromosoma 13. Fino a poco tempo fa si pensava che la malattia fosse correlata ad un difetto del gene che produce la ceruloplasmina che era sul cromosoma 3. Invece il gene ATP7B riguarda una ATPasi dei canalicoli biliari che partecipa attivamente al trasporto canalicolare del rame. Conseguenza di questo difetto è la difettosa escrezione del rame con la bile. Con un meccanismo poi di feedback e di danno tossico si ha poi una diminuzione della sintesi di ceruloplasmina.

Contemporaneamente si ha un aumento della escrezione renale di rame.

Il rame si accumula a livello del fegato, in eccesso rispetto alla capacità legante della ceruloplasmina, poiché una volta arrivato al fegato, il rame non può essere re-immesso in circolo per la diminuzione della ceruloplasmina sintetizzata dallo stesso.

Marcato aumento dell'eliminazione per via urinaria.

Maggiore quantità di rame sarà legato all'albumina.

Danni epatici si verificano per effetto tossico diretto sugli enzimi epatici (legame ai gruppi sulfidrilici dei siti attivi degli enzimi) e per l'aumentata formazione di radicali liberi.

E' in grado il rame di legarsi alla tubulina (proteina del citoscheletro che fa parte dei microtubuli) e formare i Corpi di Mallory come in danno alcolico.

Nei casi precoci (bambini) l'osservare modesti depositi di rame può non essere specifico di malattia di Wilson in quanto ci deve essere anche la ricerca di alterazioni mitocondriali e lisosomiali.

Diagnosi

< dei livelli di ceruloplasmina (< 1.3 mol/litro)

> di Cu nel fegato

> la escrezione urinaria di rame

Livelli sierici di rame non hanno valore diagnostico, possono essere bassi, normali od elevati in relazione allo stadio della malattia ed a seconda delle condizioni

Compare la degenerazione epato-lenticolare, e gli **anelli di Kayser-Fleischer** (depositi verde-brunastri di rame nella membrana di Descemet vicino al limbus della cornea).

Clinicamente questi soggetti non manifestano sintomi prima del 5°-6° anno di età

INTERESSAMENTO EPATICO

Può manifestarsi in vario modo: degenerazione grassa, steatosi, con modificazioni che si sviluppano prima dello sviluppo di segni clinici.

Lipogranulomi possibili per rottura di tessuto adiposo con reazione del tessuto stesso

flogosi può essere assente o modestissima

si possono avere marcati depositi di lipofuscine

la **vacuolizzazione nucleare** resta il tratto più distintivo anche se non del tutto specifico.

depositi anche nelle cellule di Kupffer per fagocitosi intravascolare

microscopia elettronica è d'aiuto in quanto permette di visualizzare nelle fasi precoci alterazioni mitocondriali e lisosomiali (variazioni di forma, elettrondensità, spazi tra le membrane e deposizione di materiale cristallino).

Modalità di presentazione

EPATITE ACUTA

si osserva nel 25% dei casi

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

può essere confusa con una epatite acuta virale (c'è anche steatosi) o con mononucleosi infettiva

può essere associata ad (anemia emolitica, iperbilirubinemia indiretta, iperuricemia).

modesta quantità di Cu negli epatociti.

EPATITE CRONICA ATTIVA

clinicamente indistinguibile dalle forme virali o da altra eziologia

compare intorno al 10-30 aa di età

ittero, aumento transaminasi, ipergammaglobulinemia

accumulo di rame maggiore della forma acuta

rari corpi di Mallory

prognosi buona dopo trattamento con penicillamina

CIRROSI EPATICA

modalità di presentazione nel 50% dei casi (soggetti non trattati).

spider nevi

splenomegalia

ascite

ipertensione portale

vi è spesso necrosi attiva degli epatociti testimonianza del danno epatico

steatosi associata

può essere presente colestasi

frequenti i corpi di Mallory

sono associate ad un infiltrato ricco di PMN come nell'epatite alcolica

EPATITE FULMINANTE

può essere anche la prima presentazione di malattia

necrosi epatica massiva

talvolta è un fegato cirrotico

ittero progressivo

ascite

severa anemia emolitica intravascolare conseguente alla liberazione di rame in circolo da parte di epatociti

necrotici

insufficienza epatica

insufficienza renale

alterazioni della coagulazione (coagulopatia intravascolare)

N.B. = sia il rame che le proteine associate al rame possono essere riscontrate negli epatociti anche in altre condizioni come risultato di un deficit di escrezione della bile.

MANIFESTAZIONI PSICHIATRICHE

In genere compaiono successivamente

lievi alterazioni comportamentali

franca psicosi

sindrome simil - parkinsoniana

CERVELLO

Inizialmente sono colpiti i gangli della base in particolare il putamen che mostra atrofia e cavitazioni.

OCCHIO

Quasi tutti i Pz con interessamento neurologico sviluppano lesioni oculari (anelli di Kayser-Fleischer) costituiti di depositi di rame, di colorito verde-bluastro in corrispondenza della membrana di Descemet nel limbo corneale (da qui il nome di degenerazione epato-lenticolare).

RENI

Degenerazione idropica e grassa con deposizione di rame nei tubuli contorti prossimali.

Rara complicazione è l'epatocarcinoma.

DEFICIT DI alfa-1ANTITRIPSINA

Malattia autosomica recessiva caratterizzata da livelli sierici eccessivamente bassi di un importante inibitore delle proteasi la cui funzione principale è appunto quella di inibire soprattutto l'elastasi dei neutrofilii liberata in corso di infiammazione. Questa proteina è sintetizzata soprattutto dagli epatociti e la sua mancanza porta all' **enfisema panlobulare**.

alfa-1-antitripsina è una piccola proteina di 394 aminoacidi in cui il genotipo più comune è il PiMM (90% dei soggetti).

Alcune varianti conducono ad una diminuzione della sua secrezione S e Z senza manifestazioni cliniche significative. Recentemente è stato identificato anche l'allele "null" la cui omozigosi conduce alla totale mancanza di produzione della proteina ed è incompatibile con la vita.

L'espressione degli alleli è autosomica codominante.

10% di attività nell' omozigote PiZZ con frequenza di questo genotipo in 1:7000 casi.

Il polipeptide mutato assume una conformazione tridimensionale anomala, così da impedire le successive tappe della secrezione.

Solo il 10% dei soggetti con mutazione PiZZ hanno un accumulo tale nel reticolo endoplasmatico da manifestare alterazioni epatiche clinicamente significative.

Morfologia

presenza negli epatociti di inclusioni globulari citoplasmatiche eosinofile rotonde o ovalari

presenti in concentrazioni minore anche in deficit intermedi.

si può avere **EPATITE NEONATALE** con o senza colestasi e fibrosi.

disarrangiamento lobulare con necrosi epatocellulare focale

trasformazione gigantocellulare panlobulare degli epatociti

marcata colestasi epatocellulare e canalicolare

live infiltrato mononucleato negli spazi portali

modificazioni reattive cellule di Kupffer

emopoiesi extramidollare.

Altri quadri:

- ✓ CIRROSI DELL'INFANZIA
- ✓ CIRROSI NELL'ADULTO

MALATTIE INFIAMMATORIE EPATICHE

EPATITI

EPATITE CRONICA

EPATITI VIRALI

VIRUS DELL'EPATITE

EPATITE AUTOIMMUNE

EPATITI

Le malattie infiammatorie sono preponderanti nell'epatologia e nella pratica clinica. Virtualmente ogni insulto al fegato può uccidere gli epatociti e richiamare cellule infiammatorie. Tra le malattie infiammatorie dominano le infezioni.

Il fegato è quasi sempre interessato dalle infezioni trasmesse per via ematica, sia sistemiche che addominali (tubercolosi miliare, malaria, batteriemia stafilococcica, salmonellosi, candidiasi, amebiasi).

Le principali infezioni epatiche primarie sono però le epatiti virali.

EPATITE CRONICA

definizione

sindrome clinico-patologica sostenuta da:

necrosi epatocellulare

infiammazione

che perdura per almeno **6 mesi** senza migliorare.

Storia

il concetto di epatite cronica si è venuto delineando nel 1947 (Kolk)
prima classificazione dell'epatite cronica è stata effettuata nel 1968 (De Groote; Lancet) e a quell'epoca poco si sapeva delle cause e la maggior parte dei casi era ritenuta di origine autoimmunitaria (epatite linfoide).
La classificazione di De Groote aveva lo scopo di : a) indicare il grado di attività della malattia; b) fornire informazioni prognostiche e criteri per la terapia.

- ✓ **epatite cronica persistente** infiltrato infiammatorio di cellule mononucleate che rimane confinato all'interno degli spazi portali con conservazione della lamina limitante, disposizione ad acciottolato degli epatociti - espressione rigenerazione- e cirrosi è assente. Questa è la forma usuale: esiste poi quella lobulare
- ✓ **epatite cronica aggressiva** (attiva) (necrosi epatica portale/peroportale , infiammazione lobulare e fibrosi, può portare a cirrosi, insufficienza epatica e morte).

il criterio istologico discriminante della gravità era costituito dalla necrosi parcellare periportale detta **piecemeal necrosis**.

successivamente si è compreso che anche la necrosi a ponte erano altrettanto importanti per lo sviluppo di cirrosi

questo ha portato a:

aggiunta della

- ✓ **epatite cronica lobulare** (infiammazione portale, focolai di necrosi e infiammazione del lobulo epatico, lamina limitante è conservata, minima fibrosi periportale, architettura lobulare è conservata, rara evoluzione verso la forma attiva e la cirrosi).

distinzione tra epatite cronica aggressiva con e senza necrosi a ponte.

negli ultimi 25 anni :

riconoscimento dei fattori eziologici

progressi terapeutici in accordo con la patogenesi (steroidi → epatite autoimmune; IFN → epatite virale)

ha determinato una forte spinta per una classificazione basata non più solo su aspetti istologici, ma sulla combinazione di:

1. parametri clinici
2. parametri sierologici
3. parametri istologici
4. nascita di sistemi di valutazione semiquantitativa

Istologia

i vari tipi di epatite cronica hanno in comune un certo numero di caratteristiche istologiche che variano nel tempo nel soggetto colpito

molti degli aspetti istologici comuni consentono al patologo di stabilire la gravità:

dell'attività necroinfiammatoria (Grading)

grado della fibrosi (Staging)

ma non sempre consentono una distinzione definitiva tra le varie eziologie

In generale l'infiammazione lobulare predomina nelle forme acute di epatite, mentre la fibrosi portale e periportale predominano nell'epatite cronica.

Principali caratteristiche istologiche dell'epatite cronica

Infiammazione portale

Infiammazione periportale (epatite da interfaccia), processo necro-infiammatorio conosciuto come **piecemeal necrosis**.

infiammazione lobulare (epatite lobulare).

Fibrosi.

Steatosi : HCV 50-70% , infrequente in genere nella epatite cronica

Colestasi: infrequente nell'epatite cronica; alcuni casi di epatite cronica autoimmune.

Inclusioni proteiche epatocellulari ; **epatociti graned-glass**.

Inclusione di metalli epato-cellulari (rame e ferro).

Cause di epatite cronica

- ✓ EPATITI VIRALI (B, C o B + agente delta)
- ✓ EPATITI AUTOIMMUNI
- ✓ EPATITE DA FARMACI
- ✓ EPATITE ASSOCIATA A MALATTIE METABOLICHE (malattia di Wilson, emocromatosi, deficit di alfa-1-AT)
- ✓ EPATITE DA CAUSA SCONOSCIUTA (criptogenetica)

Grading e Staging

Grading

rappresenta una misura della gravità del processo necroinfiammatorio
si ottiene assegnando punteggi numerici ai differenti gradi ed è un importante requisito per i trials terapeutici.

Sistema di Knodell (1981)

piecemeal necrosis con o senza necrosi a ponte 0-10

danno parenchimale e necrosi focale 0-4

infiammazione portale 0-4

fibrosi 0-4

inconvenienti:

scorporare gli indici necroinfiammatori dalla fibrosi

separare le necrosi a ponte dalle piecemeal necrosis (differente significato prognostico)

aggiungere punteggi intermedi

distinguere l'estensione della gravità di ogni singolo campo

epatite da interfaccia (piecemeal necrosis) periportale e periduttale

assente 0

lieve (focale, pochi spazi portali) 1

lieve/moderata (poche/maggioranza spazi portali) 2

moderata (< del 50% della periferia degli spazi portali o dei setti) 3

severa (continua, > 50% della periferia degli spazi portali o setti) 4

necrosi confluyente

assente 0

necrosi confluyente focale 1

necrosi in zona 3 in alcune aree 2

necrosi in zona 3 in aree minoritarie 3

necrosi in zona 3 + occasionali ponti P-C 4

necrosi in zona 3 + multipli ponti P-C 5

necrosi multiacinare o panacinare 6

necrosi intralobulare

assente 0

1 focus o meno per 10x 1

da 2 a 4 foci per 10x 2

da 5 a 10 foci per 10x 3

> 10 foci per 10x 4

Infiammazione portale

nessuna 0

lieve, alcuni o tutti gli spazi portali 1

moderata, alcuni o tutti gli spazi portali 2

moderata/marcata tutti gli spazi portali 3

marcata a tutti gli spazi portali 4

(STAGING): fibrosi

assenza 0

allargamento fibroso di alcuni spazi portali con o senza setti 1

allargamento fibroso > parte degli spazi portali con o senza setti 2

allargamento fibroso di > parte spazi portali con occasionali ponti P-P 3

allargamento fibroso degli spazi portali con minori ponti P-P e P-C 4

numerosi ponti (P-P e P-C) con occasionali noduli (cirrosi incompleta) 5

cirrosi probabile o certa 6

EPATITI VIRALI

Malattie sistemiche comuni:

- mononucleosi infettiva
- citomegalovirus (neonati; immunodepressi)
- febbre gialla (paesi tropicali)

rare

- rosolia
- adenovirus
- herpesvirus
- enterovirus

Virus epatotropi (% di cronicizzazione)

HVA (rarissima)

HVB (> 90% neonati infettati; 5% adulti → 25% progressione in cirrosi)

HCV (> 50% degli infettati → 50% progredisce in cirrosi)

HDV (solo nella coinfezione HBV/HCV)

HEV non cronicizza

Sindromi anatomocliniche

Dopo contatto con i virus epatotropi, si possono sviluppare diverse sindromi cliniche.

- ✓ stato di portatore (tranne HAV e HEV) senza malattia clinica evidente

con epatite cronica

Infezione asintomatica (evidenza solo sierologica)

- ✓ Epatite acuta (latenza e durata della malattia dipendono dall'entità della risposta immune: più essa è intensa, minori sono latenza e durata)

anitterica

itterica

- ✓ Epatite cronica

senza progressione in cirrosi

con progressione in cirrosi

- ✓ Epatite fulminante (risposta immune molto intensa, con lisi epatocitaria)

necrosi epatica massiva o submassiva (quando non letale, questa forma progredisce verso l'eliminazione rapida e totale del virus)

Le modalità di esordio della malattia dipendono dal tipo di risposta immune, visto che i virus che cronicizzato (HBV ed HCV essenzialmente) non sono citolitici e il danno è immunomediato. Lo stadio di portatore cronico asintomatico è caratterizzato da una risposta antivirale molto scarsa che produce anche una fase acuta spesso senza sintomi. Nel caso di una risposta assente si ha invece solo viremia e Ab anti HbsAg, Hbe ed Hbc ma non movimento delle transaminasi.

stato di portatore

individuo senza sintomi manifesti che ospita ed è in grado di trasmettere un microorganismo

Per quanto riguarda i virus epatotropi si hanno:

individui che ospitano il virus senza o con pochissimi sintomi (portatori sani)

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

individui che hanno la malattia cronica sostanzialmente privi di sintomi

incidenza (HBV)

infezione precoce specialmente per trasmissione verticale durante l'infanzia conduce nel 90-95 % dei casi a condizione di portatore sano.

degli individui infettati da adulti diventa portatore ed i soggetti non immunocompetenti sono particolarmente predisposti.

HCV → 0,2%-0,6% nella popolazione generale in USA

Morfologia

biopsia epatica più o meno normale

epatociti isolati o gruppi occasionali di cellule con citoplasma graned-glass (infezione di HBV può dare origine ad epatociti ad aspetto di vetro smerigliato, ovvero con granulazioni eosinofile dall'accumulo di HBsAg con aspetto di sfere o tubuli).

Epatite virale acuta

Le modificazioni morfologiche sono virtualmente identiche a prescindere dall'agente casuale.

Macro (laparoscopia)

fegato lievemente aumentato di volume

più o meno verdastro a seconda della fase della malattia acuta e dell'intensità dell'ittero

Micro

necrosi casuale di cellule isolate o di piccoli gruppi, più frequente è però la apoptosi

danno epatocitario diffuso rappresentato da:

- ✓ **degenerazione palloniforme**: rigonfiamento e arrotondamento cellulare dovuto all'accumulo di acqua nel RE. Citoplasma pallido e a tratti granuloso. Può precedere la lisi osmotica ma è reversibile
- ✓ **necrosi acidofila**: detta anche a singole cellule. Presenza dei corpi acidofili di Councilman. Non è specifica dell'epatite virale e non si sa se è dovuta all'apoptosi o a una possibile attività citotossina del virus). La possibilità di avere degenerazione palloniforme o necrosi acidofila è dovuta a fattori non conosciuti.

Necrosi: abbiamo diversi tipi:

1. NECROSI FOCALE (Spotty Necrosis) - pochi epatociti all'interno del lobulo epatico (epatite a gruppi sparsi), circondati da un infiltrato linfomonocitario.
2. NECROSI CONFLUENTE: distruzione di una porzione di acino con collasso reticolare. E' una forma un po' più marcata di necrosi focale. Interessa solitamente la zona 3 del lobulo, quella più vicina alla vena centrolobulare)
3. NECROSI A PONTE se il processo infiammatorio è più esteso (vena centrolobulare/vena centrolobulare, vena centrolobulare/spazio periportale). Talvolta si parla impropriamente di necrosi a ponte anche quando essa va da uno spazio portale all'altro.
4. NECROSI PARCELLARE (**piecemall**): localizzata all'interfaccia connettivo - parenchima (lamina limitante esterna)
5. NECROSI PAN- o MULTIACINARE: nei casi di epatite fulminante associati ad insufficienza epatica.

modificazioni reattive delle cellule di Kupffer (ipertrofia, residui lipofuscini), residui della fagocitosi di detriti epatocitari

infiltrato infiammatorio degli spazi portali con a volte anche necrosi periportale con epatite da interfaccia

colestasi con trombi di bile nei canalicoli biliari e pigmentazione bruna degli epatociti

steatosi (HCV)

proliferazione dell'epitelio dei dotti (HCV).

rigenerazione epatocitaria durante la guarigione.

EPATITE FULMINANTE

Definizione

Si parla di insufficienza epatica fulminante quando l'insufficienza epatica progredisce, dall'insorgenza dei sintomi all'encefalopatia epatica nel giro di 2-3 settimane.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

Se il decorso è meno rapido e dura fino a 3 mesi è definita **insufficienza epatica subfulminante**.

Entrambe le evenienza sono rare.

Cause

epatite virale acuta (50-65%)

epatite acuta da farmaci (25-35%)

epatite acuta da avvelenamento

altre cause

necrosi ischemica

ostruzioni delle vene epatiche

infiltrazione metastatica massiva

M. di Wilson

Epatite cronica autoimmune

Ipertermia

Trapianto di fegato

Epatectomia parziale

Mortalità

Varia dal 25 al 90% in assenza di trapianto di fegato

Sopravvivenza ad 1 anno dopo il trapianto è dell'60%.

Micro:

La necrosi può eliminare interi lobuli o essere meno massiva, distruggendo le regioni centrali e mediozonali, risparmiando le aree periportal dei lobuli.

E' presumibile che le zone + ipossiche (3) siano le più vulnerabili ai danni severi.

Dalla distruzione completa di lobuli contigui residuano la trama reticolinica collassata e gli spazi portali preservati che tendono a convergere man mano che il fegato si raggrinzisce.

La reazione infiammatoria può essere sorprendentemente scarsa e limitarsi ad una lieve aumento di linfociti, macrofagi, occasionali PMN negli spazi portali.

Se il Pz sopravvive per + di una settimana, gli epatociti superstiti possono andare incontro a rigenerazione secondaria.

Qualora la distruzione di lobuli adiacenti sia massiva, la rigenerazione è disordinata e porta alla neoformazione di nuove masse nodulari di epatociti, separate da ampie bande di tessuto cicatriziale (**CIRROSI POSTNECROTICA**). Questa forma di cirrosi è MACRO nodulare, e presenta cicatrici grossolane e irregolari. Macro: fegato verde per colestasi. Micro: presenza di noduli rigeneranti fino a 4-5 cm e necrosi piecemall.

Macro

Può essere coinvolto l'intero fegato o talvolta solo parte di esso.

Oppure il parenchima può mostrare aree necrotiche distribuite irregolarmente su tutto l'ambito

La perdita progressiva di tessuto fa sì che si creino delle depressioni sulla superficie epatica e che l'organo se massivamente coinvolto può coartarsi in pochi giorni fino a pesare solo 500-700 gr.

Colorito rossastro, consistenza flaccida, rivestito da una **capsula raggrinzita ed opaca**.

Possono essere presenti macchie verdastre di bile

Alla sezione le aree necrotiche hanno un aspetto fangoso e rossastro con chiazze di bile.

EPATITE AUTOIMMUNE

Definizione

Gruppo di epatiti croniche caratterizzate dalla presenza nel siero di autoanticorpi.

Se ne distinguono 3 tipi:

1a. Ab anti nucleo (ANA)

1b. Ab anti actina (SMA)

Ab anti microsomi epatici e renali (LKM)

Altri (AMA; Lp liver pancreas; LM liver cell membrana; SLA soluble liver antigen).

assenza di markers sierologici virali

notevole ipergammaglobulinemia

notevole aumento transaminasi

Spesso positivo il test anti LES (per questo motivo in passato era detto lupoido)

aumenta frequenza geniche in HLA-B8 o DRw3

predominanza nel sesso femminile 79% (soprattutto giovani ed in perimenopausa)

Decorso (variabile)

indolente

severamente progressivo

risponde bene alla terapia con immunosoppressori

5% evolvono in cirrosi

Patologia associata (fino al 60%)

artrite reumatoide

tiroidite

S di Sjogren

Colite ulcerosa

ALTERAZIONI DEL CIRCOLO EMATICO

1. IMPEDITO AFFLUSSO DI SANGUE AL FEGATO
2. ALTERAZIONE DEL FLUSSO EMATICO ATTRAVERSO IL FEGATO
3. OSTRUZIONE DELL'EFFLUSSO EPATICO VENOSO

IMPEDITO AFFLUSSO DI SANGUE AL FEGATO

COMPROMISSIONE DELL'ARTERIA EPATICA

Di rado la **trombosi** o l'ostruzione di un ramo intraepatico dell'arteria epatica dovuto ad emboli, neoplasie, poliarterite nodosa o sepsi, da luogo ad un **infarto** localizzato che è usualmente **bianco**, come quello renale.

L'interruzione dell'arteria epatica principale non induce necrosi ischemica dell'organo, se questo per il resto è normale, poiché il flusso arterioso retrogrado attraverso rami accessori + afflusso vena porta sono sufficienti per il parenchima epatico.

Unica eccezione è la trombosi della arteria epatica nel fegato trapiantato che causa perdita dell'organo.

OSTRUZIONE E TROMBOSI DELLA VENA PORTA

Può essere insidiosa e ben tollerata o essere catastrofica e potenzialmente letale, anche se in genere è di gravità intermedia.

Cause extraepatiche di ostruzione:

1. pileflebite in seguito di sepsi peritoneale, infiammazione vena porta.
2. aumento linfonodi ilari per neoplasie metastatiche addominali
3. propagazione trombosi della vena splenica secondaria e pancreatite
4. trombosi postchirurgica

L'occlusione di una branca intraepatica della vena porta non causa infarto ischemico, ma un **infarto di Zahn**, ovvero un'area rosso-brunastra più demarcata con atrofia epatocellulare secondaria a grave congestione sinusoidale ma senza necrosi.

Ipertensione portale idiopatica - malattia cronica ad andamento blando, caratterizzata da fibrosi progressiva degli spazi di Kiernan con compromissione dell'apporto ematico portale (secondaria a volte a disordine mieloproliferativo, peritonite, esposizione cronica ad arsenicali).

ALTERAZIONE DEL FLUSSO EMATICO ATTRAVERSO IL FEGATO

Cirrosi- causa più comune di ostruzione del flusso portale.

Anemia falciforme- ostruzione fisica dei sinusoidi con necrosi parenchimale panlobulare.

C.I.D.- può ostruire i sinusoidi, in genere senza sequele

Cellule tumorali metastatiche.

CONGESTIONE PASSIVA E NECROSI CENTROLOBULARE

Molto frequenti nel rilievo autoptico per pregresso stato di insufficienza circolatoria preterminale.

Di solito la congestione passiva acuta o cronica riflette uno stato di scompenso cardiaco specie destro, ma anche una pericardite costrittiva, mediastino-pericardite adesiva e ostruzione della cava inferiore. Il fegato è teso, di volume aumentato, cianotico con bordi arrotondati.

Micro: congestione e dilatazione della vena centrolobulare e dei sinusoidi, poi gli epatociti diventano atrofici assottigliando i cordoni cellulari parenchimali, per il danno di natura ipossica e meccanica.

Necrosi centrolobulare si può avere anche in corso di insufficienza ventricolare sx o shock tramite ipoperfusione ed ipossia.

La necrosi interessa la **zona 3** dell'acino, quella più prossima alla vena centrolobulare: infatti questa zona riceve il sangue dall'arteria epatica dopo che questo si è abbondantemente commissionato a quella della vena porta e quindi è meno ossigenata. Alla fine rimane integra solo la zona 1 periportale, con cosiddetto aspetto "a lobuli invertiti"

Necrosi emorragica centrolobulare molto spesso è dovuta alla coesistenza di ipoperfusione + congestione retrograda.

Fegato a noce moscata - aree emorragiche e necrosi centrolobulare.

Rara è la sclerosi cardiaca, ovvero fibrosi epatica centrolobulare nei casi di scompenso congestizio severo. (**cirrosi cardiaca** anche se non ha tutti i criteri per poter parlare di cirrosi: infatti manca il tentativo di rigenerazione cellulare).

Ittero lieve-moderato e aumento moderato delle transaminasi.

PELIOSIS HAEPATICA

Rara condizione primitiva di dilatazione dei sinusoidi epatici con formazione di spazi cistici. Prima questa condizione veniva riservata solo ai casi con alterazioni macroscopiche, ora anche microscopiche. Questa condizione interessa anche i sinusoidi splenici e so caratterizza soprattutto per l'anormalità delle fibre reticoliniche e questo è il carattere differenziale con la semplice dilatazione sinusoidale.

Eziologia: associazione con steroidi anabolizzanti, contraccettivi orali, terapia immunosoppressiva, anche se la patogenesi è ignota.

In soggetti HIV + si può osservare in concomitanza di infezione di *Bartonella henselae*.

Complicazioni: grave emorragia per rottura spontanea o traumatica di sinusoidi. Talora insufficienza epatica.

TROMBOSI DELLA VENA EPATICA (SINDROME DI BUDD E CHIARI)

Sindromi occlusive acute e croniche caratterizzate da epatomegalia, aumento di peso, ascite e dolore addominale.

Si associa questa patologia con

- ✓ policitemia vera
- ✓ gravidanza
- ✓ postpartum
- ✓ uso di contraccettivi orali
- ✓ emoglobinuria parossistica notturna
- ✓ epatocarcinoma (ha alta tendenza ad infiltrare le strutture vascolari).
- ✓ 30% dei casi sono idiopatici.

Nei casi acuti il fegato si presenta rigonfio, di colore rosso porpora, con una capsula tesa con grave congestione centrolobulare con necrosi.

Se si instaura più lentamente è più probabile una fibrosi centrolobulare.

Trattamento con intervento chirurgico atto a creare uno shunt potosistemico con inversione del flusso ematico a livello portale.

Forma cronica è molto meno pericolosa.

MALATTIA VENO-OCCLUSIVA

Descritta nei bevitori giamaicani di bush tea contenente alcaloidi della pirrolizidina. Si osserva comunque più comunemente nelle prime settimane dopo trapianto di midollo osseo, autologo o eterologo (25% riceventi midollo allogenico con mortalità 30%).

Ostruzione delle piccole vene epatiche (diametro < 1mm), dovuta a un danno endoteliale, con stravasamento di globuli rossi e fibrina e attivazione della cascata coagulativa

Lieve epatomegalia, ascite, aumento ponderale ed ittero.

Caratterizzata da obliterazione delle radici delle vene epatiche a causa di quantità variabili di fine collagene ed edema subendoteliale.

Congestione centrolobulare con necrosi epatocitaria ed accumulo di macrofagi ripieni di emosiderina.

Spessa fibrosi in malattie perivenulari che si irradia nel parenchima con obliterazione totale delle venule.

Sembra essere dovuta ad un danno tossico dell'endotelio sinusoidale → stravasamento eritrociti spazio di Disse → attivazione coagulazione → accumulo di detriti nella vena centrale.

MALATTIE EPATICHE ASSOCIATE ALLA GRAVIDANZA

PREECLAMPSIA ED ACLAMPSIA

FEGATO GRASSO ACUTO DELLA GRAVIDANZA

PREECLAMPSIA ED ECLAMPSIA

Preeclampsia- complicazione della gravidanza caratterizzata da ipertensione materna, proteinuria, edemi periferici, anomalie della coagulazione, e vari gradi di coagulazione intravasale disseminata.

Eclampsia- preeclampsia + comparsa di iperreflessia e convulsioni

Nella preeclampsia il fegato ha dimensioni normali ma consistenza sostenuta. E' pallido, con piccole aree rosse emorragiche ed occasionali chiazze bianco-giallastre di infarti ischemici.

Microscopicamente i sinusoidi periportali contengono depositi di fibrina con emorragie nello spazio di Disse che conducono a necrosi coagulativa degli epatociti periportali.

Nei casi estremi il sangue sotto pressione disseca e si fa largo attraverso il connettivo periportale per formare laghi che formano un **ematoma epatico** che può condurre a rottura epatica se passa sotto la capsula di Glisson.

Aumento lieve-moderato transaminasi.

Lieve iperbilirubinemia

FEGATO GRASSO ACUTO DELLA GRAVIDANZA

Interessa donne nell'ultima metà della gravidanza di solito al terzo trimestre.

La disfunzione epatica può essere modesta o con insufficienza epatica, coma e decesso.

Sintomi quali sanguinamento, nausea, vomito, ittero e coma.

Nel 20-40% si ha una coesistente eclampsia.

Oppure sono asintomatiche completamente tranne lieve aumento delle transaminasi.

Va effettuata una biopsia epatica con dimostrazione della trasformazione steatosica microvescicolare degli epatociti. Nei casi severi si può avere disarrangiamento lobulare con collasso reticolinico e flogosi portale (D.D. difficoltosa con epatite virale).

TUMORI CONDIZIONI TUMORALI

1. TUMORI METASTATICI: + frequenti (da colon-retto, stomaco, pancreas, polmone e mammella ecc..)
2. T. PRIMITIVI BENIGNI
 - ✓ Emangioma cavernoso (mesenchimale)

- ✓ Adenoma epatocellulare
 - ✓ Adenoma colangiocellulare (epiteliale)
 - ✓ Iperplasia nodulare focale
 - ✓ Iperplasia nodulare rigenerativa
3. T. PRIMITIVI MALIGNI
- ✓ Angiosarcoma (molto raro – correlato all'esposizione al cloruro di vinile)
 - ✓ Epatocarcinoma
 - ✓ Colangiocarcinoma
 - ✓ Forma mista (raro)

Le masse epatiche possono venire all'attenzione o per il fastidio che esse procurano o perché vengono scoperte accidentalmente.

EMANGIOMI CAVERNOSI - Sono le lesioni benigne più frequenti, che appaiono come lesioni molli, rosso-bluastri, di solito di diametro di meno di 2 cm e spesso subito al di sotto della capsula.

IPERPLASIA NODOSA

IPERPLASIA NODOSA FOCALE

Lesione spontanea che si verifica in donne giovani o di media età con prognosi ottima.

nodulo ben demarcato, ma non capsulato

può raggiungere diversi centimetri di diametro

la lesione è in genere più pallida del fegato circostante ed a volte giallastra

Istologicamente nel nodulo vi è presente una cicatrice stellariforme depressa bianco-grigiastra, da cui si irradiano setti fibrosi verso la periferia e contiene vasi di ampio calibro, di solito arteriosi con iperplasia fibromuscolare e con stenosi concentrica o eccentrica del lume.

I setti presentano invece un intenso infiltrato linfocitario ed una proliferazione biliare esuberante lungo i margini che produce fenomeni di colestasi.

Il parenchima tra i setti è composto per lo più da epatociti normali. Focale "piecemall necrosis".

IPERPLASIA NODULARE RIGENERATIVA

Si associa ad ipertensione portale con tutte le sue conseguenze. Si verifica in tutte le condizioni che influiscono con l'afflusso epatico come il trapianto renale o del midollo osseo e le vasculiti.

coinvolge l'intero fegato con noduli grossolanamente sferici in assenza di fibrosi epatociti rigonfi circondati da una rima di cellule atrofiche.

ADENOMI

Le neoplasie del fegato derivate dagli epatociti sono definite **adenomi epatocellulari**.

Tendono ad insorgere in donne giovani che abbiano assunto contraccettivi orali e tornino al non uso degli stessi.

possono essere scambiati per carcinoma epatocellulare molto più aggressivo.

adenomi sottocapsulati tendono a rompersi soprattutto durante le gravidanze causando emorragie intraperitoneali assai gravi.

raramente possono nascondere un carcinoma epatocellulare

Macro: adenomi epatocellulari sono pallidi, giallastri e spesso chiazzati di bile, rinvenibili dovunque, ma più frequentemente sotto la capsula.

Possono raggiungere i 30 mm di diametro.

Sono ben demarcati ma a volte la loro capsula non è ben evidente.

Tappeti o cordoni di cellule che ricordano gli epatociti normali con o senza lievi variazioni del numero di cellule e della nuclearità. Cellule a volte ricche di glicogeno.

Spazi portalari assenti, arterie prominenti e vene di drenaggio ben distribuite nel parenchima.

Gli **adenomi colangiocellulari** invece sono noduli più piccoli (< 1 cm) ma anch'essi sottocapsulari e non distinguibili dai primi facilmente).

NEOPLASIE MALIGNI

EPATOBLASTOMA

Usualmente letale in pochi anni se non resecato, per il resto ha una prognosi migliore dell'epatocarcinoma.

1. tipo epiteliale - composto da piccole cellule compatte embrionali o fetali formanti strutture acinari, tubulari e papillari che vagamente ricapitolano lo sviluppo epatico
2. tipo misto epiteliale mesenchimale - contenente elementi epiteliali con foci di differenziazione mesenchimale, che possono essere formati da mesenchima primitivo, osteoide, cartilagineo o muscolo striato.

In entrambi i casi si possono avere masse anche enormi (fino a 15 cm), uniche, biancastre, ben differenziate in un senso o nell'altro.

ANGIOSARCOMA - forma epatica è particolarmente interessante perché si associa ad esposizione a cloruro di vinile, arsenico. Il periodo di latenza può essere di parecchi decenni, dopodiché questi tumori molto aggressivi metastatizzano diffusamente ed uccidono in 1 anno.

CARCINOMA PRIMITIVO DEL FEGATO

Esistono due forme:

- ✓ **carcinoma epatocellulare** (HCC) 90%
- ✓ **colangiocarcinoma** composto da epitelio duttale neoplastico

Epidemiologia

Tumore viscerale maligno più comune ed in alcune popolazioni rappresenta il cancro più frequente.

Incidenza 3-7 casi su 100.000 (Nord America, Sud America, Europa settentrionale, centrale e Australia). In questi paesi l'età d'insorgenza è usualmente elevata.

Incidenza 20 casi su 100.000 nei paesi mediterranei.

Incidenza 150 su 100.000 Taiwan, Mozambico Corea e Cina meridionale.

Maschi/ Femmine = 8:1 paesi alta incidenza e 2:1 normali

Colpite più le popolazioni di colore rispetto ai bianchi (4x).

Distribuzione globale del carcinoma è strettamente correlata alla diffusione dell'infezione da HBV.

Nelle regioni ad alta incidenza di HBV lo stato di portatore ha inizio nell'infanzia con la trasmissione verticale dalla madre infetta, il che conduce ad un rischio di HCC di circa 200x superiore.

Carcinoma in queste regioni si presenta tra 20 e 40 anni e la cirrosi può essere assente anche nella metà dei pazienti con HCC. In Africa incide molto anche l'ingestione di aflatoossine contenute in alcune noci contaminate dall'*A. Flavus*

Nei paesi occidentali dove la HBV non è prevalente, la cirrosi si osserva nell'85-90% dei casi di HCC e la neoplasia compare di rado prima dei 60 anni.

Nei paesi occidentali è più correlato ad infezioni croniche da HCV e all'abuso di alcool.

Nessuno degli agenti associati all'HCC ha alcun legame con il **colangiocarcinoma** che sembra essere correlato all'infezione del *Opistorchis Sinesis* ed insorge senza evidenti fattori di rischio.

Patogenesi

HCC

origine molecolare è sconosciuta

il ripetersi di episodi di necrosi e di rigenerazione cellulare sembra importante nella patogenesi dei carcinomi associati all'infezione sia da HCV che da HBV con continuo accumularsi di mutazioni.

In tutti i casi di HCC associato alla infezione da HBV il DNA virale appare integrato nel genoma della cellula ospite e i tumori sono monoclonali rispetto a questa inserzione.

Si ritiene che la proteina HBV X giochi un ruolo nella carcinogenesi agendo sia come transattivatore sia come promotore virale (si lega al gene oncosoppressore p53 a attiva molti geni della crescita cellulare).

Le aflatossine, prodotte dalle muffe che si sviluppano nel cibo deteriorato, sono presenti in aree endemiche. Vengono attivate nel fegato e formano un addotto mutageno con la guanosina. Mutazione specifica nel codone 249 della proteina p53. Questo si verifica soprattutto in Cina e Sud Africa.

Sembra che in alcune regioni del mondo l'infezione da HBV, l'esposizione alle aflatossine e la variabilità genetica agiscano in modo sincrono nell'aumentare il rischio di insorgenza dell'epatocarcinoma.

Nei pazienti che non presentano infezione da HBV, la **CIRROSI** sembra essere il principale fattore di rischio (**cirrosi alcolica e emocromatosi primitiva**). Stimolazione alla proliferazione dovuta a fenomeni infiammatori e necrotici.

La vaccinazione universale dei bambini nelle aree endemiche contro l'HBV può ridurre l'incidenza dell'epatocarcinoma.

Macro

- 1) massa unifocale di solito di grandi dimensioni
- 2) noduli multifocali dispersi di dimensioni variabili
- 3) neoplasia massivamente infiltrativa.

Tutti questi aspetti, ma soprattutto i primi due sono causa di epatomegalia mentre il terzo può sovrapporsi a un quadro cirrotico e confondersi, a causa della presenza di piccoli noduli con tessuto fibroso interposto.

Gli **HCC** talora assumono una sfumatura verdastra quando sono formati da epatociti ben differenziati in grado di secernere bile. Invece i colangiocarcinomi sono raramente macchiati di bile.

Di solito nei **colangiocarcinomi** causa la forte desmoplasia, la neoplasia è estremamente solida e stridente.

Gli **HCC** hanno una marcata propensione all'invasione vascolare con estese metastasi intraepatiche ed occasionalmente anche lunghe masse serpigineose che invadono la vena porta con occlusione della circolazione portale, o la vena cava inferiore, estendendosi fino all'atrio dx.

HCC variano da neoplasie ben differenziate a lesioni altamente anaplastiche.

1. ben differenziate - cellule originatesi da epatociti si dispongono o in trabecole o in acini pseudoghiandolari simili al tessuto normale – G1 o G2 se le cellule acinari sono più grandi degli epatociti normali
2. scarsamente differenziate - tumore assume un aspetto pleomorfo con numerose cellule giganti anaplastiche o con cellule piccole, del tutto indifferenziate, oppure assomigliare ad un sarcoma a cellule fusate. – G3 e G4. Nel G4 mancano le trabecole.

forma diversa è **carcinoma fibrolamellare** che insorge nei giovani dai 20 ai 40 anni, con uguale incidenza tra maschio e femmina, senza associazione con HBV, cirrosi o fattori di rischio e con prognosi nettamente migliore. Da origine ad un tumore solido, voluminoso, scirroso, attraversato da bande fibrose. Microscopicamente sono cellule poligonali ben differenziate che crescono in nidi e cordoni e che vengono separate da lamine parallele di fasci connettivali densi.

I **colangiocarcinomi** ricordano gli adenocarcinomi che insorgono in altri distretti. La maggior parte sono adenocarcinomi sclerosanti ben differenziati con strutture ghiandolari e tubulari definite, delimitate da un epitelio più o meno anaplastico con cellule cuboidali e colonnari basse. **Neoplasie** spesso **desmoplastiche**, con uno stroma collageno denso che separa gli elementi ghiandolari.

Gli **HCC** e i **colangiocarcinomi** sono differenti nelle modalità di diffusione.

Colangiocarcinomi - metastasi ematogene ai polmoni, surreni, encefalo, altri organi; metastasi ai linfonodi periileali, peripancreatici, paraaortici, e sottodiaframmatici. (50% casi).

HCC - poco frequenti o assenti, malgrado un'ovvia invasione venosa, tranne che nelle fasi avanzate dove i polmoni sono frequentemente interessati.

Clinica

raramente caratteristica e spesso coperta dalla cirrosi o all'epatite cronica di base.

nelle aree ad alta incidenza i pz non hanno una storia di epatopatia sebbene alla autopsia è rilevabile la cirrosi. dolore addominale mal definito, malessere, astenia, perdita di peso, sensazione di massa o di ripienezza addominale

alla palpazione si sente epatomegalia ed il margine irregolare con superficie bernoccoluta

reperti incostanti sono l'ittero, febbre e sanguinamento da varici esofagee.

livelli ematici alfa-fetoproteina elevati nel 60-75% di Pz con HCC (presenti anche in cirrosi, epatite cronica, gravidanza)

Decorso naturale è l'aumento progressivo della massa principale finchè non interferisce con la funzionalità epatica o non metastatizza.

Decesso entro 10 mesi dalla diagnosi con cachessia, sanguinamento varici esofagee, insuf. Epatica con coma o rottura tumore con ascite emorragica.

Varietà HCC fibrolamellare ha prognosi migliore in quanto aggredibile chirurgicamente.

Colangiocarcinoma ha invece una prognosi sfavorevole.

TUMORI METASTATICI

L'interessamento metastatico del fegato è uno dei più comuni interessamenti dei tumori primitivi. Neoplasie più frequenti sono quelle della *mammella, polmoni e colon*. Qualsiasi forma maligna di qualunque distretto può metastatizzare al fegato comprese le leucemie ed i linfomi.

Caratteristico il rilievo di impianti nodulari multipli che portano ad epatomegalia marcata.

Crescono sporzionatamente rispetto alla vascolarizzazione il che provoca necrosi centrale e ombelicazione se interessano la superficie epatica.

Può comparire ittero ed anomalo aumento enzimi epatici se vengono colpiti i dotti principali.

Il fegato inoltre può essere la sede esclusiva di neoplasie linfoematice: in tal caso esso può assumere 2 aspetti:

1. Pseudo-cirroto con noduli linfoidi biancastri
2. A carne di pesce, diffusamente biancastro.

SISTEMA BILIARE

ANOMALIE CONGENITE

MALATTIE DELLA COLECISTI

MALATTIE DEI DOTTI BILIARI EXTRAEPATICI

TUMORI

NORMALE

Le malattie delle vie biliari sono malattie molto frequenti è più del 95% sono attribuibili alla litiasi (calcoli biliari).La *bile* costituisce la secrezione esocrina del fegato, in quantità pari a 0.5-1 litro al giorno. Nell'intervallo dei pasti la bile viene immagazzinata nella colecisti che negli adulti ha una capacità di 50 ml, con un meccanismo facilitato dal processo di concentrazione da 5 a 10 volte che la bile subisce grazie all'attivo assorbimento di elettroliti ed alla mobilitazione passiva di acqua.

La colecisti è priva della muscolaris mucosae e della sottomucosa e consiste di:

uno strato mucoso con singola fila di cellule epiteliali colonnari

uno strato fibromuscolare

uno strato di tessuto adiposo sottosieroso con arterie, vene, linfatici, nervi e paragangli

un rivestimento peritoneale quasi completo tranne nel punto in cui la colecisti è adiacente al fegato.

L'epitelio forma sottili rilevatezze intrecciate fra loro che conferiscono alla mucosa un aspetto a nido d'ape e che a livello del colletto si uniscono a formare la *valvola spirale di Heister* che si estende nel dotto cistico (associate all'azione muscolare, queste valvole contribuiscono a mantenere la bile nella colecisti nell'intervallo dei pasti).

Talora nello spessore della parete colecistica si trovano piccoli canali tubulari (*dotti di Luschka*) che non sboccano nel lume della colecisti di solito, costituiscono dei dotti secretori accessori in comunicazione però con le vie biliari intraepatiche.

Seni di Rokitansky-Ashoff sono piccole estroflessioni della mucosa che possono penetrare all'interno della tonaca fibromuscolare, erniazioni acquisite, che aumentano in corso di **flogosi o calcolosi**.

La confluenza delle vie biliari porta alla formazione del COLEDOCO che scorre nella testa del pancreas per 2 cm prima di immettere il suo contenuto tramite la papilla di Vater nel lume duodenale. Lungo le vie biliari intraepatiche ed extraepatiche sono presenti ghiandole sottomucose secernenti mucina

Il *Colesterolo* che nella bile rappresenta il 4% è una molecola steroidea scarsamente solubile dove grazie alla presenza di lecitina ed acidi biliari, la sua solubilità aumenta a milioni di volte nella bile.

La perdita fecale obbligatoria di 0.5 gr al girono di sali biliari è la via principale dell'eliminazione del colesterolo nell'organismo, insieme alla quota minima escreta direttamente con la bile.

ANOMALIE CONGENITE

Anomalie congenite sono di per se rare.

Più frequenti sono invece le variazioni anatomiche

Colecisti congenitamente assente o duplicata con doti biliari confluenti o separati.

Colecisti bilobata con un setto longitudinale o trasversale.

Localizzazioni aberranti nel 5-10% della popolazione per invaginazione totale o parziale del parenchima epatico.

Fundo introflesso con la formazione del cosiddetto cappello frigio, dove il fondo della colecisti si è rivoltato all'interno

Restringimento ipopletistico vie biliari e agenesis colecisti sono rare.

2) MALATTIE DELLA COLECISTI

COLELITIASI (CALCOLOSI BILIARE)

affliggono dal 10 al 20 % della popolazione adulta nei paesi sviluppati

la grande maggioranza dei calcoli sono silenti per decenni

tipi di calcoli principali nei paesi occidentali

80% sono calcoli di colesterolo e contengono più del 50% di colesterolo cristallino monoidrato

calcoli pigmentari (bilirubinato di calcio)

Prevalenza e fattori di rischio

FATTORI ETNICO-GEOGRAFICI con percentuale di calcoli di colesterolo nel 75% delle popolazione native americane. Prevengono inoltre nelle società industrializzate e sono inusuali nei paesi sottosviluppati.

ETA' E SESSO. La prevalenza di calcoli aumenta con il passare degli anni. Sopra gli 80 anni la percentuale sale sopra al 30%. La prevalenza nelle donne è il doppio di quella degli uomini.

FATTORI AMBIENTALI. Influenze estrogeniche comprese i contraccettivi orali e la gravidanza aumentano l'espressione dei recettori epatici delle lipoproteine e stimolano l'attività della riduttasi della *idrossimetilglutaril Coenzima A* determinando così anche l'aumento della captazione di colesterolo e della sua biosintesi. Il **clofibrato**, impiegato per abbassare i livelli di colesterolemia, stimola l'attività dell'enzima epatico e diminuisce la conversione di colesterolo in acidi biliari, determinando una escrezione eccessiva di colesterolo. Anche **obesità e perdita di peso** sono correlate ad una ipersecrezione di colesterolo.

MALATTIE ACQUISITE. Situazione intestinale può compromettere severamente il riassorbimento enterico di sali biliari anche se vi è una compensazione. La stasi nella colecisti (neurogenica od ormonale) crea ambiente favorevole alla calcolosi.

FATTORI EREDITARI. Familiarità, razza ed errori nel metabolismo. Alterata sintesi e secrezione di acidi biliari; aumento colesterolemia come nelle iperlipidemia. Nella litiasi pigmentaria si ha per iperbilirubinemia non coniugata nella bile (sindromi emolitiche, severa disfunzione ileale e contaminazione batterica vie biliare). Nei paesi non-occidentali per prevalenza infezioni prevalgono calcoli pigmentari.

Patogenesi

CALCOLI DI COLESTEROLO- Il colesterolo è reso solubile dalla bile dopo aggregazione con sali biliari idrosolubili e con lecitina.

Quando la concentrazione di colesterolo eccede la capacità solubilizzante della bile, il colesterolo non riesce più a rimanere disperso e si condensa intorno a cristalli solidi di colesterolo monoidrato.

Si deve avere:

ipomobilità della colecisti

nucleazione del colesterolo è accelerata nella bile

ipersecrezione di muco intrappola i cristalli facilitandone l'agglomerazione in calcoli.

La ipersecrezione di colesterolo sembra essere il difetto primitivo (sia correlato ai meccanismi di sintesi di colesterolo epatico, sia al trasporto di colesterolo dalle lipoproteine alla bile).

Supersaturazione colesterolo → vescicole multilamellari → ipomotilità colecisti → nucleazione colesterolo a formare filamenti e piastre → i 3 promotori portano poi all'accrescimento.

Digiuno prolungato, gravidanza, perdita di peso rapida, lesioni al midollo spinale rendono più difficile lo svuotamento della colecisti.

Morfologia- si sviluppano esclusivamente nella colecisti e sono costituiti da colesterolo in una percentuale variabile dal 50 al 100%.

Quelli puri sono di colore giallo pallido, di forma rotonda od ovoidale e hanno superficie esterna dura e finemente granulare che in sezione mostra una palizzata cristallina lucente.

Per proporzioni crescenti di carbonato di calcio, di fosfati e bilirubina, cambiano aspetto assumendo un colore bianco-grigio o nerastro e diventano lamelari.

Spesso si trovano calcoli multipli od 1 solo gigante.

Radiolucenti i calcoli di solo colesterolo, ma basta avere 10-20% di carbonato di calcio perché diventino radiopachi.

CALCOLI PIGMENTARI

Derivano da miscele di sali di calcio di bilirubina non coniugata e sali di calcio inorganici. La bilirubina non coniugata è in genere in quote minime nella bile, ma aumenta quando un'infezione dell'albero biliare provoca un incremento delle beta-glucuronidasi microbiche che idrolizzano i glucuronidi di bilirubina. Infezioni di E.Coli, Ascaris Lumbricoides, Opistorchis Sinensis.

Poiché in condizioni normali circa l'1% della bilirubina coniugata viene deconiugata, in corso di emolisi la solubilità in acqua della bilirubina libera può essere superata.

Morfologia- Grossolanamente classificati in **neri** e **marroni**. In generale i calcoli pigmentari neri si trovano in una bile colecistica sterile, mentre quelli marroni nei dotti intra ed extraepatici infetti.

Calcoli neri: polimeri ossidati dei sali di calcio della bilirubina non coniugata+ poco carbonato di calcio+ fosfato di calcio+ glicoproteine mucinose+ cristalli monoidratati di colesterolo.

Calcoli marroni: sali di calcio puri della bilirubina indiretta+ glicoproteine mucinose+ colesterolo+ sali calcici di palmitato e stearato.

Calcoli neri sono raramente maggiori di 1,5 cm e sono presenti in grandi quantità, possono rompersi toccandoli ed hanno contorni angolati.

Calcoli marroni tendono ad essere laminati e morbidi con consistenza simile al sapone ed al grasso.

Dal 50 al 75 % dei calcoli neri sono radiopachi per presenza di carbonati e fosfati di calcio.

Le glicoproteine costituiscono l'intelaiatura di entrambi i calcoli.

Colesterosi della colecisti- reperto occasionale connesso con la biologia del colesterolo, ma non direttamente correlato alla formazione di calcoli. Ipersecrezione di colesterolo da parte del fegato promuove l'eccessivo accumulo del metabolita nella lamina propria della colecisti, aumentando il normale ingresso degli esteri di colesterolo nella mucosa stessa tramite scambio con quello del lume ed esterificazione. Colecisti a fragola, mucosa è punteggiata da macchioline gialle.

Clinica

possono essere presenti per decenni prima che si sviluppino i sintomi (70-80% dei Pz sono asintomatici per tutta la vita).

sembra che i Pz asintomatici divengano sintomatici in percentuale 3% che diminuisce con l'età.

Dolore biliare o opprimente e costante o a tipo colica.

Colecistite associata a calcoli ostruenti o non ostruenti causa dolore

Complicazioni:

empiema

perforazione

fistole

flogosi delle vie biliari (colangite)

colestasi ostruttiva

pancreatite

i calcoli molto piccoli a sabbia biliare sono i più pericolosi che possono entrare ed ostruire il cistico o coledoco.

ILEO BILIARE, un calcolo pefori ed entri direttamente in un'ansa dell'ileo con ostruzione intestinale.

IDROPE o MUCOCELE- secrezione mucinosa chiara che si ha quando si eliminano i lipidi in una colecisti ostruita ma non infiammata.

COLECISTITE

L'infiammazione della colecisti può essere acuta, cronica o cronica riacutizzata.

Essa si presenta quasi sempre in associazione con la presenza di calcoli.

Epidemiologia sovrapponibile alla calcolosi della colecisti.

Colecistite acuta

La colecistite acuta calcolotica è un'infiammazione acuta della colecisti, precipitata nel 90 % dei casi dall'ostruzione del colletto colecistico, principale complicazione della litiasi biliare e più comune casua di colecistectomia d'urgenza.

La colecistite acuta acalcolotica si verifica in soggetti gravemente malati in assenza di calcoli.

stati postoperatori

traumi severi

gravi ustioni

scompenso multisistemico

sepsi

alimentazione endovenosa prolungata

condizioni post-partum

Patogenesi

Quella **calcolotica** è inizialmente il risultato dell'irritazione chimica e della conseguente flogosi della parete colecistica in corso di ostruzione dell'efflusso biliare. In seguito a stasi biliare → fosfolipasi della mucosa → idrolisi della lecitina biliare a lisolecitina che è tossica per la mucosa stessa → interruzione strato glicoproteico della mucosa normale → esposizione dell'epitelio all'azione detergente diretta dei sali biliari. Condizioni senza infezione batterica, che può insorgere nel decorso successivo.

Quella **acalcolotica** costituisce la tappa finale di una compromissione ischemica della colecisti. Infatti l'arteria cistica è un'arteria terminale senza circolazione collaterale. Meccanismi implicati: disidratazione e trasfusioni di sangue multiple con sovraccarico di pigmento; stasi colestatica come accade in corso di iperalimentazione e di ventilazione assistita; accumulo di fango biliare, bile viscosa e muco con ostruzione del cistico senza calcolosi franca; infiammazione ed edema della parete con compromissione del flusso biliare; contaminazione batterica e formazione di lisolecitine.

Morfologia

Colecistite acuta calcolotica

colecisti distesa

aumenta di volume

colore da rosso vivo, chiazziato, violaceo, fino a nero-verdastro per emorragie sottosierose

sierosa spesso rivestita da fibrina

Essudato denso e suppurativo della sierosa nei casi gravi

Calcolo ostruttivo presente nel colletto o nel cistico

lume con bile opaca e torbida che può mostrare abbondanti quantità di fibrina. Emorragie o pus franco (**empiema dalla colecisti** se costituisce l'unico essudato presente).

Nei casi lievi la parete dell'organo è inspessita, edematosa ed iperemica.

Nei casi gravi la parete assume un aspetto verde-nerastro con perforazioni di diverse dimensioni (**colecistite gangrenosa**).

Istologicamente la reazione flogistica non è specifica e consiste nei soliti elementi della flogosi acuta (edema, infiltrazione leucocitaria, congestione vascolare, ascessi e necrosi gangrenosa).

Colecistite acuta acalcolotica

non esistono differenze morfologiche

assenza di calcoli macroscopici

incidenza di gangrena e di perforazione è alta per ritardo della diagnosi.

rari casi è causata da microorganismi capaci di produrre gas (Clostridi e coliformi) ed insorge tipicamente nei diabetici.

Clinica

episodi multipli di dolore biliare, ma sintomatologia dolorosa può incombere anche come episodio singolo ed essere il primo sintomo di una litiasi misconosciuta

La **colecistite acuta calcolotica** può essere una vera e propria emergenza chirurgica insorgendo improvvisamente oppure si presenta con sintomi modesti che si risolvono spontaneamente senza andare dal medico.

Febbricola, anoressia, tachicardia, nausea, vomito.

Può essere difficile palpare la colecisti distesa

iperbilirubinemia in ostruzione del coledoco

leucitosi lieve-moderata

aumento fosfatasi alcalina nel siero

Senza intervento medico gli attacchi cessano dopo 1gg-10 gg ma il 25% sviluppa sintomi sempre più severi.

Comune recidiva nei Pz che guariscono

La colecistite acuta acalcolotica esordio è più insidioso, dove i sintomi sono oscurati dalla grave condizione clinica del paziente.

Colecistite cronica

può costituire la sequela di attacchi ripetuti di colecistite acuta.

più frequentemente si sviluppa apparentemente senza acuzie precedenti.

Non si sa se i calcoli ricoprono un ruolo preciso nell'iniziare la flogosi o nello sviluppo del dolore

Evoluzione è oscura

In 1/3 dei Pz nella bile è possibile ottenere colture di *E.Coli* ed *enterococchi*.

I sintomi sono simili a quella acuta e vanno dalla colica biliare al dolore nella regione ipocondriale dx.

I sintomi biliari compaiono spesso dopo una lunga coesistenza di calcoli e flogosi modesta, visto che la maggior parte di colecisti asportate per litiasi mostrano i segni di colecistite cronica.

Morfologia

Sierosa è di solito liscia e lucente, ma spesso è opacata dalla fibrosi sottostante e può presentare tenaci aderenze (segno di pregresso episodio acuto).

La parete è variabilmente inspessita, ma di solito mai 3x la norma, colore bianco-grigiastro ed è più rigida.

La mucosa in sé è ben conservata.

Istologicamente il grado di flogosi è piuttosto variabile: nei casi lievi si osservano linfociti sparsi, plasmacellule e macrofagi nella mucosa e nel tessuto fibroso sottosieroso; nei casi ben sviluppati è presente una marcata fibrosi sub-epiteliale e sottosierosa associata ad infiltrazione di mononucleati.

L'intensificarsi della flogosi nella mucosa e la fusione delle fossette può dar luogo a cripte profonde epiteliali nello spessore della parete della colecisti e l'estroflessione dell'epitelio attraverso la parete (**seni di Rokitenski-Ashoff**) tende ad essere prominente.

La sovrapposizione di un elemento acuto provoca la esacerbazione delle lesioni colecistiche già presenti.

Colecisti a porcellana: rari casi dove sono presenti calcificazioni distrofiche massive nell'ambito della colecisti, di una certa rilevanza per aumentata incidenza di carcinoma.

Colecistite granulomatosa è una condizione rara dove la colecisti è coartata, nodulare e cronicamente infiammata con istiociti pieni di lipidi frammentati ad un tessuto adiposo esuberante.

Sono presenti in genere calcoli.

Una colecisti atrofica può contenere solo una secrezione chiara detta **idrope della colecisti**.

Clinica

Quadro clinico difficilmente simile a quella acuta.

Episodi ricorrenti di dolore, colico o fisso a carico dell'epigastrio e dell'ipocondrio dx accompagnato spesso da nausea, vomito e intolleranza ai cibi grassi.

Complicazioni

superinfezione batterica con colangite subentrante o sepsi

perforazione con formazione di ascessi

rottura della colecisti con peritonite diffusa

fistola bilioenterica

aggravamento di malattie sistemiche esistenti

MALATTIE DEI DOTTI BILIARI EXTRA-EPATICI

COLEDOCOLITIASI E COLANGITE ASCENDENTE

Condizioni che vanno di pari passo.

La **coledocolitiasi** è la presenza di un calcolo nell'albero biliare come si osserva nel 10% dei Pz con colelitiasi.

Nei paesi occidentali quasi tutti i calcoli derivano dalla colecisti anche se ambedue le forme possono formarsi in qualsiasi luogo nell'albero biliare.

In Asia c'è invece una più alta incidenza di litiasi primitiva duttale o intraepatica di solito pigmentaria.

Malattia che può essere sintomatica o può farsi sentire tramite ostruzione, pancreatite, colangite, ascessi epatici, **cirrosi biliare secondaria**, colecistite acuta calcolotica.

Colangite ascendente. Colangite è il termine impiegato per le infezioni batteriche dei dotti biliari e può derivare da ogni lesione che crei un'ostruzione al flusso biliare, più spesso la coledocolitiasi. Più rare cause sono i cateteri, i tumori, la pancreatite acuta, stenosi benigne, funghi virus e parassiti.

Colangite ascendente è l'infezione delle radicole intraepatiche biliari. I batteri penetrano nelle vie biliari principalmente tramite lo sfintere di Oddi e di solito sono aerobi enterici Gram - (E.Coli, Klebsiella, Clostridium, Bacterioides, Enterobacter).

Colangite causa di solito febbre, brividi, dolore addominale ed ittero associati a flogosi acuta della parete con ingresso di PMN nel lume. L'intermittenza dei sintomi suggerisce acuzie da ostruzione parziale.

Forma più severa è quella suppurativa dove la bile purulenta distende i dotti biliari con formazione di ascessi epatici per tendenza all'estensione al parenchima epatico.

ATRESIA BILIARE

Atresia biliare extraepatica- Riguarda 1/3 dei lattanti con colestasi ed insorge su 1 su 10.000 nati vivi.

ostruzione completa del flusso biliare per la distruzione o l'assenza di una parte o di tutti i dotti biliari extraepatici.

causa di morte più frequente per epatopatia nell'infanzia, trapianto di fegato nei bambini poiché si ha rapida progressione della **cirrosi biliare secondaria**.

La maggior parte dei bambini nasce con dotti biliari intatti, che però va incontro a progressiva distruzione infiammatoria nelle settimane dopo la nascita.

Teorie patogenetiche:

infezioni virali, reovirus 3, CMV, rosolia

esposizione a tossine ambientali

alterazione processi morfogenesi dotti biliari

disordini immunitari con produzione di anticorpi contro antigeni HLA aberranti

alterazioni flusso ematico ilare fetale

Morfologia: flogosi e stenosi sclerosante del dotto epatico o del coledoco; infiammazione periduttale dei dotti biliari intraepatici e la distruzione progressiva delle vie biliari intraepatiche.

Proliferazione duttale marcata, edema e fibrosi degli spazi portali e la colestasi parenchimale (aspetti di ostruzione extraepatica)

Nel giro di 3-6 mesi dalla nascita si sviluppa cirrosi.

Clinica

Colestasi neonatale.

Feci diventano acoliche

Bilirubina sierica all'esordio tra 6 o 12 mg/dl

Quando malattia è limitata al coledoco (tipo 1) od ai rami prossimali dei dotti epatici (tipo 2) è correggibile chirurgicamente.

Il 90% però soffre di un'atresia di tipo 3 dove coesiste anche ostruzione dei dotti biliari anche a livello della porta hepatis (non esistono dotti biliari extraepatici chiaramente disponibili per l'anastomosi).

decesso entro 2 anni di vita se non si fa trapianto di fegato e di dotti epatici.

CISTI DEL COLEDOCO

sono dilatazioni congenite del dotto

bambini sotto 10 anni con sintomi aspecifici (ittero, dolore addominale colico)

20% diventano sintomatici nella vita adulta solo quando si associa anche la dilatazione citica delle vie biliari intraepatiche (malattia di Caroli).

Femmine/maschi = 3:1

aspetto segmentale, cilindrico, diverticoli dotti extraepatici o di coledococeli (lesioni cistiche che protrudono nel lume intestinale)

predispongono alla formazione di calcoli, restringimenti , pancreatiti e complicanze ostruttive in genere. Rischio nell'anziano di Cr dei dotti biliari

TUMORI

Le neoplasie di una certa importanza clinica sono quelle che derivano dall'epitelio.

Adenomi- sono tumori benigni , crescite neoplastiche localizzate dell'epitelio, indistinguibili da adenomi intestinali.

Polipi infiammatori- sono proiezioni sessili della mucosa, costituite da uno stroma fibroso ricoperto da epitelio colonnare infiltrato dalla flogosi cronica e da macrofagi ricchi di lipidi.

Adenomiosi- iperplasia della muscolare che contiene ghiandole iperplastiche intramurali.

CARCINOMA DELLA COLECISTI

Quinto carcinoma in ordine di frequenza del tratto digestivo.

Più comune nelle donne.

Più spesso presente nella settima decade di vita.

Di rado scoperto quando è ancora reseccabile.

Sopravvivenza media a 5 anni dell'1%.

I calcoli sono presenti nel 60-70% dei pazienti.

In Asia la coesistenza di litiasi è meno comune (più diffuse malattie piogeniche e parassitarie).

Probabilmente si sviluppa il cr per trauma irritativo e per l'infiammazione cronica. (derivati cancerogeni degli acidi biliari).

Morfologia

infiltrante modalità di crescita più comune e di solito si presenta come un'area scarsamente delimitata di inspessimento diffuso e di irrigidimento della parete colecistica che può interessare diversi cm² o l'intero organo. Si può sviluppare sopra un'ulcerazione che può causare penetrazione della parete o fistola con visceri adiacenti.

vegetante cresce nel lume come una massa irregolare simile ad un cavolfiore ma al tempo stesso invadono la parete sottostante. La porzione luminare può essere necrotica, emorragica ed ulcerata.

neoplasie insorge soprattutto nel fondo e nel colletto ed in circa il 20% dei casi coinvolge le pareti laterali.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

301

Sono adenocarcinomi la maggior parte, papillari o infiltranti, poco differenziati o indifferenziati.
5% sono carcinomi squamo-cellulari.

La maggior parte di queste neoplasie alla scoperta è diffusa localmente od ha invaso il fegato, molte si sono invece estese al cistico, dotti biliari e linfonodi.

Frequenti localizzazioni metastatiche al tratto gastrointestinale, polmoni.

Clinica

Diagnosi preoperatoria è l'eccezione.

I sintomi di insorgenza sono insidiosi e indistinguibili da colelitiasi (dolore addominale, ittero, anoressia, nausea, vomito).

CARCINOMA DEI DOTTI BILIARI EXTRAEPATICI

neoplasie maligne dell'albero biliare extraepatico fino a livello dell'ampolla di Vater
comparsa di ittero progressivo, indolente.

Si presentano nei soggetti anziani e colpiscono più frequentemente i maschi.

Calcoli biliari presenti in 1/3 dei casi.

Rischio aumentato nei pazienti che abbiano un'infezione dell'albero biliare o una colangite sclerosante primitiva preesistente, malattia infiammatoria cronica intestinale o cisti del coledoco.

Carcinomi periampollari comprendono anche cancro del pancreas e adenomi dell'orefizio ampollare.

Morfologia

nodulo solido e grigiastro nello spessore della parete dei dotti.

alcuni possono essere diffusamente infiltranti, altri polipoidi o papillari.

adenocarcinomi nella maggioranza mucosecipienti o no

raramente con aspetto squamoso, per lo più accompagnati da abbondante stroma fibroso

tumori di Klatskin sono i tumori che insorgono alla confluenza del dotto epatico dx e sx. (crescita lenta, caratteristiche sclerosanti e rarità delle metastasi).

Clinica

ittero ostruttivo

feci acoliche, nausea, vomito, dimagrimento.

epatomegalia 50% casi.

colecisti palpabile 25% casi.

incremento fosfatasi alcalina, transaminasi, urine pigmentate, aumento PTT.

Sopravvivenza tra 6 e 18 mesi poiché molte neoplasie non sono asportabili alla diagnosi.

Anatomia Patologica

Sezione V

Sistema muscolare

E

Scheletrico

CAP I MALATTIE DELL'OSSO

Vengono affrontate qui **alcune** malattie dell'osso di importanza generale, non specialistica. Queste malattie rappresentano le più frequenti alterazioni davanti alle quali ci si può trovare nella pratica medica comune. Per questo motivo la loro trattazione non segue una sistematica, ma è eleniativa.

OSTEITE FIBROSOCISTICA GENERALIZZATA (MALATTIA DI VON RECKLINGHAUSEN)¹⁶

Si tratta essenzialmente di una lesione ossea determinata da un eccessivo riassorbimento del tessuto da parte degli osteoclasti. L'iperparatiroidismo può dare una notevole quantità di lesioni, e la osteite fibrosocistica generalizzata è la manifestazione più grave di queste lesioni. Ormai però quadri così avanzati si vedono molto di rado, e sono quindi descritti qui anche lesioni più precoci della malattia di Recklinghausen.

La forma secondaria di iperparatiroidismo non è di solito così grave come quella primaria, poiché dura meno a lungo ed è responsabile di anomalie ossee più lievi.

Per ragioni sconosciute, tutte le lesioni ossee di questo tipo **interessano di più la corticale dell'osso che la parte trabecolare**, centrale. Gli osteoclasti producono delle lesioni **a cono**, in quanto entrano nei canali di Havers, vicini alla superficie, infiltrandoli, e cominciano da questi la loro attività erosiva, movendosi come la punta di una freccia. Questo è molto caratteristico dell'iperparatiroidismo.

Anche se meno intensamente, anche l'osso trabecolare è comunque interessato: si ha una infiltrazione fra due trabecole, con un progressivo allargamento e alla fine una dissezione. Questo quadro è chiamato **osteite dissecante**.

Anche altre cellule si attivano in risposta al PTH. Fra queste anche gli **osteoblasti** (l'attività di deposizione e riassorbimento dell'osso avviene infatti sempre contemporaneamente) che sono responsabili della **sostituzione del midollo con tessuto fibroso**.

Le **fratture e le emorragie** che conseguono a queste attività provocano l'attivazione dei **PMN**, che producono un tessuto fibroso noto come **tumore bruno**. Questa massa è bruna per via della deposizione di emosiderina e le emorragie; queste lesioni vanno **frequentemente incontro a degenerazione cistica**. Quando questo avviene, il quadro nel complesso prende il nome di **osteite fibrosocistica generalizzata (di Von Recklinghausen)**.

MALATTIA DI PEGET (OSTEITE DEFORMANTE)

Grave alterazione della deposizione della matrice ossea, tanto da meritarsi il nome di "follia metabolica" della matrice.

Si caratterizza da una fase di **furioso riassorbimento osseo** da parte degli osteoclasti, seguita da una deposizione anarchica e disordinata di tessuto **maggior**e di quella perduta in precedenza, e funzionalmente anomala.

Si hanno quindi tre fasi:

- **Fase osteolitica:** iniziale predominanza della attività degli osteoclasti. Questo stadio inizia ad una estremità dell'osso, e poi si "sposta" interessandolo tutto nel senso della lunghezza. Mentre però l'attività osteoclastica avanza, la zona dove il processo è iniziato evolve verso le altre due fasi, che poi seguono lo stesso iter. La malattia dunque si sposta nel tempo e nello spazio.
- **Fase mista:** successiva, diminuzione dell'attività osteoclastica e aumento di quella osteoblastica, fino alla netta predominanza di questa. In questa fase viene sintetizzata tutta la matrice anomala
- **Quiescenza:** assenza di ogni attività e presenza delle lesioni ossee caratteristiche della malattia.

Epidemiologia

Inizia in genere nell'età adulta con un andamento progressivo dell'incidenza, che la porta ad essere una malattia legata all'età. Variazione geografica molto spiccata, di difficile interpretazione. In alcuni Paesi sono colpite 11 persone su 100.

La malattia comunque rimane largamente asintomatica nei soggetti interessati.

¹⁶ La **neurofibromatosi di Recklinghausen** è una malattia genetica del SNC caratterizzata dallo sviluppo di tumori dei nervi periferici, anomalie di pigmentazione cutanea (macchie caffelatte) e deformità ossee. Questa malattia non c'entra niente con il programma di anatomia patologica, e non deve essere confusa con la **osteite fibrosocistica generalizzata di VON Recklinghausen**, che invece è una malattia legata all'iperparatiroidismo.

Patogenesi

Evidenze sperimentali suggeriscono fortemente una patogenesi virale, con infezione da **paramixovirus**. Si pensa che il virus colpisca l'osteoblasto, e lo trasmetta all'osteoclasto. Nei primi l'rna virale stimola la trascrizione di IL6, che agisce attivando gli osteoclasti e provoca riassorbimento osseo.

Mancano ancora prove definitive per questa teoria.

Anatomia patologica

Fase iniziale litica: sono presenti aree di attività osteoclastica con numerose lacune di riassorbimento. Gli osteoclasti sono anomali, e possiedono ben più di 10-12 nuclei come di norma, a volte anche 100.

Fase intermedia sintetica: gli osteoclasti permangono in sede, ma le superfici ossee da loro erose sono rivestite da osteoblasti. Attorno a queste superfici, al posto del midollo osseo, si sviluppa un tessuto connettivo lasso con molti vasi sanguigni. Essi hanno la funzione di dare supporto metabolico a questa forte attività, e sono responsabili delle emorragie che si verificano.

L'osso neoformato è **lamellare**, molto disordinato.

Fase finale: l'attività delle cellule si riduce fino ad arrestarsi. Il tessuto fibrovascolare di riempimento è **rimpiazzato da midollo normale**, che quindi non viene perso nella malattia. Quello che rimane è un osso molto anomalo, più grosso e più tozzo, ispessito, fatto da trabecole grossolane. La caratteristica istologica è rappresentata dal **modello a mosaico** del tessuto neoformato, che risulta formato da settori di osso lamellare disordinato, che si fondono insieme lungo linee di fusione ben evidenti, come le tessere di un puzzle.

L'osso così conciato è soggetto molto spesso a fratture e lesioni anche gravi, come le deformazioni da carico

Clinica

Nel 15% dei casi colpisce un osso solo, nel resto dei casi un sistema più complesso di ossa (colonna, pelvi, cranio). Il femore è coinvolto quasi sempre (80%), le ossa della mano e del piede e le coste quasi mai.

Sintomatologicamente la malattia è poco attiva, e spesso la diagnosi viene fatta per riscontro radiografico occasionale di osso grossolanamente ispessito in modo caratteristico.

Tuttavia, in alcuni casi ci sono sintomi precisi:

- Dolore dell'osso affetto: è provocato da microfratture e da compressione nervosa
- Facies leonina: modificazioni della struttura facciale, unite al fatto che il capo può diventare talmente pesate da rendere impossibile mantenere il capo eretto
- Platibasia: invaginazione della base cranica nelle strutture dell'articolazione occipitale, con compressione delle strutture posteriori
- Incurvamento anteriore delle tibie e dei femori → osteoartite secondaria dell'acetabolo
- Fratture della colonna e scifosi

Evenienze meno comuni sono il **riscaldamento** della cute sopra l'osso interessato, per l'aumento della vascolarizzazione ossea, e, nei casi di interessamento di più ossa, la formazione di importanti fistole AV con produzione di ICC.

Nelle gravi forme poliostotiche è comune (5-10%) lo sviluppo di un sarcoma. Questo però è l'unica condizione veramente pericolosa, in quanto la malattia è ampiamente controllabile con una terapia farmacologica adeguata.

DISPLASIA FIBROSA DELL'OSSO

Arresto localizzato dello sviluppo osseo: nella zona interessata sono presenti tutte le componenti del tessuto osseo sviluppato, ma che non si differenziano in tessuto maturo.

Ci sono tre modelli di malattia:

- Forma monostotica: coinvolgimento di un solo osso (70%)
- Forma poliostotica: non coinvolge mai, però, tutte le ossa contemporaneamente (27%)
- Malattia poliostotica associata a pigmentazioni cutanee e pubertà precoce (3%)

La prima è la forma più frequente (70%) ed è paritaria nei 1 e nelle 2, e interessa le coste, il femore, la tibia o le ossa craniche (in ordine di frequenza) in maniera mai molto aggressiva. Non evolve verso una delle altre forme (forse la patogenesi è diversa), ma può provocare alterazioni delle dimensioni e della forma delle ossa, provocando pesanti disagi quando colpisce le ossa facciali.

La seconda forma colpisce un'età più precoce, e i suoi sintomi si estendono anche nell'età adulta. Rispetto alla prima ha un coinvolgimento più frequente della faccia (50% dei casi), naturalmente assieme ad altre ossa (femore, tibia, coste, omero). Tutte tendono a coinvolgere la spalla e i cingoli pelvici, provocando deformità gravi e debilitanti (femore a bastone da pastore)

La terza forma è detta anche **malattia di McCune-Albright** ed è causata da una mutazione somatica non ereditaria, che avviene durante l'embriogenesi e provoca diverse cose:

- Pecocità sessuale
- Ipertiroidismo
- Adenomi ipofisari secernenti GH → lesioni ossee
- Iperplasia surrenalica primitiva con Cushing congenito

La mutazione attiva un gene che stimola tutte le ghiandole endocrine. Le femmine sono frequentemente interessate rispetto ai maschi. Le lesioni ossee sono frequentemente da un lato solo, e dallo stesso lato si possono avere lesioni cutanee, di tipo caffelatte e molto irregolari.

Una complicanza rara è la trasformazione maligna delle lesioni (**osteosarcoma**).

In ogni caso, le lesioni ossee sono ben circoscritte, intramidollari e di dimensioni molto variabili (quelle maggiori deformano l'osso). Il tessuto della lesione è bianco-brunastro, circondato da una proliferazione fibroblastica moderatamente cellulata. La forma di queste trabecole ricorda gli ideogrammi cinesi. Nel 20% dei casi sono presenti anche noduli di cartilagine ialina con forma di placca disorganizzata.

Aree di degenerazione cistica, di emorragia e macrofagi schiumosi sono anche comuni.

OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA

Sindrome endocrina paraneoplastica che si riscontra nell'1-10% di pazienti affetti da **carcinoma broncogeno**, mentre è rara in altri pazienti. E' caratterizzata da:

- Deposizione periostale primaria di tessuto osseo a livello delle estremità distale delle ossa lunghe, dei metatarsi, metacarpi e falangi prossimali
- Artrite delle articolazioni adiacenti
- Dita a bacchetta di tamburo

La causa di questa malattia non è nota, e non si manifesta in pazienti non tumorali.

OSTEOPOROSI

Termine generico che indica una aumentata porosità dello scheletro come risultato di una riduzione della matrice ossea. Rappresenta quindi un punto di arrivo (come ad esempio il polmone a favo) di diverse condizioni che provocano squilibrio fra l'attività sintetica e riassorbitiva dell'osso.

A seconda delle condizioni, può essere limitata ad un arto, nel contesto di una **atrofia funzionale da disuso**, oppure estesa a tutto lo scheletro, come **malattia metabolica dell'osso**.

In senso comune, indica una forma primitiva comune **senile o menopausale**, nelle quali la perdita di massa ossea provocata da squilibri metabolici ed endocrini tipici dell'età avanzata si manifesta con la fragilità dello scheletro e difficoltà della guarigione delle fratture.

Ci riferiamo dunque all'osteoporosi senile e menopausale, senza dimenticare quante possono essere le cause di osteoporosi, raccolte nella tabella.

Altre cause di osteoporosi:

- Disordini endocrini coinvolgenti le gonadi e le paratiroidi
- Neoplasie
- Malassorbimento (Vit D)
- Morbo di Crohn (Vit D)
- Farmaci
- Malattie congenite del metabolismo e della sintesi del collagene

Patogenesi

Il picco della massa ossea viene raggiunto nell'età adulta, e il suo mantenimento dipende dalla predeterminazione genetica in larga parte. Vi contribuiscono in larga misura anche attività fisica, alimentazione, stato ormonale.

La perdita di massa ossea stimabile in un 0,7% annuo è un fenomeno fisiologico dovuto alla maggior efficacia dei meccanismi di riassorbimento rispetto a quelli di sintesi ossea.

Entrambi i sessi sono colpiti da questa degenerazione senile, ma i bianchi più delle altre razze.

Nella **menopausa** e nell'**invecchiamento** si mettono in atto dei meccanismi che fanno sbilanciare ancor di più questo meccanismo di riassorbimento:

Invecchiamento:

- Riduzione dell'attività riproduttiva e sintetica degli osteoblasti
- Perdita di attività delle proteine della matrice e delle citochine stimolatorie (dovuta all'accumulo di mutazioni genetiche)
- Riduzione della replicazione di cellule ossee progenitrici
- Riduzione dell'attività fisica e del turn-over metabolico: le ossa immobilizzate o di arti poco usati sono significativamente atrofiche rispetto a quelle normali. Negli atleti le ossa sono meglio sviluppate e più grandi

Influenza ormonali della menopausa

- Riduzione degli estrogeni che diminuiscono il riassorbimento di calcio intestinale, la produzione di citochine stimolanti gli osteoblasti e aumento di quelle che stimolano gli osteoclasti. Per altri meccanismi di compenso, l'attività degli osteoblasti aumenta, ma non riesce a **reggere il passo** con l'attività degli osteoblasti (osteoporosi ad alto ricambio)

La donna nel decennio che segue la menopausa perde il 2% di osso corticale e il 9% di osso midollare. In 3-4 decenni si perdono rispettivamente il 35% dell'osso corticale e il 50% dell'osso trabecolare (contro il 25% degli uomini).

Fattori nutrizionali

- Il **calcio** ingerito con la dieta è importante, e cruciale soprattutto nella fase dell'adolescenza: una dieta povera di calcio durante la pubertà produce spesso una osteoporosi da adulti. Le ragazze sono più spesso a rischio di carenza dietetica di calcio dei ragazzi.

Fattori genetici

Giocono un ruolo fondamentale in quanto la tipologia del recettore per la D e la sua sensibilità determina al 75%, rispetto ad altri fattori, quale sarà la massa ossea di un individuo. Questo ruolo però non è così importante quando siamo davanti a forme menopausali o senili.

Anatomia patologica

Nella forma menopausale il riassorbimento interessa per lo più ossa ad ampia superficie, come le coste o i corpi vertebrali. In essi le trabecole sono ridotte di spessore e perdono le loro interconnessioni, arrivando a microfratture e crolli ossei spontanei.

Nelle forme senili, la corticale è assottigliata a causa di rimodellamento osseo subperiostale e i sistemi di Havers sono espansi a tal punto che nei casi più gravi la corticale assomiglia a osso trabecolare, mentre la parte centrale è di solito normale.

Clinica

Dipende dalle ossa interessate.

- Fratture vertebrali → assai dolorose
- Fratture multiple → riduzione della statura e deformità varie, compresa lordosi lombare e cifosi. Le complicanze **emboliche** di queste causano 40-60 mila morti all'anno

La diagnosi esatta può essere difficile con la semplice radiometria.

CAP 2 PATOLOGIA MUSCOLARE

2.1 DISTROFIA MUSCOLARE

Gruppo eterogeneo di malattie ereditarie caratterizzate da una progressiva debolezza e degenerazione muscolare, spesso con inizio nell'età infantile

DISTROFIE MUSCOLARI X LINKED

Si tratta di due malattie, la **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)** e la **distrofia muscolare di Becker (DMB)**. Entrambe si ereditano con la X e colpiscono solo i maschi essendo il gene ereditato in maniera recessiva.

La DMD è molto più frequente e grave della DMB, e ha una incidenza di 1:10000 l.

Patogenesi

Entrambe le malattie riguardano un gene portato dal cromosoma Xp21, che codifica per la distrofina, una proteina che connette la membrana sarcolemmatica ai tubuli T, permettendo una corretta distribuzione dei flussi di calcio all'interno della cellula muscolare.

La mutazione causante la DMD provoca **diminuzione della sintesi** a livelli quasi non identificabili. Invece nella DMB si ha una diminuzione della sintesi meno marcata, ma con proteina anomala.

Clinica

La DMD diviene evidente attorno a 5 anni, con una debolezza muscolare che parte dal cingolo pelvico, che diviene progressiva e porta a 10-12 anni alla incapacità deambulatoria. La malattia è in genere fatale entro i 20 anni per lo sviluppo di insufficienza diaframmatica e cardiaca.

Caratteristica la **pseudoipertrofia del polpaccio**, associata a debolezza muscolare, che deriva dapprima da una proliferazione delle miofibrille di natura compensatoria alla debolezza dei muscoli pelvici, e poi, con l'atrofia delle fibrille, dalla proliferazione di tessuto adiposo e fibroso.

Sembra presente anche un certo grado di deficit cognitivo. La CK muscolare sierica rimane elevata soltanto nella prima decade di vita.

La DMB, invece, è meno frequente. Essa insorge più tardi nell'età infantile, e segue una progressione più lenta e variabile. Molti pazienti hanno una sopravvivenza di 50-60 anni e una incidenza molto ridotta di alterazioni cardiache

Morfologia

Variazioni delle dimensioni delle fibre, con presenza di fibre piccole e di fibre giganti, **aumento del numero di nuclei internalizzati** (oltre il 3-5% che è normale), **degenerazione, necrosi e fagocitosi delle fibre muscolari ingrandite, rigenerazione di esse e proliferazione del connettivo dell'endomisio**.

Solo nella DMD si trovano anche fibre caratteristiche, con diametro maggiore, arrotondate, che hanno perso la loro striatura. Sono dette **fibre in ipercontrazione**.

Negli stadi più avanzati il tessuto muscolare è sostituito da tessuto fibroso privo di fibre muscolari, non distinguibile da quello di altre miopatie. Infine, nel cuore, si trova un quadro di fibrosi subendocardica, aspecifico.

DISTROFIE AUTOSOMICHE

Ci sono forme di distrofia non dissimili da quelle descritte, ma che coinvolgono loci diversi. Alcune di queste sono caratterizzate dall'interessamento di singoli e specifici gruppi muscolari, fra cui un gruppo che interessa i muscoli del cingolo scapolare e pelvico, che vengono dette **distrofie muscolari dei cingoli**.

I difetti genetici che le caratterizzano sono molti, ma la maggior parte di questi interessa un gruppo di proteine dette *proteine del complesso sarcoglicanico*. Sono molecole che interagiscono con la **distrofina** attraverso il legame ad un β -distroglicano di membrana.

DISTROFIA MIOTONICA

Affezione caratterizzata principalmente dalla produzione di una **miotonia**, ossia una rigidità muscolare involontaria in contrazione, con difficoltà a lasciare la presa dopo, ad esempio, una stretta di mano.

Patogenesi

Viene ereditata con autosomica recessiva, e presenta il fenomeno della **anticipazione** (gli individui della stessa linea familiare che manifestano la malattia, lo fanno ad età sempre più precoci nelle generazioni successive).

La proteina anomala è la miotonina-Proteina Kinasi, nella sequenza genica della quale è contenuta una tripletta ripetuta (CTG)_n che va incontro a moltiplicazione di generazione in generazione. Il fenotipo della malattia si presenta con n>30, dato che il grado di espansione della tripletta controlla la quantità di produzione della proteina. Essa fosforila la miosina e ne aumenta l'interazione con l'actina e quindi la contrattilità del muscolo.

Anatomia patologica

Il muscolo può manifestare caratteri simili alla DMD.

Anomalia frequente è un aumento notevole dei **nuclei** interni delle fibre. Un'altra anomalia è data dalla presenza di **fibre ad anello**, cioè con una banda subsarcolemmale che separa la membrana dal resto del citoplasma. Questo anello è fatto da fibre disposte circolamente, invece che longitudinalmente. Inoltre nella massa citoplasmatica è presente spesso una masserella di citoplasma detta (massa sarcoplasmatica) che si colora con l'ematosilina eosina in blu.

Caso unico fra le distrofie, sono presenti **alterazioni patologiche delle fibre all'interno dei fusi muscolari**, con necrosi e rigenerazione.

Clinica

Nell'età infantile inizia con difficoltà della marcia, per debolezza dei muscoli del piede, e poi si estende alle mani, e al polso. La debolezza dei muscoli del volto provoca **ptos** che caratterizza i pazienti.

Ovviamente accanto alla degenerazione di gruppi muscolari e relativa debolezza, è presente il sintomo della miotonia, e anche una marcata ipereflessia.

Altri segni distintivi sono:

- Calvizie
- Cardiomiopatia
- Coinvolgimento della muscolatura liscia (costipazione, ipotensione)
- Diminuito livello di IgG
- Intolleranza al glucosio
- Cataratte oculari

2.2 MIOSITI

Le miositi sono le malattie infiammatorie dei muscoli, che possono avere varie eziologie.

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

Vedi sezione III, malattie autoimmuni

MIOSITE DA CORPI INCLUSI

Malattia infiammatoria del muscolo, ad eziologia autoimmune, identificata molto di recente. A differenza della dermatomiosite e polimiosite, inizia dai muscoli distali (estensori del ginocchio, flessori del polso e delle dita), e può essere asimmetrica.

Insidiosa, progressiva, colpisce gli individui oltre i 50 anni di età.

La causa reale è sconosciuta e sono chiamati in causa meccanismi principalmente di tipo infiammatorio. Sono presenti cellule T CD8+ autoreattive fra le fibre del muscolo, ma non si sa come si formano. Inoltre, a differenza delle altre due miositi autoimmuni, non sono efficaci in questa sede farmaci immunosoppressori.

L'aspetto diagnostico è quello della presenza di vacuoli con un orletto periferico. Sono presenti all'interno delle cellule muscolari e l'orletto è costellato di granuli basofili. Queste fibre, interessate da vacuoli, contengono anche dei depositi di amiloide evidenziabili con Rosso Congo.

La distribuzione dell'infiltrato infiammatorio è simile a quella che si verifica nella polimiosite.

2.3 TUMORI DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Contrariamente ad altri organi, il muscolo scheletrico è sede di neoplasie quasi esclusivamente maligne (in netto contrasto, in questo, con il muscolo liscio).

Altra cosa sorprendente è la sede di insorgenza, che è il più delle volte la testa, il collo e il genitourinario, dove il muscolo scheletrico è poco rappresentato.

Il tumore del muscolo scheletrico, maligno, è detto **rabdomiosarcoma**. Viene correntemente classificato in tre distinte entità morfologiche.

Comune a tutti i rabdomiosarcomi è un elemento cellulare atipico, patognomonico, rappresentato dalla **cellula rabdomioblastica**.

Questo è un elemento rotondeggiante (a differenza delle cellule muscolari tipicamente fusate, per cui è molto facile riconoscere questi tumori al microscopio), con citoplasma eccentrico, granulare ed eosinofilo, ricco di filamenti spessi e sottili.

Alcuni rabdomioblasti sono allungati ad un'estremità (**cellule a racchetta**).

Queste cellule contengono sarcomeri.

- **Rabdomiosarcoma embrionale:** comune, rappresenta il 66% di questi tumori, a sua volta distinguibile in sarcoma botrioide e variante a cellule fusate. Si verifica nell'età infantile al di sotto dei 10 anni, e insorge tipicamente nella cavità nasale, nell'orbita, nell'orecchio medio e in regione paratesticolare. Il sottotipo botrioide si sviluppa nelle pareti di strutture cave rivestite da mucosa (nasofaringe, dotto epatico comune, vescica e vagina). È una massa soffice, infiltrante e grigiastra. Le cellule all'interno di questa massa sono a tutti gli stadi dello sviluppo delle cellule muscolari, da rotonde e maligne a fusate e più differenziate. Tutto in uno stroma mixoide. Crescono in due modi diversi:
 - **Forma botrioide:** strutture polipoidi all'interno delle cavità dove si forma
 - **Forma fusata:** principalmente solleva delle pliche al di sotto della mucosa. Si forma uno strato ipercellulare conosciuto come strato cambiabile.
- **Rabdomiosarcoma alveolare:** adolescenza, nella muscolatura profonda delle estremità. La neoplasia è attraversata da una fitta rete di setti fibrosi che suddividono le cellule in ammassi o aggregati. Man mano che gli elementi centrali di questi ammassi vanno in necrosi, si forma un tessuto che ricorda vagamente l'alveolo. Questa forma è associata a una traslocazione cromosomica (2-13 o 1:13)
- **Rabdomiosarcoma pleomorfo:** numerosi elementi cellulari, grandi e bizzarri. Insorge nei tessuti molli profondi dell'adulto, e viene a volte scambiato per un fibroistiocitoma maligno

Sono tutte neoplasie molto aggressive, ma nel complesso il 65% dei pazienti guarisce completamente (gli adulti hanno un decorso meno favorevole).

Il tipo botrioide è il più favorevole, seguito da embrionale, pleomorfo e alveolare.

2.4 TUMORI DEL MUSCOLO LISCIO

Leiomiomi

Tumori benigni molto comuni. La massima sede di insorgenza è l'**utero** (sono la neoplasia più comune in assoluto del sesso femminile), ma anche dai muscoli erettori del pelo nella cute, nel capezzolo, nello scroto, nei genitali esterni femminili. Meno frequentemente nei tessuti profondi.

La tendenza alla insorgenza di lesioni multiple anziché singole costituisce un tratto ereditario ed è trasmesso geneticamente come aut dom. In ogni caso le lesioni si verificano spesso durante l'adolescenza o la prima età adulta.

Sono formati da **fascicoli di cellule fusate** che tendono ad intersecarsi ad angolo retto. Non superano in genere i 2-3 cm di diametro (eccetto che nell'utero). Le cellule hanno estremità arrotondate e nuclei allungati. Poche mitosi e minimo grado di atipia.

Le lesioni solitarie sono facilmente rimosse.

Leiomiosarcomi

Tumori abbastanza frequenti (10-20% dei sarcomi dei tessuti molli), tipici dell'età adulta e del sesso 2. La maggior parte insorge nella cute, nei tessuti molli profondi delle estremità e del retroperitoneo

Masse dure e indolori (quelli retroperitoneali, più grandi, causano a volte sintomi addominali). Sono caratterizzati da cellule maligne, fusate, con nuclei a sigaro e disposte in fasci intrecciati.

Varianti morfologiche sono quelle con un rilevante stroma mixoide e altre caratteristiche epitelioidi.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 310

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

Le cellule muscolari maligne contengono densi fasci di filamenti sottili, vescicole di pinocitosi, e corpi densi. Sono circondate singolarmente dalla membrana basale.

Le forme cutanee sono piccole ed hanno una buona prognosi, mentre le forme retroperitoneali sono grandi ed in genere non possono essere rimosse del tutto. Portano quindi a morte per estensione locale ed invasione metastatica

Anatomia Patologica

Sezione VI

Sistema Nervoso Centrale

CAP I IPERTENSIONE ENDOCRANICA

I confini del SNC sono molto rigidi: essi sono costituiti dalla **dura madre**, un doppio strato, il più esterno dei quali adeso alle **ossa** della cavità cranica e del midollo spinale. Le altre due meningi sono l'aracnoide (attaccata alla dura madre) e la pia, che avvolge invece il parenchima cerebrale direttamente (detta anche **molli meningi**).

Fra l'aracnoide e la pia c'è uno spazio, nel contesto del quale decorrono i vasi sanguigni (spazio subaracnoideo) e si forma il liquor.

Quando c'è una emorragia, questo spazio ospita il sangue fuoriuscito dai vasi. Anche altre malattie possono incrementare il volume del contenuto della cavità cranica (edema, ascessi, tumori, emorragie).

Quando questo avviene si formano notevoli complicazioni per via del fatto che il cervello si trova compresso entro limiti non modificabili.

EDEMA CEREBRALE

L'edema cerebrale è meglio definito **edema parenchimale encefalico**, e può verificarsi in corso di varie malattie. Si classifica di solito in vasogenico e citotossico:

- **Edema vasogenico:** interruzione della contiguità della barriera ematoencefalica (rottura delle molli meningi), oppure la pressione liquorale aumenta molto, permettendo al liquor di diffondere negli spazi intercellulari del parenchima sottostante, oppure in fine si ha un aumento della permeabilità dei vasi subaracnoidei o delle meningi. In ogni caso, il liquor si dirige dallo spazio subaracnoideo verso lo spazio intercellulare del parenchima. Siccome in esso non ci sono praticamente linfatici, il riassorbimento è molto lento e scarso. Può essere localizzato (quando deriva da vasi permeabilizzati per motivi locali, come ad esempio una neoplasia o un ascesso), oppure generalizzato. Un altro caso molto frequente è quello dell'aumento della pressione liquorale da idrocefalo (per ostruzione delle strutture di drenaggio del liquor stesso).
- **Edema citotossico:** aumento del fluido intercellulare derivato dalla necrosi o sofferenza ischemica delle cellule, come succede ad esempio nei pazienti con insulti ischemici o ipossici generalizzati.

L'**edema generalizzato** presenta elementi sia dell'edema citotossico che vasogenico: infatti dopo che si verifica l'accumulo di liquido proveniente dallo spazio subaracnoideo, le cellule vanno in sofferenza ischemica e tendono ad emettere esse stesse altro liquido.

La superficie del cervello con edema appare **lucente**, con le **circonvoluzioni ingrandite** (come gonfie) e i **solchi assottigliati**. Nel complesso la superficie appare **appiattita**.

Eventualmente possono apparire aree di **erniazione**, in cui il parenchima cerebrale, in un'area, protrude dal piano del parenchima circostante (vedi oltre).

Al taglio, la consistenza del parenchima è più **soffice** del normale, e i ventricoli appaiono ridotti di volume per la compressione.

La sostanza bianca appare a volte espansa rispetto alla sostanza grigia.

ERNIAZIONE

La pressione intracranica media è di solito sotto ai 20 mmHg con il paziente in decubito supino. Di solito l'aumento della pressione è un effetto progressivo: man mano che la pressione aumenta per l'accumulo di liquido, si verifica una compressione delle vene e dei linfatici che tentavano di riassorbirlo. Questa compressione inoltre provoca ulteriore stravasamento di liquido trasudato per via della stasi venosa.

L'**erniazione** avviene quando, per effetto di questo aumento di pressione, una parte del parenchima si sposta dalla sua porzione normale, impegnandosi contro una struttura rigida.

Il parenchima cerebrale però è suddiviso da strutture rigide che si approfondano fra di esso, formate da estroflessioni della dura meninge, e confinato in strutture ossee che hanno fori di accesso. Si possono quindi formare tre tipi di ernie:

- **Erniazione subflacina:** come dice il nome, una parte del cervello che sta attorno alla falx cerebrum (il giro cingolato) si sposta al di sotto di essa, protrudendo verso l'altro emisfero. Questo avviene per un aumento della pressione asimmetrico, come la trasudazione di liquor da una arteria o vena temporale
- **Erniazione transtentoriale:** la parte inferiore del lobo temporale si impegna nel margine libero del tentorio del cervelletto, una lamina orizzontale separata in mezzo dal ponte. Il lobo medio si incunea fra questo e il tentorio, comprimendo se stesso e le strutture pontine. Questo provoca spesso la compressione del terzo nervo cranico, e quindi **dilatazione pupillare e impossibilità di girare lo sguardo dal lato della lesione**. Oltre a ciò, è compressa anche la arteria cerebrale posteriore, e si possono quindi formare delle emorragie del tronco dette **emorragie di Duret**.
- **Erniazione tonsillare:** le tonsille del cervelletto possono impegnarsi nel grande forame occipitale, evento abbastanza comune e gravissimo, perché le tonsille comprimono il **centro cardiorespiratorio bulbare**, portando a morte in breve tempo.

IDROCEFALO

Normalmente il liquor viene prodotto dalle cellule dei plessi coroidei del quarto ventricolo e dei ventricoli laterali. Esso poi scola attraverso il forame di **Monroe** nel terzo, e con **l'acquedotto di Silvio** nella cisterna pontina del **quarto ventricolo**, al davanti del cervelletto. Da qui il liquor è in comunicazione con lo spazio subaracnoideo, che avvolge la parte esterna del cervello (mentre i ventricoli sono all'interno) attraverso i forami di **Luscka** e **Magendie**. Uscito da esso, circonda tutto il cervelletto, sale verso l'alto al di sopra del tentorio, e circonda tutta la corteccia, fino a tornare anteriormente al ponte. Posteriormente e anteriormente il liquor discende lungo lo spazio subaracnoideo del midollo spinale.

Il liquor prodotto viene riassorbito dalle granulazioni aracnoidee lungo tutto il SNC. Di solito la causa di idrocefalo è la **diminuzione di questo riassorbimento**. Meno frequentemente esso dipende da una iperproduzione del liquor stesso.

Se si instaura prima della chiusura delle suture, si ha un ingrandimento del capo, con aumento della circonferenza. Se invece si instaura dopo la chiusura delle suture craniche, la circonferenza cranica è normale, mentre risultano espansi i ventricoli a spese del parenchima.

Con il termine **idrocefalo ex vacuo** si intende un aumento del liquor per compensare le perdite di parenchima (ad esempio nell'atrofia senile).

CAP 2 INFEZIONI DEL SNC

Le vie di ingresso dei batteri all'interno del SNC sono quattro:

- Diffusione ematogena (più comune). Spesso avviene per via arteriosa, ma in condizioni meno comuni si può avere la diffusione dei batteri per via retrograda dalle vene della faccia lungo le anastomosi con le vene cerebrali.
- Impianto diretto di origine iatrogena o traumatica (puntura lombare) o associato a malformazioni congenite come il meningocele
- Estensione locale secondaria a infezione vicina: ascesso sinusale, osteomielite del cranio, periodontite.
- Penetrazione tramite le connessioni con il SNP (poliomielite, rabbia)

2.1 MENINGITI

La **meningite (leptomeningite)** è l'infiammazione delle meningi e dello spazio subaracnoideo. La **meningoencefalite** indica anche il contemporaneo coinvolgimento del parenchima encefalico.

Si tratta in genere del risultato di una infezione, ma possono essere anche frequenti meningiti provocate dalla penetrazione di sostanze irritanti chimiche, oppure il coinvolgimento di tumori o linfomi.

Si classificano in base alle caratteristiche cliniche e dell'essudato.

MENINGITE ACUTA PIOGENA

La meningite batterica ha varie eziologie a seconda dell'età del soggetto considerato.

- Neonato → E. coli, Streptococco B
- Lattante e bambini → Haemophilus
- Adolescenti → Neisseria Meningitidis
- Adulti e anziani → Streptococco pneumoniae, Listeria monocytogenes

La meningite batterica si presenta con un quadro classico, ossia con i segni sistemici di infezione uniti a quelli specifici di irritazione meningea (la triade **vomito centrale, fotofobia, rigidità nucale**).

La puntura lombare mostra liquidi rachidiani **francamente purulenti con aumentata pressione e PMN > 90000**.

Inoltre il liquor contiene un elevato livello di **proteine** e un diminuito livello di **glucosio**.

Nei pazienti immunodepressi possono essere implicati altri batteri e la malattia può avere un decorso atipico, con difficoltà a riconoscere i sintomi descritti.

Complicazioni della meningite, che se non trattata è rapidamente fatale, sono:

- Setticemia e shock
- Atassia
- Ascesso cerebrale
- CID
- Sordità
- Epilessia
- Paralisi
- Ritardo mentale (la saggezza popolare riassume le evoluzioni cliniche della malattia con la frase "o se more o se diventa scemi")

Morfologicamente il LCR è opaco e talvolta francamente purulento. Nelle superfici meningee è presente un **essudato purulento** facilmente visibile, dal lato encefalico. Le molli meningi, normalmente lisce e lucenti e facilmente svolgibili, possono essere **opache, scabrose e adese alla superficie dell'encefalo**.

I vasi delle meningi appaiono congesti e prominenti.

La localizzazione dell'essudato varia, a seconda del batterio, dalla base del cranio (Haemophilus) alla volta (Pneumococco). Dalle zone di accumulo striae di essudato si estendono lungo il decorso dei vasi encefalici. A volte l'infiammazione interessa anche i ventricoli, solo però nelle forme molto gravi (fulminanti).

Infiltrato PMN si osserva introno ai vasi delle leptomeningi, mentre nei casi gravi riempie tutto lo **spazio subaracnoideo**. Nelle forme fulminanti, questo infiltrato si estende addirittura alle superfici perivasali di parenchima cerebrale (cerebrita focale). La **flebite** che si crea inoltre può portare ad infarto emorragico nell'encefalo sottostante. Durante la fase acuta, nelle forme non trattate si repertano numerosi batteri alla colorazione di gram, cosa che non accade dopo trattamento, anche iniziale, con antibiotico

L'esito della meningite è quello della **fibrosi leptomeningea**, con conseguente idrocefalo da occlusione degli spazi di deflusso del liquor alla base del cranio. Questo può essere facilmente evitato con un trattamento precoce.

In alcune infezioni, specie da pneumococco, l'abbondanza del polisaccaride del batterio finisce per provocare un essudato gelatinoso che favorisce la fibrosi progressiva dello spazio subaracnoideo (**aracnoidite cronica adesiva**).

MENINGITE ACUTA VIRALE (MENINGITE ACUTA ASETTICA, MENINGITE LINFOCITARIA)

Secondariamente ad infezione virale, si verifica un quadro clinico e morfologico decisamente diverso da quello della meningite batterica.

Clinicamente, i sintomi sono praticamente gli stessi (segni di infezione e di irritazione meningeale) ma con spiccate **alterazioni del sensorio**. Il decorso è meno fulminante e i reperti liquorali sono diversi.

Si ha una **pleiocitosi linfocitaria**, un aumento **moderato** delle proteine, e nessuna variazione del contenuto di zucchero.

Le forme virali sono in genere autolimitanti e necessitano di un trattamento farmacologico solo sintomatico. I patogeni responsabili, identificabili nel 70% dei casi, sono **enterovirus (echo, coxsackie e polio non paralitico)**.

I reperti morfologici non sono molto caratteristici, se si esclude un **rigonfiamento encefalico** in alcuni casi. Se ne sa anche poco, in quanto la remissione costituisce la regola ed è difficile osservare questi quadri alle autopsie. L'unico reperto abbastanza specifico è una lieve **infiltrazione linfocitaria delle meningi**, che differisce significativamente dall'infiltrato delle forme batteriche e dà il nome alla malattia.

MENINGITE ACUTA CHIMICA

A seguito della rottura di una cisti di materiale vario nello spazio subaracnoideo, o dell'introduzione in esso di un irritante chimico, si ha una forma di meningite non purulenta simile alla precedente. Si osserva quindi un quadro clinico con irritazione meningeale e **nessun segno sistemico di infezione**, e un quadro morfologico con pleiocitosi neutrofila liquorale e aumentato livello proteico, e nessuna variazione di glucosio.

MENINGO-ENCEFALITI BATTERICHE CRONICHE

Sono forme che si caratterizzano per la frequente progressione, fin dall'inizio, a **fibrosi dello spazio aracnoide**, con pericolosa tendenza alla chiusura delle vie d'uscita del liquor e quindi ad ipertensione endocranica e idrocefalo.

Le forme sono la **meningite tubercolare**, la **neurosifilide** e la **neuroborreliosi**.

Meningite tubercolare

Cefalea, malessere, confusione mentale e vomito sono le manifestazioni più frequenti. Nel liquor c'è pleiocitosi linfocitaria (a volte associata a PMN), e il livello di proteine è marcatamente aumentato. Glucosio normale.

Il processo di fibrosi subaracnoidea coinvolge tutto l'encefalo dalle meningi al forame del cranio e anche il midollo spinale. Anche le radici dei nervi cranici possono perciò essere interessate da queste alterazioni.

L'essudato dell'aracnoide è **gelatinoso e fibrinoso**, e si raccoglie alla **base dell'encefalo** obliterando le cisterne e comprimendo i nervi cranici.

Le meningi sono diffusamente ricoperte di granulazioni biancastre, che si rivelano essere, nei casi floridi di infiammazione, **granulomi ben formati**. L'essudato contiene cellule dell'infiammazione cronica (macrofagi, plasmacellule e linfociti).

Le arterie dello spazio subaracnoideo, a differenza delle forme acute di meningite, possono essere colpite da un processo di **endoarterite obliterativa**, con infiltrati infiammatori nella parete e marcato ispessimento intimale. Spesso le granulazioni aracnoidee sono interessate direttamente per estensione del processo infiammatorio a partire dal liquor, e allora lo sviluppo di aracnoidite fibrinosa adesiva è più rapido.

A volte, associato a meningite tubercolare si trova un **tuberculoma** di parecchi cm nel parenchima cerebrale, con le caratteristiche istologiche tipiche della necrosi caseosa centrale e delle cellule da granuloma attorno.

Le caratteristiche della meningite tubercolare da MAC e da Tuberculosis nei pazienti AIDS non sono significativamente differenti da quanto detto fin'ora.

Neurosifilide

Stato terziario della sifilide che insorge in circa 1 paziente su 10. Si manifesta con tre entità clinico-morfologiche distinte:

- **Neurosifilide meningovascolare:** meningite cronica che interessa la base dell'encefalo e in modo più variabile anche le convessità cerebrali e le leptomenigni spinali. Si caratterizza da una **endoarterite obliterativa detta Arterite di Huebner**. L'infiltrato perivascolare è fatto da linfociti e plasmacellule. Caratteristiche anche le **gomme** sifilitiche nelle meningi di tutto il SNC compreso il rachide.
- **Neurosifilide paretica:** si tratta di una forma di degenerazione cognitivo-motoria legata all'infiammazione delle meningi associata alla perdita di tessuto parenchimale della corteccia, con proliferazione sostitutiva della glia. Nella glia proliferano delle cellule particolari dette **cellule a bastoncino**. Le spirochete possono essere dimostrate nelle sezioni di tessuto cerebrale interessato. Anche nelle granulazioni aracnidi possono esserci proliferazioni della glia conosciute come **ependimite granulosa**.
- **Tabè dorsale:** degenerazione delle radici nervose posteriori sensitive del midollo spinale, causato direttamente dalle spirochete. Provoca atassia, anestesia sensitiva, perdita della capacità propriocettiva e quindi assenza dei riflessi tendinei profondi. Si ha perdita degli assoni e della mielina nelle radici posteriori spinali, con pallore e atrofia dei cordoni posteriori. Non ci sono spirochete in queste aree.

Questi tre quadri appaiono spesso come sommazione di forme miste nei vari pazienti.

Malattia di Lyme (neuroborreliosi)

Infezione da Borrelia trasmessa dalle zecche, che fra varie cose interessa anche il SNC con segni variabili, fra cui meningite asettica, paralisi faciale, encefalopatia di grado moderato e polineuropatie. C'è una proliferazione della microglia nell'encefalo e microrganismi sparsi negli spazi intercellulari.

2.2 INFEZIONI SUPPURATIVE ACUTE FOCALI (ASCESSI ED EMPIEMA)

ASCESSO ENCEFALICO

L'ascesso nell'encefalo si può instaurare per diversi meccanismi:

- Impianto diretto di germi
- Estensione di focolai di infezione vicini
- Diffusione ematogena (da sorgente cardiaca, polmonare, ossea distale o in seguito ad estrazioni dentarie)

Condizioni predisponenti sono l'**endocardite batterica acuta**, con formazione di ascessi multipli nel circolo sistemico, e lo **shunt destra-sinistra**, dove c'è la **perdita del filtro polmonare** ai batteri.

Gli streptococchi e gli stafilococchi sono i batteri più frequentemente interessati.

Sono lesioni ben delimitate, ed hanno una necrosi colliquativa centrale e reazione fibrosa circostante, attorno alla quale si produce edema. Questo avviene perché la reazione attorno all'ascesso prevede la formazione di tessuto di granulazione con crescita di numerosi vasi capillari, che producono edema vascolare. Anche la capsula di collagene e di fibre proviene dalla parete di questi vasi.

Ancora più all'esterno della capsula è presente una zona di gliosi reattiva con numerosi astrociti.

Sono formazioni destruenti, che provocano deficit focale progressivo e **segni di ipertensione endocranica** per l'intenso edema.

Liquor: aumentata pressione, leucocitosi, proteinorachia, normoglicorachia. Complicazioni sono la morte per erniazione di zone vitali del cervello e la rottura dell'ascesso che provoca meningite, ventriculite e trombosi dei seni.

La terapia chirurgica e antibiotica la mortalità è solo del 10%.

EMPIEMA SUBDURALE

Derivante da una infezione delle ossa craniche o delle cavità sinusali, questa temibile complicazione consiste nella diffusione di materiale piogeno nello spazio subdurale. Di regola non è coinvolto lo spazio subaracnideo, e la raccolta rimane limitata al piccolo spazio fra la dura e l'aracnoide (uno spazio normalmente virtuale) ma ci possono essere due tipi di complicazioni importanti:

- La **compressione** delle strutture aracnoidali, con difficoltà del riassorbimento del liquor
- La **compressione** delle vene epidurali, che possono congestionarsi e determinare infarto cerebrale

Senza terapia la risoluzione spontanea è difficile e si possono avere segni di rigidità nucale, cefalee e deficit neurologici progressivi. Dopo il trattamento, non ci sono gravi conseguenze eccetto un ispessimento della dura.

Liquor: come nell'ascesso, proteine aumentato, leucocitosi, glucosio normale.

ASCESSO EXTRADURALI

Comunemente associato ad osteomielite, provengono da un focolaio di infezione adiacente, costituito da una sinusite, o da una manovra chirurgica. Quando il processo si manifesta nello spazio epidurale spinale, si può avere compressione midollare e questa è una grave emergenza.

2.3 ENCEFALITI

Si tratta della malattia infiammatoria del parenchima cerebrale, praticamente sempre di origine infettiva.

ENCEFALITE VIRALE

Infezione virale dell'encefalo, quasi sempre associata a meningite e più completamente chiamata **meningoencefalite virale**. Occasionalmente è coinvolto anche il midollo spinale (meningo-encefalomielite).

Alcune caratteristiche morfologiche peculiari delle infezioni virali (tutte) dell'encefalo sono:

- Infiltrato perivascolare e parenchimale di linfociti, plasmacellule e macrofagi
- Proliferazione gliale (formazione di noduli)
- Neuronofagia (distruzione di cellule neuronali)
- Presenza di **corpi inclusi**, espressione diretta del danno virale, all'interno delle cellule. Con varie tecniche immunoistochimiche è possibile dimostrare la presenza dei patogeni.

Ogni virus ha un certo grado di neurotropismo, che si esplica nei confronti dei tipi cellulari, o delle aree dell'encefalo. Altri invece presentano caratteristiche di **latenza**, come gli Herpes o il virus del morbillo.

Oltre all'infezione diretta, ci sono almeno altri tre meccanismi di danno provocato dai virus all'encefalo:

- Malattia autoimmune come cross-reazione ad una infezione virale sistemica (encefalomielite acuta disseminata)
- Malformazioni congenite che riguardano il neurocranio, secondarie ad infezioni virali del feto in utero
- Sindromi degenerative lentamente progressive che seguono di molti anni una encefalite (parkinsonismo post encefalico, meningite letargica)

Virus artropodi (arbovirus)

Sono virus diffusi ubiquitariamente, con specie diverse nelle varie regioni, tutti con un ospite intermedio come la zecca o le zanzare. Nei Paesi tropicali possono essere endemici e provocare forme di encefalite epidemica ad alta mortalità.

Sono pericolosi per la loro capacità di causare una forma di encefalite con deficit neurologici globali (convulsioni, coma, stupore) e focali.

Liquor incolore, pressione lievemente aumentata, pleiocitosi da PMN che si trasforma in linfocitosi. Proteinorrachia, ma glucosio normale.

Meningoencefalite linfocitaria, talora con PMN, con infiltrato perivascolare. Ci sono, nella sostanza grigia e nella bianca, molte aree di **necrosi focale**. Caratteristica la **neuronofagia**, ossia una necrosi neuronale a singola cellula con fagocitosi dei detriti.

In casi gravi si ha una **vasculite necrotizzante con gravi emorragie**. Aree colpite: corteccia o nuclei della base, a seconda delle forme.

HSV-I

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 318

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

Il banale Herpes labiale può causare una encefalite ad insorgenza in ogni gruppo di età, ma più frequentemente nei bambini, nei giovani adulti e negli immunodeficienti. Solo il 10% dei soggetti ha sviluppato precedentemente un herpes labiale.

L'esordio è insidioso con alterazione della personalità, del carattere e del comportamento.

Zone inferiori dei lobi temporali e circonvoluzioni orbitarie dei lobi frontali sono le aree iniziali, e quelle più colpite durante tutta la malattia. In queste aree la malattia è **estesamente necrotizzante**.

E' presente infiltrato infiammatorio perivascolare e possono essere presenti inclusioni virali dentro ai neuroni e nella glia (inclusioni di **Cowdry**).

E' possibile anche una forma subacuta, con deficit neurologici a lenta insorgenza (4-6 settimane).

HSV-II

Maggioranza dei casi di **meningite virale erpetica**, che si trasmette al 50% dei nati da donna con infezione erpetica della vagina. L'encefalite è simile a quella di HSV1. Raramente è possibile una malattia del genere con encefalite emorragica e necrotizzante nei malati di HIV.

Herpes Zoster

L'infezione primaria di questo virus si manifesta con la **varicella**, affezione esantematica infantile. La riattivazione nervosa si manifesta negli adulti con una **dermatite** con eruzione cutanea vescicolare, molto pruriginosa, nel territorio di distribuzione di un dermatomero. Il virus si mantiene infatti in forma latente nelle radici sensitive posteriori, in corrispondenza di un nervo cranico.

Un chiaro interessamento del SNC è più raro, ma molto più grave. Nei pazienti AIDS è possibile una encefalite associata ad una arterite granulomatosa, in cui si dimostrano corpi inclusi nella glia e nei neuroni. Le lesioni del parenchima sono nettamente circoscritte, con aree di demielinizzazione prima e di necrosi poi.

CMV

Colpisce i feti e gli immunodepressi. L'affezione decorre in utero ed è una infezione periventricolare necrotizzante, che causa una grave distruzione encefalica seguita più tardi da microcefalia con calcificazione periventricolare.

Negli AIDS, si ha una encefalite subacuta che si caratterizza con tipiche inclusioni cellulari da CMV. Le lesioni si localizzano in una stretta fascia di tessuto al di sotto dell'ependidima e della pia madre. Qui ci sono cellule gigante con le tipiche inclusioni da CMV, e lesioni necrotiche irregolarmente distribuite. Le lesioni causate dal CMV sono spesso localizzate attorno ai ventricoli laterali, all'acquedotto e al quarto ventricolo. Tali lesioni possono calcificarsi.

La manifestazione più pericolosa di questa infezione è una forma di **ventricolite necrotizzante emorragica**, conseguente all'infiammazione dei plessi coroidei.

Polio

Il poliovirus nei soggetti non immuni causa una lieve forma di gastrite spesso subclinica, mentre in una piccola percentuale di popolazione esposta infetta il SNC. Qui causa una irritazione meningea e meningite virale. In genere questa è stabile e autolimitante, ma può estendersi ad interessare il SNC e allora le conseguenze sono molto più gravi. Si forma infatti una perdita di motoneuroni con paralisi flaccida permanente dei segmenti interessati.

Nella fase acuta, la paralisi flaccida interessa anche i neuroni respiratori e può sopravvenire la morte per paralisi respiratoria.

Nei casi acuti si evidenzia, a carico delle **corna anteriori del midollo spinale**, un infiltrato infiammatorio di mononucleati perivascolari, ed episodi di **neuronofagia**. Le strutture danneggiate possono essere tali da formare cavitazioni, che vengono riempite dalla glia. Occasionalmente il danno si estende anche alle corna posteriori.

Le sequele sono atrofia delle radici motorie anteriori, atrofia da denervazione dei muscoli interessati, e un minimo infiltrato residuo nelle corna anteriori.

Rabbia

Infezione del SNC fatale nel 100% dei casi, trasmessa dal morso di un animale infetto, oppure il contatto diretto con i pistrelli, considerato un fattore di rischio anche senza morso. Il virus, particolarmente bastardo, spinge l'animale, nelle fasi di massima infettività, ad un comportamento estremamente aggressivo. La profilassi nella zona della ferita con siero antirabbico per 28 giorni limita virtualmente a zero la possibilità di progressione della malattia.

Il virus ascende al SNC tramite le radici posteriori dei nervi spinali, con una incubazione asintomatica di 1-3 mesi a seconda della distanza della ferita dal midollo.

La sintomatologia è specifica e disastrosa:

- Iperalgesia da contatto: qualsiasi contatto fisico è estremamente doloroso, e provoca una risposta motoria di allontanamento estremamente esagerata (fino alle convulsioni)
- Spasmo faringeo alla deglutizione (schiuma dalla bocca e difficoltà a inghiottire persino l'acqua, da cui il termine idrofobia).
- Irritazione meningea con segni caratteristici
- Alterazioni di stato maniacale e stuporoso, con aumento dell'aggressività, fino al coma
- Paralisi flaccida progressiva fino a morte per paralisi respiratoria

L'encefalo mostra edema intenso e congestione vascolare. Microscopicamente si osserva una diffusa degenerazione neuronale e una reazione infiammatoria che è più intensa nei nuclei della base, nel mesencefalo e nel pavimento del quarto ventricolo. Midollo allungato e spinale possono essere coinvolti.

Il reperto microscopico patognomonico sono i **corpi del Negri**, delle inclusioni citoplasmatiche eosinofile, rotonde od ovali, che si possono trovare nei neuroni piramidali dell'ippocampo e nelle cellule di Purkinje del cervelletto, zone generalmente risparmiate dalla reazione infiammatoria.

La presenza di questo virus può essere ricercata con metodiche ultrastrutturali e immunoistochimiche nei corpi del Negri.

ENCEFALITI VIRALI DEMIELINIZZANTI

Descriviamo qui a se queste due infezioni virali del SNC poiché si differenziano dalle malattie infettive virali descritte prima a causa di un più frequente interessamento della componente gliale e quindi di avere come effetto principale quello della **demielinizzazione**.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Malattia causata dal poliomavirus JC, che infetta **principalmente gli oligodendrociti** e causa una demielinizzazione come principale effetto patologico.

Insorge invariabilmente su individui immunocompromessi da varie condizioni (iatrogene, AIDS). Siccome il 65% della popolazione è portatrice del virus JC in maniera asintomatica, si ritiene che la malattia sia una riacutizzazione di una pregressa infezione rimasta latente.

La malattia è progressiva, ed ha sintomatologia neurologica focale continuamente progressiva.

Le lesioni sono costituite da aree di distruzione irregolare, mal definite, della **sostanza bianca**, estese da pochi mm ad un intero lobo.

Si ritrovano in queste aree tre aspetti caratteristici:

- Estesa demielinizzazione
- Distruzione degli assoni
- Infiltrato di macrofagi carichi di lipidi (di derivazione mielinica)

Ai **margini** delle lesioni sono visibili i segni di attività virale, sottoforma di inclusioni nucleari da materiale amorfo di aspetto vitreo negli oligodendrociti (le cellule che avvolgono l'assone nel SNC, sostituite dalle cellule di Schwann nel SNP). Queste inclusioni sono costituite da **antigeni virali**.

Caratteristici sono anche gli **astrociti** bizzarri, con nuclei anomali e talvolta multipli.

Panencefalite Sclerosante Subacuta

Detta anche encefalite a corpi inclusi di Dawson, rappresenta una rara sindrome clinica progressiva caratterizzata da declino delle facoltà cognitive, spasticità degli arti e stati convulsivi.

Si verificava nell'infanzia o nella prima adolescenza (ma anche nell'età adulta) mesi o anni, fino a 20, dopo un episodio di morbillo.

Si ritiene che la causa sia una infezione persistente, anche se non attiva, di virus del morbillo alterati. In diversi geni virali si ritrovano alterazioni. Si apprezzano:

- Gliosi diffusa

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org 320

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

- Demielinizzazione
- Inclusioni principalmente nucleari di neuroni e glia (da parte di corpi virali)
- Infiammazione della sostanza grigia e bianca (da cui il nome di panencefalite)

Gli inclusi virali sono di virus morbillari

ENCEFALITI DA FUNGHI (CRIPTOCOCCOSI)

Si tratta di malattie associate ad infezioni fungine molto progredite, in soggetti defedati o immunodepressi, tipiche dei Paesi poveri.

Le lesioni del SNC si osservano quando il fungo ha invaso tutto il SNC.

I patogeni più spesso implicati sono:

- Candida albicans
- Mucor
- Aspergillus fumigatus
- Criptococco neoformans

In alcune aree endemiche, è possibile l'infezione da

- Histoplasma capsulatum
- Coccidioides immitidis
- Blastomyces dermatitidis

L'invasione dei funghi da parte del SNC assume tre aspetti caratteristici, a seconda del patogeno implicato.

Vasculite.

Dovuta spesso a Mucor e Aspergillus, che hanno un trofismo per i vasi encefalici, ma occasionalmente anche ad altri. I vasi colpiti vanno incontro a trombosi, e di conseguenza c'è infarto encefalico, che diviene poi **emorragico** e successivamente **settico** per la crescita al suo interno del patogeno responsabile.

Invasione parenchimale

Aspetto comune praticamente a tutti i patogeni, coesiste spesso con una **meningite**. Si ha l'infiltrazione del parenchima e la formazione di **granulomi** o **ascessi**. La maggioranza di queste lesioni partono dai vasi, per via della frequente disseminazione ematogena del SNC.

Meningite

La meningite è comune a molti funghi, ma costituisce l'aspetto tipico dell'infezione da **criptococco**, ed è molto frequente nei malati di AIDS. Il decorso clinico di questa variante può essere molto vario, da fatale in 2 settimane a lentamente progressivo nel corso di mesi o anni. Il liquor in genere contiene poche cellule, ma un contenuto proteico molto elevato. Si possono però trovare nel liquor i lieviti con capsula.

La meningite assume caratteristiche istologiche **croniche**, con infiltrato di linfociti, macrofagi e plasmacellule, e fibroblasti, e interessa soprattutto le **basi**. Qui la reazione fibrosa può chiudere i forami di Lusk e Magendie, con gravi conseguenze per la circolazione del liquor.

L'encefalo rivela un **accumulo di materiale gelatinoso** nello spazio subaracnoideo (segno di meningite cronica), e **cisti parenchimali**, piccole, localizzate in genere ai nuclei della base. Queste cisti sono formate dall'**ingrandimento degli spazi perivascolari di Virchow-Robin**, e riempite da microrganismi; attorno a questi spazi si verificano minime o nessuna infiammazione.

ENCEFALITI DA PROTOZOI (TOXOPLASMOSI)

Protozoi (toxoplasma, malaria, ameba e tripanosoma), Metazoi (echinococco), Rickettsie possono interessare il SNC in maniera abbastanza sporadica.

Ultimamente però ha assunto una grande importanza l'infezione da **toxoplasma** in relazione alla diffusione dell'AIDS.

I sintomi clinici sono subacuti, ed evolvono nel giro di 1-2 settimane. Le lesioni alla TC hanno **contorno ad anello**, ma non è un aspetto patognomonico.

L'infezione si può avere anche nel feto, se la madre è infetta precocemente nella gravidanza. In questo caso si sviluppa una encefalite con lesioni necrotizzanti multifocali, che guariscono per calcificazione, con gravi danni al SNC in sviluppo.

L'encefalo presenta ascessi, frequentemente multipli, per lo più a carico della corteccia cerebrale vicino alla giunzione fra sostanza grigia e bianca.

Le lesioni acute sono caratterizzate da **focolai centrali di necrosi**, con numerose petecchie emorragiche, circondate da infiltrato infiammatorio acuto e cronico, macrofagi e proliferazione vascolare.

Ai margini si evidenziano sia tachizoidi liberi che bradizoiti incistati. I vasi, neoformati e non, ai margini delle lesioni presentano spesso ispessimento dell'intima e a volte addirittura trombosi.

Le lesioni regrediscono andando in necrosi colliquativa se si instaura una terapia adeguata. Le lesioni croniche sono spazi cistici con rari macrofagi carichi di lipidi, siderofagi e circostante gliosi.

ENCEFALITE SPONGIFORME

Non si tratta di una sola malattia, ma di un gruppo di malattie che sono distinte dal punto di vista eziopatogenetico da tutte le malattie neurodegenerative. Si tratta di malattie degenerative, con demenza progressiva, associate ad un quadro istologico molto caratteristico di **degenerazione vacuolare delle cellule neurali**, con conseguente aspetto lacunare (spongiforme) del parenchima cerebrale. Tutte queste malattie sono legate alla presenza di una proteina nervosa anomala, e quindi sono malattie ereditarie. La proteina però può essere presente nei tessuti nervosi del malato, e trasmissibile tramite ingestione di questi tessuti a soggetti sani, conferendo alla malattia anche la possibilità di una **trasmissione epidemica**. La proteina anomala fu chiamata **Proteina Prionica (PrP)** nel 1997 da Prusier.

Patogenesi

La PrP è una proteina di 30KD, normalmente presente nel SNC. Normalmente è ad α elica, e in questa forma può venire degradata quando non serve più. Occasionalmente può trasformarsi in forma β -planare, e accumularsi nel SNC, perché acquista una notevole resistenza alle proteasi. Queste mutazioni possono avvenire in tre modi:

- **Sporadiche:** incidenza molto bassa, rende ragioni di casi spontanei e non legati alla trasmissione familiare di malattia
- **Mutazione congenita:** alcune mutazioni della sequenza della proteina rendono più facile la trasformazione. Questo meccanismo è responsabile delle forme a trasmissione familiare:
 - **Creutzfeld-Jakob (CJ)**
 - **Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)**
 - **Insonnia fatale familiare**
 - **Kuru**
 - *Scrapie (pecore)*
 - *Encefalopatia trasmissibile del visone*
 - *Encefalite spongiforme bovina (mucca pazza)*
- **Mutazione indotta da PrP alterata:** le molecole PrP alterate, di qualsiasi origine, possono produrre una mutazione analoga in molecole sane dello stesso tipo (e alterare anche strutture cellulari). L'ingestione di tessuto contaminato da proteine infette permetta l'assorbimento di queste proteine (resistenti agli acidi gastrici e alle proteasi intestinali) e quindi la trasmissione della malattia. Questo avviene in due modi:
 - **Cannibalismo:** in questo caso l'associazione è certa e documentata
 - **Alimentazione con carne di animali infetti:** il passaggio da una specie all'altra è un evento estremamente facile, in quanto il gene per la PrP è molto conservato durante l'evoluzione. Tuttavia esistono molte mutazioni possibili a carico della PrP, che rendono ragione della differenza clinica delle varie forme familiari, e **non è mai stata dimostrata** l'associazione fra encefalite spongiforme bovina e **CJ** nell'uomo, mentre la prima malattia deriva di sicuro dalla contaminazione con PrP di pecore affette dalla Scrapie.

Anatomia patologica

Il meccanismo con cui viene provocata la vacuolizzazione citoplasmatica e la morte delle cellule neurali è ignoto. Quello che è chiaro è che questa vacuolizzazione porta allo sviluppo di una demenza progressiva.

Macroscopicamente, però, **non ci sono** grandi evidenze di atrofia cerebrale: il danno è per lo più microscopico, e consistono nella presenza, multifocale e irregolare, di piccoli vacuoli citoplasmatici **vuoti** nell'assone e nel corpo del neurone, e nelle cellule della glia. Queste lesioni **spongiformi** interessano la corteccia, e a volte altre aree di sostanza grigia come il caudato e il putamen.

Nelle fasi avanzate si ha la confluenza delle lesioni in aree simil-cistiche (stato **spongioso** della malattia), e formazione di una gliosi reattiva. La perdita di neuroni è marcata, e **non è presente infiammazione**.

Distribuite nel cervelletto (nella GSS) o nella corteccia (nella CJ) si osservano delle aree di agglomerati di PrP, colorabili al **rosso Congo** ed estremamente densi, come piccoli grani neri di caffè, dette **placche del Kuru**.

A differenza delle altre, l'insonnia familiare fatale **non mostra ne placche del Kuru e nemmeno alterazioni spongiformi**, ma solo perdita neuronale e gliosi reattiva.

Clinica

- **CJ:** forma di demenza progressiva, ad eziologia solo raramente familiare (15%) che insorge sporadicamente con una incidenza di 1:1,000,000 annuo. Ha un picco di incidenza nella settima decade. Si possono avere **contaminazioni iatrogene**, dal trapianto di cornea e dall'impianto di elettrodi profondi, o dalla somministrazione di ormone della crescita umano non prodotto sinteticamente. Stato di iniziale perdita della memoria e alterazione del comportamento, con rapida demenza progressiva e caratteristico **mioclono sussultivo** alla stimolazione improvvisa. Alcuni pazienti sviluppano anche atassia. La malattia è invariabilmente fatale, durata media sette mesi, ma variabile.
- **Variante di CJ:** malattia sviluppatasi nel Regno Unito nel 1995, simile alla CJ ma clinicamente differente per alcuni aspetti, come la giovane età dei casi, disordini comportamentali precoci e gravi, e progressione neurologica lenta. Questa forma, in nessuno dei casi studiati, si associava in nessun modo alla presenza di mutazioni genetiche. L'associazione epidemiologica fra l'epidemia di BSE verificatasi qualche anno prima e la diffusione della vCJ è probabile, ma non certa.
- **GSS:** ereditaria, nei pazienti sono presenti mutazioni per il gene che codifica le PrP (gene PRNP). Esordisce con atassia cerebellare cronica, seguita da demenza progressiva. Decorso lento, esito dopo anni.
- **Insonnia familiare fatale:** si caratterizza nelle fasi iniziali con disturbi del sonno, e poi progredisce con atassia, disturbi del SNA, stupore e infine coma. Dura in genere circa 3 anni.

CAP 3 MALATTIE DEMIELINIZZANTI DEL SNC

Sono condizioni **acquisite o congenite** caratterizzate dalla perdita delle guaine mieliniche con relativa conservazione dell'assone. La storia naturale delle malattie, di regola fatali, è determinata dalla incapacità quasi assoluta del SNC di ricostituire le guaine mieliniche distrutte.

Ci sono tre tipi di malattie demielinizzanti:

- **Malattie demielinizzanti acquisite**
- **Malattie demielinizzanti metaboliche (congenite)**
- **Malattie demielinizzanti infettive (già trattate, come la Leucoencefalopatia multifocale progressiva)**

Qui vengono trattate solo le malattie legate alla sclerosi multipla (malattie demielinizzanti acquisite)

3.1 MALATTIE DEMIELINIZZANTI ACQUISITE

SCLEROSI MULTIPLA (SCLEROSI A PLACCHE)

Questa malattia è la più comune, con 1 caso per 1000 nel mondo occidentale. Colpisce individui di mezza età (rara nell'infanzia o dopo i 50), e il sesso femminile presenta una incidenza maggiore di quello maschile (2:1). Si sviluppa come una malattia intermittente, con sviluppo di lesioni parziali e deficit focali che hanno graduali remissioni. Questo è legato alla comparsa, in tempi ed aree diverse, di lesioni demielinizzanti a placca, dette appunto **placche**, nella sostanza bianca.

Eziopatogenesi

Non ancora ben definite. **Gli individui assumono il rischio dell'ambiente dove trascorrono i primi 15 anni di vita**, e tale rischio diminuisce con la distanza dall'equatore. Sono implicati:

- Fattori genetici: concordanza elevata fra parenti di primo grado, aumento del rischio in soggetti HLA-DR2
- Fattori virali: probabile ruolo di un virus, finora sconosciuto, che infetta il SNC nell'infanzia.
- Fattori immunitari: infiltrato infiammatorio cronico nelle placche; possibilità di produrre una malattia sperimentale nel topo identica alla SM con linfociti sensibilizzati nei confronti della mielina. Risulta comunque chiaro che la teoria della patogenesi immunitaria da sola non regge.

Anatomia patologica

Le lesioni non sono limitate alla sostanza bianca, ma in quella grigia sono molto meno riconoscibili, perché la mielina è molto meno presente fra i corpi neuronali. Quindi l'aspetto esterno del cervello è **normale** eccetto che nelle aree di ponte o del midollo spinale, dove le fibre bianche vengono alla superficie. Qui (e aprendo l'encefalo) si osservano **placche** a margini irregolari ma netti, lievemente depresse, di aspetto vitreo e brunastro, con una consistenza maggiore della sostanza bianca intorno (**sclerosi**).

Le lesioni hanno dimensioni molto variabili, da microscopiche ad enormi. Sono di frequente riscontro nei ventricoli laterali, agli angoli, nei nervi ottici, nel chiasma, nelle vie del midollo spinale, nel cervelletto e nel midollo allungato.

Istologicamente si distinguono le **placche attive** per la presenza di segni di degradazione della mielina, con macrofagi abbondanti contenenti detriti ricchi di lipidi, PAS positivi. Linfociti e monociti sono presenti come infiltrati a **manicotto perivascolare**, specie in prossimità dei margini delle lesioni.

Con lo spegnersi della reazione, diminuiscono le cellule infiammatorie e sono evidenti le reazioni della glia: la mielina è assente, mentre gli astrociti proliferano e le cellule infiammatorie sono assenti. Questo è l'aspetto della **placca inattiva**.

Le placche di vecchia data contengono al loro interno degli assoni demielinizzati, e normalmente non si ha perdita delle fibre nervose.

Ai margini nelle placche si possono sviluppare aree dove le lesioni sono difficilmente visibili dal punto di vista macroscopico, e la reazione di distruzione della mielina è meno intensa. In queste aree, dette **placche ombra**, si trovano guaine mieliniche ancora presenti, ma anormalmente assottigliate. Questo implica una limitata **capacità di riparazione** delle lesioni.

Alcune placche sono silenziose dal punto di vista clinico. Questa avviene anche in pazienti con malattia conclamata, che possono accusare i sintomi soltanto di parte delle lesioni.

Clinica

Le lesioni possono insorgere dovunque nel SNC e indurre una sintomatologia molto ampia. Comunque ci sono alcuni tratti caratteristici:

- Esordio: deficit visivo unilaterale che si instaura in **pochi** giorni, per il rapido coinvolgimento del nervo ottico. Solo nel 10-50% dei pazienti però la malattia progredisce alle fasi successive.
- Sindrome a carico dei nervi cranici (coinvolgimento del tronco): atassia, nistagmo, oftalmoplegia
- Lesioni del midollo: deficit motori e sensoriali del tronco, spasticità, difficoltà nel controllo vescicale

L'esame del liquor in questi pazienti presenta aumento del contenuto proteico e a volte modesta pleiocitosi.

Le γ **Globuline** sono costantemente aumentate e si osserva un picco monoclonale di esse. Questo è il risultato di un aumento della presenza di cellule B nel liquor.

Varianti della sclerosi multipla

- **Neuromielite ottica di Devic:** tipica degli asiatici, si manifesta con neurite ottica bilaterale e coinvolgimento del midollo spinale. Decorso ingravescente (circa 20% dei casi), recidivante o intermittente, ad episodio singolo e senza riacutizzazioni successive. Le lesioni sono simili alla SM classica ma più gravi e destruenti
- **SM acuta di Marburg:** individui giovani, decorso rapido, pochi mesi. Le placche sono estese e numerose, con una ampia distruzione mielinica e anche perdita di assoni.

ENCEFALOMIELITE ACUTA DISSEMINATA

Malattia demielinizzante monofasica che insorge circa 1-2 settimane dopo una infezione virale (raramente una vaccinazione con virus attenuato). Sintomi di cefalea, letargia e coma, senza segni focali come nella SM. Sebbene la sintomatologia sia progressiva e rapida e il 20% dei malati decede, il resto dei pazienti va incontro a remissione completa. **Probabilmente è una reazione autoimmune di cross-reattività acuta.**

Nell'EAD l'encefalo mostra soltanto alcune aree di colorito grigiastro attorno ai vasi della sostanza bianca, anche se in **tutta** quest'ultima si osserva microscopicamente perdita mielinica con relativa conservazione degli assoni.

La lesione contiene anche leucociti PMN durante le fasi precoci, e poi mononucleari. Con la degradazione mielinica compaiono macrofagi carichi di lipidi.

ENCEFALOMIELITE ACUTA EMORRAGICA NECROTIZZANTE

L'**EAEN** è una sindrome demielinizzante del SNC a decorso fulminante che colpisce i bambini e i giovani adulti. E' detta anche *leucoencefalite acuta emorragica di Weston-Hurts*, ed è spesso legata **ad una precedente infezione delle vie respiratorie**, quasi sempre da *Mycoplasma pneumoniae*. Si tratta di una reazione immunitaria iperacuta di cross-reattività.

Assomiglia all'EAD (la malattia qui sopra) nelle lesioni, che si raccolgono appunto attorno alle vene e si disseminano in tutto l'encefalo. Esse risultano però molto più devastanti e distruggono i piccoli vasi, portano a necrosi disseminata della sostanza bianca e grigia con emorragia acuta, deposizione di fibrina e abbondante infiltrato neutrofilo.

ALTRE MALATTIE DEMIELINIZZANTI PIÙ RARE

- **Mielinolisi pontina centrale:** perdita di mielina con conservazione degli assoni caratteristicamente limitata al ponte e al tetto del mesencefalo. La malattia ha una distribuzione abbastanza simmetrica. La malattia si rappresenta con una **tetraplegia** a rapida evoluzione. Si ritiene sia legata a importanti squilibri della **pressione osmotica** del siero, visto che si ha nell'alcolismo cronico, in corso di grave squilibrio elettrolitico o per una troppo rapida correzione della iponatriemia
- **Sindrome di Marchiafava-Bignami:** rara malattia causata da un disordine della mielina, provocato da un disordine della mielina, che mette a nudo gli assoni del corpo calloso e della commissura anteriore. In realtà si tratta di una malattia **genetica**, ma non è una leucodistrofia

CAP 4 PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE

Le malattie vascolari del cervello costituiscono nel complesso la terza causa di morte nel mondo occidentale dopo i tumori e le malattie cardiovascolari. Il termine clinico con cui sono conosciute nel complesso, riferito soprattutto ad una sintomatologia ad insorgenza acuta, è **ictus**. Dal punto di vista morfologico, queste lesioni sono distinguibili in **ischemiche** ed **emorragiche**.

Invece i clinici le distinguono in **emboliche, trombotiche ed emorragiche**, per meglio identificare il trattamento da eseguire in ogni paziente.

4.1 LESIONI VASCOLARI TRAUMATICHE

Durante un trauma al SNC una lesione vascolare costituisce una complicazione piuttosto frequente. A seconda del tipo di trauma, si possono avere vari tipi di traumi:

Ematomi epidurali

Si hanno quando si rompono le ossa della teca cranica (nei bambini anche quando si ha una dislocazione di esse senza frattura, essendo la teca cranica relativamente morbida). Allora in questo caso si rompono i vasi come l'arteria meningea media, che decorrono dentro l'osso. L'accumulo di sangue ad alta pressione distacca la dura dall'osso, e la massa di sangue che spinge all'interno comprime il parenchima corticale. Gli effetti neurologici focali di questo tipo di ematoma colpisce il pazienti dopo diverse ore dal trauma, oppure costituisce una emergenza neurologica in quanto si ha la necessità di un rapido drenaggio.

Ematoma subdurale

Lo spazio sottostante alla dura e all'aracnoide è detto spazio subdurale ed è anch'esso uno spazio teorico, in quanto la dura e la aracnoide sono strettamente adese. Lo spazio sottostante, fra aracnoide e pia, invece, è più ampio, ed è detto spazio subaracnoideo. Qui ci sono vasi venosi che decorrono nella superficie dell'encefalo (separati da esso dalla pia madre) e attraversano le meningi superiori per mettersi in contatto con i seni venosi della dura, scavati nel contesto di essa.

Siccome l'encefalo è sospeso nel liquor, ha una minima possibilità di movimento, e durante il trauma può subire delle fluttuazioni. In questo momento i vasi venosi si possono rompere nel loro punto di inserimento nella dura. In pazienti anziani con atrofia cerebrale questo movimento possibile dell'encefalo è maggiore, e il danno emorragico può essere più frequente, anche dopo traumi di lieve entità. Gli ematomi, originandosi attorno agli orifizi di ingresso della dura, sono appunto **subdurali**, e non interessano lo spazio subaracnoideo. Si manifestano principalmente lungo la superficie laterale dei lobi temporali, e spesso sono bilaterali. Ci sono comunemente i segni focali della compressione esercitata, anche se più spesso sono presenti uno scadimento delle funzioni neurologiche progressivo e confusione.

Appare come una raccolta di sangue fresco situato lungo il contorno della superficie del cervello, che non si estende nella profondità delle circonvoluzioni. Il parenchima sottostante è compresso. Essendo un sanguinamento di tipo venoso, si autolimita e la regola dell'evoluzione di queste lesioni è l'organizzazione. Essa segue un iter ben definito:

- Coagulazione (alcune ore)
- Lisi del coagulo (1 settimana)
- Crescita dei fibroblasti all'interno della superficie durale nell'ematoma (2 settimane)
- Sviluppo precoce di tessuto connettivo ialinizzato (1-3 mesi)

L'aderenza fibrosa dell'ematoma avviene soltanto dal lato superficiale, quello a contatto con la dura, mentre non si verifica aderenza fibrosa con la aracnoide sottostante (elemento caratteristico). Durante la fase di organizzazione si forma un tessuto di granulazione¹⁷ che può esporre il paziente ad un consistente rischio di risanguinamento, che è maggiore nei primi mesi dopo il trauma.

Ematoma subaracnoideo ed ematoma intraparenchimale

Si formano quando abbiamo un trauma cranico con contusione e lacerazione superficiali. L'**apoplessia tardiva** è una sindrome di emorragia intraparenchimale profonda, improvvisa, che segue traumi cranici di modesta entità di 1-2 settimane.

¹⁷ Quando si forma questo tessuto di granulazione, siamo al livello di una **ematoma subdurale cronico**

Sequela dei traumi cranici

Ci sono un ampio spettro di lesioni che possono seguire un trauma anche di parecchio tempo:

- **Idrocefalo post-traumatico:** da incapacità di riassorbimento del liquor per fibrosi delle meningi alla base del cranio o per compressione da parte di un ematoma subdurale organizzato
- **Demenza del pugile:** dopo traumi cranici ripetuti per parecchio tempo si reperta idrocefalo, atrofia del corpo calloso, lesione assonale diffusa, ammassi neurofibrillari, e placche diffuse simili all'Alzheimer.
- **Epilessia post traumatica**
- **Aumento dell'incidenza di tumori (meningiomi)**
- **Malattie infettive**
- **Disordini psichiatrici**

4.2 EMORRAGIE CEREBRALI NON TRAUMATICHE

Le emorragie non traumatiche si possono localizzare con più facilità nello spazio subaracnoideo e soprattutto nel parenchima cerebrale (intraparenchimale). Rappresentano spesso un fenomeno secondario di un infarto o di una ostruzione venosa acuta, ma possono essere anche spontanee o secondarie ad ipertensione.

EMORRAGIA INTRAPARENCHIMALE

Frequentemente nell'età avanzata attorno ai 60 anni, causate principalmente dall'**ipertensione** e dalla rottura di piccoli vasi nel contesto del parenchima. Negli ipertesi rappresenta il 15% delle cause di morte. Nei vasi cerebrali la malattia ipertensiva provoca infatti:

- Aterosclerosi precoce (arterie di medio e grosso calibro)
- Arteriolosclerosi ialina (casi di ipertensione moderata)
- Necrosi diffusa della media e iperplasia a buccia di cipolla (casi di ipertensione grave)

Le pareti vascolari risultano più fragili e possono ospitare degli aneurismi molto piccoli, detti **microaneurismi di Charcot-Bpuchard**, a loro volta sito di rottura.

Questi non sono aneurismi saccolari, che insorgono in vasi maggiori, di diametro di oltre 300 micron.

L'emorragia ipertensiva si può avere nel putamen dal 50 al 60% dei casi, e poi nel talamo e nel tetto del ponte. Ma può essere possibile in qualsiasi punto del parenchima. Si distinguono le **emorragie lobari**, della corteccia, dalle **emorragie gangliari**, dei nuclei della base e del talamo.

Le lesioni iniziano come uno stravasamento ematico che comprime il parenchima adiacente. C'è un nucleo centrale di sangue coagulato, rivestito da tessuto encefalico in preda ad edema e degenerazione anossica. Alla fine compaiono macrofagi carichi di pigmento e lipidi che fagocitano il materiale con le stesse modalità dell'infarto cerebrale (vedi). Come nell'infarto, il materiale necrotico va incontro a **colliquazione** per l'attività degli enzimi litici dei macrofagi, e si formano quindi delle cavità piene di materiale liquido circondate da una reazione fibrosa (gliosi), dette **cisti apoplettiche**.

Il sangue stravasato da una emorragia parenchimale in posizione adatta può occupare tutto un ventricolo cerebrale.

Oltre all'ipertensione, altri fattori sistemici possono essere causa di emorragia, come le diatesi emorragiche, le neoplasie, l'amiloidosi dei vasi, le vasculiti e la presenza di aneurismi e/o malformazioni.

EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Molte condizioni possono portare alla formazione di una emorragia subaracnoidea, come ad esempio l'estensione di un ematoma subdurale traumatico, le vasculiti, l'ipertensione, le malformazioni vascolari, le neoplasie.

Ma la causa più comune in assoluto è quella della **rottura di aneurisma a bacca** (e non a barca come sempre si dice!), che è un aneurisma congenito molto frequente nel SNC. La rottura di questi aneurismi è molto frequente come patologia cerebrovascolare.

Altri tipi di aneurismi (aterosclerotici → fusiformi, micotici, traumatici e dissecanti) sono meno frequentemente associati ad ematomi subaracnoidei nella loro rottura, perché interessano vasi a decorso osseo.

Gli aneurismi a bacca del SNC sono abbastanza comuni e si riscontrano, rotti o no, nel 2% delle autopsie. Interessano praticamente sempre il circolo anteriore in vicinanza dei punti di diramazione, e nel 20-30% dei casi sono multipli.

La loro eziologia è sconosciuta. C'è una certa familiarità e una associazione con malattie congenite come la ADPKD, Ehlers-Danlos, neurofibromatosi, Marfan, Coartazione aortica, displasia fibromuscolare delle arterie.

Pur essendo ritenuti congeniti, non si sviluppano immediatamente alla nascita. La loro complicazione più frequente è la rottura, che avviene nel 74% dei casi, più spesso nelle 2. La probabilità di rottura è proporzionale alla dimensione della lesione. Improvvisi aumenti della pressione intracranica (evacuazione o rapporto sessuale) sono le cause scatenanti di rottura più frequenti.

Il paziente sperimenta una fortissima ed improvvisa cefale, e perde conoscenza nel giro di pochi minuti. A seguito della prima rottura la mortalità è del 25-50%, ma i sopravvissuti riprendono rapidamente conoscenza e migliorano in pochi minuti. Questi sono a forte rischio di una recidiva grave, imprevedibile.

Sono formati da una estroflessione a parete sottile, e spesso si localizzano nel circolo di Willis, come detto in corrispondenza delle diramazioni dei vasi anteriori (40% ramo comunicante anteriore, 20% carotide media e cerebrale media, solo 4% ramo comunicante posteriore).

Hanno una parete liscia, rossa, e brillante, molto sottile. Aprendo gli aneurismi si trovano placche ateromatose, materiale calcificato, trombi eccetera.

A volte si hanno anche delle colorazioni brunastre nelle aree cerebrali e meningee adiacenti, a dimostrazione di pregresse emorragie.

La rottura si verifica in genere nell'apice del sacco con stravasamento ematico **sia nello spazio subaracnoideo, che nel parenchima, oppure in uno solo di questi siti**. Quando si ha stravasamento ematico in ambedue le regioni, si parla di **emorragia mista intraparenchimale – subaracnoidea**.

La porzione di arteria vicina all'aneurisma presenta delle alterazioni della media (mancanza o frammentazione della muscolare o della lamina elastica).

Conseguenze dell'emorragia subaracnoidea

Possono essere distinte in immediate (minuti ed ore dopo l'evento) e tardive (giorni o mesi).

La peggiore conseguenza immediata è il verificarsi di un **vasospasmo** generalizzato dei vasi encefalici con possibilità di causare lesioni ischemiche. Questo avviene soprattutto quando c'è una **compromissione** dei vasi della base del cranio, quindi a carico della basilare e i vasi di maggior calibro del Willis. Si liberano mediatori come l'**endotelina 1**, che viene rilasciata dal lato avventiziale del vaso colpito e si diffonde nei dintorni.

La complicazione più frequente nelle fasi di recupero invece è la presenza di fibrosi meningea con occlusione dei forami di Luscka e Magendie e delle granulazioni di riassorbimento. In questi casi si sviluppa idrocefalo.

4.3 ENCEFALOPATIA ISCHEMICA ED INFARTO CEREBRALE

Il cervello richiede un flusso costante di sangue di circa 50 ml/min per 100 g di tessuto (considerevoli variazioni regionali fra sostanza grigia e bianca e fra differenti zone della grigia). Questo flusso, che occupa circa il 15% della gittata e il 20% dell'ossigeno, viene mantenuto estremamente costante anche in corso di importanti variazioni della pressione sistemica e intracranica, mediante una regolazione autonoma del tono della muscolatura arteriolare.

Qualche sia la causa (ipossia respiratoria o ischemia da basso flusso), è la carenza di ossigeno alle cellule la causa del danno, più che la mancanza di substrati metabolici.

Quando il flusso è interrotto, la sopravvivenza del tessuto a rischio dipende da:

- Entità e velocità di riduzione del flusso
- Area interessata e sua estensione
- Durata dell'interruzione
- Presenza e sviluppo di collaterali

Questi fattori determinano il sito e l'estensione della lesione e quindi le sequele cliniche di questo evento.

L'ischemia cerebrale può essere **globale** quando viene interessato tutto l'encefalo (shock, arresto cardiaco) e **focale** quando invece viene colpito un vaso grosso (emboli o trombi) o uno piccolo (vasculiti).

ISCHEMIA CEREBRALE GLOBALE

Il danno e le sequele variano a seconda delle caratteristiche prima ricordate. In questo caso però bisogna ricordare che esiste una **gerarchia del SNC per quel che riguarda la suscettibilità alle lesioni**

(**vulnerabilità selettiva**), sia fra cellule (**neuroni→glia→astrociti** in ordine di sensibilità), sia fra le varie aree del cervello.

Questa selettività però viene persa in corso di interessamenti gravi di tutto l'encefalo da ischemia persistente, e qui nei pochi sopravvissuti si hanno difetti neurologici imponenti fino allo stato di coma profondo, in cui la morte cerebrale è praticamente completa. Questi pazienti possono essere tenuti in vita attraverso ventilazione meccanica e stimolazione cardiaca, per l'espanto degli organi. In essi il cervello va incontro ad un rammollimento autolitico che porta ad omogeneizzazione del parenchima.

Anatomia patologica dell'ischemia cerebrale globale

Il cervello appare rigonfio, con le circonvoluzioni ispessite e i solchi ristretti. La superficie di taglio mostra una **scarsa demarcazione fra la sostanza grigia e quella bianca**.

- **Alterazioni precoci:** dopo 12 – 24 ore dall'evento di sofferenza ischemica compaiono le alterazioni acute dei neuroni interessati (**neuroni rossi**). Si presenta **vacuolizzazione** ed in seguito **eosinofilia** del citoplasma, infine picnosi e carioressi dei neuroni. Più tardivamente, gli stessi processi interessano la **glia**. In neuroni più sensibili e i primi a ospitare questi processi sono le cellule piramidali dell'ippocampo, le cellule di Purkinje del cervelletto e i neuroni piramidali della corteccia cerebrale.
- **Alterazioni subacute:** dopo 24 ore – 2 settimane dall'evento acuto si hanno necrosi tissutale, comparsa dei macrofagi, proliferazione vascolare e gliosi relativa. La **necrosi** nel SNC è tipicamente **coagulativa**.
- **Riparazione:** dopo 2 settimane inizia un processo di gliosi che sostituisce tutto il tessuto necrotico e si ha la perdita della normale organizzazione strutturale del SNC.

Siccome la corteccia viene distrutta in alcuni strati e conservata in altri, il quadro viene chiamato **necrosi pseudolamellare**. Un'altra cosa caratteristica sono gli **infarti spartiacque**: sono questi degli infarti che si verificano al confine fra la zona di distribuzione di un'arteria cerebrale e un'altra, e possono essere conseguenti ad episodi importanti di ipotensione. La zona più colpita da questo tipo di infarto è quella fra la arteria cerebrale media e anteriore, e si presenta come una necrosi a falce sulla convessità cerebrale, pochi cm a lato della scissura fra i due emisferi.

ISCHEMIA CEREBRALE FOCALE

A seguito della compromissione della vascolarizzazione di una singola arteria o di un ramo terminale, si verifica sofferenza ischemica ed infarto di un'area ristretta del SNC. L'area colpita determina i sintomi di questo evento (che sono generalmente focali, ma possono essere anche assenti o invece risultare immediatamente fatali).

L'evento di occlusione, nei mesi successivi, subisce un miglioramento o un peggioramento della sintomatologia a seconda delle circostanze.

I fattori descritti all'inizio determinano l'estensione e la gravità del danno.

Importanza particolare hanno ovviamente in questo contesto i circoli collaterali (molto di più di quanto visto nella ischemia cerebrale globale, dove il flusso è uniformemente diminuito). A questo scopo risultano efficacemente attrezzate le aree circostanti al poligono del Willis, la superficie encefalica, e invece sono insufficienti le aree parenchimali profonde e i nuclei della base.

Eziologicamente, sono due le condizioni importanti che possono provocare una occlusione di un vaso cerebrale:

- Embolia
- Trombosi

L'**aterosclerosi** può essere causa sia di emboli che di trombi, e rappresenta correntemente la prima causa di infarto cerebrale. Anche le **vasculiti** delle arterie di piccole e medio calibro con associazione di sifilide e TBC è una causa importante.

Altre cause sono:

- Vasculiti infettive
- Vasculiti immunitarie

- **Angioite granulomatoso del SNC:** affezione infiammatoria con interessamento dei piccoli e medi vasi parenchimali ed aracnoidei. Deficit neurologici focali o globali, che migliorano con steroidi e immunosoppressori.
- Stati di ipercoagulabilità
- Aneurismi
- Arteriopatia autosomica dominante celebrale con infarti subcorticali e leucoencefalopatia (CADASIL), altrimenti detta **malattia "ma vaffanculo!"**.
- Embolia: sorgente principale sono gli emboli cardiaci, seguiti da quelli aterosclerotici (della carotide in primis), dagli emboli paradossi in bambini con anomalie cardiache, neoplasie o interventi chirurgici. Area interessata: territorio della **cerebrale media** con frequenza simile nei due emisferi. In genere gli emboli si fermano alle ramificazioni o in zone di preesistente stenosi, ma a volte è impossibile determinare la zona di insorgenza a causa della lisi dell'embolo.
- Embolizzazione a pioggia: può essere una conseguenza di una importante frattura ossea. Il paziente accusa uno scadimento della capacità cognitiva e della coscienza, ma senza segni focali.

Anatomia patologica

Esistono due tipi di infarti.

☆ **L'infarto emorragico (rosso)** è determinato da una embolia che occlude un vaso e danneggia tutte le strutture a valle, anche quelle vascolari. A seguito della lisi dell'embolo si ha una riperfusione della zona danneggiata, ma il sangue fuoriesce dai vasi distrutti e forma un **infarcimento della zona necrotica**. L'aspetto è quello di emorragie petecchiali multiple, talvolta confluenti.

Durante le **prime 6 ore** dopo il danno irreversibile, la zona non è macroscopicamente distinguibile da quelle sane. Nell'arco di **48 ore**, il tessuto diventa pallido, soffice e rigonfio, e la giunzione fra corticale e sostanza bianca scompare. La distinzione fra tessuto interessato e tessuto sano è poco evidente, poiché sia la zona interessata che quella sana circostante sono **edematose**.

Dal **secondo giorno** il tessuto è gelatinoso e friabile, e il confine fra l'area interessata e quella sana circostante diventa netto, a causa della riduzione dell'edema in quest'ultima zona. E' in questo periodo che si possono manifestare recuperi delle capacità inizialmente perse.

Dal **decimo giorno** inizia una riparazione del tessuto necrotico, che va incontro a liquefazione e viene in parte rimosso. Rimane una cavità a contenuto liquido rivestita da tessuto fibroso di colore grigio scuro. La cavità è detta **cisti apoplettica**, ed è un reperto comune che indica la presenza di pregresse emorragie. Essa si verifica solo come sequela dell'infarto emorragico o dell'emorragia parenchimale, ma non nell'infarto bianco. Per questo l'infarto emorragico è detto anche **infarto cistico**.

Dal punto di vista istologico, si osservano varie fasi:

- **0 – 12 ore:** sofferenza ischemica (neuroni rossi) ed edema, sia vasogenetico che citotossico. I caratteri tintoriali tipici della sostanza grigia e bianca sono perduti. Le cellule della glia sono rigonfie ed inizia la disgregazione delle fibre mieliniche.
- **12 – 48 ore:** progressivo aumento e successiva normalizzazione della migrazione in sede dei **PMN**, e successivamente compaiono i fagociti monocitari.
- **Due – tre settimane successive:** comparsa di istiociti dell'avventizia e microglia attivata. I macrofagi, che appaiono carichi dei prodotti di degradazione della mielina e del sangue, possono persistere per anni nel focolaio di lesione. Con il progredire della liquefazione della lesione, le cellule gliali reattive vanno incontro a processi di proliferazione e sviluppano una rete di processi protoplasmatici che avvolge la zona lesa.
- **Alcuni mesi:** nella parete della cavità i processi degli astrociti formano una densa rete di fibre gliali, commiste a capillari neoformati e poche fibre connettivali perivascolari. Nella corteccia cerebrale la cavità è separata dalle meningi e dallo spazio aracnoideo da uno strato di tessuto gliotico. **La pia e l'aracnoide** non prendono mai infatti parte al processo riparativo

Sono frequentemente emorragici:

- Tutti gli infarti venosi (occlusione del seno venoso sagittale, o delle vene cerebrali profonde)
- Gli infarti in soggetti con diatesi emorragica

☆ **L'infarto non emorragico (bianco)** spesso fa seguito a trombosi, e non si verifica in esso un fenomeno di danneggiamento dopo la riperfusione.

<http://www.hackmed.org>

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

hackmed@hackmed.org 330

La trombolisi è indicata **solo** nell'infarto non emorragico, in quello rosso assolutamente no.

☆ **Infarto incompleto:** nell'ischemia cerebrale focale si può avere la necrosi dei neuroni con risparmio della glia e dei tessuti di supporto. Può essere riprodotto negli animali per mezzo di una ischemia transitoria incompleta, e successiva riperfusione. **Infatti in neuroni sono le cellule più sensibili.**

CAP 5 MALATTIA DI ALZHEIMER

Epidemiologia

Causa più comune di demenza dell'anziano, questa malattia si presenta all'inizio con un deficit delle funzioni cognitive più elevate, che nel corso di 5-10 anni porta a disorientamento progressivo, e ad una profonda demenza muta e immobile.

I sintomi iniziano raramente prima dei 50 anni, e l'incidenza aumenta notevolmente nelle decadi successive, dal 3% a 60 anni, fino al 47% oltre gli 85 anni.

5-10% dei casi hanno trasmissione familiare, e quasi tutti i Down sono portatori di lesioni identiche.

Anatomia patologica

Grado variabile di atrofia corticale, con approfondimento dei solchi più marcato nei lobi frontali, parietali e temporali, e sviluppo di ipertrofia ventricolare di compenso.

Sono presenti cinque aspetti fondamentali di lesioni, che però possono essere presenti anche in anziani non dementi, tanto che la diagnosi di MA si fa solo con la correlazione fra reperti patologici e reperti clinici.

Ammassi neurofibrillari

Si tratta di fasci di filamenti presenti nel citoplasma dei neuroni, che spostano il nucleo o gli si avvolgono intorno. Sono filamenti basofili, ma si colorano bene anche con i sali di argento. Di regola si ritrovano nei neuroni corticali, nelle cellule piramidali dell'ippocampo, nell'amigdala e nei nuclei del rafe. Sono molto stabili, resistenti all'idrolisi e alle proteasi, e rimangono nelle sezioni istologiche dopo molto tempo dalla morte del neurone come "**pietra tombale**" o fantasma.

Risultano composti da **filamenti elicoidali appaiati**, e da altri filamenti lineari di simile composizione. La composizione di queste strutture è incerta, ma in essi sono state ritrovate almeno 3 proteine importanti nella costruzione di teorie patogenetiche:

- Forma anomala della proteina **tau**, proteina implicata nell'incremento dell'assemblaggio di microtubuli cellulari
- MAP2, proteina simile alla tau
- **Amiloride** di tipo β

Caratteristici del MA, gli ammassi neurofibrillari non sono però né specifici né patognomonic per questa malattia. Essi sono considerati come manifestazioni di anomalie citoscheletriche nei neuroni interessati dal MA, come stadio finale di un processo patologico che si verifica anche in altre malattie.

Placche neuritiche

Ammassi focali, rotondeggianti, di neuroni anomali, che circondano un ammasso di amiloide. Si tratta di una lesione nel complesso grande fra 20 e 200 μm , e comprendente diverse decine di neuroni. Alla periferia della lesione si possono osservare anche dei processi di **gliosi reattiva**.

Si trovano nell'ippocampo, nella corteccia (meno nelle aree motorie e sensitive) e nell'amigdala.

I neuroni distrofici di queste lesioni contengono **ammassi neurofibrillari**, vescicole sinaptiche e mitocondri anormali.

Il componente centrale della placca, il nucleo di amiloride, si colora con il Rosso Congo. Esso è costituito da una delle proteine che compongono gli ammassi fibrillari, l'amiloride β ($A\beta$), un peptide di 43 aminoacidi che deriva dalla molecola precursore dell'amiloride (PPA). Sono presenti in misura minore altre proteine.

A volte si trovano depositi di amiloide che mancano della reazione neuritica circostante. Queste sono dette **placche diffuse**, e forse rappresentano uno stadio precoce delle placche neuritiche.

Angiopatia amiloride

Costante presenta nella MA, ma non specifica.

Degenerazione granulovacuolare

Processo a carico dei neuroni, con formazione di piccoli vacuoli di 5 μm di diametro, nel citoplasma, ognuno dei quali contiene un granulo argentaffine. E' un processo abbastanza comune nell'invecchiamento normale, ma più frequente nella MA, soprattutto nell'ippocampo.

Corpi di Hirano

Formazioni corpuscolari allungate di aspetto vitreo e eosinofilo, costituiti prevalentemente da **actina**, che si trovano nei neuroni dell'ippocampo, quasi solo nella MA.

Patogenesi

Non ben nota e oggetto di studi molto intensi per il grande impatto sociale della malattia.

Si sa che il **numero degli ammassi** si correla meglio del numero delle placche neuritiche alla gravità della malattia.

Altri markers della MA sono:

- Diminuzione della colina acetiltransferasi
- Immonoreattività alla sinaptofillina
- Presenza di amiloide in grande quantità

Un ruolo sembra emergere a carico della **amiloide (A β)**. Essa deriva dalla PPA, proteina dal ruolo sconosciuto, e i peptidi A β si ammassano nella malattia attorno ai vasi cerebrali e nei neuroni. Studi in vivo attribuiscono alla proteina un ruolo di **neurotossicità diretta**.

Sono state inoltre messe in luce molte associazioni fra le alterazioni della malattia di Alzheimer e alterazioni della PPA che portano all'accumulo di amiloide. Questo avviene anche nella sindrome di Down, che risulta, come abbiamo detto, associata alla malattia.

Il **ruolo delle preseniline** nasce dall'identificazione di due loci genici correlati ad una forma di MA ad insorgenza precoce, che codificano la presenilina 1 e 2, due proteine altamente correlate. Esse sono capaci, nella forma mutata, di favorire la produzione di amiloide A β , e forse hanno anche un ruolo nell'apoptosi.

L'apolipoproteina E potrebbe essere implicata perché una allele di questa proteina contenuto nel cromosoma 19 aumenta il rischio di sviluppo di MA. Questa forma di ApoE prodotta può legare la A β e si trova nelle placche neuritiche.

Clinica

La malattia è lentamente progressiva e la fase sintomatica dura per 10 anni circa. L'evento terminale è rappresentato da malattie intercorrenti (spesso polmoniti, spesso ab ingestis) o la morte naturale.

CAP 6 TUMORI DEL SNC

Incidenza: varia da 10-17/100,000 per i tumori del cranio, e 1-2/100,000 per quelli spinali. Circa la metà sono primitivi, il resto metastatici. Fino al 20% delle neoplasie pediatriche.

- Caratteristiche di benignità e malignità non nettamente distinguibili, e scarsa correlazione fra fenotipo clinico e caratteristiche morfologiche.
- L'evoluzione clinica delle neoplasie tiene conto di parametri diversi che nel resto dell'organismo: in particolare la presenza di una neoplasia in aree "delicate" può portare a morte molto rapidamente per compressione di strutture vitali, indipendentemente dal comportamento maligno o benigno del tumore.
- I tumori del SNC, anche i più maligni, molto raramente metastatizzano al di fuori di esso. Frequente invece la disseminazione lungo lo spazio subaracnoideo delle varie neoplasie, benigne o maligne, che hanno accesso a questa via.

Secondo la **classificazione OMS**, ci sono 6 classi principali di tumori:

- Gliomi
- Tumori neuronali
- Neoplasie scarsamente differenziate
- Linfomi
- Meningiomi
- Tumori metastatici

6.1 GLIOMI

Sono i tumori delle cellule della glia, che comprendono **astrocitomi, eoligodendrocitomi ed ependimomi** (compresi fra questi ultimi ci sono i **tumori dei plessi coroidei**).

ASTROCITOMI

Gli astrociti sono cellule di supporto diffusi sia nella sostanza bianca che nella grigia, che hanno essenzialmente due funzioni:

- Attorno ai neuroni → **tamponi metabolici**, fornitori di substrati, detossificanti, isolanti elettrici
- Attorno ai vasi → **BBB**, controllando il flusso di molecole e substrati fra sangue, liquor ed encefalo

Di queste neoplasie esistono diversi sottotipi, di cui i principali sono discussi qui di seguito.

Clinicamente hanno tutte un comportamento variabile a seconda delle zone colpite e delle strutture danneggiate. In generale, però, tendono a diventare più anaplastici man mano che passa il tempo. I tipi più differenziati possono rimanere paucisintomatici per molti anni prima di progredire. Alla fine però il deterioramento è sempre molto rapido. La sopravvivenza delle forme a basso grado è di oltre 5 anni, ma nelle forme a grado elevato essa scende a 8-10 mesi.

Astrocitoma fibrillare diffuso

Assieme al glioblastoma, è il tumore cerebrale primitivo dell'adulto più diffuso. Ha localizzazione solitamente corticale, ma può interessare anche bulbo e cervelletto. Picco di incidenza nella 4°-6° decade; i sintomi sono focali e dipendono dal sito di crescita.

E' un tumore di **basso grado**, che ha l'aspetto di una massa infiltrante, mal definita, di colore grigiastro. Si evidenzia soprattutto per la distorsione della zona colpita, che appare rilevata, gonfia, con le circonvoluzioni appiattite per diminuzione della profondità dei solchi.

Dimensioni variabili da pochi cm a tutto un emisfero. La consistenza è variabile, e sono possibili aree di degenerazione cistica.

Istologicamente le cellule sono abbastanza tipiche, con un modesto aumento del numero medio di nuclei. Si distinguono per la presenza di molti processi citoplasmatici, sottili, positivi alla colorazione argentea che dà al tessuto un aspetto **fibrillare**. La demarcazione fra aree neoplastiche ed aree normali non è per nulla netta, e si possono apprezzare cellule tumorali che infiltrano il tessuto sano fino ad una certa distanza dalla lesione.

Astrocitoma anaplastico

Viene considerato un tumore di grado ancora intermedio, di derivazione da un astrocitoma fibrillare diffuso, fra questo e il glioblastoma multiforme (vedi sotto).

Le forma anaplastiche presentano regioni più densamente cellulate, e hanno atipie nucleari maggiori. Sono riscontrabili con frequenza mitosi e un certo grado di proliferazione vascolare. Una cellula caratteristica può essere un **astrocita eosinofilo**, da cui si dipartono corti e tozzi processi. In questo caso si parla di **astrocitoma anaplastico gemistocitico**.

Glioblastoma multiforme

Anche questo un tumore decisamente frequente, è considerato una la forma meno differenziata (grading più elevato) dell'astrocitoma fibrillare diffuso.

La principale caratteristica microscopica è la variazione cellulare da una zona all'altra del tumore; alcune aree sono consistenti e bianche, altre rammollite e giallastre (aree di necrosi tissutale), altre in degenerazione cistica, ed infine zone di emorragia. Sebbene anche in questa forma sia presenta infiltrazione diffusa oltre i margini, la neoplasia appare sempre delimitata nettamente. Studi radiologici mettono in luce come queste neoplasia comprimano significativamente il parenchima circostante, dove è frequente un intenso edema.

Sono presenti spesso dei vasi anomali che "perdono" sangue nel contesto della neoplasia, e questi sono molto caratteristici e facilmente dimostrabili con l'infusione di MDC.

Istologicamente, questo tumore presenta la stessa cellularità diffusa dell'istotipo anaplastico, con neoangiogenesi e frequenti mitosi. A questo si aggiunge però **necrosi tissutale** e **proliferazione di elementi endoteliali dei vasi neoplastici**, in forma di formazioni vegetanti che aggettano nel lume di suddetti vasi. Questi aggregati formano infine degli ammassi, nel contesto del vaso ormai distrutto, chiamati **corpi glomeruloidi**.

Si pensa che la causa di queste formazioni sia la sintesi, da parte degli astrociti, di un fattore di crescita vascolare conosciuto come **VEFG**, per l'endotelio.

Altro aspetto caratteristico è che le aree di necrosi si dispongono a **serpentina** nel contesto delle cellule vitali. A maggior ingrandimento, si osserva che le cellule sane si addensano ai bordi della necrosi, dando un aspetto a **palizzata**.

L'infiltrazione di estese zone di encefalo da parte di astrociti neoplastici prende il nome di **gliomatosi cerebrale**.

Genetica degli astrocitomi principali

Quelli descritti fino ad ora sono i tre tipi di astrocitomi più importanti. Prima di dare un accenno su altri tre istotipi meno diffusi, consideriamo alcuni aspetti di patogenesi di questi tumori.

Come detto, si tratta essenzialmente di tre forme di grado progressivo dello stesso tumore. Seconda una diffusa forma di grading, gli astrocitomi possono essere distinti infatti in **ben differenziati, anaplastici e glioblastoma multiformi**.

Il decorso delle forme a basso grado, però, è assai spesso associato alla progressione a forme ad alto grado. Sono stati identificati dei precisi danni genetici che si associano spesso alla progressione di questi tumori verso le forme meno differenziate. Queste alterazioni, che si ritrovano nei glioblastomi multiformi (la forma più grave) sono:

- Inattivazione della p-53
- EGFR
- Iperespressione del PDGF-A e del suo recettore
- Danno del gene RB (ed altri oncosoppressori)
- P16/CDKNZA

In realtà, si è visto che i tumori ad alto grado con la p-53 spesso derivano da forme a grado minore, e colpiscono i giovani. Sono stati chiamati quindi **glioblastomi secondari**. Invece quelli che hanno un aumento del recettore del fattore di crescita per l'epidermide (EGFR), sono primitivi e colpiscono gli anziani **glioblastomi primitivi**.

Astrocitomi meno diffusi

Astrocitoma pilocitico

Comportamento quasi invariabilmente benigno, questi tumori sono tipici dei bambini e dei giovani adulti, per lo più nel cervelletto.

Sono frequentemente cistici, con un nodulo, nella parete della cisti stessa, dove si concentrano le cellule tumorali. Raramente è invasivo.

Il tumore è composto da cellule bipolari, allungate, con una vaga forma a cappello. Spesso ci sono microcisti, numerosi vasi sanguigni a parete ispessita. Non si repertano quasi mai mitosi e necrosi. La sopravvivenza al tumore è indefinita (non sono quasi mai causa di mortalità), ma possono dare disturbi focali.

Xantoastrocitoma polimorfo

Prevalentemente temporale, bambini e giovani adulti. La sintomatologia è frequentemente epilettica, con una storia di stati convulsivi. Talvolta gli astrociti appaiono carichi di lipidi, da cui il nome del tumore. Abbondanti i depositi di reticolina e gli infiltrati infiammatori. In alcuni casi si verifica una trasformazione anaplastica.

Astrocitoma subependimale a cellule giganti

Tumore esclusivamente presente in associazione a lesioni subependimali della **sclerosi tuberosa** (→).

Glioma del tronco encefalico

Sottoclassificazione clinica degli astrocitomi, e si verificano prevalentemente nel corso delle prime due decadi di vita, rappresentando circa il 20% dei tumori cerebrali primitivi. All'autopsia, circa il 50% sono progrediti a glioblastomi.

OLIGODENDROCITOMI

Gli **oligodendrociti** sono le cellule che formano una guaina mielinica attorno agli assoni nella sostanza bianca e grigia nel SNC, e che vengono sostituite dalle cellule di Schwann nel SNP.

Costituiscono circa il 15-20% di tutti i gliomi (sono meno frequenti delle varie forme di astrocitoma), e più che altro si distribuiscono nella terza e quarta decade. I pazienti possono aver presentato problemi neurologici per vari anni (spesso il sintomo associato è la convulsione, in quanto si localizzano negli emisferi prevalentemente).

Prediligono la sostanza bianca.

Anatomia patologica

Masse grigiastre ben delimitate, di consistenza gelatinosa, con cisti, emorragie focali e calcificazioni che danno un aspetto alquanto variegato. Contengono una delicata struttura di capillari anastomizzati. La calcificazione varia da focolai microscopici ad ammassi di grandi quantità.

Microscopicamente, il tumore è formato da lamine di cellule regolari, con nuclei rotondeggianti che contengono cromatina finemente granulata (simile agli oligodendrociti normali), circondate da un citoplasma chiaro.

Clinica

La prognosi è decisamente migliore degli astrocitomi, con una sopravvivenza media di 5-10 anni, che è maggiore di quella delle forme più benigne di astrocitoma. Una prognosi peggiore ce l'hanno quelle forme con ampie aree necrotiche.

Con il termine **glioma misto** si intende a volte la presenza di lesioni composte da una componente astrocitica e una componente oligodendrocitica.

EPENDIMOMI E TUMORI DEI PLESSI COROIDEI

Gli **ependimociti** sono cellule che rivestono i plessi ventricolari, mentre le **cellule dei plessi coroidei** sono cellule cubiche, strettamente correlate alle prime, che rivestono le aree dove viene prodotto il liquor: queste sono estroflessioni di capillari glomerulari molto fenestrati, che protrudono sul livello dell'ependima circostante, aggettando nel lume ventricolare, rivestite da un epitelio appunto cubico.

Dai plessi coroidei viene filtrato il liquor.

Si può dire che l'epitelio dei plessi coroidei sia una forma specializzata di cellule ependimali.

Ependimomi

Gli **ependimomi** insorgono spesso nei pressi del sistema ventricolare rivestito da ependima, compreso il canale centrale del midollo, anche se spesso è oblitterato.

Nelle prime due decadi sono invece molto frequenti nei pressi del quarto ventricolo, e costituiscono uno dei tumori più frequenti in questa età. Negli adulti il midollo è la localizzazione più frequente.

Si presentano come masse solide o papillari originate dal pavimento del ventricolo e ad esso connesse. Sono ben distinguibili dal tessuto circostante, ma spesso le zone dove insorgono sono delicate e importanti e rendono difficile l'escissione.

Le cellule hanno nuclei piuttosto regolari, con abbondante cromatina granulosa, e fra i nuclei di ogni cellula è presente un tappeto fibrillare a densità variabile. Possono formare delle strutture simili a ghiandole, con un tubulo centrale e lunghi processi, a partenza dalle cellule della parete, che vi si addentrano. Questa struttura è detta **rosetta**.

Invece le **pseudorosette vascolari** sono manicotti di cellule tumorali intorno ai vasi che si connettono ad essi con sottili processi cellulari.

La maggior parte delle forme è ben differenziata, ma sono presenti anche forme anaplastiche.

Gli ependimomi della fossa posteriore hanno spesso la possibilità di dare idrocefalo per la ostruzione del quarto ventricolo, e quindi nonostante la crescita lenta la prognosi è infausta. A causa della loro relazione con il sistema ventricolare, la disseminazione nel liquor è un evento molto comune.

Sopravvivenza media: 4 anni.

Ependimomi mixopapillari

Insorgono a livello della porzione terminale del midollo spinale (cauda equina o filum) e sono composti da elementi papillari in uno stroma mixomatoso. Le cellule disposte attorno all'asse fibroso sono spesso subicche. Le zone mixoidi producono spesso mucopolisaccaridi acidi e neutri.

Se il tumore si estende sotto lo spazio subaracnoideo, e circonda le radici della cauda equina, è molto facile una recidiva.

Subependimomi

Noduli solidi, a crescita molto lenta, attaccati al rivestimento del ventricolo e protrudenti in esso. Sono spesso un reperto autoptico occasionale, ma in zone strategiche possono provocare idrocefalo o dare altri disturbi importanti.

Hanno un aspetto molto caratteristico con aggregati di nuclei similependimari sparsi in un tessuto fibrillare molto denso.

Papillomi dei plessi coroidei

Insorgono in tutte le aree dove sono presenti i plessi. La massima frequenza si ha nei bambini, e nei ventricoli laterali di essi, mentre negli adulti sono frequenti nel quarto ventricolo. Ricapitolano quasi del tutto la struttura del plesso coroideo, e si manifestano come masse papillari. L'asse connettivale di queste papille è ricoperto da epitelio cubico o cilindrico.

La clinica è idrocefalo, possibile **sia per ostruzione al deflusso che per aumento della secrezione del liquor**. Forse i **virus papova** hanno un ruolo eziologico.

Carcinomi dei plessi coroidei

Forme molto rare che si possono verificare nei bambini, e che ricordano un adenocarcinoma. Negli adulti, lesioni di questo tipo sono di sicuro frutto di metastasi.

Cisti colloidali del terzo ventricolo

Più spesso nei giovani adulti. A causa della stretta aderenza al tetto del terzo ventricolo, possono provocare l'ostruzione di uno o entrambi i fori di Monroe, e quindi un idrocefalo non comunicante rapidamente fatale. La cefalea, spesso variante con la posizione del capo, è il segno clinico principale.

Le cisti hanno una capsula fibrosa, sottile, con un rivestimento cubico.

6.2 TUMORI NEURONALI

Molti tumori di origine neuronali contengono cellule di aspetto maturo: queste cellule possono essere la sola componente del tumore (**gliangiocitomi**), oppure possono essere presenti anche commisture di cellule gliali (**gliogliomi**). In questo caso la crescita è più rapida e la neoplasia più aggressiva, per via della tendenza della componente gliale a diventare francamente anaplastica.

I **gangliocitomi** sono masse ben circoscritte con calcificazioni focali e piccole cisti, in genere nel pavimento del terzo ventricolo. Le cellule neuronali neoplastiche sono disposti in ammassi, separati da uno stroma non molto cellularizzato.

I **gangliogliomi** assomigliano morfologicamente al tumore, di grado comparabile, formato dalla sola componente gliale dello stesso tipo (assomigliano ad un glioma di grado comparabile). In genere sono nel lobo temporale ed hanno una formazione cistica al loro interno. Le cellule gliali neoplastiche assumono un orientamento causale e sono organizzate in ammassi irregolari. Le forme binucleate sono presenti spesso.

I **neuroblastomi cerebrali** sono rare neoplasie dei bambini, che insorgono negli emisferi ed hanno comportamento aggressivo. Come il **neuroblastoma periferico** (→) hanno piccole cellule indifferenziate e rosette di Homer-Wright.

I **neurocitomi centrali** sono invece neoplasie neuronali non anaplastiche, in corrispondenza dei ventricoli, ma ad origine neuronale. Le cellule sono regolari ed omogenee.

Il **tumore disembrionico neuroectodermico** è una neoplasia dell'infanzia ben differenziata, che provoca essenzialmente convulsioni ed ha ottima prognosi dopo resezione chirurgica. E' una forma mista, gliale e neuronale, e si localizza in genere dentro la corteccia. Presenta aree degenerate cistiche, associazione frequente con aree di displasia della corticale encefalica, crescita di tipo nodulare e presenza di "neuroni galleggianti" ben differenziati in un lago di fluido ricco di mucopolisaccaridi.

6.3 TUMORI SCARSAMENTE DIFFERENZIATI

Si tratta di tumori che pure di origine ectodermica, e a localizzazione intracranica, non presentano i fenotipi delle cellule mature del SNC. Sono frequenti nell'età infantile.

MEDULLOBLASTOMA

Tumore infantile ad insorgenza esclusivamente cerebellare. Altamente indifferenziato, si localizza nella linea mediana del cervelletto, mentre a volte negli adulti è possibile una localizzazione laterale. Crescendo, può ostruire il deflusso del liquor dal quarto ventricolo e provocare idrocefalo.

Anatomia patologica

Massa circoscritta, grigiastra e friabile, e si può estendere alla superficie delle circonvoluzioni cerebellari, fino a coinvolgere le meningi sottili.

Le cellule sono piccole, anaplastiche e molto abbondanti, con scarso citoplasma e nuclei atipici, molto colorati.

Le mitosi sono frequenti, e i marker di proliferazione cellulare, come il Ki-67, molto diffusi.

Ai margini della massa tumorale principale sono presenti delle propaggini sottili di cellule tumorali in fila, che si estendono verso la superficie del cervelletto, e formano di nuovo ammassi sotto la pia madre. Da questi secondi ammassi, è possibile la disseminazione nello spazio subaracnoideo. In questo provocano una **imponente reazione desmoplastica** che rapidamente provoca idrocefalo.

La disseminazione liquorale, ovviamente, è un evento molto comune. Si ritrovano spesso metastasi alla cauda equina, dette **metastasi a goccia**.

Clinica

Tumore altamente maligno con prognosi infausta se non trattato. Tuttavia si tratta di una neoplasia **estremamente radiosensibile**, e i tassi di sopravvivenza in seguito a resezioni complete trattate con la radio sono alti (75% a 5 anni).

Una anomalia genetica comunemente associata con questo tumore è la perdita di materiale genetico dal braccio corto del cromosoma 17, per via della duplicazione del braccio lungo dello stesso cromosoma (iso17q).

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Insorgono lungo la linea mediana (la tipica localizzazione è quella della ghiandola pineale, sopra la sella turgica). Sebbene molto poco diffusi in Europa (0,2 – 1% dei tumori encefalici), sono frequenti in Giappone (10% dei tumori encefalici). Quelli pineali preferiscono il sesso 1, quelli soprassellari si comportano indifferentemente fra i due sessi.

Non è noto se le cellule derivino da cellule differenziate che si sdifferenziano, da residui di cellule germinali nel SNC oppure da cellule germinali migrate tardivamente nel SNC.

Non è raro che il tumore al SNC sia una metastasi di un tumore a cellule germinali extraencefalico.

Sono identiche, dal punto di vista morfologico, ai tumori a cellule germinali delle gonadi (ad esempio il **seminoma** del testicolo si ripete identico nel **germinoma** del SNC). Di questi tumori riflettono anche la sensibilità alla radio e alla chemio.

La terapia è comunque complicata dalla frequente ed estesa possibilità di diffondersi per via liquorale.

PINEALOMI

Tumori che originano dalle cellule specializzate pineali, che sono neuroni specializzati. Ci sono diversi tipi di pinealomi, distinguibili a seconda del grado di differenziazione:

- **Pinealocitomi:** meglio differenziati di tutti, dotati di aree di neuropilo.
- **Forme intermedie:** le cellule hanno piccoli nuclei rotolanti senza necrosi con scarse figure mitotiche.
- **Pinealoblastomi:** peggio differenziati di tutti, cellule strettamente addossate, con necrosi e mitosi molto frequenti. Questi diffondono spesso nello spazio subaracnoideo, infiltrando estesamente tutto il SNC, e si verificano spesso nei bambini (forte associazione con il **retinoblastoma**).

6.4 LINFOMI PRIMITIVI

Epidemiologia

Il **linfoma encefalico primitivo** è raro, costituisce il 2% delle localizzazioni extranodali dei linfomi, e solo l'1% dei tumori intracranici.

Sono invece molto comuni nei malati di AIDS. Spettro d'età ampio, con frequenza crescente dopo i 60 anni.

Per **primitivo** si intende distinto dalle forme di interessamento secondario del SNC da parte dei LnH, ad insorgenza extracranica. Questo è un evento raro, e abbastanza occasionale.

Viceversa, il linfoma encefalico primitivo molto raramente si diffonde fuori dal cranio, come già ricordato.

Sono per lo più linfomi **B**, che nei pazienti AIDS contengono **sempre il genoma di EBV**.

Aggressivo, scarsa risposta alla chemio, in relazione ai linfomi periferici.

Anatomia patologica

Sono lesioni spesso multiple che si estendono molto in profondità. In genere coinvolgono tutta la sostanza grigia e arrivano anche a infiltrare i ventricoli. Sono ben definiti, e spesso presentano estese aree di necrosi.

Le dimensioni estese, e l'aspetto cellulare anaplastico e aggressivo ricordano quasi sempre neoplasie ad alto grado. In genere si tratta di **linfomi a grandi cellule**, e molto meno frequentemente è presente una popolazione predominante a **piccole cellule non clivate**, meno aggressiva.

Si accumulano attorno ai vasi ematici, e tutte le cellule neoplastiche risultano **separate dalle altre da un sottile strato di sostanza fibrillare**. Questo aspetto viene messo ben in evidenza dalle colorazioni con l'argento, e forma un aspetto a **cerchio, tipico del linfoma encefalico primitivo**.

In associazione alla massa neoplastica, è spesso possibile identificare un infiltrato B e T **non neoplastico**, reattivo, con componente plasmacitaria.

I linfociti di questo infiltrato sono molto tristi perché sono costretti ad uccidere i loro fratelli degenerati, per cui spesso non ci riescono.

6.5 MENINGIOMI

Tumori prevalentemente benigni degli adulti. Di solito sono aderenti alla dura, e si sviluppano dalle **cellule di rivestimento dell'aracnoide**. Si trovano lungo tutto il SNC e anche nelle cavità ventricolari, dove insorgono dallo stroma aracnoide dei **plessi coroidei**.

Epidemiologia

Rari nei bambini, lieve predilezione del sesso femminile soprattutto in quelli spinali, dove arriva a 10:1. Di solito sono singoli, se sono multipli sono associati alla **neurofibromatosi II**.

Anatomia patologica

Masse dure e rotonde, con base di adesione alla dura ben definita, che comprimono l'encefalo sottostante **ma non lo infiltrano e non vi sono attaccate**. Invece non è rara l'**estensione nell'osso soprastante**.

La massa è di solito **incapsulata** da un tessuto fibroso, con aspetto irregolare (bozzelluto e polipoide).

Altra forma possibile è a **placca**, in cui il tumore cresce come un nodulo laminare sulla superficie della dura, invece che una massa rotonda. Questa forma è associata alla crescita iperostica dell'osso soprastante.

Le lesioni sono spesso fibrose e calcificate, ma raramente si presenta necrosi o emorragie estese.

Le varianti istologiche sono parecchie, ma sono prive di significato prognostico:

- **Sinciziale:** aggregati confusi di cellule fuse insieme, senza membrane cellulari visibili di separazione
- **Fibroblastica:** cellule allungate con abbondante collagene fra esse
- **Transizionale:** intermedio fra i due tipi precedenti
- **Psammomatosa:** presenta corpi di calcificazione circolari, con aspetto ad anello come un tronco di albero tagliato
- **Secretoria:** le cellule hanno gocce citoplasmatiche PAS+ e cisterne intracellulari
- **Microcistica:** ad aspetto lasso e spugnoso
- **Pipillare:** cellule neoplastiche disposte attorno ad un asse fibrovascolare. **Unico associato a prognosi peggiore.**

Anche se rari, sono presenti i **meningiomi maligni**, che sono anche molto difficili da riconoscere istologicamente. Si differenziano per l'**infiltrazione a cellula singola** del parenchima circostante e per le **mitosi atipiche** numerose.

Clinica

Spesso associati alla perdita del 22q, e con una forte associazione alla **neurofibromatosi di tipo 2**.

Sono di solito a lento accrescimento, con sintomi vaghi e non localizzati, oppure con sintomi focali, a seconda della zona di insorgenza.

Poiché esprimono recettori per il progesterone, sono soggetti ad accrescimento rapido durante la gravidanza.

6.6 LESIONI METASTATICHE

Circa la metà delle neoplasie del SNC è rappresentato da lesioni metastatiche di carcinomi. I siti di provenienza più comuni sono:

- Polmoni
- Mammella
- Melanomi della cute
- Reni
- Gastroenterico

Questi sono responsabili dell'80% delle metastasi.

Bisogna tenere presente che alcuni tumori rari, come ad esempio il **coriocarcinoma**, pur non essendo responsabili di un'alta percentuale di metastasi al SNC, danno questa complicazione praticamente sempre quando si verificano.

Le metastasi intraparenchimali formano aree strettamente demarcate, spesso situate fra la giunzione fra sostanza grigia e sostanza bianca, circondate da una zona di edema.

Occasionalmente alcuni tumori danno anche una **carcinomatosi meningea**, con noduli tumorali che disseminano la superficie encefalica, midollare e delle radici nervose intradurali. Questa complicazione è associata a:

- Carcinoma a piccole cellule polmonare
- Adenocarcinoma polmonare
- Carcinoma mammario

6.7 FACOMATOSI

Sono disordini ereditari, chiamati anche **sindromi neurocutanee**, caratterizzate dallo sviluppo di **amartomi e neoplasie**, possibili in tutti i tessuti, ma soprattutto a carico del SNC e della cute.

Sono quasi tutte delle sindromi tumorali familiari con trasmissione autosomico-dominante.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1

La NF1 è caratterizzata dalla presenza di:

- **Neurofibromi**
- **Gliomi del nervo ottico**

- **Meningiomi**
- **Noduli di pigmento nell'iride (noduli di Lisch)**
- **Macchie cutanee iperpigmentate (macchie caffelatte)**

Una delle più comuni malattie genetiche, associata alla **mutazione di un gene localizzato in 17q11.2**, che produce una proteina chiamata **neurofibromina**.

I tumori propri della NF1 sono identici a quelli sporadici, ma insorgono tutti insieme nei pazienti portatori della malattia, e hanno una notevole tendenza alla trasformazione maligna.

La proteina anomala ha un ruolo nel regolare la trasduzione dei segnali, agendo come oncosoppressore. Esistono molte mutazioni di questo gene, ma non sembrano essere in relazione a particolari fenotipi clinici.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 2

Malattia autosomica dominante in cui i pazienti sviluppano:

- **Schwannomi acustici bilaterali**
- **Meningiomi multipli**
- **Gliomi**
- **Ependimomi del midollo spinale**

Ci possono essere anche parecchie lesioni non neoplastiche, come l'**iperplasia delle cellule di Schwann** nel midollo spinale, **amartia gliale**, (raccolte microscopiche di ammassi gliali in localizzazioni atipiche), ed altre anomalie iperplastiche di componenti cellulari del SNC.

Molto rara (1:40-50,000), deriva da una mutazione sul 22q12. Esistono, a differenza della NF1, alcune correlazione fra il tipo di mutazione e i fenotipi clinici. La proteina interessata si chiama **merlina**.

SCLEROSI TUBEROSA

Sindrome autosomica dominante con sviluppo di **amartomi** e **neoplasie benigne del SNC**.

Sono gli **amartomi del SNC** che presentano caratteristiche di rilievo, essendo principalmente identificabili come **tuberosità corticali**.

Possono essere presenti anche molte lesioni parenchimali (cisti e angiomiolipomi a carico di rene e pancreas, amartomi retinici, miomi polmonari e cardiaci) e cutanee (angiofibromi, ipopigmentazioni "a foglia di frassino", ispessimenti duri localizzati) e **fibromi subungueali**.

La patogenesi genetica è incerta.

Dal punto di vista morfologico, gli **amartomi della corticale del SNC** sono la lesioni principale, e sono costituiti da aree consistenti, distinte dalla corticale adiacente che è più morbida. Ricordano vagamente una patata, da cui il nome "tuberosa" associata alla malattia.

I neuroni che costituiscono queste lesioni sono aggregati in modo casuale, **senza rispettare i VI strati della corteccia**. Alcune cellule inoltre presentano tratti intermedi fra la glia e i neuroni (cellule miste). Queste hanno grossi nuclei, contenenti vescicole ed evidenti nucleoli.

Cellule simili si possono identificare in lesioni che si riscontrano spesso a livello di **noduli subependimali**, che spesso si associano agli amartomi corticali. In questi noduli si hanno masse multiple che protrudono come una colata all'interno del sistema ventricolare (noduli **a goccia di candela**).

In queste aree può essere presente un **astrocitoma subependimale a cellule giganti**, tumore esclusivo della sclerosi tuberosa.

MALATTIA DI VON HIPPEL - LINDAU

Autosomica dominante, da **tendenza allo sviluppo di tumori caratteristici negli emisferi cerebellari e nella retina**, meno comunemente nel tronco e nel midollo.

Inoltre ci possono essere **cisti pancreatiche, epatiche e renali**. Nel rene si associa molto **allo sviluppo di carcinoma a cellule renali**.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

341

Frequenza variabile fra 1:30 – 1:40,000 **a seconda delle popolazioni.**

Mutazione di un oncosoppressore (3p25-26)

Associazione anche con **feocromocitomi surrenali.**

I tumori tipici del SNC presenti in questa malattia sono gli **emangioblastomi capillari cerebrali**. Essi sono neoplasie altamente vascolarizzate, costituite da noduli nel contesto della parete di **grosse cisti a contenuto liquido**. A volte, l'associazione con la cisti non si verifica.

La popolazione cellulare, varia e non caratterizzata, è dispersa in una fitta rete di delicati capillari a parete sottile.

CAP 7 NEOPLASIE DEL SNP

Sono presenti due tipi principali di neoplasie del SNC: i **tumori delle guaine periferiche** e i **tumori dei gangli nervosi**.

7.1 NEOPLASIE DELLE GUAINES NERVOSE PERIFERICHE

Questi tumori derivano dalle cellule di rivestimento del nervo periferico, ossia da tre popolazioni cellulari distinte:

- Cellule di Schwann
- Cellule perineurali
- Fibroblasti

Tutti presentano caratteristiche “schwanniche”, compreso un antigene comune (s-100) e la potenzialità di differenziazione melanocitaria.

La zona di transizione fra la mielinizzazione centrale di derivazione oligodendrocitaria e quella periferica delle cellule di Schwann è pochi mm all’uscita degli assoni dal SNC. Pertanto, **questi tumori pur insorgendo solo nel SNP possono diffondere all’interno della dura e comprimere il SNC**.

SCHWANNOMA

Tumore benigno, di derivazione dalla cellula di Schwann, della cresta neurale, e a volte associati alla NF2. I sintomi sono **dipendenti dalla compressione del nervo corrispondente**.

Masse circoscritte, ben capsulate, attaccate al nervo. Di consistenza dura, grigiastre, con aree di degenerazione cistica. Talvolta hanno aspetto xantomatoso, per accumulo di lipidi, e colore giallo.

Le cellule hanno due modelli di crescita differenti, di regola **mescolati** all’interno dei tumori:

- **Modello Antoni A:** elementi allungati, dotati di processi citoplasmatici, con disposizione fascicolare. Le cellule sono abbondanti e la matrice fibrosa è scarsa. I processi citoplasmatici delle cellule sono privi di nucleo, e sono chiamati **corpi di Verocay**.
- **Modello Antoni B:** scarse cellule in una matrice amorfa, mixoide, con microcisti.

In entrambi i modelli l’aspetto istologico è lo stesso, e i processi citoplasmatici sono allungati, con nuclei regolari. Cresce comprimendo e spostando il nervo, ma **non lo infiltra**, anche se assoni nervosi possono rimanere intrappolati fra le fibre della capsula tumorale.

Ci sono molte possibilità degenerative all’interno di questi tumori, ma la trasformazione maligna è rara.

Sono associati a compromissione del **ramo vestibolare dell’VIII nervo cranico**, oppure delle **branche del trigemino** e dei **grossi tronchi nervosi periferici**, dove sono mescolate componenti sensitive e motorie.

NEUROFIBROMA

Tre tipi, **cutaneo, solitario o plessiforme**. Il secondo spesso associato alla NF1.

Cutaneo

Lesioni nodulari, spesso pedunculati, localizzati nel derma ed estesi fino al tessuto adiposo sottostante. Sono masse ben delimitate ma **non capsulate**, che sebbene non abbiano tendenza infiltrativa, possono interessare anche gli annessi cutanei con i margini della lesione. Sono molto collagenizzati.

Solitario

Lesioni dello stesso tipo di quello cutaneo, ma che interessano le guaine dei nervi periferici

Plessiforme

Insorgono ovunque lungo il decorso di un nervo, spesso multipli, ma preferiscono i grossi tronchi nervosi. Il nervo di origine è **caratteristicamente ingrossato in maniera irregolare**, in quanto le lesioni interessano

tutti i suoi fascicoli. A differenza degli Schwannomi, non è possibile separare la lesione dal nervo. Margini mal definiti e infiltrazione di singole cellule neoplastiche fra le fibre nervose. Sono presenti diverse cellule e un infiltrato infiammatorio, ricco in mastociti.

SCHWANNOMA MALIGNO

Sarcomi altamente maligni, localmente invasivi, con frequenti recidive ed invasione metastatica. Sono quasi sempre maligni fin dall'inizio, oppure provengono dalla trasformazione di un neurofibroma plessiforme (e per questo sono associate alla NF1).

Possono conseguire ad una terapia radiante.

Le lesioni sono formate da masse tumorali mal definite con frequente infiltrazione lungo l'asse del nervo di derivazione, e nei tessuti molli adiacenti.

Data la natura maligna è presente necrosi. Si possono osservare molte lesioni istologiche, compresi quadri che ricordano un fibrosarcoma o un istiocitoma maligno. Le caratteristiche possibili sono molte:

- Aspetto simile alle cellule di Schwann normali
- Aspetto di grande anaplasia
- Rabdiomioblasti (**tumori Tritone**)
- Cartilagine
- Osso

Aree contenenti una o più di queste popolazioni si possono trovare nel contesto della stessa neoplasia.

Il tumore **schwannoma maligno epitelioide** è stato applicato anche a casi di tumori di derivazione delle guaine nervose, molto aggressivi, che contengono al loro interno cellule tumorali a contorno visibile simili all'epitelio, ma negative ai marker epiteliali.

Anatomia Patologica

Sezione Vii

Apparato Urologico

RENE

ANATOMIA NORMALE

È un organo parenchimoso con una forma propria, rivestito da una capsula. Ogni rene adulto pesa circa 150 g.

Le sue funzioni sono:

1. Formazione dell'urina: ogni giorno i reni convertono 1700 l di sangue in 1.5 l di urina
2. Escrezione di metaboliti sostanze estranee, sostanze tossiche, minerali ed acqua
3. Mantenimento dell'equilibrio acido-base
4. Regolazione della composizione del plasma
5. Regolazione della pressione arteriosa grazie al sistema renina-angiotensina ed alla produzione di prostaglandine da parte dell'interstizio
6. Regolazione dell'emopoiesi grazie alla produzione di eritropoietina
7. Regolazione dell'attivazione della vitamina D e l'assorbimento di calcio

In sintesi il rene è uno dei principali regolatori dell'emostasi.

Dal punto di vista delle malattie che lo colpiscono il rene può essere suddiviso in 4 compartimenti:

1. **Glomeruli**
2. **Tubuli**
3. **Interstizio**
4. **Vasi sanguigni**

VASI SANGUIGNI

Il rene ha un ricco apporto sanguigno ricevendo il 25% dell'intera gittata cardiaca.

La corticale è molto più vascolarizzata della midollare ricevendo il 90% dell'apporto ematico renale.

L'arteria renale si distacca ad alto livello dall'aorta ed ha perciò un'elevata pressione al suo interno, è questo infatti il tratto in cui l'aterosclerosi compare più precocemente ed ha maggiore gravità.

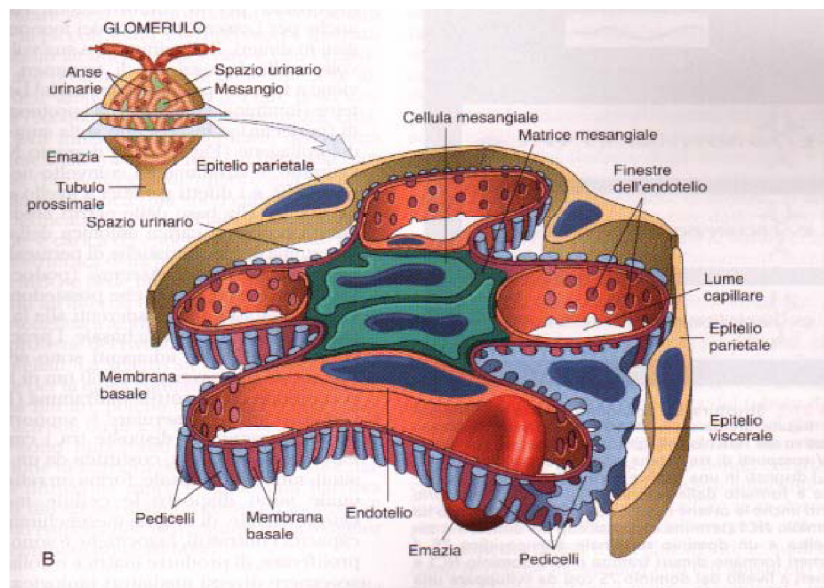
L'imbocco delle arterie renali può essere luogo di formazione di placche ateromasiche che provocano stenosi e determinano ipertensione sistemica chirurgica (correggibile tramite intervento chirurgico). L'arteria renale principale si divide prima in 2 rami, anteriore e posteriore, i quali a livello dell'ilo danno origine alle aa. Interlobari. A livello della giunzione corticomidollare ciascuna di esse dà origine alle arterie arcuate, da cui derivano poi le aa. Interlobulari. Da queste infine si dipartono le aa. Afferenti che si sfoccano in numerosi capillari che formano il glomerulo renale. Il decorso dei capillari poi varia considerevolmente: mentre dalle aa. Efferenti dei nefroni corticali origina la trama vascolare che avvolge i tubuli prossimali, dai nefroni juxtamidollari originano i **vasa recta**.

I tubuli dei nefroni iuxtamidollari ricevono sangue post-glomerulare cioè che è già stato filtrato dal glomerulo dovuto alle arteriole efferenti ma anche sangue pre-glomerulare che deriva dai vasa recta che originano dalle arterie arciformi, i nefroni corticali invece ricevono esclusivamente sangue post-glomerulare.

Ciò ha come implicazione che se si ha schiacciamento di un glomerulo iuxtacorticale il tubulo va in contro a ipossia ed ipotrofia, mentre se si ha una lesione del nefrone iuxtamidollare il tubulo risente di meno delle lesioni ischemiche.

L'arteriola efferente ha un diametro maggiore della afferente in modo che a livello del glomerulo si abbia un elevato regime pressorio fondamentale per il processo di filtrazione.

Conseguenze del tipo di vascolarizzazione renale:



1. La midollare è particolarmente vulnerabile all'ischemia in quanto è poco vascolarizzata ed il sangue che vi circola ha un ematocrito particolarmente basso (poiché il sangue che vi arriva è post-glomerulare cioè già filtrato).
2. I vasi renali sono in gran parte di tipo terminale perciò l'occlusione di un ramo determina un infarto nell'area da esso irrorata.
3. Una malattia che riduce l'apporto sanguigno attraverso i capillari glomerulari ha effetto anche sui tubuli visto che i vasi che irrorano i tubuli derivano direttamente dalle arteriole efferenti.

Membrana di filtrazione glomerulare

Rappresenta la barriera di filtrazione selettiva del glomerulo, è costituita da diversi strati:

1. **Endotelio fenestrato** dei capillari glomerulari (fenestrature di 70-100 nm); la superficie è coperta da cariche negative per la presenza della podocalicina che è una sialoproteina polianionica
2. **Membrana basale glomerulare** (MBG) spessa circa 320 nm costituita principalmente da collagene di tipo IV, laminina, proteoglicani polianionici, fibronectina e diverse altre glicoproteine. Presenta uno strato centrale elettrondenso e due periferici elettronucenti, chiamati lamina rara interna ed esterna.
3. **Podociti** (cellule epiteliali viscerali) che possiedono processi digitiformi detti pedicelli interdigitati che delimitano spazi di 20-30 nm (fessure di filtrazione) chiusi da un sottile diaframma. Sulla superficie dei podociti sono presenti cariche negative che sono rappresentate dalla podocalicina*, i podociti inoltre possiedono capacità contrattile e sono dotati di attività endocitica nei confronti delle proteine (infatti nelle sindromi nefrosiche aumenta notevolmente il contenuto proteico del citoplasma)
4. **Cellule mesangiali** di supporto che si trovano all'interno della **matrice mesangiale** costituita da materiale simile a quello della membrana basale, queste cellule hanno capacità contrattili, fagocitiche e sono capaci di proliferare, produrre matrice e collagene e di secernere diversi mediatori biologicamente attivi. La contrazione del mesangio produce una diminuzione del VFG.

La barriera di filtrazione glomerulare funziona da filtro nei confronti delle diverse molecole proteiche in base alla loro dimensione ed alle loro cariche elettriche.

Il passaggio è favorito per le molecole di piccole dimensioni e di carica elettrica positiva a causa delle numerose molecole anioniche presenti nella MBG come i proteoglicani e le sialoglicoproteine (podocalicina). La selettività carica-dipendente è importante per l'esclusione dell'albumina dal filtrato glomerulare.

Tubuli

Le caratteristiche delle cellule epiteliali tubulari variano considerevolmente lungo il corso del tubulo stesso in relazione alle capacità funzionali del segmento.

Le cellule del tubulo prossimale hanno abbondanti e lunghi microvilli, molti mitocondri e canalicoli apicali ed estese interdigitazioni: esse provvedono al riassorbimento di 2/3 dell'acqua e dei soluti totali filtrati e sono molto sensibili al danno ischemico (per l'elevata attività metabolica e il metabolismo aerobio) e al danno tossico (perché la > parte delle tossine si concentrano qui).

Un'importante struttura del tubulo è l'apparato juxtaglomerulare, posta accanto al glomerulo, all'ingresso dell'arteriola afferente. Esso è costituito da:

1. **Cellule iuxtaglomerulari**, di tipo muscolare liscio modificato, poste nella tonaca media dell'afferente e contenenti l'ormone renina.
2. **Macula densa**: una regione specializzata del tubulo distale sensibile alla osmolarità.
3. **Cellule di connessione**: o non granulose le quali ricordano le cellule mesangiali, con le quali si continuano.

Interstizio

Nella corticale renale questo spazio è compatto ed è occupato da capillari peritubulari fenestrati e da un piccolo numero di cellule simil fibroblastiche. Se l'interstizio aumenta di volume, a causa di un edema, di un infiltrato infiammatorio o per la deposizione di mucopolisaccaridi che si verifica in età avanzata e in presenza di insulto ischemico, ciò costituisce un evento patologico.

PATOLOGIA RENALE

Le affezioni primarie del rene sono responsabili di un alto grado di morbilità che fortunatamente non corrisponde alla mortalità.

Le patologie renali in genere vengono classificate in base alla principale componente morfologica colpita:

Glomerulo spesso eziologia immunologica

Tubulo - Interstizio

vasi sanguigni

spesso eziologia tossica o infettiva

La interdipendenza anatomica e funzionale tra le varie parti del rene implica che il danno in uno di questi compartimenti si ripercuota anche sulle altre.

Ex. Una malattia dei vasi sanguigni si ripercuoterà su tutte le strutture da essi irrorate.

Ex. Un grave danno glomerulare altererà il flusso ematico nel sistema peritubulare alterando i tubuli

Ex. Una disfunzione tubulare determinerà un' aumentata pressione intraglomerulare con atrofia del glomerulo

Pertanto qualunque sia l'origine della patologia vi è la tendenza per tutte le varie forme soprattutto croniche ed in fase avanzata a distruggere le 4 componenti del rene determinando insufficienza renale cronica.

La riserva funzionale del rene comunque è grande, pertanto occorrono gravi danni prima che venga alterata.

Esame macroscopico

Del rene vengono esaminati diversi parametri:

1. **volume**: può essere ridotto o aumentato come in tutte le fasi acute infiammatorie (a causa dell'accumulo di essudato ed infiltrato infiammatorio) è importante vedere se la variazione interessa entrambi i reni oppure uno solo (ex. Glomerulonefrite è bilaterale, mentre cisti o pielonefrite sono unilaterali o comunque asimetriche)
2. **colorito** : Può indicare alterazioni vascolari: iperemia, ipossiemia, anemia, stasi
3. **consistenza**: normale è duro-elastica, nel processo infiammatorio è diminuita, nella fibrosi è aumentata
4. **svolgibilità della capsula**: normalmente la capsula si svolge bene ma se ci sono stati dei processi di sclerosi si creano dei ponti cicatriziali tra parenchima e capsula che determinano delle aderenze e quindi difficoltà nello svolgimento
5. **morfologia dell'ilo**: la pelvi renale può essere dilatata in caso di ostruzione delle vie urinarie inferiori (idronefrosi) può essere deformata per la presenza di calcoli; è importante l'esame di arterie e vene per evidenziare la eventuale presenza di placche ateromatiche e trombosi anche neoplastica (i carcinomi tendono a creare trombi nell'arteria renale?)

Biopsia renale

È fondamentale per la diagnosi in quanto numerose tecniche e colorazioni speciali mettono in risalto specifici dettagli morfologici e funzionali.

1. **Colorazione con acido periodico di Schiff (PAS)**: evidenzia le membrane basali di glomeruli e tubuli e la matrice mesangiale (ex. Nella glomerulonefrite membranosa - proliferativa ci può essere proliferazione del mesangio con un aspetto a doppio contorno)
2. Colorazione con ematossilina-eosina
3. **Impregnazione argentea**: evidenzia le membrane basali glomerulari (ex. Nella glomerulonefrite membranosa sono presenti estroflessioni della membrana con tipico aspetto a dente di pettine)
4. **Microscopia elettronica**: è spesso fondamentale per mostrare i dettagli delle lesioni tubulari e glomerulari (ex. Fusione dei pedicelli dei podociti in corso di malattia a lesioni minime)
5. **Colorazioni speciali**: fibrina, amiloide, lipidi
6. Anticorpi specifici : Ab anti-amiloide per la diagnosi di amiloidosi

Immunofluorescenza : è fondamentale per la localizzazione di IC e può anche evidenziare depositi di fibrinogeno tipici della glomerulonefrite rapidamente progressiva.

La biopsia renale viene eseguita con ago tranciante su guida ecografica, viene estratto un frammento (carota) di tessuto che viene osservato al microscopio di dissezione per vedere se vi sono glomeruli (altrimenti il prelievo deve essere rifatto).

Vengono quindi eliminate le due estremità del frammento (testa e coda) in modo che la parte centrale dovrebbe appartenere alla corticale.

Il frammento rimanente viene diviso in 2 parti una destinata al microscopio ottico ed una all'immunofluorescenza.

SINDROMI RENALI

Le principali sindromi dipendono da:

1. Componenti primitivamente interessate
2. Rapidità di sviluppo della lesione
3. Meccanismo di danno renale (principalmente immunologico)

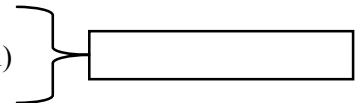
- ✓ **sindrome nefritica acuta** : caratterizzata da ematuria, proteinuria lieve, iperazotemia ed ipertensione
- ✓ **sindrome nefrosica** : caratterizzata da grave proteinuria (> 3-5 g/die) ipoalbuminemia, iperlipidemia, lipiduria, edema generalizzato (anasarca)
- ✓ **ematuria e proteinuria asintomatica** : associate ad anomalie glomerulari subdole o lievi
- ✓ **insufficienza renale acuta** : oliguria o anuria con iperazotemia (aumento di sostanze azotate: urea, creatina, acido urico)
- ✓ **insufficienza renale cronica** : quadro dominato dall'iperazotemia che provoca sintomi sistemici (sindrome uremica o uremia)
- ✓ **infezione delle vie urinarie** : caratterizzata da batteriuria e piuria, febbre, dolore vertebrale, l'infezione può essere sintomatica o asintomatica e può colpire i reni (pielonefrite) o la vescica (cistite)
- ✓ **deficit tubulare** : caratterizzato da poliuria, nicturia e disordini elettrolitici (acidosi metabolica). Per lo più sono deficit funzionali con scarso substrato anatomico
- ✓ **nefrolitiasi**: si manifesta con colica renale, ematuria e ricorrente formazione di calcoli

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

È una condizione caratterizzata dalla soppressione acuta della funzione renale e dalla contrazione del flusso urinario fino a 400 ml/die.

Le principali cause di IRA sono:

1. alterazioni dei vasi renali (panarterite nodosa, ipertensione maligna, sindrome uremica emolitica), ipoperfusione renale – IRA prerenale
2. grave malattia glomerulare (glomerulonefrite rapidamente progressiva)
3. nefrite acuta tubulointerstiziale (in seguito ad esempio a nefrite da farmaci)
4. pielonefrite, particolarmente quando accompagnata da necrosi papillare
5. coagulazione intravascolare disseminata
6. ostruzione urinaria da tumori, iperplasia prostatica o coaguli ematici (insufficienza renale acuta postrenale)



INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

L'insufficienza renale cronica è una condizione caratterizzata dalla riduzione graduale ed irreversibile della funzionalità renale con tendenza progressiva.

La causa è rappresentata dalla perdita di nefroni con conseguente riduzione del filtrato glomerulare.

Il grado di compromissione renale è inversamente proporzionale al numero di nefroni residui, perciò l'insufficienza renale può essere classificata in stadi progressivi:

- ✓ IRC **iniziale**: riduzione della riserva renale, non si osservano segni laboratoristici
- ✓ IRC **moderata**: segni iniziali di scompenso quali iperazotemia e ipercreatinemia
- ✓ IRC **grave**: compaiono alterazioni biochimico metaboliche di uremia
- ✓ IRC **avanzata**: sintomatologia uremica iniziale
- ✓ IRC **terminale**: sindrome uremica

Tutti i tipi di nefropatia possono potenzialmente evolvere nell'insufficienza renale, ciò che varia è la velocità di progressione .

Quadro clinico

1. Apparato cardiovascolare: **ipertensione** (sia per attivazione del sistema renina-angiotensina che per alterazione dell'interstizio che produce prostaglandine = ipertensione renopriva), **pericardite**

- fibrinosa diffusa** a volte con componente emorragica (si formano delle aderenze che danno sfregamento)
2. Apparato respiratorio: **edema polmonare**, singhiozzo (per irritazione del nervo frenico da parte dei cataboliti azotati, polmonite uremica)
 3. Sistema emopoietico: immunodepressione, alterazioni piastriniche, **anemia** (dovuta a sanguinamento cronico, riduzione di EPO e tossicosi per accumulo di metaboliti nel midollo che deprime la capacità emopoietica)
 4. Sistema nervoso: neuropatia periferica, alterazioni all'esame del fondo dell'occhio, encefalopatia uremica fino al coma
 5. Apparato gastroenterico :frequente **infezione da candida** a livello della cavità orale,alitosi (alito urinoso per eliminazione delle scorie metaboliche), anoressia, nausea, vomito, gastrite, enterocolite (frequenti scariche diarroiche per eliminazione delle scorie), pancreatite, ascite, sanguinamento (causato da **erosioni e microulcerazioni** che interessano tutto il tratto digerente)
 6. Apparato locomotore: osteite fibrosa, osteomalacia, miopatia, calcificazioni a carico di vari organi soprattutto le articolazioni
 7. Alterazioni dermatologiche: pallore anemico, colorito giallastro fino ad arrivare alla precipitazione di urocromo nel sudore con formazione di **brina uremica**, prurito (che determina lesioni da grattamento che si possono infettare), dermatite uremica con formazione di croste

MALFORMAZIONI CONGENITE

Le anomalie congenite dell'apparato urinario sono estremamente frequenti e rappresentano la maggiore patologia malformativa dopo le cardiopatie congenite. Inoltre l'aplasia e la displasia renale causano da sole circa il 20% delle insufficienze renali dei bambini.

L'eziologia è varia: infezioni virali in gravidanza, alcolismo, tossici chimici, disendocrinie e disvitaminosi. Come si vede sono tutti difetti acquisiti durante la gestazione, per lo più senza una base ereditaria.

ANOMALIE DI NUMERO STRUTTURA E VOLUME

Agenesia renale

L'agenesia renale bilaterale porta a morte il feto nei primi giorni di vita ed è associata ad altre gravi malformazioni come l'ipoplasia polmonare, mentre l'agenesia renale unilaterale è quasi sempre asintomatica e viene in genere scoperta casualmente.

La diagnosi si basa sull'ecografia che mette in evidenza una loggia renale disabitata ed il rene controlaterale di volume aumentato (ipertrofia **compensatoria o vicaria**).

Lo stesso risultato danno l'Rx addome e la TC.

Aplasia renale

È caratterizzata dall'estrema riduzione del volume del rene che si presenta come un **piccolo corpicciolo fibrotico** (esiste un abbozzo calico-pielico sormontato da un esiguo parenchima scarsamente funzionante e con spiccate caratteristiche embrionarie).

Ipoplasia e displasia renale

È caratterizzata dalla riduzione delle dimensioni del rene (tra 30 e 100 g). Il rene è ridotto di volume ma normale (**ipoplasia armonica**).

Questa anomalia va differenziata dalla **ipotrofia acquisita** che è raramente armonica (in caso di esito di trombosi o stenosi dell'arteria renale) e più frequentemente **disarmonica** quando caratterizzata da irregolarità nella forma e superficie per esiti cicatriziali di una pielonefrite o di un reflusso vescica-ureterale.

L'ipoplasia spesso si associa a **displasia** caratterizzata da alterazioni sia parenchimali (minor numero di glomeruli distribuiti in modo irregolare, ridotto numero di piramidi e fibrosi) che della via escretrice (anomalie morfologiche, ridotta ramificazione dei calici). La vera ipoplasia renale è in verità piuttosto rara: la maggior parte dei casi riportati è dovuta a cicatrizzazioni acquisite conseguenti a malattie vascolari, infezioni o altre affezioni parenchimali. Talvolta il vero rene ipoplasico può essere difficile da riconoscere: esso non deve presentare cicatrici e deve contenere un ridotto numero di lobi e di piramidi (6 o meno).

Una forma particolare è l'**ipoplasia renale distrettuale** quasi sempre associata a duplicazione della via escretrice, caratterizzata da atrofia corticomidollare del distretto interessato con cavità caliceale dilatata.

L'urografia mette in evidenza un difetto corticale con ectasia caliceale sottostante. L'arteriografia mette in evidenza un distretto renale quasi avascolare.

Rene soprannumerario

È una anomalia caratterizzata dalla presenza di un rene normale anche se solitamente più piccolo ed adiacente ad uno dei 2 reni normali.

Di solito è situato nella pelvi con un uretere che deriva dall'uretere del rene normale.

Più raramente è situato cranialmente rispetto al rene normale ed ha un uretere autonomo in alcuni casi con sbocco ectopico.

Ipertrofia e iperplasia renale

L'**ipertrofia renale compensatoria** si instaura in via acquisita in seguito alla perdita anatomica o funzionale di uno dei 2 reni.

L'incremento volumetrico del rene superstita è dovuto ad una ipertrofia delle strutture che compongono il nefrone (**ipertrofia vera**) e non ad un aumento nel numero di nefroni (iperplasia).

L'**iperplasia** renale invece è una anomalia congenita caratterizzata dall'incremento del numero dei nefroni.

Il rene ipertrofico o iperplasico non richiede alcun trattamento ma va costantemente sorvegliato perché è esposto più del rene normale al rischio di neoplasie, infezioni e calcolosi.

Ectopia renale

Dovuta a uno sviluppo metanefrico in sede anomala (bacino o stretto superiore); generalmente i reni ectopici sono più piccoli ma non presentano altre anomalie di rilievo e le conseguenze maggiori sono l'ingincchiamento dell'uretere e la nefropatia ostruttiva, che predispone alle infezioni batteriche.

Rene a ferro di cavallo

Reperto autotopico di discreta frequenza (1 caso su 500-1000 autopsie), consiste nella fusione dei reni a livello di uno dei poli, più spesso quello superiore (90%), lungo la linea mediana anteriormente ai grandi vasi.

MALATTIA CISTICA RENALE

Gruppo eterogeneo di malattie che comprende alterazioni ereditarie, di sviluppo e infine acquisite. Sono importanti in quanto sono frequenti, pongono problemi di diagnosi differenziale (clinica!) con tumori maligni e alcune forme come l'ADPKD sono una frequente causa di IRC precoce nell'adulto.

Classificazione

- 1. displasia cistica renale**
- 2. malattia policistica renale**
 - dell'adulto autosomica dominante (ADPKD)
 - infantile autosomica recessiva
- 3. malattia cistica midollare**
 - rene a spugna
 - malattia cistica midollare uremica – nefroftisi
4. malattia cistica acquisita (associata a dialisi)
5. cisti semplici localizzate
6. cisti in sclerosi tuberosa
7. cisti extraparenchimali

Displasia cistica renale

Anomalia della differenziazione metanefrica per cui persistono nel rene strutture anomale (cartilagine, mesenchima indifferenziato, dotti collettori immaturi) unitamente a un'anomala organizzazione lobare. Per lo più è sporadica. Può essere uni- o bilaterale (nel secondo caso si accompagna sempre a IRC) ed è quasi sempre cistica. Una sezione istologica mostra architettura disorganizzata, tubuli dilatati e isole di cartilagine immatura.

ADPKD

Condizione abbastanza comune (1 caso su 1000 persone, 10% di coloro che richiedono trapianto renale e dialisi cronica). Questa malattia è sempre bilaterale e anche extrarenale. La probabilità di sviluppare IRC è < 2% negli individui con meno di 40 e sale al 75% a 75 anni.

Eziopatogenesi

È su base genetica e consiste nella mutazione di 3 possibili geni:

1. **PDK1**: è coinvolto in circa l'85% dei casi e codifica per una proteina ad alto PM chiamata *policistina1*, la cui funzione non è nota ma i cui domini sono simili a quelli delle proteine d'interazione cellula-cellula e cellula-matrice.
2. **PDK2**: 15% dei casi; la *policistina2* ha omologie con alcuni canali per il sodio ma anche con una parte della *policistina1*.
3. **PDK3**: non ancora mappato

Il meccanismo esatto con cui tali difetti provochino la formazione e l'espansione delle cisti è l'alterazione delle interazioni cellulari e dei segnali relativi: ipoteticamente si può dire che si ha un'anomala differenziazione cellulare associata ad elevata proliferazione delle cellule che tappezzano le cisti, le quali secernono liquidi che fanno accrescere la cisti. Studi recenti indicano anche un ruolo del PDK1 come soppressore, e pertanto la sua assenza produce iperplasia delle cellule epiteliali tubulari: perché si esplichino questo effetto occorrono 2 mutazioni, analogamente ai geni oncosoppressori: ciò spiegherebbe la variabile espressione fenotipica della malattia.

Morfologia

I reni sono di volume enormemente aumentato (possono arrivare a pesare fino a 4 Kg!). la superficie è quasi interamente costituita da cisti di 3-4 cm, senza apparente interposizione di parenchima. Solo con la microscopia si possono vedere nefroni funzionanti sparsi. Le cisti hanno contenuto sieroso limpido oppure brunastro emorragico: mano mano che crescono possono comprimere la pelvi renale. Occasionalmente sono presenti proiezioni papillari entro il lume delle cisti. Il rivestimento delle cisti è di vario tipo, a seconda del tratto di neurone da cui originano.

Clinica

Spesso l'IRC è la manifestazione d'esordio, oppure possono esserci molteplici prodromi come dolore sordo ai fianchi, presenza di masse palpabili, episodi di ematuria macroscopica (eventualmente seguiti da coliche) in seguito alla rottura delle cisti, proteinuria, poliuria, ipertensione.

Manifestazioni extrarenali sono le cisti epatiche singole o multiple che derivano dall'epitelio biliare e sono presenti nel 40% dei pazienti, magari insieme ad analoghe formazioni a livello dei polmoni, pancreas e milza. Nel 10-30% degli individui sono presenti **aneurismi a bacca intracranici del poligono del Willis**: le emorragie subaracnoidee sono causa di morte nel 10% dei pazienti affetti. Si può osservare anche il **prolasso della mitrale**, sempre correlato al generale deficit delle MB e della matrice extracellulare in genere. Con la dialisi non si muore più di sindrome uremica, bensì di cardiopatia ipertensiva, infezioni ed emorragie craniche.

Malattia policistica renale infantile

Ha un'eredità autosomica recessiva; sono state identificate categorie sottoprimarie in relazione al tempo di comparsa e alla presenza di lesioni epatiche associate: le più frequenti sono le forme perinatale e neonatale, che portano rapidamente a morte se non trattate.

Morfologia

Rispetto al rene policistico dell'adulto le cisti sono più piccole e i canali dilatati e allungati sono disposti ad angolo retto rispetto alla superficie corticale. In quasi tutti questi bambini vi sono cisti epatiche multiple associate a proliferazione dei dotti biliari portali. Nelle forme giovanili trattate si instaura una fibrosi epatica periportale e il quadro di ipertensione portale è quello che predomina.

MALATTIA CISTICO- MIDOLLARE

Rene a spugna

Questo termine dovrebbe essere riservato esclusivamente alle lesioni contraddistinte da dilatazioni cistiche multiple dei dotti collettori della midollare renale. Spesso è diagnosticata accidentalmente oppure dà ematuria, calcificazioni intraduttali accompagnate da infezioni. Le cisti sono rivestite da epitelio cubico, talvolta transizionale.

Nefroftisi – malattia cistica midollare uremica

Complesso di affezioni renali che si manifestano nell'infanzia e assumono un carattere progressivo. Esse sono accomunate da 3 aspetti:

- ✓ cisti midollari
- ✓ atrofia corticale con glomerulosclerosi focale
- ✓ fibrosi interstiziale

funzionalmente sono gli ultimi due quelli responsabili dell'IR.

Se ne distinguono 4 tipi:

1. sporadica
2. nefroftisi giovanile familiare (AR)
3. displasia reno-retinica
4. malattia cistica midollare dell'adulto (AD)

cl clinicamente predominano i segni di disfunzione tubulare (poliuria, natriuria, acidosi tubulare, amminoaciduria ecc...). Questa condizione va sospettata in tutti i casi di IRC inspiegabile con insorgenza giovanile.

Malattia cistica associata a dialisi

Dopo anni di dialisi compaiono cisti di 0,5-2 cm a livello corticale e midollare, rivestite da epitelio tubulare appiattito oppure iperplastico e piene di cristalli di ossalato di calcio: forse questi, insieme alla fibrosi interstiziale ostruiscono i tubuli e producono le cisti: la conseguenza più grave è lo sviluppo di un carcinoma a cellule renali a partenza dalla parete cistica, che si verifica nel 7% dei pazienti dializzati dopo un periodo di osservazione di 10 anni.

Cisti renali semplici

Reperti autoptici molto frequenti, traslucide, a contenuto sieroso limpido ("cisti urinose"). L'epitelio è spesso appiattito e atrofico.

Sono asintomatiche e prive di significato clinico: tuttavia un'emorragia cistica può provocare improvviso dolore e la calcificazione del contenuto pone problemi di diagnosi differenziale con tumori: questi ultimi però non hanno contorni lisci, sono vascolarizzati e hanno un contenuto per lo più solido.

MALATTIE GOMERULARI

Vengono genericamente indicate come **glomerulonefriti** o poiché alcune non hanno una componente infiammatoria come glomerulopatie.

Sono le principali malattie renali e se cronicizzano rappresentano la principale causa di insufficienza renale cronica.

Vengono classificate in:

1. **Glomerulopatie primitive** in cui il rene è il primo organo ad essere colpito e tutte le altre manifestazioni dipendono dalla primitiva alterazione renale (sindrome nefritica, sindrome nefrosica, ipertensione sistemica, uremia):
 - glomerulonefrite diffusa acuta proliferativa (poststreptococcica o non poststreptococcica)
 - glomerulonefrite rapidamente progressiva con semilune
 - glomerulonefrite membranosa
 - nefrosi lipoidea (malattia a lesioni minime)
 - glomerulosclerosi focale e segmentale
 - glomerulonefrite membrano-proliferativa
 - nefropatia ad IgA
 - glomerulonefrite focale proliferativa
 - glomerulonefrite cronica
2. **glomerulopatie secondarie o sistemiche** in cui l'alterazione renale è una delle manifestazioni di una malattia sistemica:
 - connettiviti (LES)
 - diabete mellito

amiloidosi
sindrome di Goodpasture
vasculiti
endocardite batterica

3. **glomerulopatie eredo-familiari**

sindrome di Alport
malattia di Fabry

per la diagnosi delle glomerulopatie è fondamentale tenere presente:

presentazione clinica: le glomerulonefriti sia primitive che secondarie possono essere responsabili di tutte le principali sindromi renali perciò per la diagnosi differenziale è fondamentale ricercare eventuali sintomi sistemici

morfologia della lesione: le varie alterazioni a carico delle diverse strutture glomerulari determinano diversi tipi di quadri clinici:

1. ispessimento della GMB o deposizione eccessiva di matrice mesangiale determinano sindrome nefrosica
2. proliferazione di cellule endoteliali o mesangiali determina sindrome nefritica
3. danno alla membrana basale associato a proliferazione determina una sindrome mista nefritica-nefrosica
4. un danno di qualsiasi genere ad insorgenza rapida determina insufficienza renale acuta (IRA)

Eziologia e patogenesi

nelle forme secondarie la causa della lesione ed il suo meccanismo di insorgenza è spiegato dall'alterazione a livello renale provocata dalla malattia sistemica presente, nelle forme primarie invece i meccanismi patogenetici possono essere suddivisi in immunitari e non immunitari; è importante inoltre individuare i mediatori del danno

le glomerulonefriti possono essere descritte in base all'estensione ed alla distribuzione delle lesioni, esaminando l'intero parenchima renale possiamo definire una glomerulonefrite:

diffusa quando interessa tutti i glomeruli

focale quando ne colpisce solo una parte
esaminando i singoli glomeruli alterati :

globale quando colpisce in modo uniforme tutte le anse glomerulari

segmentale quando colpisce solo un segmento glomerulare (soltanto alcune anse)

le malattie glomerulari vengono classificate anche in base al reperto istopatologico ottenuto tramite la biopsia renale.

Lesioni elementari glomerulari

1. **proliferazione endocapillare** (di tipo globale) = proliferazione delle cellule endoteliali e mesangiali con aumento della cellularità glomerulare, che normalmente è scarsa ed eventuale infiltrato infiammatorio (lo spazio del Bowman è conservato) determina ostruzione dei lumi capillari con riduzione del flusso attraverso il glomerulo (sindrome nefritica)
2. **proliferazione extracapillare** (di tipo globale) = proliferazione delle cellule epiteliali della capsula del Bowman che formano delle semilune che schiacciano le anse glomerulari in corso di glomerulonefrite rapidamente progressiva
3. **proliferazione segmentale** = proliferazione delle cellule mesangiali (glomerulonefrite mesangiale) con aumento della produzione di matrice che se cronicizza può portare alla ialinizzazione del glomerulo (glomerulosclerosi)
4. **scleroialinosi** = sostituzione del glomerulo con una massa sferica ialina, rappresenta una conseguenza della proliferazione endocapillare o extracapillare (ialinizzazione o ialinosi sta ad indicare l'accumulo di materiale omogeneo ed eosinofilo al microscopio ottico)
5. presenza di trombi endoluminali (**trombosi capillare**) è frequente nel LES e porta ad una riduzione del flusso capillare e quindi ad una sindrome nefritica
6. **necrosi della parete capillare** = generalmente necrosi fibrinoide che si manifesta in genere in malattie in cui c'è un grave danno acuto alla parete capillare come nella vasculite necrotizzante o nell'ipertensione maligna

GLOMERULONEFRITIA PATOGENESI IMMUNOLOGICA

La maggior parte delle malattie glomerulari (70%) riconoscono un meccanismo patogenetico di tipo immunitario mediato da 3 fondamentali meccanismi:

1. **deposizione di complessi immuni circolanti** a livello della membrana basale o del mesangio, i quadri della malattia glomerulare dipendono dalla natura dalla quantità e dalla distribuzione dei complessi immuni (ex. Glomerulonefrite poststreptococcica); in questo caso il rene si comporta da "*innocent bystander*", secondo una dizione che piace tanto agli anglofili
2. **formazione di immunocomplessi in situ** a causa dell'intrappolamento a livello glomerulare di antigeni circolanti che successivamente legano l'anticorpo (ex. Deposizione del DNA nella membrana basale glomerulare in corso di LES o deposizione di Ag dell'epatite B o Ag neoplastici) che determina una immunofluorescenza granulare grossolana o fine
3. **legame diretto al glomerulo di Ab anti-GMB** (ex. Ab anti-collagenene di tipo IV in corso di sindrome di Goodpasture) che cioè reagiscono contro Ag intrinseci che possono essere distribuiti in modo omogeneo (immunofluorescenza diffusa) o discontinuo (immunofluorescenza finemente granulare), gli auto-Ab possono anche essere Ab contro Ag esogeni che cross-reagiscono con Ag self

I fattori che regolano la deposizione di antigeni, anticorpi o immunocomplessi sono:

1. Fattori emodinamici: presenza di un flusso particolarmente elevato, funzione di filtro, presenza di endotelio fenestrato a livello dei capillari glomerulari
2. Caratteristiche fisico-chimiche degli IC
 - Dimensione
 - IC di grandi dimensioni vengono rapidamente eliminati dal sistema dei fagociti
 - IC di piccole dimensioni sono solubili e rimangono in circolo
 - IC di medie dimensioni sono potenzialmente nefritogeni
 - Carica elettrica
 - Molecole cationiche tendono a superare la GMB e a localizzarsi in sede subepiteliale
 - Molecole anioniche tendono a non superare la GMB
 - Molecole neutre tendono ad accumularsi nel mesangio

Gli IC possono localizzarsi in sedi differenti:

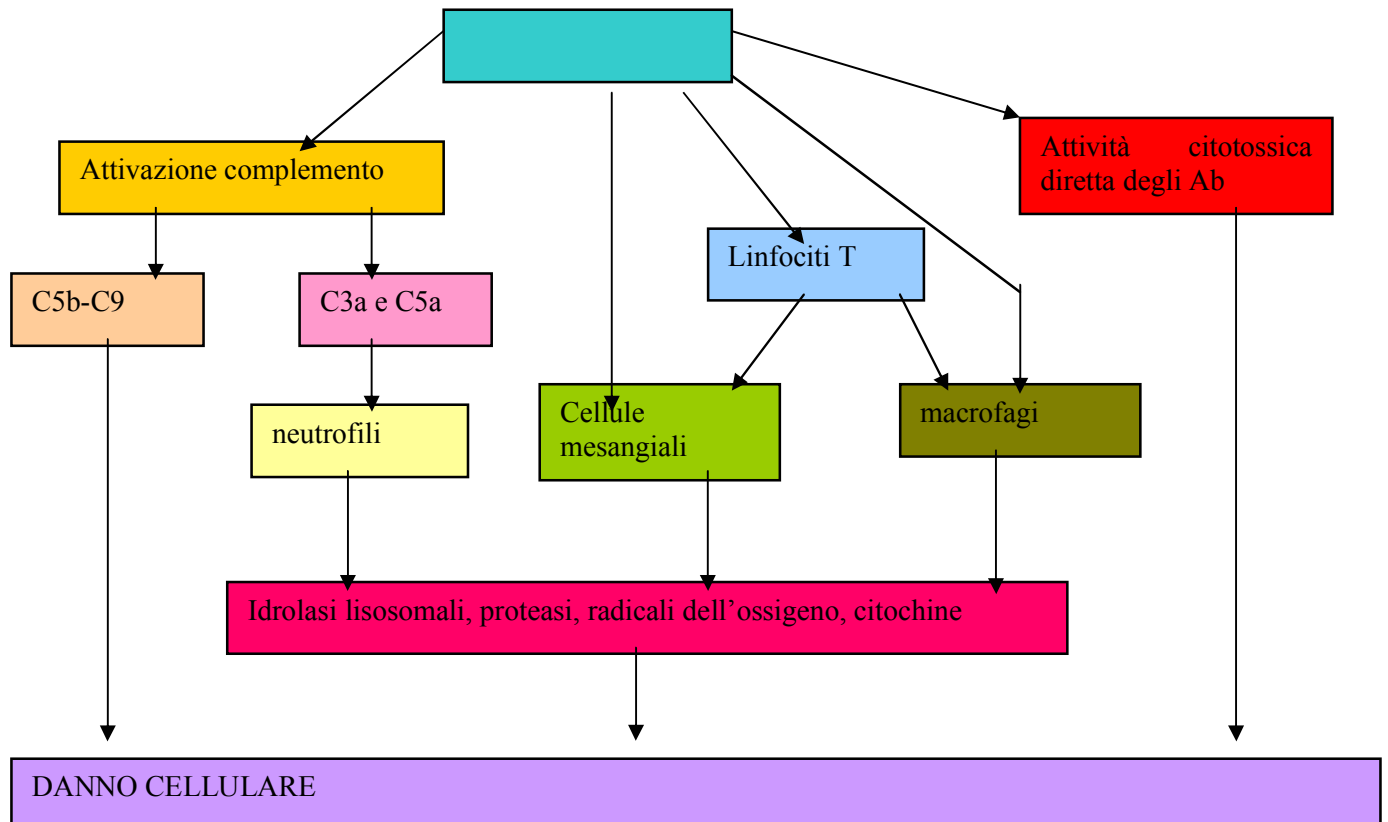
1. **sotto l'epitelio viscerale** cioè tra i podociti e la GBM (**depositi subepiteliali**) che danno origine ad una glomerulonefrite membranosa se si depositano lentamente o ad una glomerulonefrite proliferativa se si depositano rapidamente
2. **nello spessore della membrana basale** (**depositi intramembranosi**) che danno origine ad una glomerulonefrite membranosa
3. **sotto l'endotelio** cioè tra l'endotelio e la GBM (**depositi subendoteliali**) che danno origine a glomerulonefrite proliferativa o membranoproliferativa
4. **nel mesangio** (**depositi mesangiali**), con disposizione a sbarretta o a raggiera, che danno origine ad una glomerulonefrite proliferativa mesangiale (es. malattia di Berger)

i mediatori del danno immunologico sono diversi:

- ✓ **anticorpi citotossici** che reagiscono in modo diretto contro i componenti della membrana glomerulare (patogenesi autoimmune: ipersensibilità di tipo II)
- ✓ **attivazione del complemento** con formazione di anafilotossine C3a e C5a che sono chemiotattiche per i neutrofili e che aumentano la permeabilità glomerulare e **azione citotossica diretta da parte del complesso terminale C5b-C9** (MAC) responsabile di alterazione della parete dei capillari responsabile di proteinuria
- ✓ **attivazione dei linfociti T** che liberano citochine capaci di attivare i macrofagi e le cellule mesangiali e citochine fibrogeniche che inducono la sclerosi glomerulare
- ✓ **attivazione dei macrofagi** che liberano idrolasi lisosomiali, proteasi, radicali liberi dell'ossigeno che mediano il danno cellulare determinando la fissurazione della membrana glomerulare con fuoriuscita di proteine, emazie e fibrinogeno; di grande importanza è inoltre il ruolo dei macrofagi nella

formazione di semilune che è correlata alla migrazione dei monociti a livello dello spazio del Bowman

- ✓ **attivazione del sistema della coagulazione** tramite il fattore XII attivato dagli IC che porta alla formazione di fibrina che può comparire nello spazio del Bowman costituendo una stimolo alla proliferazione dell'epitelio con formazione di semilune, la fibrina inoltre determina attivazione macrofagica e viene sostituita da materiale ialino che distrugge il glomerulo



Per la diagnosi delle malattie glomerulari immunomediate è fondamentale l'esame immunoistochimico che tramite la reazione di **immunofluorescenza** è in grado di localizzare i complessi immuni all'interno del glomerulo :

1. **immunofluorescenza granulare** (IC a gruppi) si ha in seguito a deposizione di IC può essere grossolana (tipica di glomerulonefrite poststreptococcica) o fine
2. **immunofluorescenza diffusa** (a fumo di sigaretta) si ha nella sindrome di Goodpasture
3. **granuli a corona di rosario** dovuti ad IC depositati a livello epiteliale (tipici di glomerulonefrite membranosa)
4. **IC a raggiera** per deposito a livello mesangiale tipico della IgA (ex. Nella glomerulonefrite di Berger)

Nel caso della glomerulonefrite da IC circolanti il danno glomerulare è causato dall'intrappolamento di IC a livello glomerulare (reazione di ipersensibilità di **tipo III**).

Gli antigeni causali possono essere di origine:

1. Esogena :
 - Batterici (streptococchi, spirochete, treponema Pallidum)
 - Virali (Hbs Ag)
 - Parassiti (Plasmodium falciparum)
2. Endogena :
 - DNA (in corso di LES)
 - Ag tumorali
3. Sconosciuta

Gli Ag precedentemente impiantati nel glomerulo invece possono essere:

DNA

Proteine batteriche/virali

Proteine cationiche aspecifiche

Una volta depositati gli IC vengono degradati in gran parte per via fagocitica dai monociti infiltrati e dalle cellule mesangiali e le alterazioni infiammatorie finiscono per spegnersi spontaneamente.

Questo decorso si ha quando l'esposizione all'Ag causale è stata di natura breve e limitata come in molti casi di glomerulonefrite poststreptococcica.

Tuttavia in presenza di una continua esposizione agli Ag (antigenemia persistente), con ripetuti cicli di formazione e deposito di IC, si può osservare l'instaurarsi di una glomerulonefrite progressiva.

Nella glomerulonefrite proliferativa diffusa il mesangio diventa ipertrofico poiché è questo che opera la clearance degli IC.

SINDROME NEFROSICA

È un'entità clinica caratterizzata fondamentalmente da proteinuria che supera i 3-5g/die causata da una alterazione della parete glomerulare che determina un incremento della permeabilità alle proteine plasmatiche (alterata distribuzione delle cariche anioniche della GBM o aumentato diametro dei pori)

Si può associare a diversi tipi di glomerulonefrite sia primaria che secondaria.

Malattie glomerulari che virtualmente producono sindrome nefrosica sono rappresentate dalla malattia a lesioni minime, glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa e glomerulonefrite focale segmentale.

Nei bambini la sindrome nefrosica è quasi sempre causata da una lesione primitiva del rene mentre negli adulti è più spesso associata ad una malattia sistemica.

cause	bambini	Adulti
Glomerulonefriti primitive	95%	60%
Malattia a lesioni minime	60%	9%
Glomerulosclerosi focale segmentale	10%	9%
Glomerulonefrite membranosa	5%	2.5%
Glomerulonefrite membrano-proliferativa	9%	4%
Glomerulonefrite proliferativa (focale, mesangiale, diffusa)	10%	13%
Glomerulonefriti secondarie	5%	40%
Diabete mellito		
Amiloidosi		
Farmaci		
Infezioni		
Neoplasie maligne		
Altre condizioni		

Le stimate cliniche sono le seguenti:

Ipoproteinemia con inversione del rapporto A/G visto che si verifica soprattutto perdita di albumina in particolare quando il danno glomerulare è limitato (proteinuria selettiva coinvolge soprattutto albumina 60000 e transferrina 76000) ma si può anche avere perdita di globuline se il danno è più marcato e quindi passano il filtro glomerulare anche proteine di peso molecolare più alto

Ipoalbuminemia (albuminemia minore di 3g/dl) che determina riduzione della pressione oncotica con l'insorgenza di edema discrasico generalizzato

ritenzione di Na⁺ dovuta all'incrementata secrezione di aldosterone mediata dall'incremento dell'ormone antidiuretico secondaria all'ipovolemia

riduzione del complemento e delle immunoglobuline che determina aumentata tendenza alle infezioni soprattutto da germi capsulati gram + (stafilococchi e pneumococchi) visto che l'immunità umorale rappresenta il principale meccanismo di difesa verso questi microbi

Riduzione del fibrinogeno per perdita attraverso le urine e per presenza del processo flogistico a livello renale

Perdita di antitrombina III con aumentata suscettibilità alla trombosi (stato di ipercoagulabilità) che determina una facile insorgenza di complicazioni trombotiche o tromboemboliche (ex. Trombosi dell'arteria renale è molto frequente)

Perdita dei fattori di regolazione del metabolismo lipidico aumentata sintesi epatica di lipoproteine ed alterato catabolismo delle lipoproteine con incremento sierico di LDL e VLDL (in alcuni pazienti anche diminuzione delle HDL), ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (iperlipemia) che determinano la presenza di un siero lattescente e l'aumentata suscettibilità all'aterosclerosi

Lipiduria con presenza di corpi lipidici ovali nelle urine che rappresentano le lipoproteine riassorbite dall'epitelio tubulare e poi liberate insieme alle cellule degenerate

L'**edema** oltre all'aumento della pressione oncotica è dovuto anche a:

- ✓ Aumento del fattore antidiuretico
- ✓ Ritenzione di Na⁺ per aumentato riassorbimento tubulare secondario alla resistenza all'ormone natriuretico aumentato
- ✓ Aumento dell'aldosterone

L'edema si manifesta in modo caratteristico a livello periorbitale, dove lo stroma connettivale è molto lasso

Malattia a lesioni minime o nefrosi lipoidea

È la più comune causa di sindrome nefrosica nei bambini (picco di incidenza tra i 2 e 3 anni).

Eziopatogenesi

Sebbene non siano stati rilevati depositi di complessi immuni a livello glomerulare alcuni aspetti clinici della malattia orientano per un meccanismo patogenetico di tipo immunologico:

- ✓ Associazione con immunizzazioni profilattiche e infezioni respiratorie
- ✓ Risposta ai corticosteroidi e alla terapia immunosoppressiva
- ✓ Associazione con altre malattie atopiche (eczema, rinite)
- ✓ Aumentata frequenza di alcuni aplotipi di HLA in pazienti con malattia a lesioni minime associata ad atopia (**HLA B12**)
- ✓ Aumentata incidenza in pazienti con linfoma di Hodgkin (deficit dell'immunità di tipo T)

Probabilmente una disfunzione immunitaria determina la riduzione dei polianioni della membrana glomerulare i quali facilitano il passaggio di sostanza cationiche o neutre rispetto agli anioni (forse tramite la produzione di citochine da parte dei linfociti T attivati).

Questa alterazione è quella direttamente responsabile dell'aumento della permeabilità alle proteine responsabile della sindrome nefrosica, mentre la fusione dei pedicelli è una conseguenza di ciò.

Morfologia

Al microscopio ottico i glomeruli sono normali e all'immunofluorescenza non si osservano depositi di IC.

Al microscopio elettronico si osservano depositi di materiale elettrondenso a livello della membrana basale.

Le cellule epiteliali viscerali della capsula del Bowman presentano un rigonfiamento e fusione dei pedicelli.

I podociti inoltre si presentano come metabolicamente attivi (aumento del metabolismo delle sostanze fagocitate)

Questa tipica alterazione è presente anche in altre patologie quali la glomerulonefrite membranosa ed il diabete, solo quando la lesione è associata a glomeruli normali può essere fatta la diagnosi di nefrosi lipoidea.

Le lesioni epiteliali sono reversibili con un'appropriata terapia con corticosteroidi.

Facendo una colorazione specifica per i lipidi è possibile vedere che le cellule tubulari sono vacuolizzate, presentano volume aumentato e colore giallastro, (**cellule tubulari schiumose**): questo è un epifenomeno dovuto alla lipiduria.

Clinica

Nonostante la massiva proteinuria (di tipo selettivo) la funzione renale rimane buona e non sono presenti ipertensione ed ematuria.

Si ha un'ottima risposta alla terapia con corticosteroidi (90%) anche se la patologia tende a recidivare.

Glomerulosclerosi focale segmentale

È caratterizzata da sclerosi di alcuni ma non tutti i glomeruli (focale) in particolare quelli iuxtamidollari, e nei glomeruli colpiti solo una parte del ciuffo capillare è coinvolta (segmentale).

Eziopatogenesi

È stato ipotizzato che la glomerulonefrite focale segmentale sia una evoluzione della malattia a lesioni minime.

La recidiva della proteinuria dopo trapianto di rene suggerisce che l'alterazione renale sia secondaria ad una alterazione che permane all'interno dell'organismo.

Probabilmente è infatti un fattore plasmatico come una citochina o una tossina circolante che viene catturata in zone di maggiore permeabilità glomerulare del glomerulo a causare il danno epiteliale. L'immunofluorescenza dimostra depositi di IgM e di C' nel segmento sclerotico del glomerulo

Morfologia

Visto che la malattia coinvolge primariamente i glomeruli iuxtamidollari la biopsia deve essere effettuata al limite corticomidollare; tuttavia si hanno frequenti falsi negativi alla biopsia a causa del carattere focale delle lesioni.

Le alterazioni interessano inizialmente i glomeruli iuxtamidollari e solo successivamente diventano più generalizzate.

Nei segmenti sclerotici spesso si ha un collasso della membrana basale, aumento della matrice mesangiale e deposizione di sostanza ialina (**ialinosi**) spesso con goccioline lipidiche (presenza di cellule schiumose?).

Al microscopio elettronico i glomeruli non interessati da sclerosi presentano la tipica alterazione della malattia a lesioni minime, cioè la fusione dei pedicelli ma nelle lesioni sclerotiche vi è anche un pronunciato distacco delle cellule epiteliali con denudamento della sottostante MBG.

All'immunofluorescenza appaiono **depositi di IgM e C'**.

Si ha anche un ispessimento ialino delle arteriole afferenti, responsabile della diminuzione del VFG con conseguente ipertensione e ischemia tubulare cronica.

Con la progressione della malattia un numero sempre maggiore di glomeruli viene interessato e la sclerosi si diffonde all'interno di ogni glomerulo, tanto che il glomerulo finisce per diventare una sfera ialina. Ciò porta con il tempo ad una sclerosi totale dei glomeruli con riduzione del flusso glomerulare che determina **atrofia e sclerosi tubulare** (alcuni tubuli possono essere dilatati per compenso).

Si può anche avere sclerosi interstiziale, lesione capsulare e formazione di aderenze.

Clinica

Si manifesta come una sindrome nefrosica che differisce da quella della malattia a lesioni minime per questi aspetti:

1. Maggiore incidenza di ematuria, ridotta GFR (e quindi oliguria) e ipertensione
2. Proteinuria spesso non selettiva
3. Scarsa o nessuna risposta alla terapia corticosteroidica
4. Prognosi infausta: spesso progredisce verso la glomerulonefrite cronica e se non trattata con dialisi porta alla morte del paziente

Il 20% dei pazienti presenta una forma a decorso rapido (sclerosi focale maligna) che evolve in insufficienza renale entro 2 anni. La prognosi nei bambini invece è migliore.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene si ha una recidiva del 25-50%.

Glomerulonefrite membranosa

È la **principale causa di sindrome nefrosica nell'adulto** e rappresenta il prototipo della sindrome nefrosica.

La maggior parte dei casi (85%) è idiopatica. Un 15% invece è secondario a:

- ✓ Malattie infettive
- ✓ Malattie sistemiche autoimmunitarie (10% dei pazienti con LES)
- ✓ Diabete (nonostante il dott. Buoncristiani sostenga di no!)
- ✓ Neoplasie
- ✓ Recidiva di trapianto
- ✓ Gravidanza

Queste condizioni sono accomunate dal fatto di provocare un'antigenemia persistente o la formazione continua di ICC che sta alla base della patogenesi della malattia (malattia da siero).

Eziopatogenesi

La malattia è provocata da un **deposito cronico di IC a livello del versante subepiteliale della membrana basale**. ICC però sono stati ritrovati solo nel 25% dei casi, perciò si ritiene che nella restante percentuale dei casi si abbia la formazione di IC in situ sia tramite deposizione di Ag e poi legame dell'Ab che per reazione diretta di Ab contro Ag intrinseci della MBG.

Morfologia

Macroscopicamente i reni si presentano voluminosi (a causa dell'edema interstiziale), pallidi e giallastri (a causa della lipiduria), la capsula è ben svolgibile e la superficie è liscia. Non si verifica riduzione del parenchima.

Al microscopio ottico i glomeruli presentano nei primi stadi del processo un diffuso uniforme ispessimento della parete dei capillari glomerulari (le anse capillari dunque si presentano ispessite ma senza aumento di cellularità). Al microscopio elettronico si osservano depositi subepiteliali elettrondensi costituiti da IC.

L'immunofluorescenza rivela che i depositi subepiteliali contengono sia IC che C' (**immunofluorescenza finemente granulare**).

All'ispessimento della membrana basale contribuisce anche la fusione dei pedicelli dei podociti.

Con l'**impregnazione argantica** sono visibili delle protrusioni della membrana basale che si estendono verso il versante epiteliale, definite a dente di pettine (le anse capillari assumono un aspetto nastriforme). Queste spicole sono dette "spikes" e sono prodotte dalla deposizione di matrice mesangiale, che ha la stessa composizione della MB e pertanto si confonde con essa. Queste protrusioni con il progredire della malattia finiscono per fondersi tra di loro al di sopra dei depositi di IC inglobandoli (**aspetto a catenella**).

Successivamente l'ispessimento membranoso restringe il lume dei glomeruli e si ha deposito di materiale simil-membrana basale che provoca la sclerosi dei glomeruli.

Clinica

La malattia in genere inizia con una sindrome nefrosica che si instaura gradualmente.

Nel 25% dei casi la prognosi è benigna mentre nel 75% dei casi la malattia è progressiva.

La sintomatologia è quella tipica della sindrome nefrosica in particolare sono presenti letargia, anoressia depressione e strie biancastre alle unghie.

L'ipertensione è poco evidente.

Glomerulonefrite membrano-proliferativa

È una sindrome mista nefritica-nefrosica caratterizzata da una proliferazione prevalentemente a carico del mesangio (è detta infatti anche **glomerulonefrite mesangio-capillare**).

La GNMP può essere distinta in:

1. Secondaria a malattie sistemiche o ad agenti eziologici noti
2. Idiopatica, senza cause note, che viene ulteriormente suddivisa in base a distinti aspetti istopatologici in:
Tipo I
Tipo II

Morfologia

L'alterazione fondamentale è rappresentata dalla **proliferazione intracapillare delle cellule mesangiali** che si portano intorno alle anse capillari producendo matrice mesangiale che ha la stessa composizione della membrana basale la quale si dispone tra le cellule endoteliali e quelle mesangiali.

A causa di ciò la parete capillare presenta un doppio contorno cosiddetto **a binario o a rotaia di treno**; con l'impregnazione argantica con il PAS, colorazioni che evidenziano sia la GBM che il mesangio (i quali hanno infatti la stessa composizione) ciò non si vede bene ma con la **metilamina argantica** (elettiva per la MB)

I glomeruli appaiono aumentati di volume e presentano una ipercellularità ed un aspetto lobulare dovuto all'espansione del mesangio lungo l'asse glomerulare, ma non sono sclerotici. Il mesangio arriva a circondare la matassa glomerulare e a formare ponti con la capsula di Bowmann.

La GBM appare ispessita spesso focalmente ed in modo più evidente alla periferia delle anse capillari.

Ciò è causato dallo slaminamento della membrana basale determinato dall'inclusione al suo interno dei processi delle cellule mesangiali che si estendono nelle anse capillari periferiche (**interposizione mesangiale**).

I tipi I e II hanno caratteristiche ultrastrutturali e di immunofluorescenza diverse:

1. **Tipo I:** presenta depositi elettrondensi subendoteliali costituiti dal fattore C3 del complemento e da IgG (evidenziabili tramite immunofluorescenza) che suggeriscono una patogenesi da immunocomplessi
2. **Tipo II:** la lamina densa della GBM appare estremamente irregolare a causa della deposizione di materiale eosinofilo di origine sconosciuta a livello intramembranoso, il C3 è presente in forma di focolai irregolari granulari lineari a livello di entrambi i lati della membrana basale ma non nel

contesto dei depositi eosinofili e le IgG sono spesso assenti (negatività dell'immunofluorescenza) il che suggerisce una attivazione del complemento tramite la via alternativa

Eziopatogenesi

Il danno a livello glomerulare si basa fundamentalmente sull'attivazione del complemento tramite la via classica cioè tramite gli IC depositati (tipo I) o la via alternativa (tipo II) documentato anche dall'ipocomplementemia.

Nella GNMP di tipo II è presente nel siero di quasi tutti i pazienti il fattore nefritogeno C3 (C3NeF) che si lega alla C3 convertasi della via alternativa stabilizzandola. Il C3NeF è costituito da una IgG che rappresenta probabilmente un autoAb.

Clinica

Nel 65% dei casi si associa a sindrome nefritica mentre nel 35% dei casi a sindrome nefrosica, alternativamente può presentarsi solo con ematuria o proteinuria asintomatica. L'ipocomplementemia con deplezione del C3 è costante.

Nella maggior parte dei casi la malattia ha un decorso lentamente progressivo e circa il 50 dei pazienti va in contro ad insufficienza renale nell'arco di 10 anni.

In alcuni pazienti si può avere evoluzione in glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Glomerulonefrite proliferativa diffusa globale

Viene anche detta glomerulonefrite post-infettiva poiché può essere secondaria a:

- ✓ Epatite B
 - ✓ Polmonite
 - ✓ LES
 - ✓ Endocardite
 - ✓ Infezione streptococcica
- GN non streptococcica
- GN streptococcica

Nella maggior parte dei casi compare dopo 1-4 settimane dall'infezione dell'orofaringe o della cute da parte dello streptococco β emolitico di gruppo A (ceppo nefritogeno a differenza della febbre reumatica acuta causata dal ceppo reumatogeno) e viene detta glomerulonefrite post-streptococcica.

Insorge più frequentemente nei bambini anche se possono essere colpiti anche gli adulti.

Eziopatogenesi

È di tipo immunologico, infatti il periodo di latenza tra l'infezione e la comparsa di nefrite si correla con il tempo richiesto per la formazione degli IC (1-2 settimane circa).

A livello del siero sono rilevabili Ab specifici contro un Ag dello streptococco detto proteina M e si ha ipocomplementemia. A livello glomerulare inoltre sono rilevabili depositi di Ig e di complemento sul versante epiteliale della membrana basale.

Gli IC si formano in circolo o in situ.

Morfologia

Macroscopicamente i reni appaiono di forma normale, aumentati di volume e di colore rossastro (presenza di microemorragie corticali) a causa della microematuria (passaggio degli eritrociti nello spazio del Bowman).

A livello microscopico i glomeruli sono caratterizzati da una ipercellularità intracapillare uniforme dovuta alla proliferazione diffusa di cellule mesangiali ed endoteliali ed in alcuni casi anche di cellule epiteliali con infiltrato infiammatorio (PMN). La proliferazione e l'infiltrazione sono diffuse.

L'immunofluorescenza dimostra depositi di IgG, IgM e C' nel mesangio e lungo la membrana basale.

Un aspetto caratteristico è la presenza di depositi elettrondensi sul versante epiteliale della GBM che hanno spesso l'aspetto di gobbe (**humps**).

Clinica

La glomerulonefrite proliferativa diffusa rappresenta il prototipo della sindrome nefritica essendo caratterizzata da oliguria, ematuria tipicamente dismorfica (emazie alterate di forma poiché di origine glomerulare) con cilindri eritrocitari nelle urine, lieve ematuria, edema periorbitale ed ipertensione.

L'evoluzione della glomerulonefrite nei bambini è varia:

1. Nel 97% dei casi si risolve spontaneamente
2. Nell'1% dei casi evolve nella forma rapidamente progressiva

3. Nel 2% dei casi subisce una lenta e progressiva evoluzione a glomerulonefrite cronica con o senza recidive del quadro nefritico attivo (si ha un periodo di latenza con una continua e progressiva distruzione di glomeruli fino all'insufficienza renale cronica)

Negli adulti la prognosi è meno buona, solo il 60% dei casi guarisce spontaneamente

La guarigione consiste in una riduzione del rigonfiamento delle cellule endoteliali, quindi una riduzione dei PMN ed infine una riduzione dell'ipertrofia delle cellule mesangiali implicate nella fagocitosi degli IC. [Se ciò non avviene ed anzi il mesangio ricomincia a proliferare si instaura la fase cronica.](#)

Reperti di laboratorio importanti per la diagnosi sono l'elevazione del titolo degli anticorpi antistreptolisinici (**TAOS** = Ab anti-streptolisina O) e l'**ipocomplementemia**.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

È una forma molto grave di glomerulonefrite che determina una sindrome nefrosica con rapido e progressivo declino della funzione renale che esita in una insufficienza renale irreversibile nel giro di settimane o mesi.

Può essere classificata in 3 tipi:

1. **Tipo I** associata ad Ab anti-GBM
idiopatica
secondaria a sindrome di Goodpasture
2. **tipo II** associata ad IC
LES
postinfettiva
porpora di S.H.
3. **tipo III** associate agli ANCA?
granulomatosi di Wegener
panarterite nodosa
idiopatica

Morfologia

Macroscopicamente i reni sono ingranditi e pallidi spesso con petecchie emorragiche sulla superficie corticale.

Istologicamente i glomeruli sono caratterizzati dalla formazione delle caratteristiche [semilune costituite dalla proliferazione delle cellule epiteliali](#) e dalla migrazione di monociti e macrofagi nello spazio del Bowman.

Le semilune alla fine obliterano lo spazio del Bowman e comprimono i capillari. Sono presenti strie di fibrina tra gli strati cellulari e le semilune e si ritiene che sia la fuoriuscita di fibrina a stimolare la proliferazione extraglomerulare. Caratteristica è anche la [distruzione focale della membrana basale](#).

Questi processi sono **diffusi, globali e sincroni**.

I casi post infettivi sono caratterizzati da depositi di IC granulari, i casi secondari a sindrome di Goodpasture sono caratterizzati da depositi lineari e diffusi.

Clinica

La glomerulonefrite proliferativa diffusa si manifesta con i segni clinici di [sindrome nefritica](#) e generalmente tende a progredire fino alla severa oliguria nell'arco di qualche settimana.

Terapia

Dialisi cronica o trapianto.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva associata a sindrome di Goodpasture

Ha una patogenesi di tipo autoimmunitario essendo provocata da Ab anti-GBM rivolti verso un epitopo del collagene di tipo IV che cross-reagiscono anche con la membrana basale degli alveoli polmonari.

La causa che determina la formazione di questi autoanticorpi è tuttora sconosciuta, ma probabilmente è un danno dell'interstizio che fa seguito a una polmonite interstiziale, specialmente dopo inalazione di gas tossici. È molto utile per la diagnosi la ricerca di questi autoAb a livello ematico.

L'immunofluorescenza è di tipo lineare diffuso ("a fumo di sigaretta")

Glomerulonefrite proliferativa focale

È una forma di glomerulonefrite in cui la proliferazione glomerulare si verifica soltanto in alcuni segmenti glomerulari (segmentale) e colpisce soltanto un certo numero di glomeruli (focale).

A differenza della sclerosi focale segmentale caratterizzata dallo stesso tipo di coinvolgimento glomerulare la lesione è di tipo proliferativo e non è associata a sclerosi.

La proliferazione può essere sia intracapillare che extracapillare con formazione cioè di semilune che sono comunque caratteristicamente segmentali e non diffuse come nella glomerulonefrite rapidamente progressiva.

La glomerulonefrite proliferativa focale può insorgere in 3 tipi di circostanze:

1. può essere la manifestazione precoce o lieve di malattie sistemiche che interessano il glomerulo:
LES
porpora di S.H.
sindrome di Goodpasture
endocardite batterica subacuta
granulomatosi di Wegener
panarterite nodosa
2. può essere la componente di una malattia glomerulare idiopatica:
nefropatia ad IgA o **morbo di Berger**.

È una causa abbastanza comune di ematuria e proteinuria lievi nei bambini e negli adolescenti dopo un'infezione delle vie aeree superiori. Raramente si complica con la formazione di semilune.

Nefropatia ad IGA o malattia di Berger

È una forma di glomerulonefrite caratterizzata fondamentalmente dalla deposizione a livello mesangiale di IgA. La malattia colpisce i bambini o i giovani adulti e si manifesta 1-2 giorni dopo una infezione della mucosa delle vie respiratorie, gastrointestinali o urinarie.

Morfologia

I glomeruli presentano un aumento del mesangio con proliferazione focale segmentale o una proliferazione mesangiale diffusa. **L'aumento della matrice mesangiale ha carattere assiale non sferico** come nella glomerulonefrite membrano-proliferativa.

All'immunofluorescenza sono evidenti depositi mesangiali di IgA eventualmente associati anche a C', IgM e IgG. L'immunofluorescenza è di tipo granulare, grossolana e disposta lungo l'asse mesangiale.

Simili depositi di IgA sono presenti anche nella porpora di S.H.

Eziopatogenesi

Probabilmente si ha una alterazione della regolazione immune che determina un aumento della sintesi di IgA a livello delle mucose in risposta all'esposizione a livello della mucosa respiratoria o gastrointestinale ad un antigene di natura infettiva o alimentare.

Le IgA o gli IC da esse formati sono poi intrappolati nel mesangio dove attivano il complemento tramite la via alternativa e provocano il danno glomerulare.

La malattia insorge con maggiore frequenza in pazienti con malattie intestinali (malattia celiaca o dermatite erpetiforme) o con malattie epatiche visto che è il fegato che si occupa della clearance dei complessi costituiti da IgA.

Clinica

La nefropatia da IgA si manifesta con ematurie ricorrente (micro o macroscopica) ed occasionalmente può dare luogo ad una sindrome nefrosica.

Il decorso è di tipo lentamente progressivo e nel 50% dei casi si instaura insufficienza renale cronica nell'arco di 20 anni.

Porpora anafilattoide di Schonlein-Henoch

È una vasculite da ipersensibilità di tipo sistemico causata da Ag esogeni.

Può comparire a qualsiasi età anche se predilige quella pediatrica ed il suo decorso è caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni.

Fa seguito ad un'infezione delle vie aeree superiori da parte dello **streptococco β emolitico di gruppo A** che causa la produzione di IC costituiti da IgA.

Nel 50% dei casi si riscontra un incremento delle IgA sieriche come nella malattia di Berger.

La malattia è recidivante cioè si manifesta ad ogni successivo incontro con l'agente infettivo.

In 4 casi su 5 è una malattia benigna ma in 1/5 dei casi si può innescare una glomerulonefrite.

Clinica

La sintomatologia si manifesta dopo circa 2 settimane dall'infezione con febbre (per la componente infiammatoria) porpora ed artrite. La porpora interessa gli arti a livello delle superfici flessorie ed estensorie (parte posteriore delle braccia ed anteriore delle gambe).

A livello intestinale la porpora determina melena e l'essudato infiammatorio provoca diarrea con crampi addominali ed occasionalmente ostruzione intestinale.

Inizialmente a livello renale si instaura una glomerulonefrite benigna con essudato che rimane a livello del glomerulo (**glomerulonefrite mesangiale**) che se cronicizza può dare glomerulosclerosi.

Questa forma è caratterizzata dall'asintomaticità clinica e si diagnostica con l'esame del sedimento urinario che assume un carattere patologico (dovuto al fatto che l'essudato flogistico va nelle urine):

- ✓ Proteinuria
- ✓ Ematuria
- ✓ Cilindri urinari costituiti principalmente da eritrociti

In 1/5 dei casi, visto che la malattia tende a recidivare e che l'individuo è sempre più sensibilizzato e quindi si formano sempre più IC, si può avere una **glomerulonefrite proliferativa**.

Le alterazioni a livello urinario sono molto più evidenti:

- ✓ Oliguria
- ✓ Ematuria
- ✓ Iperpotassiemia
- ✓ Iperazotemia
- ✓ Ipercreatinemia

La bassa perfusione a livello renale determina l'attivazione del sistema renina-angiotensina che determina **ipertensione sistemica cronica**.

La deposizione degli IC nella membrana basale provoca la **glomerulonefrite membranosa** caratterizzata da proteinuria grave (3-5mg/die) con perdita soprattutto di albumina, riduzione della pressione oncotica ed edema generalizzato soprattutto nelle parti declivi.

Si ha un aumento della quantità di IgA in circolo e la presenza di depositi di IgA alla biopsia renale.

Qualunque sia la lesione istologica l'immunofluorescenza rivela una deposizione di IgA a livello mesangiale talvolta associate a IgG e C3 con una distribuzione simile a quella della nefropatia ad IgA.

Ciò porta a ritenere che la porpora di S.H. e la malattia di Berger siano in realtà aspetti differenti della medesima affezione.

Prognosi

Nella glomerulonefrite mesangiale è benigna, diventa peggiore nella forma membranosa e molto grave nella forma rapidamente progressiva.

Nefrite ereditaria

Comprende un gruppo di malattie renali ereditarie familiari associate primariamente a danno glomerulare.

Quella meglio studiata è la **sindrome di Alport**, malattia nella quale la nefrite è associata a :

- ✓ sordità nervosa
- ✓ dislocazione del cristallino
- ✓ cataratta posteriore
- ✓ distrofia corneale

i maschi tendono ad essere colpiti più frequentemente ed in modo più grave delle femmine.

Morfologia

Si ha una proliferazione e sclerosi mesangiale con aumento della matrice.

In alcuni casi le cellule epiteliali glomerulari acquistano un aspetto schiumoso dovuto all'accumulo di lipidi (cellule schiumose).

Con il progredire della malattia si verificano sclerosi glomerulare, restringimento vascolare, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale.

Al microscopio elettronico si possono osservare alterazioni della membrana basale sia a livello glomerulare che tubulare, caratterizzate dal suo assottigliamento (**nefropatia a membrana sottile**).

Patogenesi

Le alterazioni renali sono causate da una sintesi difettiva di MBG a causa di eterogenee alterazioni genetiche (ex. Alterazioni dei geni per il collagene di tipo IV).

Clinica

La malattia in genere si presenta con ematuria macro o microscopica, associata a cilindri eritrocitari.

I sintomi compaiono all'età di 5-20 anni e progrediscono verso l'insufficienza renale che si instaura tra i 20 ed i 50 anni.

Glomerulonefrite cronica

Può essere considerata come lo stadio terminale verso cui evolvono numerose malattie glomerulari tra cui:

glomerulonefrite rapidamente progressiva

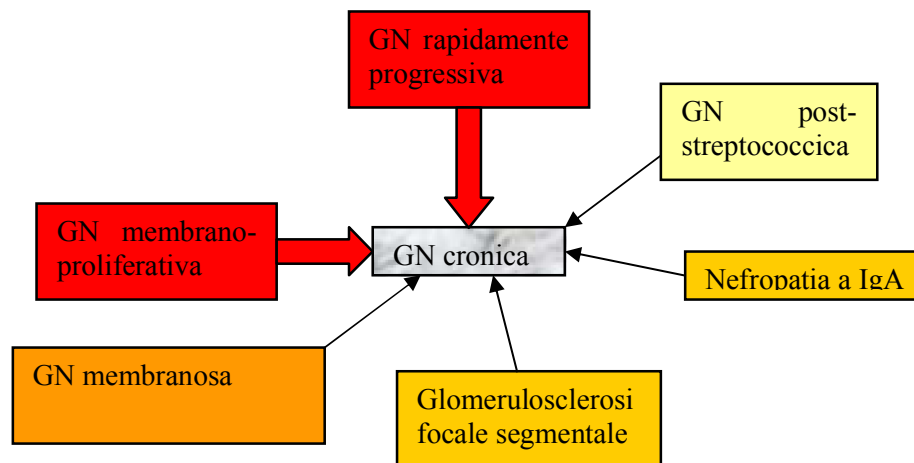
glomerulonefrite membranosa

glomerulonefrite membranoproliferativa

nefropatia da IgA

glomerulosclerosi focale

glomerulonefrite poststreptococcica



la glomerulonefrite cronica può anche insorgere senza storie pregresse di glomerulopatie.

Morfologia

I reni sono simmetricamente ridotti di volume ed hanno la superficie corticale diffusamente granulata a causa dell'ipertrofia dei glomeruli superstiti (anch'essi peraltro destinati alla sclerosi dovuta all'iperfiltrazione – importante meccanismo di progressione dell'IRC indipendente dalla patologia di base).

In sezione la corticale è assottigliata e si osserva un aumento del grasso peripelvico.

I glomeruli vanno incontro a ialinosi e si trasformano in masserelle eosinofile e PAS positive. Lo spazio capsulare di Bowman si riempie di materiale ialino è costituito da proteine plasmatiche intrappolate, matrice simil-membrana basale e collagene.

Poiché la glomerulonefrite si accompagna a ipertensione vi può essere una cospicua sclerosi arteriosa o arteriolare. Si può anche osservare una marcata atrofia tubulare associata a fibrosi interstiziale ed infiltrazione linfocitaria.

Clinica: Generalmente la glomerulonefrite cronica si manifesta insidiosamente e progredisce lentamente verso l'uremia.

GLOMERULOPATIE SECONDARIE A MALATTIE SISTEMICHE

Possono comparire e complicare il quadro clinico di malattie mediate immunologicamente o di natura metabolica o ereditaria

LES

Nefropatia diabetica

Il termine nefropatia diabetica sta ad indicare l'insieme delle lesioni che si instaurano in un rene diabetico, esse interessano principalmente i glomeruli ma anche le arteriole e l'interstizio possono essere colpiti.

La nefropatia diabetica rappresenta una complicazione cronica che insorge nel 50% dei pazienti con diabete di tipo I e nel 20% dei pazienti con diabete di tipo II.

Morfologia

Le alterazioni morfologiche glomerulari sono date da:

1. **Ispessimento della membrana basale glomerulare** che fa parte del quadro della microangiopatia diabetica che si accompagna anche a quello del mesangio e della membrana basale dei tubuli; si riscontra in tutti i diabetici indipendentemente dalla presenza di proteinuria
2. **Glomerulosclerosi diabetica obliterativa di tipo diffuso** che è data da un aumento diffuso della matrice mesangiale che si espande obliterando la componente cellulare giungendo ad occupare l'intero glomerulo dopo 10-20 anni di malattia; la deposizione di matrice PAS+ comincia sempre dal polo vascolare del mesangio
3. **Glomerulosclerosi nodulare** (detta anche *malattia di Kimmelstiel-Wilson* o glomerulosclerosi intercapillare) caratterizzata da masse ovoidi o sferiche ialine situate alla periferia del glomerulo che si sviluppano in corrispondenza dell'asse mesangiale di alcuni lobuli glomerulari; sia i lobuli che gli interi glomeruli non coinvolti mostrano una notevole glomerulosclerosi diffusa. Mano mano che i noduli aumentano di volume comprimono i capillari glomerulari con conseguenze simili alla glomerulosclerosi diffusa e cioè ischemia renale diffusa, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale, fino al quadro di rene grinzoso. La lesione di Kimmelstiel-Wilson è patognomica di diabete, una volta che sia stata esclusa l'amiloidosi e la malattia da catene leggere.

Si può inoltre verificare occlusione o stenosi dell'arteria renale con conseguente ipertensione renovascolare dovuta alla macroangiopatia diabetica.

Si verifica anche **arteriosclerosi ialina** che coinvolge non solo l'arteriola afferente ma anche la efferente e che può dare nefroangiosclerosi con ipertensione o insufficienza renale.

A livello tubulo interstiziale inoltre è frequente la **pielonefrite** soprattutto al limite corticomidollare (facilitata dalle frequenti infezioni anche micotiche come la candida) che tende a complicarsi con la *papillite necrotizzante* o necrosi papillare acuta.

Le alterazioni tubulointerstiziali riducono i processi di riassorbimento e secrezione il che sommato alla ridotta filtrazione causata dalle alterazioni vasali e glomerulari tende a determinare insufficienza renale cronica.

Come conseguenza delle lesioni arteriolari e glomerulari i reni vanno incontro ad ischemia con comparsa di atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e riduzione globale di volume.

La riduzione della VFG determina anche ipertensione.

Eziopatogenesi

La patogenesi è strettamente connessa con quella della microangiopatia diabetica ed è cioè principalmente dovuta all'*incremento della sintesi di collagene di tipi IV e alla riduzione dei proteoglicani a livello della MBG* che le conferiscono la carica negativa.

Inoltre nella microangiopatia è presente una prima fase in cui si ha una alterazione funzionale dell'endotelio caratterizzata da una iperproduzione di NO e prostaciline con incremento della pressione di filtrazione glomerulare.

Nella seconda fase invece sono presenti alterazioni di tipo anatomico caratterizzate da incremento di spessore della membrana basale, perdita delle cariche di superficie dell'endotelio e incremento della matrice mesangiale.

L'ispessimento della membrana basale e l'aumento della matrice mesangiale sono probabilmente dovuti ad un difetto metabolico legato ai prodotti finali dell'avanzata glicosilazione.

Un ruolo nella patogenesi è anche giocato dalle alterazioni di tipo emodinamico dovute all'alterazione della funzione metabolica dell'endotelio che determina incremento della viscosità e quindi tendenza alla trombosi.

Clinica

Inizialmente la vasodilatazione a livello glomerulare determina un incremento della VFG fino a 160 ml/min che determina incremento del volume del rene documentabile ecograficamente.

Successivamente con l'incremento della permeabilità capillare glomerulare compare **microalbuminuria** che inizialmente è **transitoria** e compare soltanto dopo sforzi fisici. Dopo la comparsa della microalbuminuria un

controllo anche rigoroso della glicemia non influenza l'evoluzione della nefropatia mentre sembra essere molto importante il controllo dell'ipertensione arteriosa. La velocità di progressione verso l'IRC varia da paziente a paziente ma per ciascun individuo è lineare nel tempo.

In seguito la microalbuminuria diventa persistente e compare quindi la macroalbuminuria e a questo punto le lesioni renali non sono più reversibili. Quando oltre alle alterazioni delle cariche della superficie endoteliale compaiono anche alterazioni della membrana basale oltre all'albumina vengono filtrate anche proteine di dimensioni maggiori e la proteinuria da selettiva si fa non selettiva e compare la sindrome nefrosica.

Si instaura ipertensione sistemica in seguito all'attivazione del sistema renina-angiotensina determinato dalla riduzione della VFG.

L'ipertensione può anche precedere l'insorgenza della nefropatia ed in questo caso è un importante fattore di progressione verso l'IRC che pertanto deve essere attentamente tenuto sotto controllo.

Il trattamento dell'ipertensione in particolare tramite l'uso di ACE-inibitori è in grado di ridurre la progressione ad IRC e l'albuminuria, in quanto rilascia l'arteriola efferente e diminuisce l'iperfiltrazione dei nefroni dovuta alla vasodilatazione dell'arteriola afferente per l'eccesso di NO e PG prodotte dall'endotelio.

Un indice della progressione della nefropatia è dato dal dosaggio dell'albumina escreta al minuto e dal rapporto tra albumina e creatinina escreta.

L'albuminuria è non solo un marker dell'evoluzione della nefropatia diabetica ma anche della macroangiopatia, pertanto è fortemente correlato alla prognosi in generale della malattia diabetica.

Una volta raggiunta l'insufficienza renale le uniche possibilità terapeutiche sono rappresentate dalla dialisi o dal trapianto di rene (che in passato non veniva utilizzato per la necessità di elevate dosi di cortisone mentre oggi rappresenta la terapia d'elezione).

Porpora anafilattoide di Schonlein-Henoch

È una vasculite da ipersensibilità di tipo sistemico causata da Ag esogeni che può comparire a qualsiasi età anche se predilige quella pediatrica ed il suo decorso è caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni.

Nel 70% dei casi fa seguito ad un'infezione delle vie aeree superiori da parte dello streptococco β emolitico di gruppo A nei restanti casi invece è causata da altri agenti infettivi o da antigeni alimentari o da farmaci.

Tutti questi fattori sono responsabili della formazione di ICC costituiti da IgA che si depositano a livello vascolare e glomerulare.

La malattia è recidivante cioè si manifesta ad ogni successivo incontro con l'agente infettivo.

In 4 casi su 5 è una malattia benigna ma in 1/5 dei casi si può innescare una glomerulonefrite.

Clinica

Limitandoci in questa sede alle manifestazioni renali inizialmente si instaura una glomerulonefrite benigna con essudato che rimane a livello del glomerulo (**glomerulonefrite mesangiale**) che se cronicizza può dare glomerulosclerosi.

Questa forma è caratterizzata dall'asintomaticità clinica e si diagnostica con l'esame del sedimento urinario che assume un carattere patologico (dovuto al fatto che l'essudato flogistico va nelle urine):

- ✓ Proteinuria
- ✓ Ematuria
- ✓ Cilindri eritrocitari

In 1/5 dei casi, visto che la malattia tende a recidivare e che l'individuo è sempre più sensibilizzato e quindi si formano sempre più IC, si può avere una **glomerulonefrite proliferativa**.

In questa forma l'essudato schiaccia le anse glomerulari, frapponendosi tra glomerulo e capsula, e si formano semilune costituite da cellule infiammatorie che schiacciano il glomerulo.

La bassa perfusione a livello renale determina l'attivazione del sistema renina-angiotensina che determina ipertensione sistemica cronica.

La deposizione degli IC nella membrana basale provoca la glomerulonefrite membranosa caratterizzata da proteinuria grave (3-5mg/die) con perdita soprattutto di albumina, riduzione della pressione oncotica ed edema generalizzato soprattutto nelle parti declivi (sindrome nefrosica).

La prognosi della porpora di S.H. è generalmente benigna ma è strettamente correlata all'entità delle lesioni renali.

La prognosi della glomerulonefrite mesangiale è benigna, diventa peggiore nella forma membranosa e molto grave nella forma rapidamente progressiva.

Morfologia

Qualunque sia la lesione istologica l'immunofluorescenza rivela una *deposizione di IgA a livello mesangiale talvolta associate a IgG e C3 con una distribuzione simile a quella della nefropatia ad IgA.*

Si ha un aumento della quantità di IgA in circolo e la presenza di depositi di IgA alla biopsia renale.

Ciò porta a ritenere che la porpora di S.H. e la malattia di Berger siano in realtà aspetti differenti della medesima affezione.

Amiloidosi

L'amiloidosi generalizzata, sia primaria che secondaria si associa a depositi nel contesto dei glomeruli: essi sono a struttura tipicamente fibrillare e localizzati per lo più nello spazio subendoteliale e nel mesangio. Possono arrivare anche a obliterare completamente lo spazio di Bowman. Inoltre essi compaiono anche nelle pareti dei vasi sanguigni e nell'interstizio renale, in posizione peritubulare.

I pazienti solitamente esordiscono con sindrome nefrosica e decedono per uremia.

Altri disordini sistemici

Nella *crioglobulinemia mista essenziale* vi sono depositi di crioglobuline costituiti da IMC IgM-IgG: essi inducono vasculiti cutanee, sinoviti e, nel rene, GN proliferative focali o diffuse. La crioglobulinemia secondaria a infezioni, come l'epatite C, è invece associata alla GN membranoproliferativa (→ vedi).

Le *discrasie plasmacellulari*, come il mieloma multiplo, sono associate a 3 condizioni:

1. amiloidosi
2. depositi di crioglobuline monoclonali nei glomeruli
3. peculiari formazioni nodulari simili a quelli della malattia di Kimmelstiel-Wilson

questo quadro è detto nefropatia da catene leggere.

Nel **rene da mieloma** invece si riscontra soprattutto un coinvolgimento tubulo-interstiziale, per alterazioni metaboliche dovute alla neoplasia (ipercalcemia, iperuricemia, ostruzione degli ureteri) o alla terapia (irradiazione, iperuricemia, chemioterapia, infezioni). L'IRC nel mieloma costituisce la più frequente causa di morte dopo le infezioni. I fattori che contribuiscono al danno renale sono:

1. **proteinuria di Bence-Jones**: la quantità di catene leggere si correla abbastanza bene alla probabilità di sviluppare l'IR. Tali catene leggere sono direttamente tossiche per le cellule tubulari e inoltre a pH acido si combinano con la proteina di Tamm-Horsfall (uromucoide) formando cilindri che ostruiscono il lume e provocano una reazione infiammatoria peritubulare (nefropatia da cilindri)
2. **amiloidosi**: si riscontra nel 5-25% dei pazienti con mieloma
3. **nefropatia da catene leggere**: vista prima
4. alterazioni metaboliche
5. uropatia ostruttiva con PN secondaria

Morfologia

I cilindri tubulari hanno un aspetto a lamine concentriche e riempiono e distendono i lumi tubulari fino a eroderne la parete e farsi strada nell'interstizio, dove provocano una reazione granulomatosa o aspecifica

MALATTIE TUBULO-INTERSTIZIALI

I tubuli essendo ricchi di mitocondri (avendo cioè un metabolismo di tipo prevalentemente ossidativo) sono facilmente vulnerabili al danno ischemico dovuto sia ad alterazioni glomerulari che vascolari sistemiche.

L'interstizio non ha soltanto una funzione passiva di sostegno ma anche una funzione attiva nella produzione di EPO e prostaglandine-

Le malattie tubulari ed interstiziali possono essere classificate in:

1. **nefriti tubulo-interstiziali causate da batteri (pielonefrite)**
2. **nefriti interstiziali causate da:**
 - farmaci
 - alterazioni metaboliche (ex. Diabete, amiloidosi)
 - agenti fisici
 - reazioni immunologiche
3. **necrosi corticale acuta**
4. **necrosi tubulare**
 - tossica

ipossica

PIELONEFRITE

È un processo infiammatorio che colpisce i tubuli, l'interstizio e la pelvi renale e costituisce una delle più frequenti patologie renali.

Vi sono 2 forme di pielonefrite:

1. **acuta** dovuta ad infezioni batteriche che rappresenta una lesione renale che si associa ad infezione delle vie urinarie (UTI)
2. **cronica** dovuta ad un'infezione batterica in associazione con altri fattori coinvolti nella patogenesi (ostruzione, reflusso vescico-ureterale)

Per infezioni del tratto urinario si intendono le infezioni che interessano le vie urinarie sia superiori (ureterite) che inferiori (cistite, uretrite) e che potenzialmente possono coinvolgere il rene o il suo sistema collettore.

Gli agenti eziologici delle UTI sono svariati: escherichia coli è il più frequente, seguono Proteus, Klebsiella, enterobacter, streptococco fecale, stafilococco. Nella maggior parte dei casi gli agenti eziologici derivano dalla flora batterica intestinale del paziente, si tratta cioè di infezioni endogene.

Vi sono 2 vie attraverso cui i germi possono raggiungere i reni:

1. torrente circolatorio (**infezione ematogena** o **discendente**) in corso di batteriemia o endocardite batterica – soprattutto da *S. aureus* ed *E. faecalis*
2. vie urinarie inferiori (**infezione ascendente**) più frequente

nell'infezione ascendente la prima tappa è rappresentata dalla colonizzazione dell'uretra distale visto che la normale mucosa vescicale e l'urina sono sterili. Dall'uretra i germi possono avere accesso in vescica durante manovre strumentali quali le cateterizzazioni.

In assenza di manovre strumentali le infezioni urinarie sono molto più frequenti nelle donne a causa della maggiore brevità dell'uretra, l'assenza di proprietà antibatteriche quali quelle del fluido prostatico, le alterazioni ormonali che modificano la capacità di adesione batterica alla mucosa e il trauma uretrale che deriva dai rapporti sessuali.

In condizioni normali i germi che entrano in vescica sono eliminati dal continuo flusso di svuotamento e da altri meccanismi antibatterici (come le **IgAs** e l'**uromucoide** o proteina di Tamm – Horsfall). Un ostacolo alla fuoriuscita di urina o disfunzioni vescicali pertanto possono facilitare l'impianto dei batteri: in presenza di stasi urinaria i batteri possono facilmente moltiplicarsi ma generalmente per consentire ai batteri di risalire dall'uretere verso la pelvi è necessaria l'incompetenza della giunzione vescico-ureterale.

Nei soggetti normali infatti a livello dell'inserzione dell'uretere in vescica è presente una valvola che previene il flusso retrogrado di urina in particolar modo durante la minzione quando si ha un aumento della pressione in vescica; se la giunzione vescico-ureterale è incompetente si verifica il reflusso vescico-ureterale.

Nella maggior parte dei casi esso è dovuto all'assenza o all'accorciamento congenito della porzione intravescicale dell'uretere cosicché questo viene compresso durante la minzione.

L'effetto del reflusso vescico-ureterale è simile a quello dell'ostruzione in quanto anche in questo caso dopo lo svuotamento vescicale rimane dell'urina residua in vescica la quale favorisce la crescita batterica.

Inoltre nel reflusso l'urina infetta viene attivamente spinta verso la pelvi renale e può penetrare nel parenchima renale attraverso i dotti collettori che si aprono agli apici delle papille (reflusso intrarenale).

Pielonefrite acuta

È una flogosi acuta suppurativa causata da infezione batterica.

Condizioni predisponenti sono rappresentate da:

- ✓ ostruzione urinaria
 - congenita (malformazioni dell'uretere o del giunto pielo-ureterale o uretero-vescicale)
 - acquisita (stenosi cicatriziali, neoplasie uroteliali o addominali, displasia della tunica muscolare, spasmo funzionale, ipertrofia prostatica, ptosi renale con inginocchiamento dell'uretere)
- ✓ manovre strumentali a livello del tratto urinario quali cateterizzazioni
- ✓ reflusso vescico-ureterale
- ✓ gravidanza (provoca frequentemente batteriuria)

Morfologia

Il coinvolgimento renale è generalmente asimmetrico, tranne che nelle rare forme secondarie a batteriemia.

Macroscopicamente i reni si presentano di aumentato volume e ridotta consistenza (a causa dell'essudato a livello interstiziale); la pelvi è arrossata con superficie scabra, la capsula renale è in tensione.

La suppurazione si manifesta con infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da PMN ma anche da macrofagi e linfociti che inizialmente è limitato al tessuto interstiziale.

Successivamente la suppurazione coinvolge i tubuli e produce i caratteristici ascessi che distruggono i tubuli compresi in essi. Nei preparati istologici i tubuli sono invasi da PMN e batteri. I calici si presentano dilatati e le papille appiattite.

La flogosi interessa prevalentemente la corticale poiché la midollare risulta più protetta visto che l'urina è più acidificata e la corticale è più vascolarizzata e l'interstizio è più lasso.

I glomeruli sono più resistenti all'infiammazione poiché sono protetti dalla capsula del Bowman che li circonda.

Vi possono essere 3 tipi di complicanze:

- ✓ **necrosi papillare corticale** (di tipo coagulativo) frequente nei diabetici e nei pazienti con ostruzione urinaria
- ✓ **pielonefrosi** quando vi è una ostruzione delle vie urinarie per cui l'essudato suppurativo non può essere drenato e riempie la pelvi renale, i calici e l'uretere
- ✓ **ascessi perirenali** per estensione della flogosi purulenta attraverso la capsula al tessuto perirenale

dopo l'episodio acuto si verifica la guarigione attraverso la formazione di cicatrici che possono dare origine a depressioni fibrose sulla superficie della corticale. Caratteristicamente la cicatrice pielonefritica è associata a infiammazione, fibrosi e deformazione del sottostante calice, della papilla e della pelvi.

Clinica

L'esordio è brusco caratterizzato da dolore all'angolo costo-vertebrale (Giordano positivo) e sintomi sistemici di infezione quali febbre e malessere generalizzato. Frequentemente si hanno segni di irritazione vescicale dovuta a cistite quali disuria e poliuria, tenesmo e bruciore durante la minzione.

L'ipertensione invece non si ha perché non c'è diminuzione della VFG.

Laboratorio

L'urina contiene molti leucociti (**piuria**) e cilindri granulosi costituiti da PMN e cellule di sfaldamento, la cui presenza indica interessamento renale poiché questi si formano solo nei tubuli.

Nella fase acuta si ha proteinuria non glomerulare e **cilindruria**, causata dal disfacimento delle cellule tubulari.

Terapia

La pielonefrite acuta in genere ha una prognosi benigna ed i sintomi scompaiono dopo pochi giorni dall'introduzione di una terapia antibiotica adeguata.

I batteri tuttavia possono persistere nelle urine e può verificarsi una recidiva.

Pielonefrite cronica

È caratterizzata da una flogosi tubulo-interstiziale e da cicatrizzazione che coinvolge anche i calici e la pelvi.

È una causa importante di IRC, la quale può essere la prima manifestazione nelle forme rimaste inosservate.

Può essere distinta in 2 forme:

1. **pielonefrite cronica ostruttiva**: è causata da una lesione ostruttiva che determina infezioni ricorrenti che a loro volta portano a ripetuti episodi di infiammazione renale determinando cicatrizzazione; la malattia può essere bilaterale come nelle anomalie congenite o monolaterale come nelle anomalie acquisite (ex. Nefrolitiasi)
2. **pielonefrite cronica da reflusso**: è la forma più frequente associata a reflusso cronico (congenito) che può determinare un coinvolgimento di tipo unilaterale o bilaterale

L'ipotesi di una possibile PN cronica "ab inizio" è discussa.

Morfologia

Macroscopicamente i reni hanno un aspetto irregolarmente cicatriziale e se l'interessamento è bilaterale l'aspetto è comunque asimmetrico diversamente della glomerulonefrite cronica in cui i reni sono simmetricamente e diffusamente cicatriziali.

La lesione patognomica è la **retrazione cicatriziale grossolana**, corticomidollare, sovrastante calici dilatati tozzi o deformati. Le cicatrici renali sono asimmetriche tra di loro e determinano una alterazione grossolana della forma e del profilo del rene (**rene bernoccolato**).

A livello microscopico i tubuli presentano aree di atrofia e di ipertrofia o dilatazione: i tubuli dilatati possono essere pieni di materiale simile a colloide (**tiroidizzazione**).

Si verifica fibrosi a carico sia della corticale che della midollare.

Inizialmente i glomeruli vengono risparmiati anche se si verifica **fibrosi pericapsulare**, successivamente questi vanno incontro a sclerosi con un quadro di glomerulosclerosi focale segmentale secondaria, accompagnata da ipertrofia dei nefroni superstiti.

L'ipertensione non è comune nelle fasi iniziali poiché la disfunzione tubulare determina lo scarso assorbimento di sodio ("salt loss nephritis), tuttavia può subentrare nelle fasi avanzate quando diviene notevole la glomerulosclerosi focale segmentale.

L'esito finale è il cosiddetto rene grinzoso che presenta riduzione di volume e di peso fino a 50g.

Clinica

La pielonefrite cronica ostruttiva può avere un inizio insidioso o manifestarsi con i sintomi tipici della pielonefrite acuta ricorrente.

La forma associata a reflusso invece si presenta più spesso con un inizio insidioso e silente e la patologia viene scoperta tramite un esame di routine delle urine che evidenzia la presenza di piuria o batteriuria.

La perdita della capacità tubulare di concentrare le urine determina poliuria e nicturia.

La comparsa di proteinuria imponente è un indice prognostico negativo indicando la comparsa di glomerulosclerosi focale.

Diagnosi

La pielografia mostra reni più piccoli della norma spesso ridotti asimmetricamente di volume con caratteristico accorciamento e deformità del sistema dei calici.

NEFRITI TUBULO-INTERSTIZIALI INDOTTE DA FARMACI E TOSSICI

I farmaci ed i tossici possono indurre danno renale di almeno 3 tipi:

1. **reazione immunologica interstiziale** esemplificata dalla nefrite acuta da ipersensibilità indotta da farmaci come la meticillina
2. **insufficienza renale acuta**
3. **insufficienza renale cronica** tramite un danno lieve ma cumulativo a livello dei tubuli (ex. Nefropatia da abuso di analgesici)

Nefrite interstiziale da farmaci

Rappresenta una reazione a determinati farmaci quali:

1. penicilline sintetiche
2. diuretici
3. FANS e altri analgesici (fenacetina, acetaminofene)

La malattia inizia dopo circa 15 giorni dall'esposizione al farmaco (tempo necessario per la produzione di IC) ed è caratterizzata da febbre, ipereosinofilia, aumento delle IgE sieriche (fase ritardata dell'ipersensibilità di tipo I), rash cutaneo in circa il 25% dei pazienti ed alterazioni renali che comprendono:

1. Ematuria (emazie a tappeto)
2. Lieve proteinuria
3. Piuria con presenza di **eosinofili**
4. Cilindruria con presenza di **eosinofili**

Un aumento della creatina sierica o una IRA si instaura nel 50% dei casi in particolare nei pazienti anziani.

Eziopatogenesi

L'aumento dei livelli sierici di IgE e di un infiltrato eosinofilo suggerisce una patogenesi da ipersensibilità di tipo I.

La presenza in altri casi di granulomi invece suggerisce una ipersensibilità di tipo IV.

In ogni caso probabilmente i farmaci agiscono da apteni che durante la secrezione attraverso i tubuli si fissano alle cellule tubulari e divengono immunogeni determinando una reazione immune anticorpo-mediata (Th1) o cellulo-mediata (Th2) contro le cellule tubulari o la membrana basale.

Morfologia

Il rene si presenta modestamente aumentato di volume.

L'interstizio si presenta edematoso con **infiltrati peritubulari costituiti caratteristicamente da PMN ed eosinofili** che tendono ad invadere il lume tubulare provocando la piuria e la cilindruria. È presente necrosi tubulare, mentre generalmente i glomeruli sono risparmiati.

In risposta ad alcuni farmaci come le penicilline e i diuretici tiazidici si possono formare granulomi.

Nefropatia da abuso di analgesici

È una malattia causata dall'assunzione cronica di analgesici caratterizzata da **necrosi papillare seguita da nefrite tubulointerstiziale corticale**.

Insorge in pazienti che assumono una grande quantità (2-3 kg) di analgesici per almeno 2-3 anni, in genere in associazione con deplezione di liquidi (es. durante i periodi caldi in cui si ha disidratazione e quindi aumentata concentrazione ematica).

Il danno papillare può essere dovuto direttamente all'azione tossica dei farmaci o all'ischemia che si verifica ad esempio in corso di assunzione cronica di aspirina che inibisce l'effetto vasodilatatore delle prostaglandine.

Morfologia

Macroscopicamente i reni si presentano normali o lievemente ridotti di volume e la corticale presenta un'alternanza di aree rilevate (dovute all'atrofia corticale sovrastante le papille necrotiche) e depresse.

Sulla superficie di taglio le papille presentano vari stadi di necrosi, calcificazione, frammentazione e distacco. Frammenti o intere porzioni di papille possono staccarsi ed essere eliminate con le urine e possono provocare lo spasmo dell'uretere (→ colica). *La necrosi papillare è di tipo ischemico ed è asincrona, cioè le lesioni a livello di ciascuna papilla sono in diverso stadio evolutivo, al contrario di quanto si verifica nel diabete in cui tutte le papille si trovano nello stesso stadio di necrosi acuta.* L'esito finale della papillite è la cicatrizzazione.

Microscopicamente i vasi presentano un ispessimento della membrana basale (microangiopatia da analgesici) che rappresenta la lesione di base la quale determina ischemia e necrosi del tessuto irrorato dai vasi.

Le lesioni corticali sono costituite dall'atrofia dei tubuli, dalla fibrosi e dalla infiammazione interstiziale: queste lesioni sono principalmente dovute all'atrofia ostruttiva causata dal danno tubulare nelle papille.

Le colonne del Bertin sono tipicamente risparmiate dall'atrofia.

Clinica

La lesione papillare determina incapacità di concentrare le urine (→ isostenuria, il progressivo deterioramento della funzione renale porta all'instaurarsi di una insufficienza renale cronica).

Occasionalmente l'eliminazione di interi apici delle papille provoca ematuria macroscopica e colica renale dovuta ad ostruzione dell'uretere.

Infezione delle vie urinarie è presente nel 50% dei pazienti.

La sospensione del farmaco determina un ristabilizzarsi della funzione renale ed in alcuni casi anche un suo miglioramento.

Necrosi tubulare acuta (NTA)

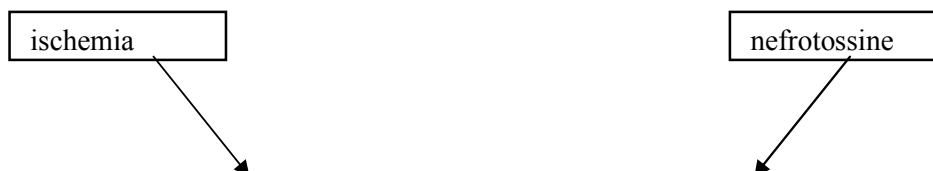
Condizione grave ma reversibile caratterizzata dalla distruzione delle cellule epiteliali tubulari ed è la causa più comune di insufficienza renale acuta.

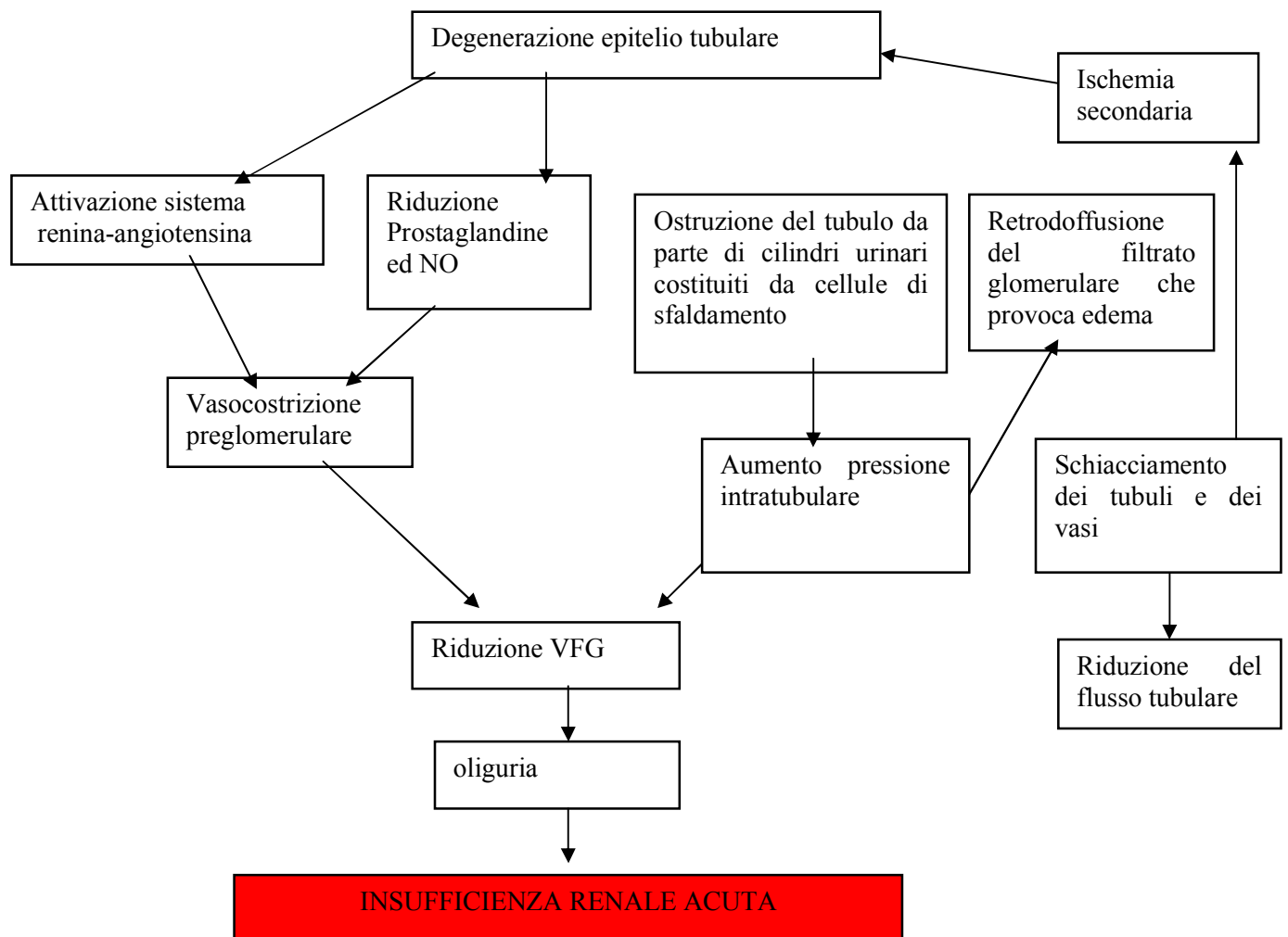
Esistono 2 forme di NTA, diverse sia dal punto di vista eziopatogenetico che anatomico – patologico:

1. **Ischemica o ipossica o tubuloessica** può essere provocata da una grande varietà di condizioni cliniche che hanno in comune un flusso ematico renale inadeguato (quindi tutte le cause di shock a bassa gittata)
 - traumi
 - emolisi
 - infezione pancreatica
2. **nefrotossica** causata da una vasta gamma di tossici (mercurio, tetracloruro di carbonio, glicole etilenico) e farmaci (aminoglicosidi come gentamicina ed altri antibiotici)

Poiché la midollare riceve una piccola proporzione del flusso ematico renale essa è particolarmente suscettibile all'ischemia. Inoltre le nefrotossine non riassorbibili si concentrano nel tubulo

Eziopatogenesi





Morfologia

1. NTA ischemica o tubuloessica

Necrosi tubulare focale di molteplici tratti del nefrone con ampie aree indenni spesso accompagnata dalla rottura della membrana basale tubulare (tubuloressi) e da occlusione dei lumi tubulari causata dalle cellule di sfaldamento.

Ad essere maggiormente colpito è soprattutto il tratto spesso dell'ansa di Henle, le cui cellule hanno elevata attività metabolica. Si osserva spesso rigenerazione epiteliale caratterizzata dalla presenza di cellule epiteliali indifferenziate appiattite con nuclei ipercromici e figure mitotiche; con il passare del tempo tale rigenerazione ripopola i tubuli cosicché nei pazienti che sopravvivono possono non osservarsi aspetti residui del danno.

2. NTA tossica

La lesione è di tipo continuo e **limitata al tubulo contorto prossimale** dove avviene il riassorbimento di acqua e quindi si verifica la massima concentrazione delle sostanze tossiche. Non c'è tubuloressi (la MB è integra).

Clinica

Il decorso clinico della necrosi tubulare acuta può essere distinto in 4 stadi:

1. insorgenza caratterizzato dai sintomi tipici dell'ipotensione o dell'avvelenamento
2. oliguria che caratterizza la fase acuta della malattia accompagnata anche da iperazotemia, iperkaliemia, acidosi metabolica ecc.
3. poliuria: caratterizza la fase iniziale della guarigione in cui se la membrana basale è rimasta integra si ha una riepitelizzazione del tubulo con formazione di cellule tubulari ancora indifferenziate che svolgono solo la funzione di rivestimento e non di riassorbimento o secrezione (perciò le urine sono

isostenuriche e si ha abbondante perdita di acqua, sodio e potassio e insufficiente eliminazione di scorie azotate)

4. poliuria tardiva: differisce dalla precedente per il recupero della funzionalità tubulare dopo il completamento della differenziazione dell'epitelio tubulare. La poliuria è dovuta in questo caso alla necessità di smaltire i cataboliti accumulati

Il riconoscimento tempestivo della sintomatologia della necrosi tubulare acuta è fondamentale poiché una terapia iniziata tempestivamente può permettere una completa guarigione.

Papillite necrotizzante

È una forma di necrosi ischemica e suppurativa che insorge come complicanza in corso di :

- ✓ diabete
- ✓ nefrite da analgesici
- ✓ pielonefrite acuta associata ad ostruzione grave
- ✓ falcemia

MALATTIE DEI VASI RENALI

Comprendono 3 condizioni principali:

1. **nefroangiosclerosi benigna**
2. **nefroangiosclerosi maligna**
3. **microangiopatia trombotica**

Nefroangiosclerosi benigna

Alterazione presente a livello renale in corso di ipertensione arteriosa di tipo benigno caratterizzata dal punto di vista anatomico – patologico da arteriosclerosi ialina.

Le lesioni renali si instaurano dopo circa un anno dall'insorgenza dell'ipertensione e rappresentano una conseguenza della condizione sistemica, solo successivamente esse stesse contribuiscono ad aggravare il quadro in un circolo vizioso irreversibile senza l'ausilio della terapia antipertensiva.

Morfologia

I reni sono colpiti uniformemente e bilateralmente: macroscopicamente si presentano di dimensioni normali o lievemente ridotte con peso tra i 110 ed i 130g (normale: 150).

La superficie presenta una fine granulosità (le rilevatezze sono rappresentate dai glomeruli residui ipertrofici) e al taglio si nota un assottigliamento della corticale.

Istologicamente è presente un ispessimento ialino uniforme delle pareti delle arteriole detto **arteriosclerosi ialina** che determina un restringimento del lume. Il materiale ialino è composto da proteine, lipidi plasmatici e da sostanza tipo membrana basale.

La conseguenza dell'obliterazione del lume è rappresentata dall'ischemia focale delle zone irrorate dalle arteriole alterate caratterizzate da atrofia tubulare e fibrosi interstiziale e da varie alterazioni glomerulari (collasso delle membrane basali glomerulari, deposizione di collagene dentro lo spazio del Bowman, fibrosi periglomerulare e sclerosi totale dei glomeruli).

Le arterie più grandi interlobulari ed arciformi presentano iperplasia fibroelastica costituita dalla reduplicazione della lamina elastica e da un aumento del tessuto fibroso nella media con conseguente restringimento del lume.

Clinica

Vi sono in genere lievi riduzioni del flusso plasmatico renale ma la VFG generalmente rimane normale o è lievemente ridotta fino alle fasi avanzate della malattia. Comunque raramente si arriva all'IRC poiché l'ipertensione causa severi disturbi cardiaci e cerebrali che portano il paziente a morte prima.

Vi può essere ipostenuria e poliuria a causa della ridotta funzionalità tubulare.

La nicturia è dovuta al fatto che il rene riceve un maggior flusso ematico durante la notte, quando gli altri organi sono meno vascolarizzati; questa condizione si verifica anche nello scompenso cardiaco moderato, in cui infatti la nicturia è un sintomo precoce.

Nefroangiosclerosi maligna

È una malattia renale associata ad una fase di ipertensione maligna o accelerata.

Questo tipo di ipertensione si può instaurare in un individuo precedentemente normoteso o può sovrapporsi ad una preesistente ipertensione maligna.

Morfologia

Il volume dei reni si presenta ridotto in rapporto alla gravità ed alla durata dell'ipertensione.

Sulla superficie è possibile evidenziare piccole emorragie petecchiali causate dalla rottura delle arteriole o dei capillari glomerulari soprattutto a livello corticale la quali conferiscono al rene un aspetto "a morsi di pulce".

Istologicamente sono presenti 2 tipi di lesione:

1. **necrosi fibrinoide** delle arteriole che appare come una lesione granulare eosinofila della parete vasale che si colora con i coloranti specifici per la fibrina e inoltre presenta un infiltrato infiammatorio a carico della parete che dà origine al termine di arteriolite necrotizzante
2. **arteriolite proliferante** delle arteriole interlobulari caratterizzata da un ispessimento dell'intima causato dalla proliferazione di cellule allungate disposte concentricamente, cellule muscolari lisce, insieme a fini strati concentrici di collagene (aspetto "a bulbo di cipolla") che determina la cosiddetta arteriolosclerosi iperplastica

queste alterazioni determinano un restringimento considerevole di tutti i lumi vascolari causando ischemia o infarto nelle aree da essi irrorate.

Talvolta i capillari glomerulari possono andare incontro a necrosi e trombosi luminale (glomerulite necrosante); in questo caso la trombosi determina liberazione dei fattori di crescita delle piastrine che contribuiscono all'arteriolite proliferativa.

Clinica

L'ischemia a livello renale determinano attivazione del sistema renina-angiotensina aggrava l'ipertensione tramite la vasocostrizione e l'ipervolemia provocata dall'aumentato rilascio di aldosterone.

L'incremento della pressione determina danno a livello dell'endotelio trombosi piastrinica e coagulazione disseminata che danno luogo ad ischemia contribuendo a perpetuare il circolo vizioso dell'iperreninemia persistente.

All'inizio del rapido innalzamento pressorio (valori di PAD > 110 mmHg) si instaura una spiccata proteinuria ed ematuria microscopica che successivamente progrediscono verso l'insufficienza renale.

Stenosi dell'arteria renale

È una causa relativamente rara di ipertensione definita ipertensione chirurgica poiché può essere guarita tramite trattamento chirurgico, risolutivo nel 70-80% dei casi.

Questa lesione è stata molto studiata inoltre perché rappresenta un modello sperimentale di ipertensione (detta ipertensione "alla Goldblatt" dal nome dello studioso che fece esperimenti sui cani pinzettandone le arterie renali e notando che si aveva un aumento proporzionale della pressione arteriosa).

La causa più frequente di stenosi dell'arteria renale (70% dei casi) è l'occlusione da parte di una placca ateromastica posta all'origine dell'arteria: la placca è di solito di tipo eccentrico spesso con trombosi sovrapposta. Tuttavia la stenosi può anche essere provocata dalla **displasia fibromuscolare** dell'arteria renale che è caratterizzata da ispessimento della parete arteriosa che può essere causato da:

- ✓ iperplasia intimale
- ✓ iperplasia mediale
- ✓ iperplasia avventiziale

la lesione è più frequente nelle donne soprattutto giovani e possono causare una stenosi singola, ben definita, o una serie di restringimenti.

Il restringimento del lume arterioso determina secondo un meccanismo consueto ischemia renale con attivazione del sistema renina-angiotensina e conseguente ipertensione sistemica.

Morfologia

Il rene ischemico è ridotto di volume e presenta atrofia ischemica diffusa caratterizzata da tubuli atrofici, fibrosi interstiziale e infiltrato flogistico focale.

Le arteriole del rene ischemico sono di solito protette dagli effetti dell'alta pressione mentre il rene non ischemico controlaterale può presentare arteriolosclerosi ialina.

Microangiopatia trombotica

Rappresenta un gruppo di malattie caratterizzate da **trombosi delle arterie interlobulari**, delle arteriole afferenti e dei glomeruli associata a necrosi ed ispessimento delle pareti vasali.

Eziopatogenesi

I meccanismi patogenetici sono rappresentati dal danno endoteliale e dalla trombosi intravascolare. I fattori scatenanti possono essere:

- ✓ endotossine e citotossine batteriche
- ✓ citochine
- ✓ virus
- ✓ Ab anti-endotelio

Essi agiscono fundamentalmente tramite il **denudamento della parete endoteliale** e la diminuita produzione di prostaglandine ed ossido nitrico (che normalmente determinano vasodilatazione e inibiscono l'aggregazione piastrinica) aumentando quindi la vasocostrizione e l'aggregazione piastrinica.

Clinica

Sono presenti anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e insufficienza renale.

TUMORI RENALI BENIGNI

Generalmente costituiscono un reperto occasionale in corso di autopsia in quanto sono relativamente asintomatici o talvolta determinano delle sindromi paraneoplastiche se sono sede di una secrezione inappropriata di ormoni (ex. tumore dell'apparato iuxtglomerulare → iperreninismo primitivo).

Adenoma corticale

È un tumore di origine tubulare caratterizzato generalmente da un diametro inferiore ai 2 cm che compare a livello della corticale. Si presenta come un nodulo pallido, grigio-giallastro, a limiti ben definiti apparentemente incapsulato.

Istologicamente esistono vari tipi: alcuni sono composti da strutture papillari complesse con abbondanti ramificazioni (→ da cui anche la denominazione "adenoma corticale") che sporgono in uno spazio cistico, mentre altri sono costituiti da masse di cellule più indifferenziate.

Gli elementi cellulari sono piuttosto uniformi e senza segni di atipia, con citoplasma totalmente o parzialmente occupato da vacuoli lipidici.

Sulla base di criteri istologici questi tumori non sono distinguibili dal carcinoma a cellule renali pertanto la diagnosi differenziale va fatta in base al volume della neoplasia:

- ✓ Diametro <2-3 cm = adenoma corticale
- ✓ Diametro >2-3 cm = carcinoma a cellule renali

Fibroma o amartoma renale

È detto anche tumore a cellule interstiziali reno-midollari ed è costituito da piccoli focolai di tessuto grigio-bianco di solito di diametro inferiore ad 1 cm.

Generalmente colpisce la midollare ed è anch'esso un reperto autoptico accidentale di comune riscontro.

Istologicamente è costituito da elementi fibroblastici e tessuto connettivo.

Angiomiolipoma

È un tumore presente nel 25 – 50% dei pazienti con **sclerosi tuberosa** una malattia caratterizzata da lesioni della corteccia cerebrale.

Macroscopicamente può essere multiplo o formare grandi masse, perciò è importante la diagnosi differenziale con il carcinoma renale (l'angiomiolipoma non dà ematuria).

Istologicamente il tumore risulta costituito da vasi, tessuto muscolare liscio e tessuto adiposo perciò più che un tumore può essere considerato un **amartoma** (insieme di diversi tessuti).

Gli angiomiolipomi colpiscono prevalentemente la corticale.

Oncocitoma

È un tumore epiteliale benigno.

Macroscopicamente appare di colore brunoastro, omogeneo, generalmente ben capsulato e può raggiungere grandi dimensioni, oltre i 12 cm.

Istologicamente risulta composto da grandi cellule eosinofile con nuclei piccoli rotondi e molti mitocondri (gli oncociti sono appunto le cellule ricche di mitocondri, che si ritrovano anche in altre condizioni non necessariamente neoplastiche come la tiroidite di Hashimoto).

TUMORI RENALI MALIGNI

Si possono classificare in:

- 1. tumori che colpiscono il parenchima renale**
carcinoma a cellule renali
tumore di Wilms
- 2. tumori che colpiscono le vie urinarie**

Carcinoma a cellule renali (tumore di Gravit)

Rappresenta l'1-3% di tutti i tumori maligni viscerali e l'85-90% di tutti i tumori renali maligni.

Colpisce prevalentemente individui anziani (quinta-settima decade) con un rapporto M:F=2:1.

A causa del colore giallo e della somiglianza delle cellule renali con quelle della corteccia surrenale in passato si riteneva che originasse da residui surrenali perciò veniva chiamato **ipernefroma**.

Oggi invece è stato dimostrato che **origina dall'epitelio tubulare** e che perciò si tratta di un adenocarcinoma renale, il colore chiaro del citoplasma delle cellule neoplastiche deriva dall'estrazione dei lipidi del citoplasma da parte dei fissativi nell'allestimento del preparato istologico.

Eziologia

Il tabacco è il maggior fattore di rischio appurato (r.r. : 2), poi sono emersi anche l'obesità, l'ipertensione, la terapia estrogenica non bilanciata, l'esposizione all'asbesto e ai derivati del petrolio e ai metalli pesanti. Condizioni frequentemente associate, ma non si sa se predisponenti sono l'IRC, la malattia cistica renale e la sclerosi tuberosa (come l'angiomiolipoma).

Vi è una piccola quota (14%) di tumori renali familiari, distinti in 3 tipi:

- 1. sindrome di Von Hippel – Lindau (VHL)**, caratterizzata da emangioblastomi cerebrali e retinici e nei 2/3 dei casi (quelli che vivono abbastanza a lungo) da carcinoma renale bilaterale a foci multipli
- 2. carcinoma a cellule chiare ereditario**, senza le manifestazioni extrarenali della prima ma con alterazioni citogenetiche simili o uguali (gene VHL)
- 3. carcinoma papillifero ereditario**, caratterizzato da anomalie citogenetiche (trisomia 7) e genetiche (mutazione del gene MET)

Classificazione

La classificazione del carcinoma renale è stata rivista sia per le forme sporadiche che familiari, sulla base degli studi (cito)genetici e delle differenze anatomo-patologiche; sono attualmente distinti 3 tipi principali:

- 1. carcinoma non papillifero a cellule chiare**: si tratta del tipo più comune (70 – 80%), nella maggior parte dei casi sporadici. In ogni caso si riscontra nella quasi totalità dei casi la **delezione del gene VHL**, il quale codifica per un fattore di trascrizione chiamato **elongina** e si comporta probabilmente da oncosoppressore
- 2. carcinoma papillifero**: mostra un crescita con formazioni papillari ed è associato a tutt'altre alterazioni genetiche come le trisomie 7 – 16 – 17 e la perdita della Y. I geni alterati sono 2: il MET e il PRCC (che significa appunto Per Carcinoma Renale Papillare)
- 3. carcinoma renale cromofobo**: rappresenta solo il 5% del totale; è così chiamato perché è formato da cellule con citoplasma chiaro, debolmente eosinofilo, con alone chiaro perinucleare. Presumibilmente esse derivano dalle cellule intercalari dei dotti collettori, come l'oncocitoma benigno e hanno anche una prognosi migliore, rispetto alle due forme precedenti

Morfologia

Il carcinoma a cellule renali può originare da qualsiasi parte del rene ma più spesso si trova ai poli in particolare quello superiore.

Al momento della diagnosi di solito la lesione è solitaria ed unilaterale e costituisce una massa sferica che va dai 3 ai 15 cm, composta da tessuto grigio-giallastro brillante (giallo “zolfo”) che altera la configurazione del rene.

Spesso vi sono ampie zone di necrosi ischemica di aspetto bianco-grigio opaco e focolai di emorragia con aree di rammollimento (l'emorragia è responsabile dell'ematuria).

I margini di solito ben definiti sono contenuti nel limite della capsula (apparente crescita espansiva – per questo si può confondere con l'adenoma papillare). Tuttavia spesso si osservano nel tessuto circostante piccoli noduli satelliti che indicano la natura aggressiva del tumore.

Aumentando progressivamente di volume il tumore tende a diffondere verso i calici e la pelvi, cioè a livello dell'ilo renale facendosi strada verso l'uretere.

Una caratteristica peculiare di questo tumore è la **tendenza ad invadere la vena renale** (avendo questa una parete più sottile di quella dell'arteria) formando una colonna solida di cellule neoplastiche all'interno del vaso. Ciò può determinare la formazione di un trombo neoplastico continuo nella vena cava inferiore. Se questo processo avviene a SX si ha un varicocele cosiddetto “sintomatico” omolaterale.

Raramente si ha l'invasione del grasso perirenale e del surrene.

Istologicamente il tumore può presentare vari aspetti architettonici:

1. papillare (varietà **papillifera** – 15% del totale): nell'asse papillare sono presenti cellule schiumose interstiziali e talvolta corpi psammomatosi
2. solido, trabecolare o tubulare (varietà a **cellule chiare non papillifera** e varietà **cromofoba**)

In ogni tumore è possibile reperire tutte le varie modalità citoarchitettoniche, ma una di esse generalmente prevale.

Vi sono fondamentalmente 2 tipi cellulari che si differenziano in base alla quantità di glicogeno e lipidi (che vengono estratti dai fissativi) contenuti a livello del citoplasma:

- ✓ **cellule chiare**
- ✓ **cellule scure**

Il tipo di tumore di gran lunga più frequente (70% dei casi) è quello a cellule chiare in cui le cellule tumorali sono omogenee e presentano una forma rotonda o poligonale ed un grande citoplasma chiaro contenente glicogeno e lipidi.

Lo stroma in generale è scarso ma riccamente vascolarizzato e può essere facilmente compresso dando luogo a necrosi ed emorragie.

Clinica

I 3 sintomi classici sono rappresentati da:

1. Dolore costo-vertebrale
2. Massa palpabile
3. Ematuria di solito microscopica e capricciosa (intermittente con periodi di remissione piuttosto lunghi) – è il sintomo più importante e frequente

Il tumore può rimanere silente finché non raggiunge grandi dimensioni, in quel momento può dare origine a sintomi generalizzati quali febbre, malessere, astenia e perdita di peso. Le **metastasi** (ematogene) sono precoci e frequenti e soprattutto **non correlate alle dimensioni del tumore**: le sedi principali di metastatizzazione sono in ordine di frequenza:

- ✓ polmone (50%)
- ✓ ossa (33%) - metastasi prevalentemente osteolitiche al contrario del carcinoma prostatico
- ✓ linfonodi regionali
- ✓ fegato
- ✓ surreni
- ✓ encefalo
- ✓ tiroide

nel 10-15% dei casi si possono anche avere metastasi nel rene controlaterale.

Le metastasi avvengono per via ematica attraverso la vena cava.

Una caratteristica tipica di questo tumore è quella di metastatizzare ampiamente prima di dare origine a qualsiasi segno o sintomo locale: perciò può capitare ad esempio che un tumore in stadio avanzato si manifesti con una frattura patologica causata da una metastasi a livello osseo.

Il quadro di crescita asintomatica può presentarsi in molti pazienti cosicché il tumore può aver raggiunto il diametro di 10 cm al momento della diagnosi.

Talvolta invece può dare precocemente origine a numerose sindromi paraneoplastiche causate da una disregolata produzione di ormoni tra cui:

- ✓ Policitemia
- ✓ Ipertensione
- ✓ Ipercalcemia
- ✓ Amiloidosi
- ✓ Disfunzione epatica
- ✓ Femminilizzazione o mascolinizzazione
- ✓ Sindrome di Cushing ecc.

Altre volte capita invece che tumori di dimensioni notevoli non danno luogo a metastasi.

La sopravvivenza media del carcinoma renale è del 45% a 5 anni (70% in assenza di metastasi a distanza, solo 15% in presenza di invasione del grasso perirenale).

Tumori uroteliali renali

Fino al 10% dei tumori renali prende origine dalla pelvi renale; essi comprendono un vario spettro di lesioni, che vanno dal papilloma benigno fino al franco carcinoma papillifero. Come nel caso della vescica il papilloma può essere difficilmente distinguibile da un carcinoma papillifero a basso grado.

Di solito tutti quanti si manifestano precocemente con ematuria macroscopica e colica renale, idronefrosi e dolore sordo al fianco e quindi quasi mai possono raggiungere grandi dimensioni.

Spesso sono multipli e quasi sempre associati a un concomitante carcinoma vescicale. È dimostrata una correlazione con la nefropatia da abuso di analgesici.

Nonostante le piccole dimensioni la prognosi non è buona: 50% a 5 anni, 10% se sono infiltranti.

Tumore di Wilms

Rappresenta la neoplasia renale primitiva più comune nell'infanzia essendo generalmente diagnosticata entro i 2-5 anni di età. È il terzo tumore nella fascia d'età prima dei 10 anni. È caratterizzato da una predisposizione genetica che è confermata dal fatto che spesso si associa ad altre malformazioni congenite.

Il tumore può essere congenito e dare parto distocico.

Morfologia

Macroscopicamente il tumore tende a presentarsi come una massa singola di grandi dimensioni e a margini ben definiti, anche se nel 10% dei casi è di tipo bilaterale e multicentrico.

Al taglio presenta consistenza molle e colore marrone-grigiastro; possono essere presenti occasionali aree necrotico-emorragiche e formazione di cisti.

Istologicamente il tumore ha un aspetto variegato (“a carne di pesce”) essendo costituito da diversi tipi cellulari tutti di origine mesodermica (a differenza del teratoma in cui sono presenti elementi provenienti dai 3 foglietti embrionali).

Le cellule tumorali sono quelle presenti nel corso della nefrogenesi ed il differenziamento si manifesta solo sotto forma di glomeruli e tubuli a sviluppo incompleto. Lo stroma è di tipo fusocellulare indifferenziato.

Raramente possono essere presenti elementi differenziati quali tessuti eterologhi come epitelio squamoso o mucinoso, muscolo liscio, tessuto adiposo, cartilagine e tessuto sia osteoide che nervoso.

Il tumore è piuttosto aggressivo in quanto tende a superare la capsula e a comprimere gli organi vicini (es. fa risalire il diaframma determinando atelettasia polmonare).

Clinica

La maggior parte dei bambini affetti da tumore di Wilms si presentano all'atto della diagnosi con una massa voluminosa addominale solitamente unilaterale.

I sintomi clinici che si possono accompagnare sono: ematuria, dolori addominali successivi ad accidenti emorragici, ostruzione intestinale.

Terapia

Si basa sull'uso combinato di chemioterapia, radioterapia e intervento chirurgico, che assicura una sopravvivenza entro 2 anni di più del 90% dei pazienti in caso di trattamento precoce.

Essendo le cellule tumorali dotate di un'elevata attività replicativa sono facilmente aggredibili con farmaci antiproliferativi.

MALATTIE DELLE VIE URINARIE INFERIORI

1. UROPATIA OSTRUTTIVA

Si tratta di una serie di alterazioni anatomico-funzionali dell'apparato urinario che si manifestano in seguito alla presenza di ostacoli nel lume urinario. E' importante riconoscere queste alterazioni per le importanti sequele sul rene (**idronefrosi**) e per la predisposizione alla calcolosi.

A seconda della zona di ostruzione abbiamo:

- **UO alta:** ostacolo caliceo-ureterale, ostacolo ureterale, reflusso vescico ureterale
- **UO bassa:** ostacolo cervico-uretrale

CAUSE

- Anomalie congenite (valvole ureterali, stenosi ureterale, stenosi del meato, ostruzione del collo vescicale, ostruzione per restringimento del collo uretrale.
- Calcoli
- Ipertrofia prostatica
- Tumori
- Infiammazioni
- Necrosi epitelio-papillare
- Coaguli
- Gravidanza
- Prolasso uterino
- Alterazioni neurogene funzionali (vescica ipertonica)

FISIOPATOLOGIA

Si distinguono tre stadi della malattia ostruttiva cronica:

- **Stadio iniziale di compenso:** aumento dell'attività del detrusore che provoca **ipertrofia vescicale**
- **Stadio intermedio di scompenso:** aumento ulteriore della resistenza che non riesce più ad essere compensata dall'attività del detrusore. Non è possibile effettuare uno svuotamento completo e quindi rimane un residuo ingravescente
- **Stadio terminale di distensione:** la resistenza aumenta ancora, si verifica sfiancamento della vescica e quindi alla fine c'è **iscuria paradossa**¹⁸

Tutte le ostruzioni, acute o croniche, si accompagnano a stasi, con aumento della pressione e danno delle strutture a monte. E' il rene a risentire di più di questa situazione, con alterazioni della sua funzione temporanee o permanenti, a seconda della tempestività della rimozione dell'ostacolo.

Uretere

Una volta che si verifica una ostruzione al deflusso di urina, si verificano in successione i seguenti eventi:

- Aumento della pressione endoluminale **rapido (ipertonia)** dalla norma di 6,5 mmHg fino anche a 70 mmHg 1 ora dopo l'ostruzione, con aumento della peristalsi dell'uretere (**ipercinesia**)
- Stabilizzazione dell'attività peristaltica (l'uretere si "rende conto" dell'impossibilità di superare l'ostacolo). Dalla 24° ora si raggiunge un valore pressorio pari al 50% di quella della prima ora, che rimane stabile per circa 8 settimane

Rene

Inizialmente, anche in seguito ad un ostacolo completo al deflusso urinario, la filtrazione glomerulare prosegue per via della diffusione indietro dell'urina negli spazi interstiziali, e viene drenata dal sistema linfatico e venoso.

L'alta pressione a cui è sottoposto il sistema di filtrazione provoca tre cose:

- Dilatazione della pelvi e dei calici
- Compressione del parenchima (**atrofia corticale**)

¹⁸ L'iscuria è lo sgocciolamento dall'uretra di ogni goccia di urina che entra in vescica. In questo caso si chiama paradossa perché pur essendo una forma di incontinenza, si verifica a vescica piena, perché la distensione vescicale ha superato i limiti di resistenza degli sfinteri e dei meccanismi di contenimento.

- Compressione dei vasi (**ischemia**)

Anatomia patologica

Tutta questa attività pressoria ha delle conseguenze nella funzione renale e sulla sua morfologia.

Inizialmente si manifesterà un danno tubulare, con **alterata concentrazione dell'urina**. In seguito ci saranno danni al parenchima con diminuzione nella GFR, e una **reazione infiammatoria tubulare** con formazione di **fibrosi**

La cosa importante è che quando l'ostruzione è completa, la filtrazione glomerulare si arresta del tutto, quindi la dilatazione della pelvi e la compressione del parenchima sono lievi. Quando invece la ostruzione è intermittente, si verifica un meccanismo a valvola che fa accumulare urina nel rene, e quindi provoca dilatazione di grado marcato e successiva atrofia come visto prima.

Modificazioni microscopiche

Atrofia corticale con fibrosi interstiziale

Appiattimento della papilla (accorciamento degli apici delle piramidi, che diventano larghe e tozze)

Dilatazione del nefrone distale

Dilatazione e necrosi dei tubuli collettori

Riduzione dello spessore della midollare e della corticale, che vengono sostituite da una grande struttura cistica

Modificazioni macroscopiche

Aumento di volume del rene, precocemente soltanto i calici e la pelvi

Progressiva dilatazione delle vie escrettrici alte

Edema renale con aumento di peso e atrofia parenchimale (**successivi l'uno all'altro**)

Colore blu scuro, venato del parenchima

Modificazioni della via escrettrice

Ipertrofia e iperplasia muscolare a monte dell'ostruzione

Proliferazione di collagene → alterata trasmissione dell'impulso miogeno → disturbo della peristalsi (**le fibre muscolari si trasformano in fibre connettivali**)

Quando il collagene diventa prevalente sulla muscolatura la situazione è irreversibile. La diminuzione della componente muscolare della parete produce una diverticolosi vescicale.

Nell'uropatia ostruttiva alta si ha anche dilatazione e allungamento dell'uretere che produce la flessione della parte bassa di esso, ora sovrabbondante, condizione nota come **ingincchiamento ureterale**.

Alterazioni funzionali

- Diminuzione della VFG
- Diminuzione del flusso ematico renale (fino anche al 75%). **Il flusso ematico diminuisce di più della VFG, e c'è aumento della frazione di filtrazione → ischemia relativa → renina → ipertensione arteriosa sistemica**
- Diminuzione della capacità di concentrare le urine (insensibilità all'ADH)
- Alterazione di tutte le fasi del processo di controllo dell'equilibrio acido/base
- Anuria riflessa del rene non interessato (attivazione del simpatico, fattore renotrofico umorale?)

Meccanismi di compenso

- Aumento della pressione e della peristalsi
- Stravasamento di urina negli spazi peripelvici o perirenali
- Reflusso pielo-caliceale (idronefrosi cronica)
- Reflusso pielo-linfatico (soltanto per ostruzioni parziali con bassa pressione)

Tali meccanismi consentono il mantenimento della pressione di filtrazione glomerulare normale ed evitano il grave accumulo di cataboliti nel sangue.

CLINICA

- Ipertensione arteriosa
- Eritrocitosi (aumento EPO)

- Anuria riflessa neurogena
- Calcolosi e infezioni da ulteriore danno parenchimale

DIAGNOSI

Le alterazioni prenatali sono asintomatiche (spesso molte alterazioni congenite possono essere alla base dell'uropatia ostruttiva) e si vedono all'ecografia materna

Quelle postnatali si dividono in **acute** e **croniche**:

- **Acute:** dolore colico, ematuria (rara)
- **Croniche:** asintomatiche o paucisintomatiche: dolore gravativo, disuria di grado variabile, infezioni, ematuria, calcolosi

TERAPIA

Il primo obiettivo è la salvaguardia delle vie urinarie alte: se è possibile si inizia subito una terapia conservativa, ma se le condizioni del paziente sono molto alterate può essere necessario ristabilire la funzione renale con un intervento evacuativo e poi iniziare la terapia.

- Catetere utile per ostruzioni delle vie urinarie basse, e successivamente terapia delle condizioni che hanno prodotto la stenosi (ad es. prostatite o calcolosi)
- Pielostomia ecoguidata: catetere percutaneo che drena il bacinetto renale

Dopo una ostruzione, la **diuresi aumenta** in maniera tanto più intensa quanto più grande è il carico osmotico di fluidi e soluti trattenuti. E' più intensa dopo risoluzione di una UO bilaterale o su rene unico.

Nella terapia occorre prevedere questo e instaurare un bilancio idrico ridotto per non prolungare l'iperdiuresi, facendo attenzione a non disidratare il paziente.

2. CALCOLOSI URINARIA

Il calcolo è una concrezione formata da sostanze organiche o inorganiche che prendono origine talvolta nei serbatoi o nei canali escretori dell'apparato urinario.

La calcolosi delle vie urinarie è un fenomeno abbastanza diffuso nella popolazione:

- 50 anni → 17/1000
- 60 anni → 46,5/1000

Alcuni fattori sembrano legati all'aumento della calcolosi:

- Razza (aumento in popolazione euroasiatica)
- Età (3°-5° decade)
- Sesso (M 3:1)
- Ereditarietà (per lo più nella calcolosi uratica, vedi)
- Geografia (USA, Europa, India)
- Clima (alte temperature, clima secco → disidratazione)
- Dieta (calcio, ossalati, dieta iperproteica, scarso apporto idrico)

2.1 LA LITOGENESI

Ci sono 5 tipi di calcoli che hanno alla base della loro genesi molti meccanismi, in parecchi casi comuni:

- | | |
|--|------|
| 1. Calcoli di calcio: ossalato di calcio, fosfato di calcio, carbonato di calcio, misti | 65% |
| 2. Calcoli di urea | 23% |
| 3. Calcoli fosfo-amino-magnesiaci: legati alle infezioni, in diminuzione | 2,5% |
| 4. Calcoli cistinici | 0,5% |
| 5. Calcoli misti: di solito infezione sopra un nucleo di calcio o urato | 9% |

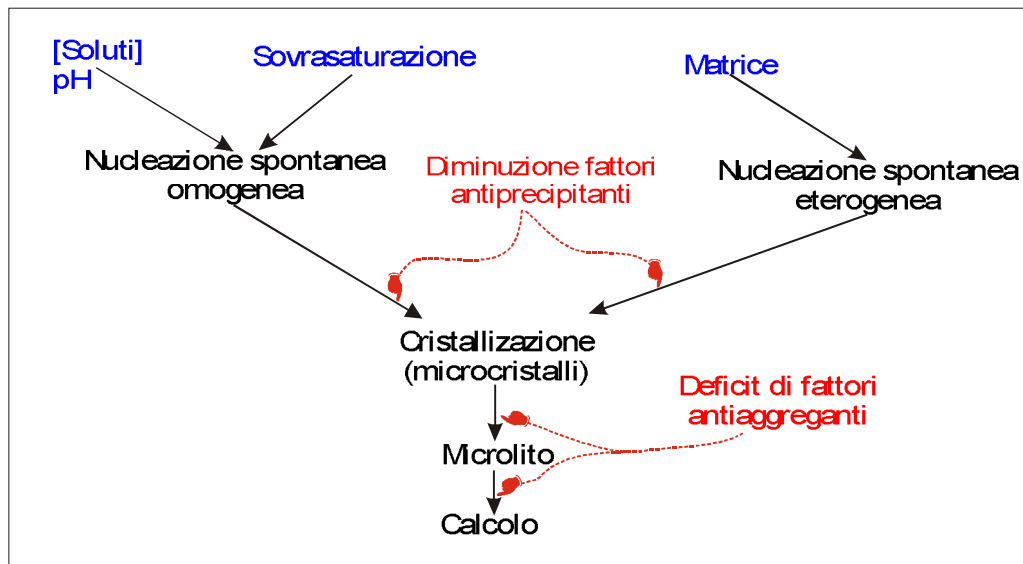
Esistono due diversi modi di formare calcoli, e diversi fenomeni che sono implicati in misura varia nella litogenesi. I modi sono la nucleazione eterogenea e omogenea.

- **Soprasaturazione delle urine:** secrezione nelle urine di materiali insolubili in quantità tale da superare il prodotto di solubilità per quelle sostanze e provocarne quindi la precipitazione. Queste sostanze precipitano su aggregati omogenei della stessa composizione (**nucleazione omogenea**)
- **Produzione di una matrice proteica nell'urina:** questa facilita la precipitazione delle sostanze insolubili eventualmente presenti nelle urine, e si creano quindi dei precipitati composti da un nucleo proteico sul quale si addensano materiali diversi (**nucleazione eterogenea**)

I fattori che possono favorire l'uno o l'altro modo di nucleazione sono:

- **Aumento di secrezione di una sostanza insolubile:** determina il tipo di calcolo che si crea. Come meglio vedremo dopo, queste sostanze possono essere calcio, urati, ossalato, cistina, xantina, diossido di silicio.
- **Deficit di fattori inibitori:** nelle urine esistono molte sostanze che hanno lo scopo di impedire l'avvenimento delle nucleazioni inibendo la formazione dei cristalli, come magnesio, pirofosfato, nefrocalcina, rna, proteina di Tamm Horsfall non polimerizzata. Questi sono importanti perché nell'arco delle giornate e dei mesi possono verificarsi variazioni importanti del volume urinario e queste sostanze impediscono la precipitazione inopportuna di sostanze insolubili.
- **Variazioni delle urine:** aumento del pH, diminuzione del volume.
- **Aumento dei fattori favorenti la formazione dei cristalli:** urato sodico colloidale e proteina di Tamm Horsfall polimerizzata.
- **Presenza di nuclei litogeni:** corpi estranei, tessuto necrotico, **matrice mucoproteica** che a volte può anche essere l'unica componente di certi calcoli
- **Anomalie strutturali come il rene a ferro di cavallo o le ectopie.**
- **Stasi urinaria**
- **Infezioni**

La precipitazione dei calcoli nelle urine avviene secondo uno schema che tiene conto di tutti questi fattori, e non si ha mai una sola causa che porta alla formazione del calcolo. Infatti spesso i calcoli sono presenti in persone che uniscono più di un fattore di rischio, come gli anziani nei paesi caldi che hanno una dieta povera di acqua, una intensa sudorazione e un deficit di fattori inibitori.



I microliti possono venir espulsi con le urine senza eccessive difficoltà, mentre i calcoli si fermano lungo il tratto urinario occludendo temporaneamente il flusso dell'urina, e provocano la sintomatologia detta appunto colica.

2.2 EZIOLOGIA DELLA CALCOLOSI

I meccanismi alla base della calcolosi sono sempre gli stessi, ma i fattori causali che portano all'attivazione di questi meccanismi cambiano da caso a caso.

LITIASI DA IPERCALCIURIA

Deriva dalla eccessiva escrezione di Ca^{++} nelle urine.

- **Idiopatica:**
 - **Assorbitiva:** in corso di dieta ad alto contenuto di calcio, ipervitaminosi D, ipofosfatemia. Il calcio viene assorbito in eccesso nell'intestino, e il surplus viene escreto nel rene.

- **Perdita renale:** mancato riassorbimento di calcio nel rene (ad esempio per deficit di PTH). In questo caso avremo ipocalcemia e calciuria.
- **Danni primitivi dei sistemi di trasporto:** come nella mancanza di PTH si ha deficit di riassorbimento dai tubuli e calciuria, ma qui la ipocalcemia è prevenuta dal PTH, che aumenta il riassorbimento osseo e intestinale. In questo modo, il calcio nel rene aumenta ancora.
- **Secondaria:**
 - **Iperparatiroidismo**
 - **Ingestione eccessiva di carboidrati e glucosio**
 - **Patologie varie con decalcificazione ossea**
 - **Candidiosi, neoplasie maligne metastatizzanti alle ossa,**
 - **Mieloma multiplo, leucemia, linfoma,**
 - **Ipertiroidismo, intossicazione da vitamina D**
 - **Sarcoidosi** (aumento dell'assorbimento intestinale)
 - **Cushing e intossicazione da glucocorticoidi** (aumento del riassorbimento osseo)

LITIASI DA IPERROSSALURIA

- **Primitiva:** difetto enzimatico-metabolico
 - **Tipo I:** detta anche aciduria glicotica (deficit di alanina-gliossalato aminotransferasi). Si accumula ossalato in complessi insolubili non riassorbibili. Il calcio, in questo caso, è un fattore protettivo nei confronti della precipitazione dell'ossalato, formando con esso dei complessi più solubili. Nei pazienti con questo tipo di calcoli è indicata una dieta ad alto contenuto di calcio.
 - **Tipo II:** deficit di un altro enzima
 - **Aumentata sintesi di ossalato da carenza di piridossina**
- **Secondaria:** la forma più comune è da bypass intestinale o ampie resezioni dell'intestino. Una delle conseguenze del malassorbimento degli acidi grassi che deriva da questo è un accumulo di ossalato. Possibile anche l'eccessiva introduzione con la dieta e l'aumento dell'assorbimento intestinale.

LITIASI DA IPERURICOSURIA

I calcoli di urato sono di solito molto piccoli, e quindi la calcolosi vera e propria è rara. Si ha più spesso la formazione di una fine granulazione nei depositi dell'urina (renella) sui quali si depositano poi però cristalli di calcio.

Si può avere per:

- Eccesso di proteine nella dieta
- Sindrome di Lesh-Nyhan
- Disordini mieloproliferativi (eccessiva produzione di purine)
- Deficit selettivo del riassorbimento tubulare di acido urico (molti diuretici e alcuni antibiotici sono escreti con lo stesso trasportatore degli urati e possono dare competizione)
- Deficit non selettivo come nella malattia di Fanconi, in cui diminuiscono le capacità di riassorbimento di tutto il tubulo prossimale (nefrone a collo di cigno)

In queste condizioni è importante analizzare a fondo il metabolismo dell'acido urico (uricemia e uricosuria); infatti gli urati nel sangue possono portare a nefropatia interstiziale uratica, e così l'uricosuria, che produce calcolosi e danneggia quindi l'escrezione renale e il tubulo. Tutto questo conduce alla lunga ad **insufficienza renale**.

LITIASI CISTINICA

La **cisteinuria**, una malattia del metabolismo in cui non si ha riassorbimento tubulare della cisteina, produce anche calcolosi urinaria. Questo tipo di calcoli si hanno solo nei portatori di questa malattia, a volte anche negli omozigoti. Altri aminoacidi che sono eliminati in eccesso con le urine sono troppo solubili per formare calcoli.

LITIASI INFETTIVA

Due sono i meccanismi alla base della formazione di calcoli durante le infezioni del tratto urinario:

- **Germi urealitici** → scissione dell'urea → radicali ammonio → microcristalli di struvite → sovrasaturazione urinaria → calcolosi. L'ammonio libero alcalinizza le urine facilitando il fenomeno.
- **Reazione immunitaria** → mucoproteine → polimerizzazione → matrice proteica → nucleazione eterogenea → calcolosi

I calcoli che si formano sono detti racemosi, a corna di cervo, e spesso sono lo stampo delle vie urinarie.

2.3 SINTOMATOLOGIA DELLA LITIASI

I calcoli hanno varie sedi a seconda delle quali si hanno vari quadri sintomatologici:

- Rene: calici, pelvi → stenosi della giunzione pielo-ureterale
- Ureteri: calcoli di origine renali, più raramente primitivi → ureterocele, ectopia, stenosi, neoplasie, infezioni, compressione
- Vescica: calcoli di origine ureterale o vescicale (se presenti alterazioni del detrusore o lesioni neurologiche)
- Uretra
- Prostata

I sintomi più frequenti della calcolosi sono:

- **Colica reno ureterale:** il dolore si presenta in modo gravativo quando il calcolo provoca la distensione delle vie escrettrici e della capsula renale per via del ristagno di urina. Invece si presenta a spasmi quando la muscolatura si contrae cercando di vincere l'ostruzione. La colica si ha quando il calcolo si trova nell'uretere. Non è un evento comunissimo, in quanto esso prima deve attraversare la giunzione pielo ureterale, poi incastrarsi nel decorso dell'uretere. Il dolore è diffuso al fianco, e irradia all'inguine e allo scroto (o alle grandi labbra). Per i sintomi e l'irradiazione (vedi capitolo 1) è a volte difficile la diagnosi differenziale con appendicite, gastroenterite, salpingite. Per l'appendicite si può considerare il fatto che essa, a differenza della colica, irradia frequentemente alla gamba destra.
- **Ematuria macroscopica:** presente in circa 1/3 dei casi, a volte costituisce la sola manifestazione clinica. In genere la microematuria c'è sempre, mentre quella macroscopica spesso segue la colica. A differenza delle neoplasie delle alte vie escrettrici, c'è prima dolore e poi sangue (nelle neoplasie il dolore è provocato dai coaguli che dopo un sanguinamento si accumulano nell'uretere).
- **Pollachiuria, urgenza minzionale, stranguria:** questi disturbi urinari si hanno solo se il calcolo è abbastanza basso da essere vicino alla vescica.
- **I sintomi dolorosi e l'ematuria si aggravano dopo una passeggiata, o una gita in macchina**

3. TUMORI DELLE BASSE VIE URINARIE

3.1 CARCINOMI UROTELIALI DELLA PELVI RENALE

Il 5-10% dei tumori primari del rene prende origine dalla pelvi renale. Essi costituiscono un ampio spettro di lesioni, dai papillomi benigni a tumori carcinomatosi francamente maligni. I papillomi benigni possono porre dei problemi di diagnosi differenziale con i carcinomi papilliferi.

Sono tumori che si rendono evidenti in tempi relativamente brevi perché spesso danno franca ematuria in tempi precoci.

I carcinomi uroteliali della pelvi renale sono l'esatta riproduzione istologica dei tumori della vescica (vedi), e spesso si associano ad un tumore dello stesso tipo in vescica. In alcuni casi si trovano nel contesto di neoplasie multiple in pelvi, vescica e uretere.

In pazienti con nefropatia da analgesici si ha un aumento significativo dell'incidenza.

L'infiltrazione della parete della pelvi e dei calici è comune, e si può osservare anche un interessamento della vena renale. Per questo, e nonostante la loro precoce diagnosi e il piccolo volume, la prognosi di questi tumori è scarsa (a 5 anni 50-70% nelle forme a basso grado, 10% in quelle a grado elevato).

3.2 TUMORI DELL'URETERE

I tumori benigni dell'uretere sono lesioni principalmente mesenchimali, costituite quasi interamente dal **polipo fibroepiteliale**. Esso è una piccola massa che protrude nel lume, più frequente nell'uretere sinistro, ma possibile anche in vescica. È tessuto connettivo lasso e vascolarizzato, ricoperto da mucosa.

I **tumori maligni** dell'uretere sono abbastanza rari, infatti le neoplasie dell'epitelio uroteliale sono nel 90% dei casi di pertinenza vescicale. Ha una certa prevalenza nell'uomo e nell'età avanzata (50-70 anni). Nella metà dei casi un tumore dell'uretere si associa ad un contemporaneo tumore vescicale.

Eziologia

Sconosciuta, probabilmente implicati gli stessi fattori di rischio delle neoplasie vescicali (fumo, caffeina, agenti chimici come la fenacetina). A rischio chi abita nei Balcani, per motivi sconosciuti.

Sintomi

- **Ematuria:** molto frequente, molto di più che nei tumori del rene. Nella pelvi raggiunge il 60-70%, nell'uretere oltre il 90%.
- **Dolore associato ad ematuria:** per il passaggio di coaguli
- **Sintomi generali sistemici e massa palpabile:** poco frequenti, indice dell'estensione della massa ad altri organi.

Diagnosi

Spesso occasionale, o durante esami radiologici di routine. L'**urografia** è l'esame di elezione nella diagnosi di questi tumori. La diagnosi differenziale viene posta con i calcoli radiotrasparenti, e viene fatta con l'ecografia. La TAC è utile per identificare infiltrazioni in altre strutture vicine come il rene. La citologia urinaria da informazioni sull'istotipo in circa il 70% dei casi.

Istologia

Circa il 90% dei tumori ureterali sono **carcinomi a cellule di transizione**, spesso di aspetto papillare. Circa il 7-10% sono **carcinomi a cellule squamose**, che ha una associazione con la calcolosi e la flogosi cronica, e una prognosi molto peggiore.

L'**adenocarcinoma dell'urotelio** è meno dell'1%

Lo staging è:

- **Tis:** carcinoma in situ (limitato all'epitelio e alla mucosa)
- **T1:** connettivo sottoepiteliale
- **T2:** muscolare
- **T3:** oltre la muscolare ma non oltre la parete dell'uretere
- **T4:** interessamento degli organi vicini

Terapia

Trattamento classico è chirurgico e prevede l'asportazione dell'uretere, del rene corrispondente, della porzione di vescica attorno al meato ureterale e dei linfonodi loco-regionali. Neoplasie piccole e poco avanzate possono essere trattate con interventi più conservativi.

3.3 TUMORI DELLA VESCICA

I tumori della vescica sono abbastanza frequenti, e interessano più spesso l'uomo rispetto alla donna. Nell'80% dei casi sono al di sopra di 50 anni, e l'incidenza raggiunge in questa classe d'età i 20 casi per 100mila. Al momento della prima diagnosi l'età media è 65 anni.

La razza bianca ha incidenza doppia, e fra i 70 e 75 anni hanno una morbilità decisamente elevata. La sopravvivenza è buona e si aggira attorno al 75-85% nelle forme superficiali, 35-45% nelle forme estese.

Il 95% dei tumori della vescica sono tumori epiteliali.

Eziologia

- Coloranti e sostanze chimiche (amine aromatiche, vengono glucuronate ed escrete nell'urina. In vescica subiscono una deglucuronazione ed espongono un radicale 18-OH che è cancerogeno).
- Materiali plastici
- Lavoratori delle industrie tessili, petrolchimiche, trattamenti di cuoio e pellami, parrucchieri

- Fumo di sigaretta (aumento rischio di 3-7 volte). Pipa e sigaro molto meno. Correlazione con la durata dell'abuso.
- Inquinamento atmosferico
- Caffè ed alcool
- Dolcificanti e diete ricche di grassi
- Schistosomiasi ed infezioni virali (HPV 16 trovato nel 30% dei tumori)

Alterazioni genetiche comuni sono:

- Monosomia e delezioni del cromosoma 9
- Delezioni del cromosoma 17 e della p-53
- Delezioni 13q
- Delezioni 14q

Si pensa che esistano due meccanismi di progressione a lesioni neoplastiche della vescica. Il primo prevede l'iniziale genesi di forme superficiali o papillari per la perdita dei geni oncosoppressori del cromosoma 9, e in seguito l'eventuale transizione a forme maligne per la delezione 17. Il secondo indica una genesi del tumore come forma maligna fin dall'inizio (delezione della p-53).

Classificazioni

Come aspetto macroscopico si distinguono le forme **papillari** (peduncolate e sessili), **solide**, **ulcerate**, e il **carcinoma in situ**, che non colonizza i vasi. Quest'ultima presentazione ha un comportamento aggressivo ma non infiltrante. Sono praticamente tutte di derivazione epiteliale.

Come istotipo, si distinguono:

- **Carcinoma a cellule di transizione** (papillare e non papillare) → 90-95%

<u>Classificazione morfologica</u>	<u>Classificazione WHO</u>
Carcinoma papillifero non invasivo	Papilloma
Carcinoma piatto /nodulare non invasivo	Tumore a cellule di transizione (TCT) grado I
Carcinoma papillifero invasivo	TCT grado II
Carcinoma piatto/nodulare non invasivo	TCT grado III

- **Carcinoma a cellule squamose** → 3-8%
- **Adenocarcinoma** → 0,5-2%
- **Carcinoma indifferenziato** → 1-2%
- **Tumori non epiteliali** (sarcomi) sono rari, importante il **rabdormiosarcoma** che colpisce frequentemente i bambini e gli adolescenti. Tutti i tumori non epiteliali sono ad alta malignità e a rapida diffusione.

Ci siamo concentrati sui tumori a cellule di transizione in quanto riguardano da soli più del 90% dei tumori vescicali. La presenza di due classificazioni deriva dal fatto che in realtà si è cercato da anni di trovare un accordo fra il grading osservato e la prognosi.

Si concorda oggi sulla possibilità di distinguere due tipi di tumori:

- **A basso grado** (corrispondenti alle forme papillari non invasive, al **papilloma** dell'OMS): sono sempre papillari, non invasivi, con minime atipie e al massimo diploidia. Ripetono la struttura dell'epitelio e le recidive dopo l'escissione non sono quasi mai a grado più elevato.
- **Ad alto grado** (forme invasive, corrispondenti al **TCT di grado II e III** dell'OMS): possono essere sia papillari che piatte che nodulari, oppure miste, ma in ogni caso con elevato polimorfismo cellulare e spiccata anaplasia. Le lesioni sono spesso aneuploidi, e manifestano potenziale metastatico.

Crescita

I tumori superficiali peduncolati come i fibroepiteliomi crescono nella vescica occupando spazio. Si ritiene però che essi possano moltiplicarsi per contatto con altre aree della vescica, anche se non è chiaro se essi sono o meno multifocali o se la colpa delle recidive è una incompleta asportazione. In genere **i tumori superficiali della vescica hanno una scarsa tendenza all'infiltrazione e una maggior tendenza alla recidiva locale.**

Fanno eccezione a questa regola le forme anaplastiche, anche se superficiali, e i carcinomi in situ.

I tumori infiltranti danno metastasi per contiguità, per via ematica e linfatica. In genere sono infiltranti fin dall'inizio, ma a volte possono assumere questa caratteristica tardivamente, insorgendo nel contesto di neoplasie più benigne.

Grading

- **0:** papilloma (3-5%). Si tratta in genere di un carcinoma ben differenziato
- **1:** carcinoma ben differenziato con scarsi elementi di anaplasia
- **2:** carcinoma moderatamente differenziato, spesso peduncolato
- **3:** carcinoma scarsamente differenziato, con spiccata anaplasia e mitosi frequenti

Anatomia patologica

☆ Tumori uroteliali

L'aspetto morfologico può variare essere:

- **papillare puro**
- **piatto**
- **nodulare**
- **papillare e nodulare misto**

Come vedremo fra un attimo, esiste una **correlazione** fra aspetto morfologico e grado istologico, essendo in genere le lesioni papillari molto meno avanzate di quelle piatte o nodulari.

Tutti questi possono essere **invasivi o non invasivi**. Per semplicità, nelle classificazioni morfologiche si mettono insieme tutte le forme non papillare (e così si ha papillare invasivo/non invasivo, nodulare invasivo/non invasivo). Le forme papillari sono escrescenze sollevate di diametro variabile, da 1 a 5 cm, che possono anche essere multiple, o moltiplicarsi per contatto. Le forme nodulari e piatte sono esattamente come dice il nome (nodulari o piatte).

Dal punto di vista **istologico**, si distinguono invece 4 gradazioni (quelle della classificazione OMS). Circa **la metà** di queste neoplasie è ad alto grado, e nasce dalla parete latero-posteriore della base vescicale.

- **Papilloma:** rara variante dei soggetti giovani, rappresenta l'1% dei tumori vescicali. Lesioni singole di piccole dimensioni (0,5 – 2 cm) di aspetto delicato e consistenza molle. Sono attaccate con un peduncolo e hanno un asse di tessuto lasso ricoperto da epitelio transizionale **perfettamente normale**. Praticamente benigno, rare le recidive, ma non privo di un certo potenziale di trasformazione.
- **TCT G1:** papilloma con qualche atipia citologica e architetturale, ma con cellule non molto dissimili dall'epitelio normale. Le mitosi sono rare, e il numero di strati di cellule è **in genere inferiore a 6**. E' detto anche **fibroepitelioma benigno** in altre classificazioni. Talvolta la malignità di questo tumore è più elevata (3-5% dei casi). A volte può essere difficile distinguerlo dal papilloma. La prognosi è comunque eccellente con sopravvivenza a 10 anni del 95-98%.
- **TCT G2:** maggior parte papillare, ma spesso la parte periferica della lesione è piatta. Cellule ancora riconoscibili come uroteliali, ma ci sono **più di 6 strati**. Si chiama anche **fibroepitelioma maligno**. Si notano atipie cellulari marcate e spesso si associano ad invasione al momento della diagnosi
- **TCT G3:** possono presentare aspetto piatto, nodulare, papillare o misto. Sono estesi, di grandi dimensioni e di regola invasivi. Le cellule sono francamente anaplastiche, e gli strati cellulari privi di coesioni fra loro e tendenti allo sfaldamento. A volte ci sono cellule giganti, cellule simili al Cr. Squamoso, foci di differenziazione ghiandolare. Molto spesso si presentano come vegetazioni ulcerate e necrotiche che invadono la mucosa a grande profondità (di regola ad un grado elevato corrisponde uno stadio elevato).

☆ Carcinoma squamoso

Rappresenta circa il 3-7% delle lesioni vescicali, e deriva da aree di metaplasia squamosa della mucosa.

Sono possibili anche aree miste fra squamoso e transizionali, molto più frequenti del tipo puro. Sono spesso invasive ed ulcerate, e hanno aspetto vegetante. Non si ha quasi mai un vero aspetto papillifero. Sebbene il grado istologico vari notevolmente da una lesione all'altra, al momento della diagnosi hanno già invaso ed esteso notevole parte dell'organo.

☆ Adenocarcinoma

Raro, derivano da residui dell'uraco o da aree di metaplasia intestinale. Ci sono tre varianti importanti:

- **Carcinoma ad anello con castone:** altamente maligno
- **Forma mista adenoma-carcinoma a cellule di transizione**
- **Carcinoma a piccole cellule**

Sintomi

- **Ematuria macroscopica:** primo segno nel 60-75% dei casi, può essere costante ed abbondante oppure breve e capricciosa, segno in questo caso di una lesione probabilmente pedunculata. La vescica si contrae spesso e questo può provocare rottura e sanguinamento del tumore.
- **Irritabilità vescicale:** pollachiuria, tenesmo vescicale, stranguria e bruciori. Sono il quadro principale nel restante 30% dei casi, e va fatta la diagnosi differenziale con l'infezione urinaria

Mentre l'ematuria è un sintomo di tumori superficiali, l'irritabilità vescicale è più spesso associata a infiltrazione.

Staging

LIVELLO	DESCRIZIONE	
TX	Tumore non definibile	
T0	Tumore non evidenziabile	
TA	Carcinoma papillare non invasivo che si instaura su un peduncolo	
Tis	Carcinoma in situ, tumore piatto	
T1	Tumore che invade il tessuto connettivale sottomucoso	
T2	Tumore che invade la parete muscolare. La distinzione nei sottostadi A e B risulta difficile soprattutto nella donna, dove la parete vescicale è di 2-3 mm	
	T2a	Invade soltanto la metà interna
	T2B	Invade tutta la parete vescicale
T3	Tumore che invade i tessuti perivescicali	
	T3a	Invasione microscopica
	T3b	Invasione macroscopica (massa extra vescicale)
T4	Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale	

LIVELLO	DESCRIZIONE
Nx	Linfonodi regionali non valutati
NO	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in singolo linfonodo regionale del massimo diametro di 2 cm
N2	Metastasi in 1 o più linfonodi regionali del diametro fra 2 e 5 cm
N3	Metastasi in 1 uno o più linfonodi regionali di diametro maggiore di 5 cm

I linfonodi regionali sono: otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, biforcazione iliaca. Come nel caso del rene, sono frequenti le situazioni di linfonodi ingrossati solo per infiammazione.

LIVELLO	DESCRIZIONE
Mx	Metastasi non indagate
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Sopravvivenza a 5 anni: circa 50% in pazienti con T1-T2. T3 e T4 circa 20%

TUMORE VESCICALE SUPERFICIALE (CARCINOMA IN SITU)

Presente nel 26-40% dei casi di tumori uroteliali, ha la possibilità di insorgere anche da solo, mostra una tendenza notevole alla invasione locale (83% a 5 anni) se posto in vicinanza di altre aree di neoplasia ad alto grado, mentre se isolato è molto meno infiltrante (7% a 5 anni).

Interessa l'intero spessore dell'epitelio vescicale ed è ad alto grado. Di solito appare come un'area estesa di mucosa rossastra, granulosa o ispessita, senza la formazione evidente di una massa intraluminare.

Le alterazioni in situ sono spesso plurifocali, e di solito si accompagnano alla presenza di una neoplasia vescicale ad alto grado altrove nell'organo. La comparsa in forma isolata, che si associa a minor malignità, avviene solo nell'1-10% dei casi.

A differenza dei tumori del rene, il CIS come tutti i tumori della vescica da una sintomatologia frequente caratterizzata da **ematuria, stranguria e disturbi minzionali come il tenesmo. Ovviamente non c'è mai dolore colico** per la presenza di coaguli nell'uretere.

- Dolore al fianco sordo e continuo → sospettare una ostruzione del meato ureterale
- Dolore pelvico → sospettare invasione degli organi pelvici
- Edemi agli arti inferiori → interessamento dei linfonodi pelvici. L'edema è da stasi linfatica, non ematica

3.4 TUMORI DELL'URETRA

Caruncola uretrale

E' una lesione simil-neoplastica, delle donne, che si manifesta come una infiammazione del meato urinario esterno, comune nella vita adulta. Nodulo rotolante, rosso, friabile e facilmente sanguinante, di 1-2 cm di diametro, situato all'imbocco del meato urinario esterno.

E' fatto da tessuto connettivo giovane, ricco di fibroblasti, spesso ben colonizzato da leucociti. Il tessuto è di tipo transizionale o epidermico.

Papilloma dell'uretra

In prossimità o sul meato esterno, ha origine spesso virale come quello della vulva

Carcinoma dell'uretra

Lesione molto rara, nelle donne di età avanzata, e anche questo si forma attorno al meato esterno, a volte all'imbocco della vagina, oppure nel glande del pene.

A volte l'origine è situata più in alto e a volte protrude come escrescenze papillare che assomigliano ai carcinomi papillari della vescica. Con l'estrusione, la superficie si ulcera e assume le caratteristiche di una massa vegetante ulcerata.

Si tratta quasi sempre di **carcinomi squamocellulari**, che hanno a volte carattere transizionale nella parte che sporge dal meato urinario.

Sono molto aggressive, invasive e difficilmente eradicabili. Sebbene metastatizzano raramente, hanno una precoce mortalità.

Anatomia patologica

Sezione VIII

Apparato Endocrino

Ipofisi

ADENOMI

Un adenoma a carico del lobo anteriore in molti casi è la causa di iperipituitarismo: altre cause meno comuni comprendono:

iperplasia
carcinoma funzionante
disordini ipotalamici

gli adenomi possono essere responsabili anche della condizione opposta, l'ipopituitarismo, quando si accrescono fino a comprimere il parenchima circostante.

Sono molto frequenti, si ritrovano come reperto accidentale in 1/4 delle autopsie, e la maggior parte di essi fanno parte della MEN I.

Gli adenomi in relazione alle dimensioni vengono suddivisi in:

- ✓ Microadenomi < 1 cm:
 - Diametro massimo inferiore a 10 mm
 - Non ingrandimento sellare all'esame radiologico
 - Manifestazioni cliniche da eccesso ormonale: frequenti
 - Panipituitarismo eccezionale
 - Non segni di espansione extrasellare
- ✓ Macroadenomi > 1 cm
 - Alterazioni della sella turcica all'esame radiologico
 - Panipituitarismo possibile
 - Manifestazioni espansive possibili in rapporto alle dimensioni del tumore
 - Difficoltà di trattamento; necessari diversi approcci terapeutici (chirurgico, radiante, medico)

In base all'estensione in:

- ✓ **Intrasellari**
- ✓ **Extrasellari** che si sviluppano verso l'alto (ipotalamo e chiasma ottico) o verso il basso (osso sfenoide)

In base all'infiltrazione delle strutture contigue (dura madre, osso e seno cavernoso) in:

Invasivi

Non invasivi

In rapporto alla funzione si distinguono in:

Funzionanti 75%

1. prolattinoma 40-50%
2. adenoma GH secernente 20-25%
3. adenoma ACTH secernente 8-10%
4. adenoma TSH secernente 1%
5. adenoma LH-FSH secernente 1%

Non funzionanti 25% che possono essere classificati in:

1. Non secernenti
2. Silenti che producono ormoni inattivi

Secernenti che producono molecole biologicamente attive o proormoni o subunità α che è comune agli ormoni glicoproteici che si differenziano per la subunità β (la subunità α è funzionalmente inattiva)

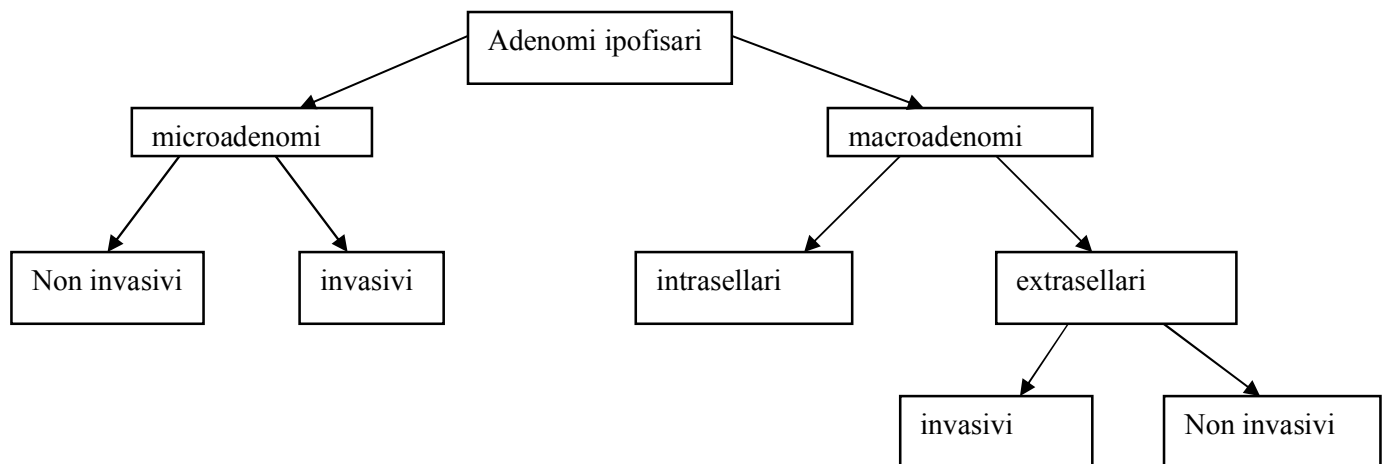
Eziopatogenesi. Le ricerche sull'eziopatogenesi degli adenomi ipofisari sono focalizzate sulla primitività o meno del tumore: vale a dire se l'adenoma rappresenti una malattia ipofisaria primitiva oppure se sia causato da un'alterata regolazione del sistema nervoso e dell'ipotalamo.

Se si considera un'alterazione ipotalamica primitiva, si può ipotizzare che l'adenoma si sviluppi per un'eccessiva e/o inappropriata secrezione del releasing hormone specifico o alternativamente per un deficit dell'inhibiting hormone. La dimostrazione diretta di questa possibilità manca, in quanto non è possibile dosare i releasing e gli inhibiting hormones nel circolo portale ipofisario. Una numerosa serie di dati di-mostra comunque l'esistenza di anomalie dei meccanismi di regolazione sovraipofisaria nei pazienti con tumori ipofisari. Ne ricordiamo alcune: abolizione del ritmo nictemerale e mancata risposta allo stress nei pa-zienti

con adenomi ACTH-secerenti; abolizione delle oscillazioni secretorie sonno-veglia nell'acromegalia; risposta paradossa al carico di glucosio nei pazienti acromegalici. Sono note anche numerose anomalie di risposta alla somministrazione di neurotrasmettitori e ad altri stimoli farmacologici.

La maggior parte degli adenomi, anche quelli plurisecernenti sono monoclonali: essi deriverebbero dall'espansione di una cellula staminale che poi si differenzia nei vari stipiti.

Le alterazioni molecolari sono poco conosciute: per l'adenoma a cellule somatotrope esiste una mutazione della subunità α della proteina G che la attiva costitutivamente, simulando l'effetto degli specifici fattori di crescita extracellulari.



I carcinomi ipofisari sono rari e vengono riconosciuti per la presenza di metastasi.

Morfologia

I microadenomi sono estremamente comuni e costituiscono un reperto occasionale in oltre il 40% delle autopsie.

In genere questi microadenomi sono lesioni solitarie soffici ma possono raramente essere anche multipli. Gli adenomi non invasivi sono dotati di capsula integra mentre quelli invasivi (30%) presentano superamento della capsula e infiltrazione delle strutture circostanti, come l'osso, la dura madre e raramente l'encefalo.

Istologicamente tutti i tipi di adenomi hanno una struttura simile: sono costituiti da cellule poligonali uniformi aggregate a formare nidi e cordoni in uno stroma riccamente vascolarizzato.

Frequenti sono le **calcificazioni** sotto forma di **corpi psammomatosi**.

Frequentemente si osservano focolai di necrosi ischemica e emorragica che quando sono così diffusi da interessare l'intero adenoma determinano la cosiddetta **apoplessia ipofisaria**.

Istologicamente essi risultano formati da una popolazione cellulare omogenea che contrasta con la commistione di cellule (acidofile, basofile, cromofobe) normalmente osservabili: esse sono immerse in uno stroma lasso e scarso, senza trama reticolinica, per questo sono molto soffici.

Gli adenomi funzionanti sono caratterizzati dalla presenza di numerosi granuli neurosecretori citoplasmatici

Gli adenomi non funzionanti possono essere suddivisi in:

Adenomi a cellule nulle caratterizzate dalla presenza di pochissimi granuli o completamente degranulate

Oncocitomi caratterizzati da cellule con abbondante citoplasma granuloso e eosinofilo ricco di mitocondri

Clinica

Le manifestazioni cliniche sono dovute a compressione sulle strutture intracraniche e nel caso di adenomi funzionanti anche all'inappropriata secrezione ormonale.

Sintomi/segni di natura compressiva:

1. **cefalea**: dovuta allo stiramento della dura madre del diaframma soprasellare
2. **idrocefalo**: dovuto a ipertensione liquorale endocranica per ostacolo al flusso liquorale tra il III ed il IV ventricolo per ostruzione dell'acquedotto di Silvio, si manifesta con torpore vomito e cefalea

3. **alterazioni del campo visivo:** se il tumore si sviluppa in alto e in avanti determina compressione del tratto mediale del chiasma ottico che proietta nei campi laterali e determina quindi **emianopsia bitemporale**, se l'espansione continua si ha anche l'interessamento dei campi mediali con un quadro di amaurosi. Grazie allo sviluppo di tecniche neuroradiologiche e ai tests ormonali oggi la diagnosi è precoce ed è meno frequente osservare questi sintomi.
4. **sindromi neurovegetative:** anche queste dovute a compressione dei centri vegetativi, possono comprendere polifagia, alterazioni del ritmo sonno-veglia e della termoregolazione, alterazioni della sfera affettiva ecc... si verificano per tumori con sviluppo in direzione soprasellare.
5. **alterazioni oculari:** da compressione sui nervi cranici III IV e VI che determinano strabismo, ptosi palpebrale e diploidia se il tumore si sviluppa lateralmente verso i seni cavernosi
6. **epilessia:** per compressione del lobo temporale
7. **rinoliquorrea:** rara dovuta a estensione del tumore verso il basso con creazione di una comunicazione tra la cavità liquorale ed i seni paranasali, determina emissione di un liquido chiaro e facilità all'infezione delle meningi

sintomi/segni di natura endocrina:

1. iperfunzione in rapporto all'attività secernente delle cellule tumorali (tipo e quantità di ormone secreto)
2. ipopituitarismo da distruzione del tessuto normale circostante.

TUMORI IPOTALAMICI SOPRASELLARI

Le neoplasie in questa sede possono provocare ipo- o iperipituitarismo, diabete insipido o un insieme di queste manifestazioni: abbastanza frequente è l'iperprolattinemia, poiché si può avere l'interruzione dello stimolo tonico negativo alla secrezione di prolattina, data dalla dopamina (o PIF: prolactin inhibitor factor). Questo meccanismo è noto come "effetto peduncolo".

Craniofaringioma

È particolarmente frequente nei bambini e negli adolescenti, e deriva probabilmente dai residui della tasca di Rathke.

La maggior parte sono sovrasellari mentre il 15% è intrasellare: in totale rappresenta il 15% delle neoplasie intracraniche.

Morfologia

In genere misurano 3-4 cm di diametro ed hanno una struttura cistica e multiloculata, con aree di necrosi a calcificazione.

Se ne distinguono 2 forme:

1. **adamantinomatoso:** si caratterizza per la ricchezza di cheratina, presente nelle cellule e nelle cisti, e di aree calcifiche e fibrotiche. Inoltre ci sono digitazioni epiteliali che si fanno strada attraverso l'encefalo stimolando una vivace reazione gliale circostante; le cellule sono disposte in nidi immersi in un reticolo spugnoso
2. **papillare:** manca di cheratina, di calcificazioni e del contenuto delle cisti

negli adulti determinano ipopituitarismo e sintomi da compressione dei nervi ottici e del chiasma ottico.

I bambini invece manifestano sintomatologia da idrocefalo (cefalea, nausea e vomito) nel 60% dei casi si verificano alterazioni della vista.

Un quadro abbastanza tipico è quello rappresentato da ipopituitarismo, obesità (da alterazione del centro della sazietà), ipogonadismo e diabete insipido (**morbo di Frohlic**)

Negli adulti si verificano cefalea, disturbi visivi e ipogonadismo.

L'Rx standard del cranio rivela allargamento della sella e presenza di erosioni.

Tipico anche se non sempre presente è il reperto di calcificazioni sovrasellari.

La terapia è chirurgica seguita da radioterapia.

TIROIDE

Anatomia normale

La tiroide è formata da due voluminosi lobi posti in posizione antero – laterale rispetto alla trachea e al di sotto del laringe, uniti da un istmo sottile che può essere sormontato da un terzo lobo (chiamato lobo piramidale), da considerarsi una variante normale.

Essa deriva embriologicamente da un'estroflessione dell'epitelio faringeo che si porta verso il basso fino a raggiungere la posizione definitiva lasciando dietro di sé il **dotto tireoglossico**: talvolta esso può contenere residui di tiroide, come può accadere che la tiroide migri eccessivamente in basso fino allo spazio retrosternale.

Alterazioni dello sviluppo delle tasche branchiali sono invece responsabili della localizzazione intratiroidea di residui timici o delle paratiroidi, che possono essere accidentalmente asportate durante una tiroidectomia.

Il peso normale è 15 – 20 g.

È riccamente vascolarizzata da una fitta rete capillare intraparenchimale, rifornita dalle arterie tiroide superiore e inferiore (e dall'incostante **arteria tiroidea ima**, a partenza dall'arco aortico direttamente).

È innervata da fibre a partenza dai gangli simpatici cervicali, che stimolano la secrezione in maniera **indiretta** (aumentando il flusso ematico), mentre il TSH ipofisario ha un'azione promovente diretta sui tireociti.

La ghiandola può essere divisa in lobuli, ciascuno formato da 20 – 40 follicoli di dimensioni uniformi o variabili, rivestiti da un epitelio che si presenta in diversi modi a seconda dello stato funzionale della ghiandola:

1. **cuboidale – appiattito**: stato di normale o bassa attività
2. **colonnare**, con occasionali formazioni papillari piccole, colloide scarsa: iperattività

L'unità funzionale della tiroide è rappresentata dai **follicoli** che sono costituiti da un incontro di cellule follicolari o **tireociti** che delimitano una cavità centrale o lume follicolare che contiene una sostanza gelatinosa denominata colloide che è costituita per la maggior parte dalla tireoglobulina secreta dalle cellule follicolari. La liberazione dell'ormone "a richiesta" prevede la pinocitosi della colloide che viene processata dalle idrolisi lisosomiali. I tireociti sono cellule con netta polarità: il polo basale si trova adagiato sulla membrana basale mentre il polo apicale delimita il lume follicolare.

La funzione tiroidea può essere inibita da varie sostanze (naturali o artificiali), dette *gozzigene*, poiché provocano per feedback un rialzo del TSH che ha un forte effetto trofico sulla ghiandola.

Anche lo iodio negli ipertiroidei blocca la dismissione in circolo di ormoni tiroidei impedendo la proteolisi della TG, così che la colloide si accumula nel follicolo (*effetto Wolff-Chaikov*). Tuttavia dopo breve tempo si ha una sfuggita da questo effetto. Nei soggetti con gozzo semplice (non tossico) invece lo iodio può indurre una crisi tireotossica (*gozzo basedowificato*).

Sparsa tra le cellule follicolari vi sono le **cellule C** (C sta per cane, poiché furono scoperte all'inizio nel migliore amico dell'uomo). Esse producono la calcitonina, antagonista del PTH a livello osteo-scheletrico: nel normale metabolismo calcico non serve a granché ma forse ha un ruolo nell'osteoporosi idiopatica di tipo II.

Gli ormoni tiroidei sono per la maggior parte legati a proteine plasmatiche, la quota libera è minima ma è quella biologicamente attiva: ciò assicura una riserva che mantiene stabili i valori di ormone libero e ne assicura ampia disponibilità.

PATOLOGIA TIROIDEA

I disturbi più comuni includono:

1. **alterazioni della funzione (in un senso o nell'altro)**
2. **infiammazioni**
3. **neoplasie**

talvolta esse possono coesistere: per es. un adenoma funzionante può essere la causa di un ipertiroidismo.

ANOMALIE CONGENITE

Sono poco importanti e includono il dotto tireoglosso e le cisti dello stesso.

Il dotto tireoglosso può anormalmente persistere pervio durante lo sviluppo: esso poi può parzialmente obliterarsi dando luogo alla formazione di cisti piene di sostanza mucinosa. Esse sono situate lungo la linea mediana del collo: quelle più vicine alla lingua sono rivestite da epitelio squamoso pluristratificato, quelle prossime alla tiroide da un epitelio cubico – colonnare simile a quello follicolare. Sotto l'epitelio delle cisti è sempre presente un denso infiltrato infiammatorio. Talvolta oltre ad esso c'è un chiaro processo infiammatorio che può trasformare la cisti in ascessi.

TIROIDITI

Eterogeneo gruppo di condizioni, tutte caratterizzate da flogosi, di grado però variabile, tale da portare a malattie acute molto dolorose oppure a manifestazioni puramente funzionali di ipertiroidismo a breve termine e invariabile ipotiroidismo a lungo termine.

In base all'eziologia possono essere distinte in

1. **Batteriche**
2. **Virali**
3. **Autoimmuni (tiroidite linfocitaria e di Hashimoto)**

e in base al decorso in acute, subacute e croniche.

Classificazione anatomo-patologica:

- ✓ forme acute aspecifiche
 - non suppurative**: causate da batteri non piogeni, virus e funghi (in corso di difterite, parotite e tifo)
 - suppurative**: in seguito a traumi penetranti del collo
- ✓ forme croniche
 - aspecifiche**
 - specifiche** (TBC, Lue, sarcoidosi)

In genere determinano una fase di **ipertiroidismo transitorio** dovuta alla lesione a carico delle cellule follicolari che determina dismissione in circolo di ormoni tiroidei seguita da guarigione spontanea o indotta dalla terapia.

In caso di processi cronici o di distruzione follicolare grave si può avere esito in **ipotiroidismo**.

Tiroidite acuta suppurativa o batterica

È una infiammazione della tiroide secondaria ad infezione da parte di **batteri piogeni** che segue ad altri focolai primitivi di infezione (tonsilliti, sinusiti etc.) o ad un trauma della regione del collo con infezione di batteri dall'esterno. Dopo l'introduzione degli antibiotici è diventata una forma estremamente rara.

La tiroide di presenta tumefatta e dolorabile e la cute sovrastante è calda ed arrossata.

La sintomatologia è caratterizzata da **febbre con brividi** e **dolore** nella regione anteriore del collo.

La diagnosi si basa sul riscontro di segni infiammatori e sulla **leucocitosi neutrofila**.

Tiroidite virale o subacuta

È detta anche **tiroidite di De Quervain** o **tiroidite granulomatososa a cellule giganti**.

Il picco di incidenza è tra i 30 ed i 50 anni con una maggiore frequenza nel sesso femminile.

È causata da numerosi agenti: *virus influenzale*, della *parotite*, *Coxsackie*.

La patogenesi probabilmente è legata alla modificazione di Ag tiroidei da parte dei virus che induce l'attivazione dei linfociti T citotossici.

La ghiandola tiroidea presenta un incremento di volume lieve-moderato spesso asimmetrico (diagnosi differenziale con il nodulo neoplastico: l'agoaspirato risolve il dubbio diagnostico).

Al taglio le aree colpite hanno colorito giallastro che si differenzia dal normale colorito della tiroide che è rosso-brunastro.

Le lesioni sono focali e sono caratterizzate da diversi aspetti, a seconda della fase della malattia:

1. aggressione al follicolo da parte di PMN fino alla necrosi delle cellule follicolari e formazione di microascessi interstiziali.
2. Successivamente l'infiltrato diventa mononucleato con formazione di granulomi. La presenza di granulomi non caseificanti è il tratto più caratteristico, anche se non patognomonico. Frammisti agli aggregati si osservano residui di colloide all'interno di cellule giganti multinucleate
3. nelle fasi più avanzate subentra un infiltrato flogistico cronico e una fibrosi riparativa

Generalmente la malattia è autolimitante e col tempo si ha la rigenerazione dei follicoli ma può residuare anche una ghiandola con fibrosi e infiltrato linfocitario.

La sintomatologia generalmente fa seguito ad affezioni del tratto respiratorio superiore (faringiti o laringiti).

La tiroide è generalmente ingrandita e dolente alla palpazione. La palpazione della tiroide evidenzia la tumefazione vivamente dolente, localizzata in un'area limitata della ghiandola; raramente la tumefazione è diffusa a tutta la tiroide. Talora si osserva un fenomeno del tutto caratteristico della malattia: la migrazione della tumefazione dolente in punti diversi della ghiandola ("**tiroidite migrante**"), con la presenza di aree in differenti stadi evolutivi della malattia.

Clinicamente la tiroidite ha un esordio brusco con **febbre, malessere generale** e **dolore** intenso nella regione tiroidea che si accentua con al tosse, la deglutizione e l'estensione del collo. Esso si irradia alla mandibola, alla gola e alle orecchie.

Durante la fase di infiammazione acuta si ha un transitorio ipertiroidismo dovuto alla distruzione dei follicoli ma solitamente nell'arco di 6-8 settimane la funzione tiroidea viene ripristinata.

La terapia si basa su antinfiammatori e cortisonici ad azione sintomatica. Se non trattata questa forma tende ad essere recidivante.

Tiroidite subacuta linfocitaria (indolore o silente)

È una forma di tiroidite autoimmune generalmente postgravidica che non da segni sistemici ed in genere si risolve spontaneamente. Presenta una correlazione con gli aplotipi HLA -DR3 e -DR5.

L'ipertiroidismo transitorio è più frequente che nella tiroidite di De Quervain, dalla quale si differenzia anche per l'assenza di dolore e tumefazione e assente alterazione degli indici plasmatici di flogosi. Questa forma sarebbe responsabile del 5 - 20% di ipertiroidismi ad eziologia ignota di durata inferiore alle tre settimane, seguito nel 30% dei casi da un ipotiroidismo, anch'esso transitorio.

Istologicamente è presente infiltrato linfocitario ma i follicoli tiroidei sono poco danneggiati: assomiglia a una tiroidite di Hashimoto ma non mostra centri germinativi né plasmacellule.

Tiroidite cronica linfocitaria o tiroidite di Hashimoto

È una infiammazione cronica della tiroide a patogenesi **autoimmunitaria** che si associa generalmente alla presenza di gozzo.

È la **causa più frequente di ipotiroidismo nell'adulto**.

Eziopatogenesi

È una malattia autoimmune organo-specifica a probabile base genetica che predilige l'età media ed il sesso femminile. Il ruolo del sistema immune è testimoniato dall'elevato titolo di autoanticorpi, dall'infiltrazione linfocitaria, dalla frequente associazione con altre affezioni autoimmuni, dall'insorgenza frequente in seguito a trattamenti con interferoni e dalla correlazione con l'aplotipo MHC: soggetti che esprimono l'allele **HLA DR5** hanno un **rischio relativo di 3,2**. Meno evidente clinicamente ma forse più importante ai fini del danno cellulare è l'immunità cellulo-mediata (linfociti T CD4/CD8+ autoreattivi).

I linfociti B di questi pazienti sono attivati e producono una serie di autoAb diretti contro:

1. **TG e tireoperossidasi**: indici sensibili anche se non specifici di malattia, hanno un potenziale patogenetico nelle forme sperimentali
2. **Recettore del TSH**: nella tiroidite di Hashimoto sono bloccanti e rendono conto dell'ipofunzione e dell'atrofia della ghiandola nelle fasi avanzate. Tuttavia possono anche essere stimolanti e simili a quelli del morbo di Graves → in questo caso l'hashitoxicosis non sarebbe solo il risultato della distruzione dei follicoli ma anche di una vera e propria ipertireosi
3. **Trasportatori dello iodio**: solo in una minoranza di pazienti

Molti autoanticorpi sono in grado di fissare il C' e quindi sono citotossici indipendentemente dall'attività della CMI.

Un altro meccanismo di danno cellulare ipotizzato è l'**apoptosi** mediata dal sistema Fas – FasL: l'IL-1b, una citochina

Esistono 2 varianti:

1. variante gozzigena

è caratterizzata da un incremento di volume diffuso, talvolta asimmetrico della ghiandola (aspetto lievemente nodulare) e consistenza gommosa.

Al taglio il normale parenchima tiroideo brunoastro e carnoso appare sostituito da tessuto grigio a struttura nodulare.

Microscopicamente il parenchima tiroideo appare estesamente sostituito da un infiltrato linfocitario con talvolta formazione di centri germinativi che separano i follicoli residui. I follicoli superstiti sono dilatati e le cellule follicolari che li rivestono possono presentare la metaplasia ossifila, caratterizzata da ampio citoplasma eosinofilo ricco di mitocondri che conferiscono un aspetto granuloso. Queste cellule sono dette oncociti o **cellule di Hurtle** e rappresentano probabilmente uno stato degenerativo delle cellule follicolari.

2. variante atrofica

è caratterizzata da abbondante fibrosi e scarso infiltrato linfoide.

La tiroide non è in genere aumentata di volume o è ridotta ed è di consistenza dura.

La diagnosi differenziale con la tiroidite di Riedel si basa sul fatto che in questa forma non si ha infiltrazione della capsula.

Clinica: con il passare del tempo la forma gozzigena tende a trascorrere in quella atrofica, la funzione tiroidea decade progressivamente a causa della distruzione del parenchima e si instaura ipotiroidismo. Un contributo importante è dato anche dagli Ab bloccanti il TSH quando presenti.

Occasionalmente si può verificare una fase transitoria di ipertiroidismo (**hashitossicosi**) associata ad oftalmopatia esoftalmica dovuta alla presenza di Ab stimolanti il recettore per il TSH come nel morbo di Graves.

Tuttavia mentre nelle tiroiditi subacute l'ipertiroidismo, verosimilmente causato dalla immissione in circolo di ormoni tiroidei liberati dalla distruzione dei follicoli, tende ad autoestinguersi in alcune settimane, nella tiroidite cronica di Hashimoto, a causa delle connessioni patogenetiche con il morbo di Basedow si può osservare una vera ipertiroideosi basedowiana che può precedere, o, più raramente, seguire la tiroidite di Hashimoto.

L'**associazione con linfoma della tiroide** e sistemico è dimostrata ma non ci sono relazioni patogenetiche chiare. Probabilmente la causa sta nella stimolazione cronica dei linfociti, come avviene in altre malattie autoimmuni come la sindrome di Sjogren.

Diagnosi differenziale tra le forme autoimmuni di tiroidite

La tiroidite linfocitaria, la tiroidite di Hashimoto e il morbo di Basedow hanno in comune la possibilità di ipertiroidismo (transitorio nelle prime 2 forme) e la presenza di un infiltrato linfocitario con formazione di centri germinativi a livello della tiroide. Nella tiroidite di Hashimoto ci sono tuttavia gli anticorpi anti-tiroide: quelli anti TG sono presenti nelle fasi precoci della malattia ma poi tendono a scomparire mentre quelli anti TPO (diretti contro la frazione microsomale) persistono per anni.

Gli elementi anatomopatologici peculiari delle 3 forme sono invece:

1. tiroidite linfocitaria: follicoli relativamente normali
2. tiroidite di Hashimoto: follicoli con cellule di Hurtle
3. morbo di Basedow: follicoli iperplasiaci

E' consigliata la terapia sostitutiva quando i valori di TSH e Ab antiTPO facciano presagire un'evoluzione a ipotiroidismo clinico a breve termine.

Tiroidite lignea o di Riedel

È una malattia rara di origine sconosciuta che colpisce soggetti in età medio-avanzata soprattutto di sesso femminile.

La flogosi determina una **marcata atrofia ghiandolare con sostituzione del parenchima tiroideo**.

Poiché la flogosi supera la capsula la ghiandola si presenta aderente alle strutture circostanti. Gli elementi dell'infiltrato infiammatorio sono comunque scarsi.

A causa dell'aumento di volume che può essere asimmetrico, della consistenza dura che assume la ghiandola e della sua fissità alle strutture circostanti spesso la tiroidite di Riedel viene scambiata per un nodulo maligno. Infatti generalmente il processo fibrosclerotico comincia da un punto localizzato e si estende piano piano a tutta la ghiandola e alle strutture vicine.

La sintomatologia è determinata da **segni di compressione** da parte del gozzo: senso di soffocamento, disfagia e dispnea. L'esordio è però insidioso.

Si ha sempre ipotiroidismo, ma possono essere coinvolte anche le paratiroidi.

La terapia consiste nell'ablazione chirurgica (se vi sono segni di compressione di strutture limitrofe) e nella somministrazione di T4.

Gozzo diffuso tossico (Morbo di Flajani-Basedow-Graves)

È la causa più comune di ipertiroidismo (prevalenza 2.5-3%), si caratterizza per la triade sintomatologia:

1. **ipertiroidismo & tumefazione tiroidea diffusa**
2. **oftalmopatia infiltrativa**
3. **dermopatia infiltrativa pretibiale**

Colpisce più frequentemente tra i 20 ed i 40 anni, soprattutto le donne, in rapporto di 7:1 con gli uomini. È presente anche familiarità, infatti la concordanza in gemelli omozigoti arriva al 60%. Gli alplotipi Hla maggiormente ricorrenti sono il -B8 e il -DR3.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi è di tipo autoimmunitario legata allo **smascheramento di Ag tiroidei** che determinano una attivazione linfocitaria con successiva stimolazione di linfociti B autoreattivi che producono auto-Ab rivolti verso le strutture tiroidee che comprendono:

1. **TSI o TSAb anticorpi tireostimolanti** che si legano al recettore del TSH: identificati circa 40 anni fa, vennero chiamati **LATS** (Long Acting Thyroid Stimulators) a causa della lunga attività tireostimolante che manteneva il siero di pazienti con Basedow rispetto ai soggetti normali.
2. **Ig stimolanti la crescita tiroidea:** hanno un effetto trofico diretto sui tireociti
3. **Ab bloccanti il recettore del TSH**
4. Ab anti-Tg
5. Ab anti-TPO

Secondo altri invece il difetto risiederebbe nell'immunosorveglianza, cioè nel difetto di cloni di L. T soppressori specifici per la tiroide, magari coadiuvata dall'espressione aberrante di MHC di classe II sui tireociti, che potrebbe essere indotta dall'IFN- γ , in corso di un'infezione virale.

Secondo un concetto che tenta di unificare tutte le sindromi tiroidee autoimmuni (morbo di Basedow, oftalmopatia, tiroidite di Hashimoto) le manifestazioni cliniche di queste sindromi deriverebbero dalla coesistenza di classi distinte di autoanticorpi, alcuni stimolanti la funzione (TSI = morbo di Basedow) o l'accrescimento (Thyroid Growth Stimulating Immunoglobulin, TGI = gozzo semplice e gozzo nodulare tossico), altri citotossici (tiroidite di Hashimoto), altri bloccanti i recettori del TSH (tiroidite atrofica e mixedema). Secondo questa ipotesi le sindromi tiroidee autoimmuni rappresenterebbero uno spettro continuo in cui le singole manifestazioni possono comparire nello stesso paziente contemporaneamente o in epoche successive. Questo concetto trova riscontro nell'esperienza clinica: è possibile osservare pazienti affetti da morbo di Basedow con o senza oftalmopatia e con o senza gozzo; il morbo di Basedow può coesistere o, più spesso, evolvere in una tiroidite di Hashimoto (Hashitoxicosis). La tiroidite atrofica con mixedema rappresenta lo stadio finale di una notevole percentuale di tiroiditi di Hashimoto e di una più piccola quota di ipertiroidismi da morbo di Basedow.

Per quanto riguarda le manifestazioni extratiroidee si ritiene che anch'esse siano causate da una reazione autoimmune contro un Ag comune, che potrebbe essere una proteina di 65 Kd espressa da fibroblasti e muscoli oculari. In base alla reazione a questi bersagli il m. di Basedow si associa con maggiore o minore frequenza a manifestazioni extraoculari.

Come per l'hashitossicosi esiste una correlazione con l'aplotipo MHC (HLA DR3 in questo caso).

Morfologia

La tiroide si presenta aumentata di volume fino a 5 volte, di forma normale, superficie liscia e consistenza succulenta. Al taglio è grigiastra o rossastra a seconda delle zone con diversa vascolarizzazione e contenuto di colloide.

Istologicamente è presente **iperplasia diffusa**: l'epitelio follicolare spesso aggetta nel lume follicolare sotto forma di piccole papille, che però al contrario di quelle del carcinoma papillare non hanno l'asse fibrovascolare, neanche se sono così grandi da occupare tutta la cavità del follicolo. Il trattamento preoperatorio con radioiodio modifica questo quadro determinando l'involutione dell'epitelio e la diminuzione della colloide; al contrario il propiltiouracile esaspera l'ipertrofia, quindi non si può diagnosticare correttamente l'attività funzionale di campioni chirurgici.

Manifestazioni extratiroidee: il miocardio si presenta ipertrofico con segni di ischemia focale. I tessuti retroorbitari e i muscoli oculari sono edematosi e hanno un'evoluzione fibrosclerotica. L'edema, l'infiltrato e la deposizione di mucopolisaccaridi a livello del tessuto retroorbitale determinano protrusione dei bulbi oculari o **esoftalmo**. Clinicamente, oltre ad un vero esoftalmo con protrusione dei bulbi oculari si ha interessamento dei tessuti molli con edema palpebrale, iniezione congiuntivale, fotofobia, chemosi, lagofalmo. L'infiltrazione dei muscoli estrinseci dell'occhio provoca oftalmoplegia e di conseguenza diplopia

Clinica

I sintomi clinici sono quelli tipici dell'ipertiroidismo cui nel 20-40% dei casi si aggiungono segni e sintomi oculari (**oftalmopatia basedowiana** o **esoftalmo endocrino**). L'oftalmopatia risulta dalla combinazione di iperattività simpatica che accompagna la tireotossicosi e dalla deposizione di mucopolisaccaridi: infatti essa può progredire nonostante un buon controllo dell'ipertiroidismo.

Laboratorio

T3-T4 quasi sempre sopra la norma, con TSH soppresso non saggiabile. Alterazioni metaboliche proprie dell'ipertiroidismo come iperglicemia e diminuzione del colesterolo totale. La scintigrafia mostra ipercaptazione diffusa del tracciante, con rapida dismissione dell'ormone marcato.

GOZZO SEMPLICE

Il termine "gozzo" indica genericamente un **aumento di dimensioni della tiroide**, non dovuto a processi infiammatori o neoplastici: l'aggettivo "semplice" indica una condizione non associata ad ipertiroidismo, mentre "tossico" si attribuisce alle condizioni come il morbo di Graves.

Il gozzo semplice riflette anzi un blocco della sintesi ormonale, il più delle volte dovuto a un deficit alimentare di iodio, accompagnato da un aumento del TSH che causa l'ipertrofia e l'iperplasia della ghiandola, che assume un'entità proporzionale alla durata del deficit ormonale

Gozzo diffuso

Ingrandimento diffuso della ghiandola, senza modularità: è detto anche gozzo colloide, per l'abbondanza di colloide nei follicoli.

eziopatogenesi

possiamo distinguere 3 forme di gozzo semplice:

1. gozzo endemico

viene definito come patologia che colpisce almeno il 5% di una popolazione giovanile in una determinata area geografica.

Le principali aree endemiche sono quelle montane (Alpi, Ande, Himalaia) in Italia soprattutto Valle d'Aosta, Alto Adige, Valtellina, Lunigiana ecc...

È causato pertanto da fattori ambientali:

- ✓ carenza nutrizionale di iodio
- ✓ eccesso di calcio
- ✓ carenza di selenio e fluoro
- ✓ contaminazione delle acque da parte di batteri
- ✓ gozzigeni naturali (Brassicacee e Crocifere che contengono tiocianati – es. verza, manioca, cavoli di Bruxelles)

la principale causa comunque è la **carenza di iodio con gli alimenti**.

2. gozzo familiare

è dovuto ad una ridotta sintesi di ormoni tiroidei con incremento del TSH e quindi iperplasia compensatoria della ghiandola dovuta a difetti congeniti dell'ormonogenesi che vengono trasmessi per via ereditaria.

Nel caso di difetto completo si ha un quadro di cretinismo con gozzo mentre in caso di difetto parziale si ha un gozzo non tossico con ipotiroidismo lieve.

3. gozzo sporadico

è una iperplasia della tiroide che si verifica in casi isolati in aree non endemiche.

L'eziopatogenesi è ancora ignota: si suppone che i soggetti colpiti siano più sensibili ad una carenza iodica in quanto portatori di minimi difetti dell'ormonogenesi a causa di difetti ereditari enzimatici che possono riguardare il trasporto dello iodio, la sua organificazione, l'accoppiamento delle iodotirosine e la deiodinazione.

L'ipersecrezione di TSH è considerato il minimo comun denominatore di tutte le forme di gozzo semplice diffuso.

Anatomia patologica

Nell'evoluzione del gozzo semplice si possono evidenziare 2 stadi:

1. stadio iperplastico

si ha un incremento di volume limitato, omogeneo e diffuso della tiroide.

I follicoli sono iperplastici e cellule follicolari cilindriche ed affollate che tendono a sovrapporsi formando delle strutture micropapillari simili a quelli del morbo di Graves; l'accumulo di colloide è inegualmente distribuito

2. stadio dell'involuzione colloidea

Con l'aumentare della massa cellulare si raggiunge uno stato eutiroideo e la crescita cellulare di arresta con accumulo di colloide nei follicoli.

A questo punto la tiroide aumenta notevolmente di volume (200-300 g) ed i follicoli diventano ripieni di colloide e con epitelio follicolare appiattito.

L'accumulo di colloide non è uniformemente distribuito in tutta la ghiandola così che alcuni follicoli si distendono notevolmente mentre altri restano piccoli e conservano le proiezioni papillari. Queste differenze locali sono probabilmente da imputarsi alla discrepanza tra richiesta di O₂ e sviluppo di un'adeguata rete vascolare.

L'accumulo di colloide produce nel tessuto tiroideo un aumento di consistenza e un aspetto gelatinoso e traslucido in superficie, da cui il nome di gozzo colloideo.

Clinica

Nei bambini non trattati si ha il ben noto quadro di cretinismo, mentre nell'adulto si raggiunge più spesso uno stato eutiroideo o al più un ipotiroidismo subclinico. Il gozzo può essere anche modesto e rilevabile solo con iperestensione del capo.

Gozzo multinodulare

Col tempo praticamente tutti i gozzi prima **diffusi** (sia endemici che sporadici) diventano **multinodulari** con noduli funzionalmente attivi (noduli caldi) e inattivi (noduli freddi).

Ciò è dovuto al fatto che le cellule tiroidee sono eterogenee nella loro capacità di risposta al TSH e nella loro capacità replicativa ed è quindi possibile che i noduli derivino da proliferazioni clonali di cellule con potenziali replicativi differenti nel contesto dell'involuzione generale degli altri follicoli dovuta a un'inadeguata neoangiogenesi.

Il gozzo multinodulare produce un cospicuo aumento di volume della ghiandola e induce il sospetto di neoplasia.

La modularità dipende dallo sviluppo di follicoli preponderanti nel contesto di una fibrosi diffusa dovuta ai processi riparativi susseguenti la ripetuta rottura di alcuni follicoli iperplastici.

Morfologia

Aumento di volume asimmetrico e multilobato, fino a pesi di 2000 g. L'ingrossamento può coinvolgere anche un solo lobo, così da dislocare le strutture vicine. In altri casi (come quello dell'Autore!), la tiroide può accrescersi verso il basso, dietro lo sterno ed essere apparentemente normale all'esame esterno (gozzo ptosico o immerso o "plongéant").

Al taglio sono presenti noduli irregolari cistici, pieni di colloide bruno e gelatinosa caratterizzata da alterazioni regressive (aree emorragiche, fibrocalcifiche o cistiche).

Al MO i follicoli ricchi di colloide hanno un epitelio appiattito e inattivo, mentre qua e là sono dimostrabili aree iperplastiche con micropapille, sempre però accompagnate dalle modificazioni regressive della colloide.

Noduli tiroidei

I noduli tiroidei sono estremamente frequenti soprattutto nel sesso femminile con un rapporto M:F=1:4.

La maggioranza dei noduli tiroidei è di natura benigna mentre le neoplasie maligne sono rare.

I noduli benigni comprendono:

1. noduli non neoplastici
 - iperplastici** (aree iperplastiche spontanee e compensatorie)
 - degenerativi** (fenomeni degenerativi o cistici nel corso di gozzo semplice di vecchia data)
 - infiammatori** (noduli di tiroidite focale)
2. noduli neoplastici
 - adenoma follicolare (morbo di Plummer)**
 - carcinoma tiroideo**

all'esame obiettivo, noduli di dimensioni maggiori di 1 cm sono facilmente apprezzabili e differenziabili da altre masse del collo (LN, cisti ecc...).

Per la selezione di noduli potenzialmente neoplastici la prima tappa è l'esame scintigrafico che permette di differenziare noduli "caldi" normocaptanti il tracciante radioattivo e noduli "freddi" ipocaptanti, che hanno maggiore probabilità di essere maligni. Tuttavia questa non è affatto una regola e quindi sono necessarie ulteriori indagini: la tappa successiva è rappresentata dall'ecografia e dalla biopsia ecoguidata con ago sottile. Se l'esame istologico da esito benigno si controlla il nodulo nel tempo, se è dubbio o francamente maligno → tiroidectomia.

All'esame istologico bisogna ricorrere anche in caso di **noduli ipercaptanti con TSH non soppresso**.

Fattori di rischio dei noduli tiroidei

Dati	Rischio aumentato	Rischio ridotto (di carcinoma)
Anamnestici	Familiarità positiva per feocromocitoma e carcinoma midollare. Irradiazione pregressa. Accrescimento recente.	Familiarità per gozzo semplice. Provenienza da zone di "fall-out" radioattivo.
Es. obiettivo	Maschi giovani. Nodulo duro e aderente. LN positivi e disfonia (tardivamente).	Donne adulte. Gozzo multinodulare. Nodulo parenchimoso.
Biochimici	Aumento di CEA e calcitonina	Alto titolo di Ab anti TG e microsommi
Scintigrafici	Nodulo freddo	Caldo
Ecografici	Nodulo solido o misto	Nodulo cistico
Istologici	Ipercellularità, atipie	Bassa cellularità, presenza di colloide.
Terapia soppressiva (somministrazione di T3-T4)	Mancata regressione	regressione

Adenoma tiroideo

Quando un nodulo si rivela neoplastico nel 90% dei casi si tratta di un adenoma. Gli adenomi tiroidei derivano dalle cellule follicolari e vengono pertanto chiamati adenomi follicolari; essi si presentano quasi sempre sottoforma di un nodulo solitario.

Compiono a tutte le età anche se colpiscono soprattutto giovani adulti con un rapporto M:F=1:5-7.

Patogenesi

Basilare è il ruolo delle mutazioni somatiche del recettore per il TSH, legato alla proteina Gs, che fa aumentare i livelli intracellulari di cAMP. Tali mutazioni producono un'attivazione cronica della via dell'adenilato ciclasi, con lo sviluppo di un adenoma monoclonale a funzionamento autonomo. Una patogenesi simile viene descritta per gli adenomi somatotropi dell'ipofisi.

Morfologia

In genere gli adenomi sono unici raramente multipli, misurano in genere intorno a 3 cm ma possono arrivare fino a 10 cm.

È difficile differenziare un adenoma da un nodulo iperplastico nell'ambito di un gozzo: in genere l'adenoma ha una capsula ben sviluppata ed una architettura omogenea ma ben differenziata da quella del parenchima extracapsulare, inoltre la crescita espansiva determina una compressione del tessuto circostante.

Al taglio l'adenoma appare di colorito che va dal grigio-biancastro al giallastro più o meno traslucido in base al contenuto di colloide.

Il colorito grigiastro e poco traslucido indica la presenza di poca colloide e quindi una scarsa differenziazione.

Il tessuto adenomatoso tipicamente sporge sulla superficie di taglio, ha consistenza molle e talvolta presenta focolai necrotico-emorragici soprattutto in caso di grandi dimensioni dovuti alla compressione dei vasi che penetrano all'interno della capsula. Possono essere presenti anche altre alterazioni regressive simili a quelle viste per il gozzo plurinodulare.

Microscopicamente vi possono essere vari tipi istologici a seconda del contenuto di colloide e del grado di formazione dei follicoli

1. adenoma fetale o microfollicolare: costituito da tanti piccoli follicoli immersi in un ricco stroma mixoide
2. adenoma embrionale o trasecolare: cellule fittamente stipati in cordoni con piccoli follicoli abortivi sparsi
3. adenoma colloideo semplice o macrofollicolare: costituito da follicoli ampi e ripieni di colloide
4. adenoma a cellule di Hurtle o adenoma ossifilo: costituito da ampie cellule con citoplasma eosinofilo e granuloso simili a quelle della tiroidite di Hashimoto
5. adenoma atipico: mostra un certo grado di pleomorfismo cellulare – in realtà è probabile che molti di questi adenomi siano in realtà carcinomi follicolari ben differenziati

la categoria "adenoma angioinvasivo" a tutt'oggi non è più accettata: trattasi di carcinomi follicolari, anche se piccoli, capsulati e ben differenziati.

Generalmente l'adenoma tiroideo presenta una lenta crescita ma talvolta può avere una crescita rapida e raramente si ha produzione di ormoni tiroidei. Si ritiene attualmente che i carcinomi tiroidei insorgano de novo e non per trasformazione maligna degli adenomi.

Clinica

In genere i sintomi sono quelli da compressione.

In caso di crescita rapida si può avere dolore dovuto ad emorragie all'interno del nodulo.

In caso di adenoma funzionante che è piuttosto raro e si presenta come un nodulo caldo si può avere produzione di ormoni tiroidei con ipertiroidismo, soppressione del TSH e atrofia del parenchima extranodale.

Diagnosi

Il reperto di nodularità tiroidea è in genere occasionale in quanto in assenza di sintomatologia dolorosa o compressiva il paziente si rivolge al medico solo quando il nodulo si rende visibile.

Fondamentale è la diagnosi differenziale tra un nodulo benigno e uno maligno che viene fatta in base a numerose indagini: ecografia, biopsia aspirativi con ago sottile.

Il nodulo adenomatoso è in genere freddo: raramente è caldo e associato a sintomi di ipertiroidismo.

TUMORI MALIGNI

Il carcinoma tiroideo rappresenta l'1% delle neoplasie maligne e lo 0.2-0.5 delle cause di morte. Quindi non è molto diffuso → solo un'esigua minoranza di noduli sospetti sono maligni. Tuttavia spesso l'evidenza clinica è molto più bassa dell'incidenza reale: negli studi autoptici dal 6 al 28% di individui deceduti per malattie non tiroidee erano presenti focolai di carcinoma "occulto" ben differenziato a basso grado di malignità.

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

403

L'incidenza massima si ha tra i 40 ed i 60 anni con un rapporto M:F=1:2. nelle forme giovanili invece non mostra alcuna predilezione per il sesso.

L'incidenza è intorno al 4/100000 ed è in aumento forse grazie ad una maggiore accuratezza diagnostica.

Fino a poco tempo fa l'andamento era indolente oggi invece i tipi istologici sono dotati di una maggiore aggressività.

Tutte le età possono essere colpite con un rapporto M:F=3:1.

La maggior parte delle neoplasie maligne della tiroide è di origine epiteliale.

Dalle cellule follicolari derivano:

1. forme differenziate:

carcinoma papillare (60-70%) che si manifesta preferenzialmente in età infantile e tra i 1 ed i 40 anni

carcinoma follicolare (15-20%) che si manifesta dopo i 40 anni

2. forme scarsamente differenziate:

carcinoma insulare

3. forme indifferenziate:

carcinoma anaplastico 10-15% che si manifesta in soggetti di età avanzata dopo i 50 anni

dalle cellule C o parafollicolari (dalla serie APUD?) invece origina il **carcinoma midollare** (5-10%) che è presente in 2 forme: ereditaria e sporadica.

Le rare forme non epiteliali comprendono il linfoma, il sarcoma ed i tumori metastatici in particolare originati dal rene e dal polmone.

Eziopatogenesi

Il principale fattore di rischio per il carcinoma tiroideo è la pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti nella regione del collo: in passato la radioterapia era ampiamente usata anche nei bambini per il trattamento di tonsilliti, acne e tinea capitis. L'importanza delle radiazioni è stata poi confermata dall'aumentata incidenza di tumore della tiroide in zone in cui sono avvenuti incidenti nucleari (Chernobyl, isole Marshall).

N.B. la terapia radiometabolica non si associa ad una aumentata incidenza di carcinomi.

Altri fattori di rischio sono:

familiarità soprattutto per il carcinoma midollare, che fa parte anche della MEN II (Multiple Endochryne Neoplasia)

altre malattie tiroidee associate (spesso nella chirurgia di un gozzo si ritrovano dei microcarcinomi)

fattori ormonali

carenza di iodio

nelle zone gozzigene si ha una aumentata frequenza di carcinomi, probabilmente a causa della stimolazione cronica da parte del TSH aumentato.

Mutazioni genetiche: l'attivazione del protooncogene RET ha un ruolo patogenetico soprattutto nel carcinoma papillare e in quello follicolare; nel secondo esso viene traslocato sotto il controllo di un promotore costituzionalmente attivo nelle cellule tiroidee. Nel carcinoma midollare familiare (MEN) invece l'analisi strutturale evidenzia mutazioni puntiformi della linea germinale del gene RET.

Mutazioni puntiformi di RAS hanno la stessa incidenza sia negli adenomi che nei carcinomi, suggerendo che sono alterati precocemente nel processo di trasformazione neoplastica, mentre mutazioni della p53 sono presenti solo nei carcinomi indifferenziati o anaplastici.

Carcinoma papillare

È il tumore più diffuso (80% dei tumori al di sotto dei 40 anni) tra quelli associati alle radiazioni. Anche i pazienti con sindrome di Gardner o di Cowden (gozzo familiare + amatoimi cutanei) mostrano una aumentata incidenza.

Morfologia

Appare come un nodulo di 1-5 cm in genere non capsulato con tendenza infiltrativa anche se difficilmente supera i confini tiroidei.

Al tagli appare come una lesione retraente grigio-biancastra dura o vellutata (nella forma in cui le papille sono ben sviluppate). Talvolta sono presenti aree di degenerazione cistica (cistoadenocarcinoma papillifero), dovute a necrosi colliquativa per eccessiva cellularità ed emorragia, per cui è importante la diagnosi differenziale con la degenerazione cistica in corso di gozzo. Sono frequenti anche aree di fibrosi e calcificazioni diffuse ("a spruzzo").

Vi può essere necrosi colliquativa per eccessiva cellularità ed emorragia (?).

Microscopicamente è caratterizzato dai seguenti aspetti:

- formazioni papillari con un peduncolo fibrovascolare ricoperto da epitelio tumorale variamente stratificato
- Nuclei a vetro smerigliato cioè più chiaro (perché privi di nucleoli e con cromatina rarefatta) apprezzabili solo sul preparato fissato e non sull'estemporanea. Sono detti anche "a occhi dell'orfanelle Annie". Oggi la diagnosi di carcinoma papillifero si pone soprattutto in base ai caratteri nucleari, che sono più specifici delle papille.
- Pseudoinclusi nucleari eosinofili che derivano dall'invaginazione del citoplasma all'interno del nucleo)
- Nuclei di Groves caratterizzati da fessure lungo l'asse longitudinale
- corpi psammomatosi cioè depositi di sali di calcio al centro delle papille, virtualmente patognomonic di questa forma.

Il carcinoma papillifero tende ad invadere facilmente i linfatici, ha cioè una spiccata linfografia e spesso invadendo anche quelli intratiroidici da origine a focolai metastatici intratiroidici simulando una neoplasia multicentrica.

Da metastasi per via linfatica con localizzazione spesso limitata per lungo tempo ai linfonodi laterocervicali e raramente metastasi per via ematica.

Fattori prognostici favorevoli in generale sono: giovane età, piccole dimensioni, presenza di capsula e cellule ben differenziate, mentre fattori prognostici sfavorevoli sono: tumore multicentrico, estensione oltre la tiroide e metastasi a distanza.

Esistono diverse varianti istologiche dotate di aspetti prognostici differenti, anche se simili a:

- ✓ Microcarcinomi papillare di dimensioni < 1 cm è spesso di riscontro occasionale in corso di gozzo (in 1/3 dei casi da metastasi linfonodali?)
- ✓ Variante follicolare pur mostrando una struttura follicolare presenta caratteristiche citologiche (nucleari) e andamento biologico tipiche del carcinoma papillare (è importante differenziare questa variante dal vero carcinoma follicolare, solitamente capsulato dotato di capacità metastatizzanti maggiore ed associato quindi ad una prognosi peggiore)
- ✓ Variante capsulata che ha una buona prognosi, in passato veniva classificata come adenoma papillare
- ✓ Variante a cellule alte: caratterizzata da papille con cellule a citoplasma colonnare, insorge prevalentemente in soggetti anziani e tende a superare la capsula e a dare metastasi per via ematica ed ha la prognosi peggiore di tutte.
- ✓ Variante ossifila

In tutte le sue varianti il carcinoma papillare presenta positività immunoistochimica per la tireoglobulina.

Carcinoma follicolare

Secondo tumore per frequenza nella tiroide (10 – 20%), insorge in età più avanzata e soprattutto nelle aree con gozzo endemico, suggerendo il gozzo multinodulare come lesione precancerosa. Invece non c'è evidenza che possa svilupparsi da un adenoma.

Morfologia

Generalmente è costituito da un nodulo unico capsulato o non capsulato.

Quando è capsulato e ben differenziato compare il problema della diagnosi differenziale con l'adenoma follicolare.

È costituito da piccoli follicoli più o meno differenziati, generalmente con scarsa colloidale. Essi sono presenti sempre, anche quando le cellule si organizzano preferenzialmente in aggregati o cordoni.

Comprende la variante a cellule di Hurtle ricche di citoplasma e mitocondri, oltre che quella incapsulata.

Le neoformazioni ad architettura follicolare che presentino le caratteristiche citologiche delle forme papillari devono essere trattate come quest'ultime. Nelle forme con follicoli immaturi le cellule possono mostrare anisonucleosi ma mai gravi atipie.

È più aggressivo del follicolare in quanto metastatizza sia per via linfatica che ematica con localizzazione preferenziale al polmone all'osso e all'encefalo.

L'età di insorgenza è generalmente più avanzata e la malignità è correlata fortemente ad essa.

Clinica

Nodulo indolente, a lenta crescita, freddo all'esame scintigrafico (tranne occasionalmente le forme ben differenziate). Le metastasi sono preferenzialmente ematiche, meno ai LN. La prognosi dipende dall'estensione extracapsulare al momento della diagnosi, dalle dimensioni del tumore e limitatamente dal suo grado di anaplasia. Le forme ben differenziate sono TSH-dipendenti e vengono trattate con terapia ormonale soppressiva postchirurgica e nel caso abbiano dato metastasi, queste si trattano con terapia radiometabolica.

Carcinoma anaplastico

Sono i tumori più indifferenziati della tiroide e anche quelli con la prognosi più grave (mortalità prossima al 100% a 5 anni). Fortunatamente meno del 5% dei carcinomi tiroidei rientrano in questa categoria. La metà circa dei pazienti presenta una lunga storia di gozzo multinodulare e in ¼ dei casi c'è un carcinoma differenziato (solitamente papillare) concomitante. Quindi probabilmente la forma anaplastica deriva da forme meglio differenziate, come risultato della perdita dell'oncosoppressore p53.

Morfologia

Ne esistono 3 varietà:

1. a grandi cellule: proliferazione solida di cellule giganti pleomorfo, con ampie aree di necrosi ed emorragia.
2. a cellule fusate: aspetto vario con prevalente differenziazione vascolare, connettivale, condroide e ossea. In passato molti di questi tumori erano stati definiti sarcomi ma con le tecniche di immunohistochimica si è potuto appurare che sono di origine epiteliale.
3. a piccole cellule (simili ai microcitomi delle altre sedi): questa variante pone problemi di diagnosi differenziale con il linfoma

È un tipo di tumore con elevata invasività, nell'arco di meno di un anno infatti si ha invasione del mediastino con infiltrazione della trachea e dell'esofago ed erosione delle strutture ossee adiacenti quali lo sterno e la clavicola. Inoltre le metastasi per via ematogene sono frequenti e precoci. Può insorgere su un nodulo asintomatico da molti anni, il quale all'improvviso si accresce, infiltra le strutture locali e provoca tensione dolorosa.

Carcinoma midollare

A differenza delle altre forme origina dalle cellule C (derivate dal neuroectoderma), le quali hanno la capacità di produrre oltre alla calcitonina una serie di sostanze bioattive come CEA, VIP somatostatina ecc... importanti dal punto di vista diagnostico (e clinico perché possono dare sindromi paraneoplastiche).

Si localizza frequentemente all'unione tra il terzo superiore e mediano di entrambi i lobi tiroidei.

Esistono 2 forme:

1. **eredo - familiare**: può presentarsi in maniera isolata (FMTC) o far parte di una sindrome come MEN IIA o IIB e in tal caso è più aggressivo. La trasmissione è autosomica dominante, l'alterazione è a carico del proto - oncogene *ret*, localizzato sul braccio corto del cromosoma 10. Può presentarsi in giovanissima età.
2. **sporadico**: più frequente (80% dei carcinomi midollari), rispetto alla forma precedente ha un'origine monocentrica, l'età di insorgenza è più avanzata (attorno alla 5°-6° decade) e si ha un precoce interessamento dei LN cervicali.

Morfologia

Possono apparire come noduli solitari o, specialmente per le forme sporadiche, multipli e diffusi a entrambi i lobi. In entrambi i casi la massa tumorale è bianco-grigiastra, molto consistente al tatto anche se le forme più grandi presentano aree necrotico-emorragiche.

Le cellule sono raggruppate in gruppi solidi, trabecole e persino follicoli immaturi: esse hanno un citoplasma ricco di granuli eosinofili che risultano positivi per la calcitonina. In molti casi sono osservabili depositi acellulari di amiloide che deriva presumibilmente dalla degenerazione delle cellule C piene di CT.

Nei casi familiari, e in essi soltanto si osservano spesso focolai di iperplasia delle cellule C nel parenchima circostante indenne.

Clinica

Il carcinoma midollare è molto aggressivo e tende a dare metastasi soprattutto a livello di polmone ossa e fegato, tant'è che il sintomo d'esordio può essere una frattura patologica poiché il nodulo è passato inosservato: l'angioinvasività infatti è propria di questo tumore.

Linfomi: per lo più si tratta di linfomi non Hodgkin B – cellulari a basso grado. E' stata descritta l'associazione con la tiroidine di Hashimoto, che può favorire l'insorgere della neoplasia attraverso la stimolazione cronica dei linfociti autoreattivi a livello dei centri germinativi dei follicoli linfoidi neoformati nella tiroide.

Note cliniche generali

Le forme differenziate sono in genere diagnosticate casualmente per il riscontro di un nodulo tiroideo asintomatico.

Raramente e nelle forme più avanzate vi possono essere segni di compressione o infiltrazione quali disfonia disfagia e dispnea.

All'esame obiettivo il nodulo è in genere singolo, di consistenza nettamente aumentata, mobile sui piani superficiali e profondi mentre nelle fasi avanzate può infiltrare le strutture del collo e diventare fisso.

Può essere presente **adenopatia laterocervicale** per la presenza di metastasi.

Il carcinoma anaplastico si presenta di consistenza dura o lignea, con rapido accrescimento e invasione delle strutture superficiali e profonde del collo.

L'infiltrazione avviene spesso a carico del muscolo crico-tiroideo, del fascio vasculo-nervoso e del passaggio laringe-trachea.

Compare precocemente la **sindrome mediastinica** con:

disfagia per infiltrazione del tratto superiore dell'esofago a livello dell'UES

disfonia per infiltrazione del nervo ricorrente
dispnea

che tendono ad aggravarsi rapidamente.

Il carcinoma midollare si presenta sintomi particolari: in presenza di metastasi diffuse si può avere diarrea a volte grave e crisi vasomotorie al viso dovute al fatto che il tumore secerne anche serotonina, istamina e prostaglandine (sindromi paraneoplastiche). Più raramente il carcinoma può anche secernere ACTH determinando la sindrome di Cushing paraneoplastica.

In generale quindi i quadri di presentazione possono essere:

1. nodulo tiroideo
2. nodulo tiroideo + adenopatia laterocervicale in genere omolaterale
3. adenopatia laterocervicale che precede la modularità

Diagnosi dei carcinomi tiroidei

Indagini di I livello:

- Anamnesi ed esame obiettivo: tempo di comparsa o accrescimento di un nodulo, dolorabilità ecc...
- Ecografia

permette di distinguere la natura dei noduli anisecogeni che possono essere **cistici** quasi sempre benigni o **solidi** che possono essere sia benigni che maligni.

I noduli solidi **ipoecogeni** hanno maggiore probabilità di essere maligni mentre quelli **iperecogeni** soprattutto se circondati da un orletto anisecogeno che li separa dal parenchima circostante sono in genere benigni.

La presenza di **calcificazioni grossolane** si associa in genere ad un nodulo benigno mentre la presenza di **microcalcificazioni** soprattutto a spruzzo è suggestiva di un adenocarcinoma differenziato.

- Ecodoppler: tramite esso possiamo esaminare la vascolarizzazione del tumore: una **vascolarizzazione periferica** è tipica di un nodulo benigno mentre la **vascolarizzazione intranodulare** è tipica del nodulo maligno.

L'immagine doppler può essere rossa (positiva) che indica una elevata velocità della vascolarizzazione o blu (negativa) che indica una ridotta velocità del flusso.

Indagini di II livello:

- Esame citologico del materiale ottenuto tramite **agoaspirazione con ago sottile (FNAB)**

Permette la diagnosi di certezza sulla natura del nodulo. Spesso però non si riesce a differenziare un carcinoma da un adenoma follicolare

Sul materiale ottenuto dall'agoaspirato possono essere eseguite indagini immunocitochimiche per la ricerca della calcitonina che è tipica del carcinoma midollare.

- **Calcitonina** specifica per il carcinoma midollare, si può valutare anche il **CEA** che di per se è aspecifico ma se associato ad elevati livelli di calcitonina indica un carcinoma midollare ad alta aggressività. La calcitonina è già molto aumentata a livelli basali ma lo è ancora di più sotto stimolazione (test dinamico provocativo con calcio gluconato e pentagastrina).
- **Tireoglobulina**: è aspecifica poiché elevati livelli sono presenti sia nei noduli maligni che in altre tireopatie benigne nodulari o diffuse, non è quindi di ausilio per la diagnosi ma è molto importante invece per il follow-up post-operatorio delle recidive.

PTH per valutare un eventuale iperparatiroidismo

Indagini di III livello:

- Scintigrafia tiroidea

Distingue noduli che mostrano ipercaptazione del tracciante (**noduli caldi**) che sono quasi sempre di natura benigna da noduli ipocaptanti (**noduli freddi**) che possono anche essere maligni.

La scintigrafia è importante anche per il monitoraggio post-operatorio in quanto la presenza di captazione extratiroidea indica una metastasi.

- **Esofagoscopia** per evidenziare una eventuale infiltrazione dell'esofago o riduzione del lume da compressione
- **Tracheoscopia** per evidenziare una eventuale infiltrazione della trachea o la riduzione del lume per la compressione
- **Laringoscopia** per evidenziare una eventuale infiltrazione del nervo ricorrente
- **Rx torace** per evidenziare eventuali metastasi che non captano iodio
- **TC o RMN** evidenzia l'eventuale infiltrazione in trachea, bronchi (non visibili all'endoscopia) e vasi

PARATIROIDI

Derivano dalle tasche branchiali, come il timo, e in condizioni normali si trovano a livello dei poli superiori e inferiori di ciascun lobo tiroideo, anche se la localizzazione può aversi entro la guaina carotidea, nel timo e in qualsiasi sede del mediastino anteriore. Il 10% degli individui ne ha solo 2 o 3 anziché 4.

Nell'adulto ciascuna di esse appare come un nodulo ovalare, capsulato, bruno, del peso di 35-40 mg.

Istologicamente sono costituite da due tipi cellulari:

- **cellule principali**: forma poligonale, nucleo centrale rotondo e uniforme; contengono glicogeno e granuli di PTH
- **cellule ossifile**: sono distribuite in una minoranza di aggregati, hanno un volume maggiore e un citoplasma acidofilo molto ricco in mitocondri, mentre i granuli di secreto

con l'avanzare dell'età aumenta la % di cellule ossifile e di grasso stromale fino a circa 25 anni, per poi stabilizzarsi.

L'azione di PTH è stimolata da una diminuzione della quota di Calcio ionizzato. Il PTH agisce tramite la formazione di secondi messaggeri come il cAMP e l'IP3 provocando i seguenti effetti:

1. A livello dell'osso il PTH agisce sugli osteoblasti che mediante la liberazione di citochine attivano gli osteoclasti che determinano il **riassorbimento dell'osso liberando calcio e fosfato**.
2. A livello renale il PTH stimola il riassorbimento di calcio e magnesio mentre inibisce il riassorbimento di fosfati e bicarbonati: l'aumentata escrezione del fosfato serve a controbilanciare il rilascio di fosfato dall'osso che complessandosi con il calcio ne ridurrebbe la frazione libera e determinerebbe la formazione del fosfato di calcio che tende a depositarsi a livello tissutale.
3. Anche l'aumentata escrezione di bicarbonato incrementa la quota ionizzata di calcio sia per riduzione della frazione complessata che per riduzione della frazione legata all'albumina tramite l'acidosi.
4. A livello renale il PTH stimola l'attività dell' α -idrossilasi che catalizza la sintesi del calcitriolo il quale a sua volta stimola l'assorbimento intestinale di calcio.

IPERPARATIROIDISMO

Eccessiva secrezione di PTH.

Se ne distinguono 2 tipi:

1. primitivo ipercalcemico o inappropriato
2. secondario normocalcemico o appropriato

il 2° tipo è in genere compensatorio e reversibile tuttavia nel tempo può sfuggire dal controllo e diventare autonomo e irreversibile (I. terziario).

Iperparatiroidismo primitivo

La sua incidenza è aumentata di molto da quando la calcemia è diventata un esame di routine.

L'incidenza riconosce nella maggior parte dei casi un tumore delle paratiroidi

Anatomia patologica

L'iperparatiroidismo primitivo può essere sostenuto da:

1. **adenoma** (solitamente unico) – 75%: si associa ad atrofia delle rimanenti tre ghiandole
2. **iperplasia** a cellule principali o a cellule chiare – 15%: la prima si associa quasi sempre ad adenomatosi multipla, in particolare MEN I o IIa, mentre la seconda non ha familiarità
3. **carcinoma**: meno frequente (< 5%)

studi molecolari hanno cominciato a chiarire le basi genetiche della patogenesi, soprattutto degli adenomi, in cui sono stati individuati due difetti:

- Adenoma sporadico: alterazione del gene PRAD 1, che porta alla sovraespressione della ciclica D 1, una proteina regolatrice del ciclo cellulare.
- MEN I: mutazione del gene MEN, che codifica per un fattore di trascrizione nucleare, la menina. 14 su 15 portatori di MEN I hanno questa alterazione, che però è presente anche nel 10% delle forme sporadiche

Morfologia

Gli **adenomi** sono quasi sempre solitari, con un peso variabile da 0,5 a 5 grammi, nodulari, soffici e capsulati. Le altre 3 ghiandole invece sono leggermente coartate a causa dell'inibizione funzionale esercitata da alti livelli di calcemia. Istologicamente sono costituiti da una prevalenza di cellule principali di forma regolare. Talvolta sono presenti nidi di cellule ossifile e ancor più raramente formazioni simil follicolari. Lo stroma adiposo è del tutto assente.

L'**iperplasia primitiva** coinvolge tutte le ghiandole, anche se c'è spesso un'asimmetria che rende difficile la diagnosi differenziale con l'adenoma: tuttavia il peso di ciascuna ghiandola non è mai superiore al grammo. Istologicamente anche qui proliferano le cellule principali, con rari nidi di cellule ossifile che sostituiscono lo stroma adiposo.

I **carcinomi** sono lesioni circoscritte, capsulate, bianco-grigiastre, molto simili agli adenomi ma con un peso anche superiore ai 10 g. le cellule sono abbastanza tipiche e uniformi, pertanto gli unici criteri di malignità sono dati dall'invasività locale e dalla metastatizzazione e non dalla diagnosi citologica.

Le modificazioni degli altri organi sono soprattutto a carico di ossa e reni:

- **alterazioni scheletriche**: iperplasia osteoclastica, soprattutto a livello della metafisi delle ossa lunghe, e contemporaneamente aumento dell'attività osteoblastica, si dà luogo a una trabecolatura delicata e spaziata simile a quella dell'osteoporosi. Nei casi più gravi la corticale è molto assottigliata e il midollo è sostituito da fibrosi e aree di emorragia cistica (osteite fibroso cistica o "**malattia di Von Recklinghausen**"); occasionalmente gli osteoclasti possono aggregarsi insieme a detriti emorragici e essere scambiate per neoplasie ("tumori bruni")
- **rene**: nefrolitiasi e nefrocalcinosi (focolai di calcificazione metastatica a livello dell'interstizio renale)

Clinica

L'iperparatiroidismo può essere asintomatico e diagnosticato accidentalmente attraverso il riscontro di ipercalcemia (o meglio aumento del calcio ionizzato) associata a livelli inappropriatamente levati di PTH. È

possibile distinguere con tecniche radioimmunologiche il PTH dal PTHrP, una proteina attivatrice degli osteoclasti prodotta da molte cellule tumorali.

La forma sintomatica invece consta di molti segni – sintomi:

alterazioni ossee: dolori e fratture patologiche

nefrolitiasi: colica e/o uropatia ostruttiva. A lungo andare si instaura incapacità di concentrare le urine e IRC a causa della nefrocalcinosi

disturbi gastroenterici: costipazione, nausea, ulcera peptica, pancreatite e litiasi biliare

disturbi del SNC: depressione, letargia e infine convulsioni

astenia e affaticabilità muscolare

calcificazioni dell'ostio aortico o mitralico (o entrambi)

Iperparatiroidismo secondario

Condizione endocrino-metabolica provocata, in assenza di una malattia intrinseca delle paratiroidi, da ipocalcemia cronica.

Le condizioni patologiche che causano un'ipocalcemia cronica tale da determinare aumento compensatorio della secrezione di PTH sono molteplici:

- ✓ **Insufficienza renale cronica**
- ✓ Insufficiente apporto dietetico di calcio
- ✓ Avitaminosi D
- ✓ Resistenza tissutale alla vitamina D
- ✓ Perdita renale di calcio
- ✓ Perdita intestinale di calcio o vitamina D (malassorbimento, fistole)
- ✓ Eccessivo apporto di composti inorganici contenenti fosfati
- ✓ Farmaci (difenilidantoina; fenobarbital; lassativi; chelanti)
- ✓ Ipomagnesiemia grave

solo l'insufficienza renale cronica provoca però un iperparatiroidismo secondario che ha rilevanza dal punto di vista clinico. Infatti nell'IRC diminuisce la capacità di eliminazione dei fosfati: l'iperfosfatemia fa diminuire la $[\text{Ca}^{2+}]$ plasmatici di calcio ionizzato. I pazienti in emodialisi cronica possono sviluppare alterazioni ossee, causate dall'iperparatiroidismo, che vengono descritte con il termine di **osteodistrofia renale**.

Morfologia

Le paratiroidi appaiono iperplastiche, con un ingrandimento non sempre simmetrico. A proliferare sono soprattutto le cellule principali e le cellule transizionali "acquose" (così dette perché hanno un citoplasma chiaro, dovuto alla presenza di glicogeno).

Le alterazioni ossee sono simili a quelle riscontrate in corso di iperparatiroidismo primitivo, con presenza di calcificazioni metastatiche a livello di cuore, polmoni, stomaco e sistema vascolare.

Clinica

I danni ossei sono meno pronunciati che nell'iperparatiroidismo primario, tuttavia le calcificazioni vascolari possono portare a un danno acuto ischemico della cute ("calcifilassi").

In una minoranza di pazienti l'attività delle paratiroidi, solitamente di una, può diventare eccessiva e svincolata dallo stimolo appropriato (iperparatiroidismo terziario) e ciò richiede l'asportazione chirurgica.

Ipoparatiroidismo

È una condizione caratterizzata da un deficit di PTH, prodotta da svariate cause:

- ✓ **Asportazione chirurgica** delle paratiroidi o **lesione vascolare** accidentale che ne comprometta la vascolarizzazione (spesso dopo un periodo transitorio di ipoparatiroidismo la funzione paratiroidea si normalizza per ipertrofia compensatoria o recupero funzionale del tessuto residuo)
- ✓ **Agenesia o disgenesia** delle paratiroidi (isolata o in corso di **Sindrome di DiGeorge** o sindrome della terza e quarta tasca branchiale che è caratterizzata anche da aplasia del timo con conseguenti alterazioni dell'immunità cellulare)
- ✓ **Ipoparatiroidismo idiopatico autoimmune** (isolato o in corso di sindrome polighiandolari di tipo I) o da disordine genetico eredo-familare. La sindrome pluriendocrina di tipo I è contraddistinta da candidiosi mucocutanea e insufficienza surrenalica
- ✓ Infiltrazione delle paratiroidi da parte di **metastasi** tumorali o **emocromatosi** o **morbo di Wilson**

- ✓ **Ipomagnesemia** poiché il Mg è necessario per la secrezione e l'attività funzionale a livello dei tessuti del PTH nonostante che l'ipomagnesemia analogamente all'ipocalcemia di per se incrementa la produzione di PTH (**ipoparatiroidismo funzionale**):
- ✓ **Cause intestinali**: alimentazione parenterale, malnutrizione soprattutto in corso di alcolismo, malassorbimento, lassativi, sondino naso-gastrico
- ✓ **Cause renali**: diuretici dell'ansa, aminoglicosidi, amfotericina e cisplatino (antiblastici), diuresi osmotica (diabete)

Fisiopatologia

Il deficit di PTH determina a livello osseo una riduzione del riassorbimento di calcio e fosfato, a livello renale una ridotta escrezione di fosfato e bicarbonato e un incremento dell'escrezione urinaria di calcio (**iperparatiroidismo**) e a livello intestinale un ridotto riassorbimento di calcio secondario al deficit di sintesi di calcitriolo.

Il deficit di calcio plasmatico è particolarmente grave poiché si ha la concomitante presenza di **iperfosforemia** che determina un incremento del calcio complessato e di **alcalosi** (per riduzione di escrezione di bicarbonato) che aumenta la quota di calcio legato alle proteine.

Clinica

Il quadro clinico è quello dell'ipocalcemia che è particolarmente grave perché nelle altre forme si ha un compenso con l'incremento del PTH che in questo caso non può avvenire.

I sintomi riferibili all'ipocalcemia sono i seguenti:

1. **tetania**: stato di iperreattività muscolare che può sfociare nella paralisi spastica generalizzata, con laringospasmo, paralisi dei muscoli respiratori e infine coma e morte; nelle forme latenti può essere ricercata tramite i segni di Trousseau (spasmo carpedale dopo blocco della circolazione del braccio con un manicotto)
2. **alterazioni mentali**: confusione, labilità emotiva, psicosi
3. **disturbi del SNC**: parkinsonismo
4. **occhio**: calcificazioni del cristallino → cataratta
5. **cuore**: allungamento del QT
6. **alterazioni dello sviluppo dentario**: ipoplasia e mancata eruzione, difetto di formazione dello smalto (solo per l'ipocalcemia insorta durante lo sviluppo)

Se l'esordio è graduale comunque la sintomatologia può essere vaga e aspecifica e può non essere riconosciuta per molto tempo.

Diagnosi

Si basa su **livelli bassi** o non dosabili di **PTH** in presenza di **ipocalcemia** e **iperfosforemia**. Questi ultimi due dati sono virtualmente diagnostici in assenza di insufficienza renale dimostrabile. La fosforemia può però essere normale se il paziente fa una dieta povera di fosfati o assume farmaci antiacidi come l'idrossido di Al che ne limitano l'assorbimento.

Sono presenti anche bassi livelli di vitamina D per ridotta attivazione renale.

Se si ha ipocalcemia la calciuria è normale mentre se si ha la normalizzazione della calcemia tramite terapia sostitutiva si ha **iperparatiroidismo**.

La diagnosi di **ipoparatiroidismo funzionale** viene fatta tramite il dosaggio del **Mg** plasmatico che deve essere **< 1.5 mEq/dl**.

CORTECCIA SURRENALICA

Le ghiandole surrenaliche sono organi endocrini pari, situati sopra il polo superiore dei reni, costituite da due porzioni, midollare e corteccia, diverse per origine e funzione.

Nell'adulto pesano ciascuna 4 g, tuttavia in condizioni di stress prolungato, come una malattia cronica debilitante, possono pesare anche il doppio.

La corteccia è composta da 3 zone: procedendo dalla superficie in profondità troviamo:

- zona glomerulare → aldosterone

- zona fascicolata → glucocorticoidi
- zona reticolare → steroidi sessuali

la midollare invece è composta da cellule enterocromaffini di derivazione neuroectodermica secernenti catecolamine.

IPERSURRENALISMI

Si distinguono in 3 tre categorie, a seconda del tipo di ormone secreto in eccesso. Le caratteristiche cliniche si sovrappongono in parte perché le funzioni degli steroidi si sovrappongono in parte.

Ipercortisolismo

È detto anche sindrome di Cushing (mentre per morbo di Cushing si intende specificamente un ipercortisolismo dovuto a un adenoma ipofisario secernente a cellule corticotrope).

Le cause possibili sono 4:

- ▶ terapia steroidea prolungata: s. di Cushing iatrogena, è oggi la causa più comune
- ▶ adenoma ipofisario ad ACTH, oppure iperplasia non adenomatosa
- ▶ sindrome paraneoplastica da secrezione di ACTH o, più raramente direttamente di cortisolo: si riscontra soprattutto con i microcitomi, i carcinomi midollari della tiroide e nei tumori insulari del pancreas
- ▶ tumore del corticosurrene: 15 – 20% dei casi, forma ACTH-indipendente; quasi sempre si tratta di adenomi o carcinomi, l'iperplasia svincolata infatti è molto rara; nelle forme ACTH-indipendenti il surrene controlaterale a quello interessato è atrofico per la soppressione dell'ACTH indotta dagli elevati livelli di cortisolo

Morfologia

Indipendentemente dalla causa di ipercortisolismo nell'ipofisi gli elevati livelli di cortisolo determinano alterazioni degenerative delle cellule corticotrope denominate **degenerazione ialina di Crooke**: nelle cellule basofile al posto del citoplasma basofilo vi sono accumuli di materiale ialino costituito da filamenti intermedi citocheratinici.

L'aspetto dei surreni dipende invece dalla causa di ipercortisolismo:

Nell'**iperplasia diffusa bilaterale** entrambe le ghiandole sono aumentate di volume e raggiungono il peso di 25-40 g; la corticale è ispessita prevalentemente a carico della zona reticolare e fascicolata per l'aumento del numero, dimensione e contenuto di lipidi delle cellule.

Una certa modularità è presente sempre anche se è più apprezzabile nell'**iperplasia macronodulare**, in cui sono presenti piccoli noduli multipli bilaterali costituiti da un insieme di cellule ricche e povere di lipidi.

Nell'**iperplasia micronodulare**, meno comune invece i surreni non sono aumentati di volume ma sono caratterizzati da piccoli noduli multipli brunastri con cellule ripiene di granuli contenenti un pigmento simile alle lipofuscine. Si ritiene che la forma nodulare rappresenti l'evoluzione di quella diffusa.

Nei rari casi di ACTH normale si sospetta la presenza di autoAb stimolanti diretti contro i recettori per l'ACTH.

Le neoplasie causanti ipercortisolismo possono essere benigne o maligne ma in ogni caso sono più comune nelle donne nella 5°-6° decade.

Gli **adenomi** appaiono generalmente come una massa rotondeggiante delle dimensioni di 1-2 cm ben capsulata e sono costituiti da un insieme di cellule ricche e povere di lipidi; la superficie di taglio è giallastra con aree necrotico-emorragiche.

La struttura istologica è di tipo similghiandolare ed è analoga a quella degli adenomi non funzionanti.

I **carcinomi** tendono ad avere dimensioni maggiori (peso anche di 2-300 g) e capsula incompleta.

L'aspetto istologico è simile all'adenoma ma le cellule presentano notevole polimorfismo, e il carcinoma ha un notevole potere invasivo.

Sia in caso di adenomi che di carcinomi la corteccia adiacente e quella controlaterale vanno incontro a atrofia a causa della soppressione dell'ACTH indotta dagli elevati livelli di cortisolo (specialmente in corso di carcinoma).

Si osserva così la riduzione dello spessore della zona reticolare e fascicolata e contemporaneamente ispessimento della glomerulare.

In caso di tumori non funzionanti invece il parenchima circostante e quello controlaterale è normale.

Clinica

Il quadro clinico si manifesta lentamente nel giro di 2-5 anni: le numerose manifestazioni cliniche che caratterizzano la sindrome di Cushing non compaiono secondo una successione precisa che fissi le tappe evolutive della malattia e fornisca, a chi raccoglie la storia clinica, un chiaro orientamento diagnostico. Gli eventi clinici che di volta in volta portano il paziente all'osservazione: ipertensione, aumento ponderale, diabete mellito, astenia, amenorrea, dolori ossei sono tra i più comuni ed aspecifici; nessuno di essi rappresenta una manifestazione peculiare della sindrome di Cushing; nessuno è costantemente presente in ogni paziente.

Tipicamente si osserva **obesità centrale o androide** detta anche tronculare poiché il tessuto adiposo si deposita a livello del tronco e del viso (**facies lunare**) e a livello delle fosse sopraclaveari (**gibbo a gobba di bufalo**) mentre gli arti sono sottili.

Ciò è analogo a quanto avviene nella sindrome plurimetabolica in corso di diabete mellito di tipo II, in quanto l'eccesso di cortisolo determina resistenza insulinica con iperinsulinismo che facilita l'accumulo di adipose soprattutto a livello dell'omento e del mediastino. Il viso appare anche rosso e congesto in quanto il cortisolo determina anche un incremento di eritropoietina con conseguente **poliglobulia**.

Si ha la presenza di strie cutanee rosso-violacee (**strie rubre**) a livello di addome, glutei e cosce dovute all'atrofia della cute e del tessuto sottocutaneo e anche alla distensione della cute (dovuta all'obesità) che fa intravedere i vasi sottostanti.

La fragilità vasale determina **ecchimosi** per traumi anche modesti. I processi di cicatrizzazione delle ferite sono sempre lenti e difficoltosi.

Vi può essere **iperpigmentazione cutanea** dovuta a d eccesso di ACTH.

L'eccesso di androgeni determina **irsutismo con acne e seborrea**.

L'atrofia muscolare determina **astenia**: essa interessa abbastanza selettivamente le miofibre veloci (di tipo II). È presente **osteoporosi** specialmente dei corpi vertebrali e delle coste: l'effetto è mediato dall'iperparatiroidismo che si instaura a causa del ridotto assorbimento di Ca nell'intestino. L'incremento di calcemia e calciuria predispone alla calcolosi renale.

Molto frequente è anche lo stato di **ipogonadismo** con amenorrea o oligomenorrea secondaria, calo della libido e della potenza sessuale. Inoltre nelle donne con tumori surrenali ma non con adenoma ipofisario possono essere presenti virilismo e irsutismo a causa dell'iperandrogenismo.

A causa dell'azione dei glucocorticoidi a livello centrale soprattutto a livello limbico possono essere presenti **labilità emotiva, ansia, irritabilità, disforia e depressione**.

Vi possono essere **poliuria e polidipsia** per l'incremento del VFG e la competizione del cortisolo con l'ADH e anche per l'ipopotassiemia e la eventuale coesistenza di diabete mellito, che comunque è raro visto che l'iperinsulinemia riesce per lo più a mantenere un buon controllo metabolico.

L'ipertensione arteriosa del Cushing ha una patogenesi incerta ma forse è da imputare al legame a bassa affinità dei glucocorticoidi con il recettore di tipo I per i mineral-corticoidi.

Diagnosi

Si basa sui seguenti elementi: ipercortisolismo, cortisoloria aumentata nelle 24h, perdita del ritmo circadiano e dosaggio di ACTH:

se l'ACTH è alto ma sopprimibile con elevate dosi di desametasone → probabile morbo di Cushing

se l'ACTH è alto e non affatto sopprimibile → secrezione ectopica di ACTH

se l'ACTH è basso → neoplasia surrenalica

Iperaldosteronismo

È una condizione causata da un incremento della produzione di aldosterone che può avvenire sia in modo autonomo (iperaldosteronismo **primitivo**) che in seguito allo stimolo da parte del sistema renina angiotensina (iperaldosteronismo **secondario**).

Le cause di iperaldosteronismo primitivo sono:

1. **Adenoma** della corticale secernente (**morbo di Conn**) o raramente carcinoma 65%
2. **Iperplasia della glomerulare** bilaterale semplice, micronodulare o macronodulare (forma idiopatica) 30-40%
3. **Iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi** (familiare I) 1-3%

4. **Secrezione ectopica**
5. forma familiare II associata a **MEN I** (rare)

L'adenoma colpisce prevalentemente il sesso femminile tra la 3° e la 5° decade mentre l'iperplasia colpisce più frequentemente il sesso maschile in età più giovanile.

Le cause di iperaldosteronismo secondario invece sono:

1. **primitiva iperproduzione di renina** (reninismo primitivo) dovuto ad un tumore secernente renina in genere localizzato a livello delle cellule iuxtaglomerulari (pericitoma)
2. **iperproduzione di renina secondaria all'ipovolemia** (cirrosi, sindrome nefrosica, scompenso cardiaco) o **alla ridotta perfusione renale** (stenosi dell'arteria renale: ipertensione nefrovascolare)

Morfologia

Gli **adenomi secernenti aldosterone** sono quasi sempre solitari, di piccole dimensioni, capsulati e insorgono più spesso nella surrenale sinistra.

Al taglio hanno un colorito giallastro e risultano costituiti da cellule che ricordano come struttura di più quelle della fascicolata rispetto a quelle della glomerulare e sono uniformi e regolari.

L'**iperplasia surrenale** della glomerulare può essere focale o diffusa, le cellule iperplastiche sono frammentate in noduli iperplastici composti da cellule ricche di lipidi con caratteristiche ultrastrutturali di cellule della fascicolata.

L'**iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi** è caratterizzato dalla formazione all'interfaccia tra la glomerulare e la fascicolata di cellule ibride secernenti sia aldosterone che cortisolo: la base molecolare di questa condizione è una duplicazione del promotore del gene per l'11 β idrossisteroide DH che si fonde con il gene per l'aldosterone sintasi.

Clinica

I sintomi sono dominati dall'ipernatremia e dalla deplezione di K: la prima causa espansione dei fluidi extracellulari e aumentata reattività vasocostrittrice, con conseguente ipertensione senza edema (per un meccanismo di sfuggita dall'aldosterone oltre un certo limite). L'ipokaliemia invece è responsabile di disturbi neuromuscolari (astenia, parestesie) e visivi, e occasionalmente di tetania franca.

SINDROME SURRENOGENITALE

È una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di ormoni sessuali prodotti nella corteccia surrenalica:

androgeni che hanno effetti mascolinizzanti ed **estrogeni** che hanno effetti femminilizzanti.

Esistono 2 forme:

- forma acquisita dovuta ad **adenomi** o più spesso **carcinomi funzionanti** della zona reticolare, analoghi per morfologia alle altre neoplasie corticali
- forma congenita dovuta ad un difetto enzimatico della steroidogenesi (**iperplasia corticosurrenalica congenita**): a causa del blocco della sintesi di cortisolo si ha un'iperproduzione di ACTH che stimola la steroidogenesi, la quale però viene convogliata verso le vie non bloccate, con il risultato di un iperandrogenismo; in alcuni casi il blocco riguarda anche la sintesi di aldosterone, con il risultato di una massiva perdita di sali

Morfologia

Il difetto di sintesi di cortisolo induce un incremento dei livelli di ACTH che determina una iperplasia bilaterale delle ghiandole surrenali che possono raggiungere un peso fino a 10-15 volte il normale.

La corticale appare ispessita e possono essere presenti alcuni noduli.

Al taglio si nota l'ispessimento della corticale che appare di colore bruno a causa della deplezione lipidica.

Le cellule hanno forma e dimensioni normali e non si osserva pleiomorfismo.

Deficit di 21-idrossilasi

È il più comune difetto enzimatico presente nel 95% dei casi.

Il deficit di 21-idrossilasi impedendo l'idrossilazione del progesterone e del 17 α -OH-progesterone (17 OHP) determina un **blocco della sintesi di cortisolo e aldosterone**. L'accumulo di precursori a monte causa l'aumento della biosintesi degli androgeni, in cui non è implicato l'enzima mancante.

Questo enzima è presente in 2 isoforme, una nella glomerulare ed una nella fascicolata.

1. **forma virilizzante con perdita di sale** (dovuta al deficit di aldosterone): se il deficit coinvolge entrambe le isoforme: si ha un quadro clinico molto grave con iponatremia, iperkaliemia, ipovolemia,

ipotensione, anoressia, vomito fino alla disidratazione ed allo shock. Se non riconosciuta questa sindrome porta a morte dopo alcuni giorni con un quadro di insufficienza surrenalica acuta.

2. **forma classica virilizzante semplice** (senza perdita di sale) se coinvolge solo la forma della fascicolata che è meno grave. Nella forma virilizzante semplice i neonati di sesso femminile presentano un quadro di **pseudoermafroditismo** con ambiguità genitale per ingrandimento del clitoride e fusione delle grandi labbra, nei neonati di sesso maschile invece i genitali sono normali.

Come è noto, mentre il sesso gonadico è determinato geneticamente, lo sviluppo dell'apparato genitale durante la vita fetale è influenzato dalla secrezione ormonale delle gonadi primitive.

In particolare, per orientare in senso maschile lo sviluppo dei genitali, è determinante la secrezione di testosterone da parte del testicolo fetale; in soggetti genotipicamente femmine (46 XX), o comunque in assenza di ormoni androgeni, lo sviluppo dei genitali avviene in senso femminile.

L'eccessiva produzione di androgeni nella vita fetale provoca macrogenitosomia nel maschio e pseudoermafroditismo nella femmina.

In età infantile le femmine manifestano gli stessi segni ed i maschi precocità sessuale (pene maggiore della norma, scroto iperpigmentato, presenza di peli pubici ed ascellari) – quadro della cosiddetta pseudopubertà perché non si accompagna alla maturazione delle gonadi.

Inoltre in entrambi i sessi l'eccesso di androgeni determina aumento delle masse muscolari, accelerata velocità di crescita, precoce fusione epifisaria ed infine ipostaturalismo.

Esiste anche una forma in cui si ha una ridotta espressività e pertanto il difetto enzimatico si manifesta solo alla pubertà (*forma attenuata o ad insorgenza tardiva*): le forme classiche invece si manifestano in età neonatale.

IPOSURRENALISMI

Insieme di condizioni patologiche caratterizzate dal deficit di produzione degli ormoni del surrene per danneggiamento od alterazione del parenchima, in assenza di blocco enzimatico, oppure per insufficiente stimolazione ipofisaria (forma secondaria).

Insufficienza surrenalica acuta

Può aversi in varie condizioni:

- crisi scatenata da qualunque forma di stress in pazienti con insufficienza surrenalica cronica compensata
- sospensione brusca di una terapia steroidea prolungata capace di interrompere l'asse ipotalamo-ipofisario
- necrosi emorragica massiva della corticale surrenalica: a sua volta essa può dipendere da:
 - traumi e ipossia durante un parto distocico
 - terapia anticoagulante protratta
 - CID
 - sepsi: una setticemia meningococcica, oppure da Pseudomonas, Stafilococco o H.influenzae, associata a ipotensione e shock e CID configura la **sindrome di Whaterhouse – Friderichsen**, che è più comune nei bambini e sembra dovuta a una vasculite indotta da tossine o ipersensibilità.

Insufficienza surrenalica cronica

La forma primitiva è detta anche morbo di Addison e riconosce diverse cause:

1. 65-70% forma autoimmune
2. 20-25% forma **granulomatosa** soprattutto da TBC: questa era la causa più frequente quando Addison descrisse per la prima volta la malattia.
3. 6-10% **adenoleucodistrofia associata alla X** (anche se non si può propriamente parlare di morbo di Addison)

forme rare:

- ✓ tumori primitivi o metastatici del surrene: linfomi
- ✓ emorragie o infarti surrenalici
- ✓ infezioni fungine

- ✓ infezione da CMV (soprattutto in AIDS)
- ✓ forme genetiche dovute alterazioni dei recettori (resistenza primaria al cortisolo)

Forma autoimmune ICSP

è una patologia autoimmune organo specifica che colpisce individui soprattutto tra la 3° e la 5° decade.

Il danno surrenale è di tipo cellulo mediato ed è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato linfomonocitario (adrenalite).

Il primo bersaglio sembra essere la zona glomerulare produttrice di aldosterone, infatti si osserva all'inizio un'elevazione dell'attività retinica del siero.

Gli Ab in seguito alla distruzione del surrene e quindi all'instaurarsi della sintomatologia clinica scompaiono.

La forma autoimmunitaria di Addison si può presentare in 3 forme:

- ✓ isolata
- ✓ associata a **sindrome pluriendocrina** di tipo I: (ipoparatiroidismo, candidosi mucocutanea cronica, insufficienza surrenale, ipogonadismo primitivo, anemia perniziosa)
- ✓ associata a **sindrome pluriendocrina** di tipo II: chiamata anche sindrome di Schmidt (insufficienza surrenale, tireopatie autoimmuni, diabete mellito insulino-dipendente).

Forma tubercolare

È secondaria alla diffusione linfoematogena della TBC post-primaria, frequentemente a partenza da un focolaio polmonare o dell'apparato urogenitale. Ai tempi di Addison causava il 90% della malattia omonima, oggi molto meno, ma deve essere presa in considerazione lo stesso per la ricomparsa della tubercolosi nei centri urbani sovraffollati, oltre che per la persistenza delle aree in via di sviluppo.

Metastasi di tumori

I surreni sono sedi comuni di disseminazioni metastatiche, soprattutto di carcinomi polmonari e mammari e del melanoma maligno; tuttavia solo raramente viene compromessa una quantità tale di parenchima da determinare un'insufficienza funzionale.

Morfologia

La surrenalite primitiva autoimmune è caratterizzata da una riduzione irregolare del volume degli elementi ghiandolari, che mal si distinguono dal tessuto adiposo soprarenale: le cellule superstiti sono immerse in una trama connettivale collassata. È presente anche un infiltrato linfoide che si estende anche alla midollare, pur essendo questa funzionalmente indenne.

Nelle malattie tubercolari, l'architettura ghiandolare è sovvertita dall'infiltrato granulomatoso analogo a quello delle altre localizzazioni tubercolari.

Clinica

Le manifestazioni cliniche sono dovute principalmente alla carenza di cortisolo tranne le alterazioni idroelettrolitiche e l'ipovolemia che sono dovute al deficit di aldosterone.

Nelle forme idiopatiche o invasive la progressione è lenta e graduale: inizialmente si a una fase di ridotta riserva surrenalica in cui la secrezione di glucocorticoidi è conservata in condizioni basali ma diventa insufficiente in condizioni di stress.

Quando la perdita di tessuto surrenalico supera il 90% si ha un quadro completo di insufficienza surrenalica cronica. I principali segni e sintomi sono:

- ✓ Stanchezza, vertigini, ansia e depressione
- ✓ Anoressia e dimagrimento
- ✓ Ipotensione ortostatica
- ✓ **Dolori addominali** soprattutto in regione epigastrica con nausea, vomito e diarrea
- ✓ Vertigini
- ✓ Iponatremia (inizialmente compensata da un'aumentata ingestione di sale)
- ✓ Iperkaliemia (→ aritmie ipocinetiche come asistolia, blocco AV ecc...)
- ✓ Ipoglicemia, ipercreatinemia e iperazotemia (conseguenti all'ipovolemia)

Insufficienza surrenalica secondaria/terziaria

La causa più comune è la presenza di processi espansivi o infiltrativi a livello ipofisario o ipotalamico o lesioni iatrogene (chirurgia, radiazioni). In questo caso il deficit di isolato di ACTH è chiaramente eccezionale e si ha per lo più un quadro di panipopituitarismo.

Frequentemente l'iposurrenalismo consegue alla brusca sospensione di una terapia con corticosteroidi per l'incapacità dell'asse HPA di restaurare la propria funzione e per atrofia della zona fascicolata della corticale.

I surreni si presentano di volume ridotto specialmente a livello della reticolare e della fascicolata: il deficit di ACTH determina quindi la riduzione degli ormoni glicoattivi e sessuali, ma non dell'aldosterone che dipende dal sistema renina-angiotensina.

La diagnosi infatti si basa su ACTH basale > 100 pg/ml e cortisolo basale > 3 µg/dl.

Le manifestazioni cliniche sono le stesse di quelle del morbo di Addison tranne la mancanza di iperpigmentazione (“*Addison bianco*”) e di sintomi da mancanza di aldosterone quali squilibri idroelettrolitici e ipovolemia.

Possono essere presenti anche sintomi da compressione ipofisaria quali cefalea e disturbi visivi.

Morfologia

I surreni sono marcatamente ridotti di dimensioni, a seconda del grado di deficit di ACTH: diventano piccole formazioni appiattite, fogliacee, di difficile reperibilità nel grasso renale. La corteccia è ridotta a un sottile nastro, in contrasto con l'ispessimento della capsula. La midollare è integra.

Neoplasie corticali

Possono sostenere una qualsiasi delle forme di ipersurrenalismo, anche se non tutte sintetizzano steroidi

Morfologia

Gli **adenomi** sono per lo più non funzionanti e di riscontro autoptico incidentale: si presentano come lesioni circoscritte nodulari di 2-3 cm a varia localizzazione (sottocapsulare, intracorticale o intramidollare). Al taglio sono solitamente giallastri per l'accumulo di lipidi; se sono funzionanti la corticale residua è atrofica, altrimenti è normale. Le cellule somigliano a quelle normali e l'indice mitotico è basso.

I **carcinomi surrenalici**, che possono insorgere in ogni età, sono più spesso funzionanti e raggiungono dimensioni più voluminose (anche 20 cm), e al momento della diagnosi hanno un elevato grado di malignità. Al taglio sono simili agli adenomi ma presentano anche aree cistiche e necrotico-emorragiche. Istologicamente si va da moderate atipie fino alla spiccata anaplasia, con cellule mostruose multinucleate. Talora può essere difficile la diagnosi differenziale con le metastasi. A proposito di esse, i carcinomi surrenalici hanno una spiccata angioinvasività e linfofilia.

MIDOLLARE DEL SURRENE

È composta da cellule specializzate derivate dalla neurocresta, i **feocromociti**, denominate anche cellule cromaffini poiché si colorano di nero con il bicromato di potassio (soluzione di Zenker). Poiché queste cellule fanno parte del sistema neuroendocrino diffuso esse possono produrre un'ampia varietà di amine bioattive, renina, cromogranina A e vari neuropeptidi ormonali. Cellule simili, di identica derivazione embriologica si trovano disperse in piccoli noduli che con la midollare surrenalica formano il sistema paragangliare. Durante l'embriogenesi dall'ectoderma della cresta neurale originano i **simpatogoni** da cui derivano i **simpatoblasti** che colonizzano i gangli simpatici paravertebrali e i **feocromociti** che migrano dai gangli fino alla midollare del surrene.

Questi noduli, o **paragangli**, sono distinti in tre gruppi:

- ◆ brachiomerici
- ◆ aortosimpatici: adiacenti ai gangli segmentali del simpatico, lungo il decorso dell'aorta addominali; comprende anche l'organo di Zuckerkandl, situato a livello della biforcazione aortica
- ◆ intravagali/viscerali: distribuiti lungo il nervo vago o nello spessore dei visceri

non c'è corrispondenza tra la cromaffinità e l'effettivo rilascio di catecolamine: per esempio le cellule del globo carotideo sono chemocettori specializzati non secernenti.

Feocromocitoma

È un tumore che origina dai feocromociti. È un'importante causa di ipertensione secondaria, non tanto perché sia diffuso ma perché va prontamente riconosciuto altrimenti l'ipertensione può essere fatale. L'85% dei casi insorge nella midollare del surrene, i rimanenti nei paragangli e questi sono negativi alla reazione cromaffine.

Il 90% dei feocromocitomi è sporadico, mentre il rimanente 10% è associato a molteplici sindromi familiari, che includono:

- ✓ MEN II: iperplasia delle paratiroidi, carcinoma midollare, f.
- ✓ Von Hippel Lindau: f. e iperplasia midollare surrenale, neurinomi mucosi, habitus marfanoide
- ✓ Von Recklinghausen: neurofibromatosi, schwannomi, f.

I feocromocitomi familiari sono più frequentemente maligni (20 – 40%), multicentrici e precoci, mentre le forme sporadiche insorgono per lo più dopo 40 anni.

Morfologia

Nelle MEN è presente una iperplasia nodulare o diffusa della midollare talvolta associata ad una o più neoplasie: vi sono evidenze che il feocromocitoma insorga attraverso la sequenza di iperplasia diffusa poi nodulare ed infine neoplasia.

Il feocromocitoma può avere dimensioni variabili da 1-2 cm fino a 10-20 cm (in caso di diagnosi tardiva), forma rotondeggiante e colore rosso bruno; la neoplasia ha una struttura lobulata a causa della presenza di setti fibrosi riccamente vascolarizzati che la attraversano.

La superficie di taglio ha un colore grigio o bruno con aree emorragiche, necrotiche e di degenerazione cistica specialmente nei tumori di maggiori dimensioni.

Le cellule neoplastiche sono simili alla controparte normale essendo costituite da un ampio citoplasma ricco di granuli di secrezione, con reazione cromaffine è positiva.

Può essere presente anche un notevole pleomorfismo con presenza di cellule giganti e anche angioinvasività: tuttavia l'aspetto istologico dei feocromocitomi benigni o maligni può essere identico per cui l'unico criterio valido di malignità sono le metastasi, che possono interessare i LN regionali, fegato, polmoni e ossa.

Non si conosce il meccanismo con cui le cellule tumorali liberano in circolo le catecolamine, la secrezione può essere conseguente a variazioni del flusso sanguigno o a necrosi all'interno del tumore: gli stimoli nervosi sembrano ininfluenti, poiché il tumore non è innervato.

I **paragangliomi** appaiono come noduli di 1-6 cm di colore rossastro e consistenza aumentata.

Spesso sono strettamente aderenti al tessuto circostante e al grosso vaso cui sono associati per cui la escissione può essere difficile.

Le cellule neoplastiche sono caratteristicamente associate in piccoli nidi o cordoni separati da uno stroma riccamente vascolarizzato.

Le cellule contengono granuli al loro interno.

Il tasso di malignità dei paragangliomi è molto maggiore rispetto ai feocromocitomi (40% contro il 5%).

La cardiomiopatia da catecolamine è caratterizzata da focale miocitolisi, occasionale necrosi e fibrosi interstiziale, talvolta accompagnata da infiltrato linfocitario.

Clinica

La principale manifestazione è una **ipertensione secondaria endocrina** che nel 60% dei casi è persistente (grave e resistente ai comuni trattamenti anti-ipertensivi) anche se sono presenti oscillazioni pressorie e crisi parossistiche e nel 40% dei casi si presenta soltanto con **crisi ipertensive**.

Sono quindi possibili 3 condizioni:

- ✓ ipertensione parossistica in normoteso
- ✓ ipertensione stabile
- ✓ ipertensione stabile con crisi ipertensive

Le crisi ipertensive sono dovute alla brusca liberazione in circolo di catecolamine causata da una stimolazione sul tumore che può essere data dalla stimolazione meccanica, alcool e farmaci. In caso di feocromocitoma che produce sia NA che adrenalina si ha anche tachicardia.

Una crisi ipertensiva si manifesta con cefalea, sudorazione profusa e può far precipitare un'insufficienza cardiaca congestizia, scatenare un EPA, una FV o provocare un'emorragia cerebrale.

A livello del cuore, ai possibili danni causati dall'ipertensione e eventualmente dalla malattia coronaria, si aggiungono quelli dati dalla **cardiopatia da catecolamine**: essa ha i caratteri di una cp ischemica cronica e probabilmente è determinata sia dalla vasocostrizione delle arteriole che a un danno tossico diretto da parte delle catecolamine.

Per la diagnosi è fondamentale il dosaggio di VMA nelle urine dopo una crisi ipertensiva.

Le masse singole vengono asportate chirurgicamente previa terapia simpaticolitica per risensibilizzare i recettori, per le forme multifocali si fa la terapia farmacologia protratta.

Si ricordi che il f. può produrre anche altri ormoni, come ACTH e somatostatina, dando vita a sindromi paraneoplastiche complesse.

Paragangliomi

Sono così chiamati i feocromocitomi extrasurrenali che insorgono nei paragangli, anche se alcuni riservano questa definizione alle neoplasie non funzionanti.

Quelli che insorgono a livello del glomo carotideo sono detti anche *chemodectomi*, poiché sono sensibili ai livelli di O₂ e CO₂ del sangue, al pari della loro controparte normale. La loro frequenza complessiva è circa un decimo di quella dei feocromocitomi e si manifestano in età giovanile (2° - 3° decade). Tuttavia sono multicentrici, maligni e recidivanti in una considerevole % dei casi.

Morfologia

Noduli di 1-6 cm di asse maggiore, di colore ocra e consistenza sostenuta. Nonostante abbiano la capsula sono tenacemente aderenti alle strutture circostanti e possono essere difficili da separare dal vaso.

Istologicamente sono costituiti da elementi neuroendocrini ben differenziati ma con limiti cellulari dubbi, tali da dare la falsa impressione di un sincizio. Essi presentano granuli neurosecretori contenenti però solo NA. Alcuni tumori (in % superiore al feocromocitoma) invece possono presentarsi con uno spiccato pleomorfismo, anaplasia e alto indice mitotico: essi danno metastasi e sono letali.

NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

Tutte le MEN condividono alcune caratteristiche: origine a partire da uno o più cloni cellulari in grado di produrre ormoni o amine piogene attive (**APUD**) di derivazione dal neuroectoderma, progressione istologica da iperplasia ad adenoma e talvolta anche carcinoma, trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante.

Appartengono al sistema APUD le cellule corticotrope dell'adenoipofisi, le cellule C o parafollicolari della tiroide, le cellule α , β e δ delle insule pancreatiche, le 40 cellule della midollare del surrene, le cellule del glomo carotideo, le cellule enterocromaffini, le cellule produttrici di ormoni intestinali e le cellule chiare tracheobronchiali e polmonari.

Posto che le singole alterazioni endocrine non differiscono in alcun modo da quelle presenti in forma isolata, distinguiamo 3 quadri clinici in base all'associazione delle ghiandole coinvolte:

MEN I

È detta anche *sindrome di Wermer* ed è caratterizzata da:

1. Adenomi insulari (in base al polipeptide secreto si distinguono gastrinomi, glucagomi, insulinomi, VIPomi, somatostatini; in base ad esso dipendono anche i sintomi)
2. Adenomi ipofisari (di qualsiasi tipo ma più frequentemente prolattinomi)
3. Adenoma o iperplasia delle paratiroidi

(regola delle tre P: Pituitary, Pancreas, Paratiroidi)

Anche se non incluse in elenco si riscontra un elevato numero di affezioni tiroidee, dal morbo di Basedow al carcinoma midollare.

MEN IIA

È detta anche *sindrome di Sipple* ed è caratterizzata da:

1. Carcinoma midollare della tiroide: al contrario della forma sporadica si presenta per lo più in giovane età e ha un'origine multifocale. Oltre alla calcitonina possono produrre una quantità di sostanze, come ACTH, prolattina, VIP, serotonina, prostaglandine, che non sono normalmente secrete dalle cellule C da cui il tumore prende origine. Inoltre i valori di CT basale non sono molto elevati ma lo diventano dopo stimolazione con pentagastrina
2. Feocromocitoma
3. Iperplasia (raramente adenoma) delle paratiroidi

L'**FMTC** (Familial Medullary Thyroidal Carcinoma) è una variante della MEN IIA in cui sono assenti le altre affezioni endocrine.

La ganglioneuromatosi a livello del tenue e del colon induce la comparsa di megacolon da alterata motilità intestinale, stipsi alternata a diarrea, ostruzione intestinale.

MEN IIB

Questa sindrome è caratterizzata da carcinoma midollare della tiroide e da feocromocitoma, come la MEN II, dalla quale si differenzia per alcuni aspetti:

1. i pazienti hanno un *habitus marfanoide* (eccessiva lunghezza degli arti, cifoscoliosi, aracnodattilia, ectopia del cristallino);
2. il *carcinoma midollare* è *più aggressivo* e tende a manifestarsi in età più giovanile (intorno ai 20 anni);
3. le paratiroidi sono interessate molto raramente (2% dei casi);
4. solo nella metà dei casi è possibile dimostrare una trasmissione autosomica dominante; i restanti casi sono sporadici.
5. è presente neurofibromatosi (crescita eccessiva di tessuto nervoso a livello della cute e delle mucose di lingua, labbra, cavo orale, congiuntive, cornea e tratto gastrointestinale)

Eziopatogenesi

Le MEN sono caratterizzate da una mutazione genica che è presente a livello delle cellule germinali responsabile della trasmissione ereditaria cui segue una mutazione acquisita a livello delle cellule somatiche.

Nella MEN I la mutazione avviene a carico del gene situato sul cromosoma 11 che codifica per la **menina** una proteina nucleare che interagisce con un fattore di trascrizione JUN D che funziona da oncosoppressore.

La mutazione a carico della mielina impedisce questa interazione e determina quindi una alterata funzione dell'oncosoppressore con conseguente deficit di controllo da parte di questo della crescita cellulare.

Le MEN II sono caratterizzate da una mutazione del protooncogene RET situato sul cromosoma 10 che codifica per un recettore di membrana caratterizzato da 4 domini. Quando si ha il legame del ligando il recettore dimerizza ed acquista la attività di tirosin-chinasi.

La mutazione determina una attivazione costitutiva del recettore con incremento della proliferazione cellulare. Il risultato è quindi lo stesso anche se la mutazione è strutturalmente diversa nella MEN II A e B.

L'ipotesi della mutazione della cellula staminale e la conseguente displasia neuroectodermica permette di spiegare la produzione, da parte dei tumori che si sviluppano dal sistema APUD, oltreché di ormoni propri delle cellule interessate (sindromi ortoendocrine) anche di polipeptidi estranei alle cellule dell'organo in cui si sviluppano (sindromi paraendocrine). La cellula progenitrice neuroectodermica è infatti totipotente, e il processo tumorale può portare alla derepressione di capacità secretorie, perse durante il processo di differenziazione.

Obiezioni a questa teoria sono che le paratiroidi e cellule β del pancreas derivano dal neuroectoderma eppure sono interessate da neoplasie insieme agli altri organi.

GHIANDOLA PINEALE

L'epifisi è interessata raramente da processi patologici e virtualmente solo da neoplasie.

Essa è una ghiandola a forma di pigna, posta alla base del cranio, tra i collicoli superiori: è composta da uno stroma lasso di nevroglia in cui sono immersi i pinealociti, dotati di lunghi processi citoplasmatici e contenenti i granuli di melatonina, secreta in risposta agli stimoli luminosi (motivo per cui la ghiandola pineale era nota come "terzo occhio").

La maggior parte dei tumori epifisari insorge da cellule germinali sequestrate durante l'embriogenesi, per cui abbiamo disgerminomi, carcinoma embrionario, coriocarcinoma e le forme miste.

Pinealomi

Questi invece derivano dai pinealociti e si dividono in pinealocitomi e pinealoblastomi, a seconda del loro aspetto morfologico, che poi è correlato anche al comportamento biologico.

Morfologia

I **pinealoblastomi** sono più tipici dei giovani e si presentano soffici, grigiastri, con ampie aree necrotico-emorragiche; tendono a infiltrare le strutture vicine e sono costituite da cellule pleomorfe con ampi nuclei

ipercromici ed elevate mitosi. L'aspetto ricorda quello dei loro "cugini" encefalici, i neuro- medulloblastomi, anche per la tendenza a diffondere attraverso il liquor e a causare il tal modo un idrocefalo.

I **pinealocitomi** sono più tipici dell'adulto e hanno una crescita indolente; sono masse meglio circoscritte con accrescimento espansivo piuttosto che infiltrativi. Istologicamente si distinguono cellule a differenziazione neuronale (positive per l'enolasi neurone-specifica) e gliale (positive per la proteina acida gliofibrillare); una delle due componenti può prevalere sull'altra. Caratteristica del pinealocitoma poi è la presenza di pseudorosette formate in periferia da una bordatura di pinealociti e al centro del materiale eosinofilo che rappresenta i processi citoplasmatici dei pinealociti stessi. Delicati setti connettivali conferiscono alla neoplasia un aspetto lobulato

Clinica

La sopravvivenza del pinealoblastoma è assai breve, in media 1 o 2 anni; il pinealocitoma ha un decorso più indolente, provoca per lo più sintomi da compressione (cefalea, idrocefalo, disturbi visivi, demenza) ma spesso è impossibile da asportare chirurgicamente.

TIMO

Il timo è una ghiandola che deriva embriologicamente dal 3° paio di tasche branchiali e talvolta anche dal 4°, insieme alle paratiroidi, che infatti possono trovarsi incluse entro la capsula timica. Il timo si accresce fino alla pubertà, dopodiché viene sostituito da tessuto fibroadiposo e va incontro a involuzione: tuttavia questi processi di accrescimento e involuzione sono variabili nei tempi e nei modi. L'organo può andare incontro anche nel giovane a involuzione, in seguito a episodi di stress grave, o a causa dell'infezione da HIV.

A sviluppo compiuto il timo ha forma piramidale, capsulato e lobulato. Tra le cellule che lo costituiscono prevalgono le cellule epiteliali timiche e i linfociti T. le prime si trovano strettamente impacchettate a livello della corticale, mentre formano un delicato reticolo di sostegno per il linfociti a livello della midollare; le cellule epiteliali della midollare rispetto a quelle della corticale non hanno connessioni citoplasmatiche reciproche ma si aggregano in aggregati spiraliformi con un centro cheratinizzato, detti corpuscoli di Hassal.

Altri tipi cellulari del timo includono i macrofagi, le cellule dendritiche, rari neutrofili ed eosinofili, L. B e sparse cellule mioidi, degne di interesse perché alcune malattie timiche si associano con la miastenia gravis.

Il timo è interessato da 3 tipi di processi patologici:

- ✓ **anomalie di sviluppo:** ipoplasia o aplasia timica associata a insufficiente sviluppo delle paratiroidi e malformazioni del cuore e dei grossi vasi (**sindrome di Di Gorge**). Le cisti hanno importanza clinica pressoché nulla
- ✓ **iperplasia timica**
- ✓ **neoplasie**

Iperplasia timica (follicolare)

Consiste nella comparsa all'interno del timo di follicoli linfoidi con i canonici centri germinativi, L.B e cellule follicolari dendritiche.

Può presentarsi in corso di malattie infiammatorie croniche con stimolazione continua del SI; soprattutto però è importante l'associazione con la miastenia gravis, in cui si presenta nel 65-75% dei casi. È molto comune anche in altre malattie croniche autoimmuni come il LES, il morbo di Graves, la sclerodermia.

Timomi

Pur potendo insorgere nel timo diversi tipi di neoplasie – tumori disgenetici a cellule germinali, linfoma di Hodgkin, carcinoidi, linfomi – il termine timoma va riservato ai tumori che originano dalle cellule epiteliali timiche.

I timomi hanno anche una componente linfoide consensuale ma essa non è monoclonale e non contribuisce al comportamento clinico della malattia.

Classificazione

Ne sono state proposte parecchie, la seguente è la migliore perché è semplice e ha un'utilità clinica:

- ✓ **timoma benigno** o incapsulato: criteri citologici e clinici di benignità

✓ timoma maligno:

tipo I (**timoma invasivo**): invasività locale e possibili metastasi a distanza, anche se alla citologia le cellule appaiono benigne

tipo II (**carcinoma timico**): maligno di nome e di fatto

tutti i tipi indistintamente colpiscono per lo più gli adulti, la localizzazione è nella maggior parte dei casi il mediastino anterosuperiore, di cui costituiscono il 20-30% del totale dei tumori – gli altri sono il Linfoma di Hodgkin e non; a volte però si possono reperire nel polmone o nella tiroide.

Morfologia

Si presentano come masse lobulate, dure e grigio-biancastre, di dimensioni anche notevoli (fino a 20 cm): presentano spesso aree di necrosi emorragica ad evoluzione cistica, anche se benigni.

I timomi benigni sono composti da cellule fusate assai simili alla loro controparte normale, ma i corpuscoli di Hassall sono appena accennati e non diagnostici poiché possono rappresentare tessuto timico residuo sano.

I timomi invasivi (1/4 del totale), si caratterizzano per l'infiltrazione della capsula, l'infiltrazione variabile delle strutture contigue e l'occasionale capacità di dare metastasi pur avendo caratteri citologici di benignità. Talvolta le cellule si dispongono a palizzata attorno a un vaso, anche se l'angioinvasività è dubbia. Nei casi con minima invasione la prognosi rimane buona (90% indice a 5 anni).

I carcinomi timici rappresentano, per fortuna solo il 5% dei timomi; essi mostrano spiccata anaplasia. Istologicamente trattasi di carcinoma squamocellulare bene o poco differenziati, ma c'è anche il linfoepitelioma, derivato dalle cellule epiteliali di tipo corticale e contenente il menoma dell'EBV. Meno importanti sono la variante sarcomatoide, quella a cellule chiare e il carcinoma basocellulare.

Clinica

Molti timomi sono di riscontro accidentale, gli altri vengono diagnosticati per i sintomi di origine compressiva e la miastenia gravis (ma anche altre sindromi paraneoplastiche come l'ipogammaglobulinemia mista, l'aplasia pura della serie rossa, la dermatomiosite, la malattia di Graves e l'immancabile sindrome di Cushing).

PANCREAS ENDOCRINO

DIABETE MELLITO

È una sindrome caratterizzata da iperglicemia dovuta ad un deficit assoluto o relativo di insulina (associato ad una sua ridotta attività biologica). È presente un disordine del metabolismo dei carboidrati ma anche dei lipidi e delle proteine.

Classificazione

Diabete primitivo

1. diabete mellito di tipo I (o insulino-dipendente IDDM)

In passato veniva indicato come forma giovanile, può manifestarsi ad ogni età ma insorge in genere prima dei 20 anni.

Prima della pubertà non c'è differenza di incidenza nei 2 sessi mentre dopo la pubertà si verifica un incremento di incidenza nei maschi ed una riduzione nelle femmine.

Rappresenta il 15-20% di tutte le forme.

La prevalenza è del 0.2-0.5%.

Esistono variazioni geografiche dell'incidenza della malattia.

In Europa c'è un gradiente da Nord a Sud forse dovuto a fattori genetici o alimentari.

In Sardegna che è una popolazione chiusa si ha un incremento dell'incidenza.

L'incidenza della malattia è in progressivo aumento probabilmente grazie all'incremento della sopravvivenza e della riproduzione della popolazione affetta.

2. Diabete mellito di tipo II (o non insulino-dipendente NIDDM)

In passato veniva indicato come diabete dell'adulto, insorge generalmente in età adulta, dopo i 40 anni.

Rappresenta l'85-90% di tutte le forme.

La prevalenza è del 2-5% ed ha una forte variazione geografica che dipende da fattori ambientali e genetici (elevata in USA e ridotta in Cina).

L'importanza dei fattori ambientali è testimoniata dal fatto che gli Indiani che avevano una bassa prevalenza acquistando le abitudini americane (dieta ipercalorica e sedentarietà) hanno oggi una elevata prevalenza.

3. Difetti genetici della funzione delle cellule b (compreso il diabete giovanile a insorgenza nell'adulto - MODY)

Diabete secondario

1. **Diabete gestazionale:** insorge nel 2% della gravidanze e si associa ad una più elevata mortalità e morbilità perinatale. La tolleranza glucidica in genere si normalizza dopo il parto, ma generalmente entro 10 anni circa il 40% di queste donne sviluppa diabete manifesto.
2. Diabete associato a **difetti genetici dell'azione insulinica** (diabete lipoatrofico, leprecaunismo, atassia-telangectasia,)
3. Diabete associato a **patologie del pancreas esocrino:** Pancreatite, pancreatopatia fibrocalcifica (?), pancreatemia, neoplasie pancreatiche, fibrosi cistica, emocromatosi.
4. Diabete associato ad **endocrinopatie:** sindrome di Cushing, feocromocitoma, ipertiroidismo, glucagoma, acromegalia, tutte patologie che si associano ad incremento di ormoni anti-insulari.
5. Diabete indotto da **infezioni:** CMV e virus della rosolia (rosolia congenita)
6. Diabete indotto da **farmaci:** glucocorticoidi, ormoni tiroidei, α o β -agonisti, tiazidi, $INF\alpha$, acido nicotinic
7. Diabete associato a **sindromi genetiche:** distrofia muscolare, sindrome di Turner.

Epidemiologia

Si calcola che il DM colpisca circa 13 milioni di pazienti negli USA, sebbene siano diagnosticati solo per metà. Le letalità è stimata, sempre negli USA in circa 54000 casi (7° causa di morte). La prevalenza del diabete di tipo II è del 5-8%, mentre quella del tipo I molto meno (0,5%).

Eziopatogenesi

Diabete mellito di tipo I

Esistono tre meccanismi patogenetici interconnessi: **autoimmunità, suscettibilità genetica, fattori ambientali:** la predisposizione genetica è dovuta ad una alterazione dell'immunoregolazione testimoniata dal fatto che i pazienti nel 10% dei casi soffrono anche di altre malattie di natura autoimmune. Sono più suscettibili a sviluppare IDDM i pazienti con HLA DQ 3.2 e HLA DR3, probabilmente infatti le alterazioni della molecola di MHC di classe II determinano un alterato legame con l'antigene e/o un'alterazione dell'interazione con il TCR facilitando così lo sviluppo dell'autoimmunità.

La distruzione delle cellule B è correlata alla presenza di auto-Ab:

- ✓ ICA contro le insule pancreatiche
- ✓ ICSA contro la superficie insulare
- ✓ C'AMC Ab citotossici (fissanti il C') anti-insule
- ✓ IAA anti-insulina
- ✓ GAD anti-glutamatodecarbossilasi

La presenza simultanea di Ab anti GAD, anti IA2 e anti-insulina comporta in pratica la certezza di sviluppare un diabete clinicamente manifesto entro 5 anni. Molto più importanti invece sono i processi di autoimmunità cellulo-mediata: l'attacco immune alle cellule b è cronico e precede anche di anni l'esordio clinico della malattia. Tale reazione, oltre che degli autoAb, consiste in un intenso infiltrato linfocitario ("insulite"), composto da L.T CD8+, CD4+ e macrofagi. Il ruolo primario di queste cellule è dimostrato dal fatto che possono trasferire la malattia tra animali di laboratorio.

L'insulite è associata ad una aumentata espressione di molecole MHC di classe I e all'espressione aberrante di MHC di classe II, indotta da citochine come l'IFN-g prodotte a livello locale dalle cellule infiammatorie.

Il processo autoimmune viene innescato da **fattori ambientali** quali infezioni virali (parotite, epatite, mononucleosi infettiva, rosolia congenita, coxsackievirus) o tossine o alimenti. L'importanza di questi fattori è sottolineata da studi su popolazioni migratorie.

Questi fattori possono agire con diversi meccanismi:

1. Smascheramento di Ag insulari self

2. Mimetismo molecolare (analogia strutturale con Ag insulari) per cui Ab rivolti verso questi fattori esogeni cross-reagiscono anche con Ag endogeni
3. Produzione di citochine con espressione da parte delle cellule pancreatiche di molecole di MCH II con trasformazione in cellule presentanti l'antigene (?)

Altre cause: è stato riportato che i bambini che abbiano assunto precocemente (prima del 4° mese di vita) derivati del latte vaccino hanno un rischio 1,5 volte maggiore di sviluppare la malattia.

Inoltre diverse tossine chimiche, come l'aossana e la pentamidina (usata anche nell'uomo come antiparassitario), sono in grado di indurre la distruzione delle cellule β negli animali.

La distruzione autoimmunitaria delle cellule B determina una riduzione di queste con conseguente riduzione asintomatica della riserva di insulina; a questo stadio l'unico segno della malattia è la presenza di auto-Ab con normale glicemia, tolleranza al glucosio e risposta insulinica al carico orale di glucosio. Successivamente si instaura una ridotta tolleranza al glucosio e quindi compaiono i sintomi del diabete in forma metabolicamente stabile in cui la secrezione endogena di insulina è in parte mantenuta.

Questa fase va prolungata il più possibile con l'uso di terapia insulinica intensiva che crea una condizione di riposo delle cellule B che funzionano soltanto in condizioni di incrementata richiesta.

Si passa quindi alla fase della malattia in cui cessa la secrezione di insulina ed il paziente diventa completamente insulino-dipendente.

La progressione può avvenire in modo più o meno rapido, in genere quando il diabete si presenta nel bambino la distruzione è rapida.

Diabete mellito di tipo II

È legato a fattori genetici più di quanto non lo sia il diabete mellito di tipo I (concordanza tra i gemelli omozigoti del 90% contro il 60%) anche se non è legato a particolari antigeni di istocompatibilità (HLA) o a meccanismi di autoimmunità.

La caratteristica fondamentale del diabete di tipo II è la presenza di resistenza insulinica e il deficit relativo di secrezione insulinica cioè inadeguato al carico di glucosio presente in circolo.

Nei soggetti con predisposizione genetica a sviluppare diabete mellito di tipo II la malattia è precipitata da fattori ambientali che di per sé sono in grado di determinare **insulino-resistenza** (che **non determina diabete negli individui normali**):

1. **Obesità:** presente nell'80% dei pazienti con NIDDM spesso nell'ambito della sindrome plurimetabolica: causa direttamente iperinsulinemia, anche nei pazienti non diabetici, in quanto il tessuto adiposo è relativamente insensibile all'azione dell'insulina e continua a liberare acidi grassi nella vena porta che arrivano poi al fegato e vengono trasformati in glucosio, oppure competono con il glucosio stesso nei tessuti periferici causando direttamente iperglicemia.
2. **Gravidanza**
3. **Farmaci**
4. **Patologie endocrine**

L'insulino-resistenza è l'incapacità dei tessuti a utilizzare il glucosio la quale determina iperglicemia, stimola le cellule B alla produzione di insulina con iperinsulinismo compensatorio e impedisce la modulazione della disponibilità di glucosio da parte dell'insulina stessa.

Le **basi molecolari** della resistenza all'insulina non sono del tutto chiare:

1. Diminuzione del numero dei recettori (conseguenza diretta dell'iperinsulinismo)
2. Difetto postrecettoriale
3. Ridotta sintesi e traslocazione del GLUT nel muscolo e negli adipociti

I soggetti con predisposizione a sviluppare il NIDDM presentano un deficit di secrezione di insulina che viene reso manifesto dall'incremento della richiesta alle cellule B che non sono in grado di mantenere a lungo il livello di iperinsulinismo richiesto, a causa del danno tossico indotto dalla persistente iperglicemia. Diversamente dal diabete di tipo I non c'è evidenza di un danno

La ridotta capacità secretoria delle cellule B si manifesta come **manca di secrezione insulinica dovuto al rilascio di insulina dai granuli preformati**. Probabilmente ciò è causato da una alterazione del metabolismo del glucosio a livello delle cellule B che rappresenta lo stimolo alla secrezione di insulina.

Inoltre l'**infiltrazione di sostanza amiloide** potrebbe essere alla base della riduzione della secrezione di insulina. L'**amilina** è un peptide che viene normalmente prodotto dalle cellule β impacchettato con l'insulina e cosecreto negli spazi sinusoidali. Nei pz con NIDDM tende ad accumularsi fuori dalle cellule beta in stretto contatto con la membrana cellulare ed assumere l'aspetto tintoriale dell'amiloide: è controverso se ciò possa avere importanza patogenetica o se sia piuttosto il risultato del danno delle cellule β .

Si verifica quindi una secrezione insulinica inappropriata alle richieste glicemiche aumentate anche se i valori assoluti di insulina ematica sono normali o aumentati.

Inoltre nei pazienti con NIDDM inoltre l'iperglicemia non sopprime come di norma la secrezione da parte delle cellule A di glucagone e pertanto i livelli di glucagone sono elevati o normali ma comunque inappropriati all'iperglicemia determinando un incremento della gluconeogenesi epatica che incrementa l'iperglicemia.

Più raramente la causa del NIDDM è la presenza in circolo di insuline anomale con ridotta attività biologica.

Il decorso clinico della malattia in genere si articola in 3 fasi:

1. la resistenza insulinica determina iperinsulinemia compensatoria che mantiene normale il controllo glicemico
2. aumento della resistenza insulinica con deficit relativo di insulina e intolleranza al glucosio con comparsa di iperglicemia post-prandiale
3. riduzione assoluta della secrezione insulinica (che tuttavia permane) con insorgenza di iperglicemia a digiuno e diabete franco

(per questo motivo la terapia del diabete di tipo II inizialmente non si basa sull'insulina ma sul miglioramento dell'insulino-resistenza, soltanto tardivamente viene somministrata insulina)

il tardivo declino della produzione di insulina è determinato dagli effetti tossici dell'iperglicemia sulle cellule B e dall'esaurimento funzionale del pancreas.

Difetti genetici della funzione insulare (MODY):

questo gruppo di pazienti non rientrano né tra quelli con diabete di tipo I che di tipo II, essendo caratterizzati da una diminuzione della secrezione insulinica non accompagnata dalla distruzione delle cellule β . Il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) è l'espressione di un gruppo eterogeneo di difetti genetici caratterizzati da: eredità autosomica dominante di un difetto ad alta penetranza, insorgenza precoce (25 anni), compromissione della funzione delle cellule b, che si mantengono inalterate relativamente a quantità.

Sino a ora sono stati identificati 4 possibili difetti genetici:

1. HNF-4° fattore di trascrizione epatocitario
2. Gene della glucochinasi
3. HNF-1° (transattivatore del gene dell'insulina)
4. DNA mitocondriale (mutazione puntiforme)

Il MODY 1 e 3 mostrano una severa compromissione della secrezione insulinica, mentre il 2 solo una modesta iperglicemia cronica dovuta alla ridotta reattività delle cellule b allo stimolo dato dal glucosio.

Diabete secondario: la patogenesi del diabete secondario è spiegata facilmente dal meccanismo della malattia fondamentale. In particolare, nelle forme con alterazioni endocrine l'iperglicemia è dipendente dalla eccessiva produzione di ormoni ad attività controinsulare: cortisolo (o corticosteroidi di altro tipo somministrati a fini terapeutici), GH, ormoni tiroidei, adrenalina.

Una patogenesi molto interessante hanno alcune forme di diabete secondario con anomalie dei recettori insulinici, quali il diabete in corso di acanthosis di tipo B e il diabete in corso di atassia-teleangectasia. L'acanthosis nigricans è una alterazione cutanea pigmentaria che, in certi pazienti, è associata con diabete dovuto ad insensibilità dei recettori insulinici all'azione dell'ormone. In alcuni casi (tipo B) questo è dovuto alla formazione di autoanticorpi contro i recettori insulinici. In altri casi (tipo A) sembra che il difetto sia postrecettoriale. In alcuni pazienti con atassia-teleangectasia (una immunodeficienza primitiva) si ha pure formazione di autoanticorpi contro i recettori insulinici.

Patogenesi delle complicanze del diabete

La maggior parte dei dati clinici indica che le complicanze del diabete siano la conseguenza delle alterazioni metaboliche: infatti reni trapiantati in soggetti diabetici sviluppano l'insieme di lesioni della nefropatia diabetica nel giro di 5-10 anni.

L'iperglicemia determina la **glicosilazione o glicazione non enzimatica** delle proteine che è direttamente proporzionale al grado di iperglicemia e alla durata dell'esposizione ad essa della proteine plasmatiche.

La glicosilazione inizialmente è reversibile e porta alla formazione delle basi di Schiff dovuta al legame del glucosio in eccesso al gruppo amminico delle proteine in particolare la lisina.

La glicosilazione determina inoltre la formazione di radicali liberi dell'ossigeno.

In questo stadio la normalizzazione della glicemia comporta una riduzione dei prodotti di glicosilazione.

Se l'esposizione all'iperglicemia dura a lungo, almeno 4 settimane, si ha la formazione dei prodotti intermedi di glicosilazione sia a livello plasmatico che cellulare in particolare sulla parete dei vasi (**prodotti di Amadori**)

I prodotti di glicosilazione precoce a carico del collagene e delle proteine a lunga sopravvivenza a livello dei tessuti interstiziali e della parete dei vasi vanno in contro a lenti riarrangiamenti chimici che portano alla formazione dei prodotti finali irreversibili della glicosilazione avanzata (**AGE**).

La formazione degli AGE avviene anche a livello intracellulare a carico degli acidi nucleici.

La formazione degli AGE determina la modificazione conformazionale delle proteine interessate e la formazione di microaggregati proteici.

Il collagene glicosilato diventa in grado di intrappolare le proteine plasmatiche e interstiziali, inoltre forma legami crociati con altre molecole; in questo modo il collagene come le altre proteine AGE sono resistenti alla digestione proteolitica e perciò questo legame ne diminuisce la rimozione e ne favorisce la deposizione.

Nei capillari in particolare renali le proteine plasmatiche come l'albumina si legano alla membrana basale glicosilata e ne determinano un incremento di spessore.

Gli AGE inoltre si legano ai recettori di diversi tipi cellulari, il legame induce diverse reazioni biologiche tra cui la migrazione dei monociti, il rilascio di citochine e di fattori di crescita da parte dei macrofagi, l'aumento della permeabilità endoteliale e dell'attività procoagulante sulle cellule endoteliali, e sui macrofagi ed infine un incremento della proliferazione e della sintesi di matrice extracellulare da parte dei fibroblasti.

La valutazione dell'Hb glicosilata è un indice del valore di glicemia prevalente nel periodo di 2-3 mesi (correlato alla vita media dei globuli rossi).

Un'altra conseguenza dell'iperglicemia inoltre è il **potenziamento della via dei polioli**.

Nei tessuti non insulino-dipendenti, cioè in cui l'ingresso intracellulare di glucosio non è regolato dalla presenza di insulina (nervi, cristallino, rene e vasi sanguigni) l'iperglicemia porta ad un incremento del glucosio intracellulare.

L'eccesso di glucosio tramite la via dei polioli viene metabolizzato a sorbitolo ed eventualmente a fruttosio.

L'aumento di sorbitolo e fruttosio determina un aumentata osmolarità intracellulare che richiama liquidi e determina rigonfiamento e danno osmotico cellulare.

L'accumulo di sorbitolo compromette la funzione delle pompe ioniche e può essere responsabile del danno a carico delle cellule di Schwann e dei periciti dei capillari retinici, che dà luogo rispettivamente alla neuropatia e alla retinopatia. Nel cristallino inoltre l'imbibizione idrica determina rigonfiamento ed opacità.

Secondo l'ipotesi emodinamica della microangiopatia inoltre alla base delle alterazioni dei vasi starebbe l'alterazione della funzione metabolica endoteliale con incremento della produzione di NO e PG.

Nella fase reversibile si avrebbe quindi a causa dell'incremento di PG e NO vasodilatazione a livello precapillari con iperfiltrazione iniziale e incremento della permeabilità capillare.

La riduzione delle cariche negative dell'endotelio inoltre determinerebbe una riduzione della repulsione elettrica nei confronti delle proteine plasmatiche con conseguente loro filtrazione.

Nella fase irreversibile invece l'alterazione endoteliale determina intrappolamento dell'NO con riduzione della vasodilatazione che insieme all'incremento di spessore della membrana basale determina una riduzione del lume del vaso ed una perdita dell'autoregolazione.

L'alterazione endoteliale inoltre determina alterazione della regolazione della coagulazione e attivazione piastrinica che insieme alla ridotta plasticità degli eritrociti indotta dal rigonfiamento osmotico per l'accumulo di sorbitolo determina un incremento della tendenza alla trombosi ed all'ischemia (alterazioni emoreologiche). L'ischemia a sua volta determina il rilascio di fattori di crescita endoteliali che stimolano l'angiogenesi.

La neoangiogenesi però dà luogo alla formazione di vasi anomali che aggravano la patologia in quanto essendo di forma anomala danno facilmente microaneurismi ed alterazione del tessuto in cui crescono.

Morfologia

1. Pancreas

Le lesioni pancreatiche non sono costanti né patognomoniche e riguardano per lo più il diabete di tipo I; si possono osservare una o più delle seguenti alterazioni:

- ✓ riduzione del volume o numero delle cellule insulari: soprattutto in caso di malattia rapidamente progressiva; una modesta riduzione del volume insulare si ha anche nel diabete di tipo II di vecchia data
- ✓ insulite: focale, con infiltrato linfocitario simile a quello dei modelli animali, si può ancora osservare al momento dell'esordio clinico della malattia, dopodiché, nello stadio avanzato c'è solo una diffusa fibrosi
- ✓ degranolazione delle cellule β: visibile al ME, riflette la deplezione di insulina nelle cellule superstiti dei pazienti con diabete di tipo I
- ✓ sostituzione delle isole da parte di sostanza amiloide: lesioni simili si riscontrano anche nei non diabetici fanno parte del normale processo di senescenza

nei neonati non diabetici figli di madri diabetiche oltre alla macrosomia si evidenzia un aumento del n.° e delle dimensioni delle isole, come espressione dell'iperplasia in risposta all'iperglicemia materna.

2. Sistema cardiocircolatorio

Le conseguenze sono determinate dalla **macroangiopatia** (malattia dei grossi vasi), che è una forma di aterosclerosi che colpisce i soggetti diabetici con una frequenza maggiore di 2-5 volte rispetto ai soggetti non diabetici, in particolare quelli affetti da IDDM (sindrome plurimetabolica).

Clinicamente si manifesta con:

- ✓ cardiopatia ischemica (l'IMA è la maggiore causa di morte nei pazienti diabetici)
- ✓ vasculopatia a livello dei grossi vasi
- ✓ ischemia dei vasi periferici (→ gangrena degli arti inferiori)
- ✓ cerebropatia

La causa dell'aterosclerosi accelerata è la modificazione dell'assetto lipidico che si verifica in corso di diabete dovuto sia alle alterazioni del metabolismo lipidico indotte dalla carenza di insulina che dalla glicosilazione delle proteine plasmatiche.

La glicosilazione delle glicoproteine infatti comporta un ridotto catabolismo delle LDL che non sono più riconosciute dal loro recettore e un incremento del catabolismo delle HDL.

Altri fattori importanti per il processo aterosclerotico, frequentemente presenti nei pazienti diabetici, sono alterazioni emoreologiche quali l'aumentata adesività ed aggregabilità piastrinica, l'iperfibrinogenemia e l'aumento della viscosità ematica. La macroangiopatia dipende anche dalla coesistenza dei comuni fattori di rischio dell'aterosclerosi che vanno quindi attentamente controllati.

L'arteriosclerosi ialina, lesione vascolare comune associata all'ipertensione è molto più grave nei soggetti diabetici (ad es., a livello del rene coinvolge anche l'arteriola efferente), poiché la filtrazione di plasmaproteine attraverso la parete è favorita nel diabete dalla disfunzione endoteliale e dall'alterazione delle proteine costituenti.

Microangiopatia diabetica: è una lesione tipica del diabete e dipende esclusivamente dall'iperglicemia, come è stato ben dimostrato; consiste nell'ispessimento delle MB dei capillari di molteplici distretti corporei, responsabile sia della nefropatia che della retinopatia che di alcune forme di neuropatia (quelle asimmetriche); va puntualizzato infatti che nonostante l'ispessimento delle MB i capillari diabetici sono più permeabili alle plasmaproteine di quelli dei soggetti normali.

3. nefropatia

Il termine nefropatia diabetica sta ad indicare l'insieme delle lesioni che si instaurano in un rene diabetico, esse interessano principalmente i glomeruli ma anche le arteriole e l'interstizio possono essere colpiti.

La nefropatia diabetica rappresenta una complicazione cronica che insorge nel 50% dei pazienti con diabete di tipo I e nel 20% dei pazienti con diabete di tipo II.

Le **alterazioni morfologiche glomerulari** sono date da:

- ✓ Ispessimento della membrana basale glomerulare che fa parte del quadro della microangiopatia diabetica che si accompagna anche a quello del mesangio e della membrana basale dei tubuli

- ✓ **Glomerulosclerosi obliterativa diffusa** (frequente nei soggetti affetti da diabete da più di 10 anni) che è data da un aumento diffuso della matrice mesangiale che si espande obliterando la componente cellulare giungendo ad occupare l'intero glomerulo; è sempre associata ad un ispessimento della membrana basale evoluzione verso la sindrome nefrosica. Può associarsi anche all'età anziana ed all'ipertensione. Nel diabete interessa solitamente i glomeruli non colpiti da glomerulosclerosi nodulare.
- ✓ **Glomerulosclerosi nodulare** (detta anche **malattia di Kimmelstiel – Wilson** o glomerulosclerosi intercapillare) caratterizzata da masse ovoidi o sferiche ialine situate alla periferia del glomerulo dovute all'aumento della matrice mesangiale che espandendosi comprime le anse capillari obliterando il glomerulo. Interessa il 10-35% dei soggetti con diabete ed è specifica di diabete

Alterazioni vascolari:

- ✓ **stenosi dell'arteria renale** con conseguente ipertensione renovascolare dovuta alla macroangiopatia diabetica.
- ✓ **arteriolosclerosi ialina** che coinvolge non solo l'arteriola afferente ma anche la efferente (evento raro nei non – diabetici) e che può dare nefroangiosclerosi con ipertensione o insufficienza renale.

Come conseguenza delle lesioni arteriolari e glomerulari i reni vanno incontro ad ischemia con comparsa di atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e riduzione globale di volume. La riduzione della VFG determina anche ipertensione.

A livello tubulo interstiziale inoltre è frequente la **pielonefrite** soprattutto al limite corticomidollare (facilitata dalle frequenti infezioni anche micotiche come la candida) che tende a complicarsi con la **papillite necrotizzante o necrosi papillare acuta**, in una % significativamente maggiore tra i diabetici.

Le alterazioni tubulointerstiziali riducono i processi di riassorbimento e secrezione il che sommato alla ridotta filtrazione causata dalle alterazioni vasali e glomerulari tende a determinare insufficienza renale cronica.

L'ispessimento della membrana basale e l'aumento della matrice mesangiale sono probabilmente dovuti ad un difetto metabolico legato ai prodotti finali dell'avanzata glicosilazione.

Un ruolo nella patogenesi è anche giocato dalle alterazioni di tipo emodinamico dovute all'alterazione della funzione metabolica dell'endotelio che determina incremento della viscosità e quindi tendenza alla trombosi.

Quando oltre alle alterazioni delle cariche della superficie endoteliale compaiono anche alterazioni della membrana basale oltre all'albumina vengono filtrate anche proteine di dimensioni maggiori e la proteinuria da selettiva si fa non selettiva e compare la sindrome nefrosica.

La velocità di progressione verso l'IRC varia da paziente a paziente ma per ciascun individuo è lineare nel tempo.

Dopo la comparsa della microalbuminuria un controllo anche rigoroso della glicemia non influenza l'evoluzione della nefropatia mentre sembra essere molto importante il controllo dell'ipertensione arteriosa.

4. retinopatia

L'aumento della pressione precapillare e l'alterazione della membrana basale determina la formazione di microaneurismi (in numero minore di 5) ed emorragie retiniche.

All'esame oftalmoscopico le emorragie degli strati profondi hanno un aspetto puntiforme mentre le emorragie degli strati superficiali sono a chiazza o a fiamma. Sono presenti anche essudati e dilatazioni venose dovute ad alterazione dell'NO, che possono essere duri o molli.

Gli essudati duri sono bianco-giallastri a limiti netti e si formano dall'essudazione di lipidi e proteine da parte di capillari danneggiati.

Gli essudati molli sono cotonosi, bianco-grigiastri a limiti indistinti che si formano dai capillari dilatati che circondano aree non perfuse.

- ✓ **retinopatia preproliferativa**

si sviluppa in individui predisposti oltre che soggetti ad iperglicemia prolungata.

È caratterizzata da un rapido incremento del numero di aneurismi (> 5) che sono tipicamente intraretinici e possono dare emorragie che possono determinare alterazione della vista (se viene danneggiata la macula?).

Si ha un incremento degli essudati molli con dilatazioni tortuosità e duplicazioni venose.

Questa fase non è sempre presente perché si può anche avere un rapido passaggio alla fase proliferativa.

- ✓ **retinopatia proliferativa**

è caratterizzata da neoangiogenesi e dalla formazione di lesioni cicatriziali.

Lo stimolo alla formazione di nuovi vasi è dato dall'ipossia secondaria all'occlusione di capillari e arteriole.

I vasi neoformati sono fragili ed espongono al rischio di emorragie.

La neoangiogenesi è presente a livello del disco ottico (NVD) dove è più grave e di altre zone (NVE).

Anche la fibrosi può colpire il disco ottico (FPD) o altre zone (FPE).

Le emorragie possono determinare intorbidimento dell'umor vitreo.

✓ **malattia oculare avanzata**

la formazione di tessuto fibroso con marcata tendenza alla retrazione tende a portare al distacco di retina. Si può avere anche il cosiddetto glaucoma neovascolare. Negli USA il diabete è la 1° causa di cecità non traumatica.

5. Neuropatia

Ha una prevalenza del 50% nella popolazione diabetica: la forma più comune è la polineuropatia periferica simmetrica che colpisce più nervi periferici sia sensitivi che motori in modo simmetrico.

La localizzazione è prevalentemente a livello degli arti inferiori distalmente e l'esordio è insidioso.

La patogenesi è probabilmente legata ad alterazioni di tipo metabolico dovute all'accumulo intracellulare di sorbitolo a livello delle cellule di Schwann che comporta demielinizzazione dei nervi.

Il quadro clinico è caratterizzato da ipoestesie, parestesie e iperestesie che possono essere accompagnate da dolore presente soprattutto di notte.

All'esame obiettivo si può documentare perdita di tutti i tipi di sensibilità e in particolare la perdita della sensibilità propriocettiva determina alterazione dell'andatura con abnorme distribuzione dei carichi pressori.

La perdita della sensibilità dolorifica, unitamente alla microangiopatia, impedisce il riconoscimento dei traumi favorendo la comparsa di ulcere frequentemente plantari. (**ulcera diabetica**)

Ai deficit sensitivi possono associarsi anche deficit motori con debolezza ed ipotrofia dei muscoli intrinseci delle mani e dei piedi. I deficit motori possono anche determinare malposizione dell'appoggio plantare.

Tutto ciò determina la cosiddetta artropatia di Charcot caratterizzata da deformazione del piede.

La **neuropatia asimmetrica** con interessamento di un singolo tronco nervoso (mononeuropatia) o di più tronchi nervosi distanti tra di loro (mononeurite multipla) simultaneamente o in successione tra di loro è più rara ed è causata probabilmente dalla microangiopatia dei vasa nervorum.

La sintomatologia è caratterizzata da deficit motorio associato eventualmente a dolore. Sono generalmente colpiti i nervi cranici (III, IV e VI) e tra i nervi periferici il mediano, l'ulnare, il femorale, il peroniero e lo sciatico. Spesso è presente la sindrome del tunnel carpale (dovuta anche ad alterazioni della pressione).

Altre volte la neuropatia si manifesta come una radiculopatia con comparsa di dolore di notevole intensità lungo il decorso di uno o più nervi spinali in genere a livello toracico o addominale.

La neuropatia diffusa dolorosa non risponde alla terapia antalgica.

La **neuropatia autonoma** può essere asintomatica o determinare:

- ✓ Disturbi della sudorazione
- ✓ Incremento della salivazione soprattutto prima dei pasti
- ✓ Arresto respiratorio con morte improvvisa
- ✓ Assenza del riflesso pupillare alla luce
- ✓ Tachicardia, perdita della normale aritmia sinusale respiratoria (a causa di riflessi cardiovascolari anomali) ipotensione arteriosa ortostatica (per riduzione del riflesso ortosimpatico)
- ✓ Edema neuropatico (?) importante da differenziare dall'edema cardiaco
- ✓ Artropatia di Charcot
- ✓ Riduzione degli ormoni controregolatori in risposta all'ipoglicemia (che determina nel diabete in fase avanzata un incrementato rischio di crisi ipoglicemiche)
- ✓ A livello gastroenterico: disturbi della motilità esofagea, ritardo dello svuotamento gastrico fino alla gastroparesi, disturbi dell'alvo con stipsi e diarrea e incontinenza fecale (che possono determinare alterazione dell'assorbimento degli alimenti che può interferire con il controllo della glicemia)
- ✓ Disturbi genitourinari sono prevalenti nei maschi: disturbi della minzione, ipotonia della vescica con incremento del residuo minzionale, eiaculazione retrograda ed impotenza

Clinica

Nel diabete mellito di tipo I l'esordio della malattia è in genere improvviso.

Poiché il glucosio è osmoticamente attivo vengono perse con le urine notevoli quantità di liquidi ed elettroliti determinando **poliuria** che nel bambino può dare luogo ad enuresi.

La perdita di liquidi e l'iperglicemia determinano iperosmolarità plasmatica con disidratazione cellulare e conseguente attivazione del centro della sete con **polidipsia**.

Si possono anche avere disturbi visivi per l'esposizione del cristallino e della retina ai liquidi iperosmolari.

Inoltre l'iperglicemia essendo neurotossica può determinare la presenza di parestesie transitorie.

L'ipovolemia determina inoltre vertigini, ipotensione posturale e astenia.

L'incremento dei processi catabolici a livello muscolare e del tessuto adiposo determina dimagrimento (paradosso nonostante la polifagia) e la proteolisi aggrava l'**astenia muscolare**.

Le alterazioni del metabolismo proteico contribuiscono a determinare la ritardata cicatrizzazione delle ferite e nel bambino il deficit di accrescimento.

La lipolisi favorisce l'ipertrigliceridemia e la formazione dei corpi chetonici.

L'iperglicemia cronica determina inoltre infezioni cutanee ricorrenti come foruncolosi e nelle donne vaginite cronica da candida. Altre infezioni frequenti sono: tubercolosi, pielonefriti, infezioni cutanee e polmoniti.

Nel diabete di tipo II i sintomi sono gli stessi più sfumati: il dimagrimento è meno evidente in quanto i pazienti sono obesi. Molti pazienti sono asintomatici e la malattia viene diagnosticata in corso di indagini eseguite per altre patologie. Le complicazioni sono più rare e meno gravi.

In fase di scompenso questi pazienti vanno incontro al coma iperosmolare non chetoacidotico, dovuto alla disidratazione, a causa della poliuria e dell'inadeguata assunzione di liquidi (nell'anziano il senso della sete è ridotto).

Il diabetico è assai più suscettibile alle infezioni, per molteplici cause (ridotta funzione leucocitaria e insufficiente apporto ematico secondario a vasculopatia).

I pazienti con diabete di tipo I hanno una maggiore probabilità di morire della loro malattia o meglio delle sue conseguenze, che sono, in ordine di frequenza:

1. IMA
2. IRC
3. Malattia cerebrovascolare
4. Infezioni
5. Gangrena degli arti inferiori

Fortunatamente oggi le complicanze metaboliche acute come la chetoacidosi o il coma iperosmolare sono trattabili, anzi più efficacemente prevenibili.

TUMORI DELLE CELLULE INSULARI

Sono più rari rispetto agli adenocarcinomi del pancreas esocrino e colpiscono quasi solo gli adulti.

Possono insorgere tanto nel parenchima che nel grasso peripancreatico e possono essere singoli o multipli, benigno maligni. Alcuni sono in grado di produrre ormoni e dare sindromi endocrine; le più frequenti e caratteristiche sono:

1. **iperinsulinismo**
2. **sindrome di Zollinger-Ellison**
3. **neoplasie endocrine multiple**

esse possono essere indifferentemente causate da:

- ✓ iperplasia diffusa delle cellule di Langerhans
- ✓ adenomi funzionanti
- ✓ tumori maligni insulari

Iperinsulinismo

Gli insulinomi (tumori a cellule β) sono tra i più comuni: essi producono quantità d'insulina sufficienti a causare crisi ipoglicemiche (con valori di glicemia < 50 mg/dl), correlate all'attività fisica e al digiuno e capaci di provocare disturbi del SNC (confusione, stupor, fino al coma) e reazione ortosimpatica.

Morfologia

Insorgono per lo più nel pancreas (talvolta anche in aree di parenchima ectopico) e sono nella maggior parte dei casi singoli e benigni. Le forme maligne (solo il 10%) sono diagnosticate unicamente sulla base dell'infiltrazione locale e delle metastasi a distanza.

Le lesioni solitarie sono piccole (< 2 cm) e capsulate e istologicamente assomigliano a insule giganti, tanto ne ripetono fedelmente l'architettura, mantenendone l'aspetto cordonale e l'orientamento vascolare delle cellule. Le forme maligne mostrano maggiore anaplasia pur potendo essere anch'esse capsulate. La colorazione immunoistochimica permette di evidenziare la presenza di insulina, la quale, come si vede all'esame ultrastrutturale con ME, è contenuta entro granuli secretori; quest'ultimi però possono essere presenti anche in assenza di attività secretoria.

L'iperplasia nodulare diffusa è un'altra condizione capace di provocare iperinsulinismo: essa si ritrova soprattutto in figli sani di madri diabetiche, come risposta all'iperglicemia durante la gravidanza.

Clinica

Nell'80% dei casi questi tumori, anche di dimensioni inferiori a 1 cm, causano un iperinsulinismo significativo ma sindromi ipoglicemiche significative sono presenti solo nel 20% dei casi, per cui molti casi si manifestano solo con un alterato rapporto glucosio/insulina.

Da puntualizzare che esistono molteplici cause di ipoglicemia oltre a questa e che un'eccessiva produzione di insulina si può avere anche per produzione ectopica da parte di alcuni fibromi e fibrosarcomi retroperitoneali.

Sindrome di Zollinger-Ellison (gastrinoma)

Questo tumore può insorgere con uguale probabilità a livello duodenale, nel pancreas o nei tessuti peripancreatici: il 90% di questi tumori insorge all'interno del cosiddetto triangolo dei gastrinomi.

Non si conosce quale sia esattamente la cellula d'origine, tuttavia si ritiene che sia le cellule neuroendocrine del duodeno che del pancreas possano andare incontro a un processo di differenziazione ed esprimere una grande quantità di prodotti genici.

La sindrome di Z-E in particolare è un'entità che si caratterizza per l'associazione tra lesioni insulari, ipergastrinemia inappropriata, ipersecrezione gastrica acida e ulcere peptiche (soprattutto duodenali) refrattarie alla terapia farmacologica.

Morfologia

Questi tumori possono essere di difficilissima individuazione, anche con le moderne tecniche di diagnostica per immagini: circa la metà di essi hanno già dato metastasi al momento della diagnosi e presentano anche chiari segni di invasività locale. Nelle MEN sono più spesso multipli. L'aspetto istologico è raramente indicativo di malignità.

Clinica

L'ipersecrezione acida gastrica indotta dallo stimolo (inappropriato) gastrinomico causa la formazione di ulcere che differiscono da quelle della popolazione generale per il fatto di essere intrattabili e di insorgere in sedi anomale: una localizzazione nel digiuno-ileo deve sempre far sospettare una sindrome di Z-E. La diarrea è spesso il sintomo d'esordio.

La terapia prevede l'asportazione del tumore, ove possibile, e/o la terapia con antisecretivi.

Altri tumori insulari: i **glucagonomi** (tumori a cellule α) producono una sindrome rappresentata da un diabete mellito blando associato a eritema migratorio necrotizzante e anemia

I **somatostatini** si associano a DM, colelitiasi, steatorrea, ipocloridria. Per la loro diagnosi ci si avvale dei livelli di somatostatina, visto che questi tumori possono essere microscopici.

Il **VIPoma** (tumore diarrogeno a cellule insulari) produce la cosiddetta sindrome WDHA (Watery Diarrhea, Hypokaliemia, Achloridria), peraltro riscontrabile anche in caso di feocromocitoma, ganglioneuroma, neuroblastoma e altri tumori derivati dalla neurocresta.

I **carcinoidi** del pancreas in grado di provocare una sindrome da carcinoide classicamente definita sono molto rari, mentre i tumori secernenti PP (polipeptide pancreatico) sono endocrinologicamente inattivi.

Talvolta uno stesso nodulo insulare può produrre un'ampia varietà di ormoni, compresi l'MSH, la vasopressina e la norepinefrina: in tal caso esso viene detto tumore multiormonale, per differenziarlo dalla condizione per cui l'eccesso di vari ormoni è dovuto a neoplasie a carico di ghiandole diverse (MEN).

Anatomia Patologica

Sezione IX

Apparato Genitale

Anatomia normale ed embriologia

Le cellule germinali primordiali si sviluppano dalla parete del sacco vitellino sin dalla 4° settimana di gestazione: dalla 5-6° settimana esse migrano verso la cresta urogenitale, il cui epitelio prolifera e andrà a formare l'epitelio e lo stroma delle gonadi. Per errori del processo di migrazione possiamo avere dislocazioni extragonadiche lungo la linea mediana e tumori germinali in queste sedi.

Gli organi genitali interni (salpingi, utero, 2/3 superiori della vagina) derivano dai dotti mulleriani, mentre il terzo inferiore della vagina e il vestibolo esterno derivano dal primitivo seno urogenitale. Le strutture paramesonefriche (dotti di Wolff) recedono nella donna, ma possono rimanere residui a livello di cervice e vagina, sottoforma di piccoli inclusi epiteliali (**cisti del dotto di Gartner**)

L'ovaio giunto a maturità riproduttiva misura circa 4 x 2.5 x 1.5 cm: esso è composto da una corticale e da una midollare. La prima è rivestita da uno strato di connettivo collagenico scarsamente cellulato; in essa sono riconoscibili follicoli a vari stadi maturativi, corpi lutei e corpi albicanti (evoluzione dei primi). La midollare è composta da un tessuto mesenchimale lasso contenente nervi e vasi ovarici, attorno ai quali si osservano nidi di cellule epitelioidi, dette cellule ilari. Si ritiene che esse siano residui della gonade primitiva ambisessuale (ovotestis), infatti producono androgeni e sono simili alle cellule interstiziali del testicolo. Raramente possono dare origine a tumori virilizzanti.

Le salpingi hanno la mucosa sollevata in pliche: essa è formata da 3 tipi di cellule:

1. colonnari ciliate
2. colonnari secretorie
3. intercalari (secretorie inattive)

L'utero misura circa 8 x 6 x 3 cm, peso 50g e le sue dimensioni aumentano dopo la gravidanza per non ritornare completamente a quelle di partenza. Dopo la menopausa invece si atrofizza e recede di circa la metà. Esso è costituito da 3 regioni anatomicamente e funzionalmente distinte:

1. cervice (a sua volta distinta in endo- ed esocervice)
2. segmento uterino inferiore (istmo)
3. corpo

L'esocervice è più esterna e in continuità con la vagina ed è rivestita da epitelio squamoso. Essa circonda l'orifizio uterino esterno.

Più cranialmente si trova l'endocervice (epitelio colonnare semplice invaginato nello stroma sottostante a formare le ghiandole endocervicali).

La zona di transizione (giunzione squamo – cellulare) si trova alla nascita in corrispondenza dell'orifizio uterino esterno, in età giovanile e nelle puerpere invece l'endocervice è esteriorizzata (Ectropion) e la giunzione è ben visibile all'esame esterno.

Con il procedere dell'età, per fenomeni di epidermizzazione da un lato e metaplasia squamosa delle cellule basali endocervicali dall'altro si forma la cosiddetta "**zona di trasformazione**" e la giunzione squamo – colonnare risale fino alla posizione originaria.

E' a livello della zona di trasformazione che iniziano le alterazioni precancerose e il carcinoma squamoso

PATOLOGIA

- a) Malattie della gravidanza
- b) Infiammazioni – infezioni
- c) Tumori
- d) Alterazioni indotte da squilibri ormonali

INFEZIONI

Una grande varietà di microrganismi possono infettare il tratto genitale femminile con conseguenza anatomiche cliniche molto diverse:

- ✓ *C. Albicans*, *T. Vaginalis*, *Gardnerella* : causano disturbi soggettivi ma senza sequele e sono facilmente curabili
- ✓ Chlamydia: infertilità
- ✓ *Mycoplasma*, *Listeria*: aborto
- ✓ HPV (sierotipi 16 – 18): carcinoma vulvare e cervicale

Infezioni limitate alle vie genitali inferiori

La più comune è l'Herpes genitale (HSV 2), che può coinvolgere vulva, vagina e cervice. E' molto comune e negli ultimi anni si è diffusa ancora di più soprattutto tra le adolescenti.

La lesione si sviluppa 3 – 7 gg dopo il rapporto incriminato (piccole paule dolorose, rossastre che danno origine a vescicole confluenti facilmente ulcerabili. Il coinvolgimento esteso a vagina e cervice provoca franca leucorrea, seguita da sintomi generali d'infezione.

Le lesioni guariscono in poche settimane ma il virus instaura un'infezione latente e la trasmissione è possibile anche durante questa fase, anche se il potere infettante è minore. La conseguenza più grave è la trasmissione fetale (→ encefalite neonatale).

Le infezioni fungine da *Candida* sono frequenti, soprattutto nelle donne affette da diabete, in gravidanza o che facciano uso di contraccettivi. Le lesioni sono puntiformi e biancastre, contengono ife e danno leucorrea e prurito.

Il *Trichomonas* dà infezioni vaginali purulente, in cui le mucose di vagina e cervice assumono l'aspetto "a fragola", per la congestione capillare. La flogosi è comunque limitata alla mucosa e alla lamina propria.

Malattia infiammatoria pelvica (PID)

Affezione piuttosto comune che si manifesta con la **triade**:

1. dolori pelvici e annessiali
2. febbre
3. perdite vaginali

Eziologia:

- ✓ Gonorrea: inizia dalle ghiandole del Bartolino o da quelle periuretrali; nelle adulte la vagina è resistente al gonococco e non viene interessata.
- ✓ Infezioni puerperali conseguenti a complicazioni legate al parto o all'aborto (in questo caso si tratta di infezioni polimicrobiche causate da Strepto- Stafilococchi, bacilli coliformi e *C. perfringens*)

Le modalità di propagazione ascendente sono diverse:

1. **l'infezione gonococcica** procede per interessamento superficiale endocavitario, dando una reazione acuta purulenta confinata a mucosa e sottomucosa. L'endometrio per ragioni oscure viene sempre risparmiato mentre abbiamo salpingiti purulente con adesione e saldatura delle fimbrie e conseguente salpingo – ooforite, ascessi tubo – ovarici e piosalpinge. Il processo purulento provoca anche la saldatura delle pliche tubariche con formazione di spazi cistici pseudofollicolari (salpingite follicolare). Con la risoluzione dell'infezione i diplococchi scompaiono e l'essudato diventa limpido (pio → idrosalpinge)
2. le **altre infezioni** hanno un minor interessamento mucosale e l'essudazione flogistica mentre è maggiore l'infiammazione delle parti profonde, comprese le sierose, i legamenti larghi, il peritoneo e altre strutture pelviche. La batteriemia e la peritonite con addome acuto sono molto più frequenti, come pure le malformazioni uterine acquisite dovute ad ascessi periuterini e alla retrazione cicatriziale. Quest'ultima può causare un'ostruzione intestinale.

In entrambi i casi l'infertilità è la conseguenza più importante e più comune di una PID cronica. La batteriemia può causare una pericolosa endocardite infettiva.

La terapia antibiotica è valida solo nelle prime fasi di una gonorrea, quando si formano raccolte ascessualizzate è necessaria la loro rimozione chirurgica.

VULVA

Malformazioni: imene imperforata; dopo il menarca il sangue comincia a raccogliersi a monte causando dapprima un ematocolpo, poi un'ematometra, ematosalpinge fino all'emoperitoneo

Vulviti: possono essere aspecifiche o specifiche. Nella vulva si può riscontrare un interessamento nel corso di dermatiti allergiche, psoriasi, eczemi e altre affezioni della cute con peli. Le infezioni sono favorite dalle secrezioni vaginali umide e da alcune condizioni predisponenti come discrasie ematiche, diabete, uremia, avitaminosi, malnutrizione.

Cisti e accessi del Bartolino: le prime sono dovute a ostruzione dei dotti solitamente a causa di pregresse infezioni.

Adeniti vestibolari: infiammazione delle ghiandole sottomucose vestibolari, spesso cronica recidivante, molto dolorosa, tanto da richiedere l'escissione chirurgica. Piccole ulcerazioni. Eziologia sconosciuta.

Lesioni non neoplastiche: si manifestano con la comparsa di ispessimenti a placca della mucosa, biancastri e opachi e pruriginosi. Una volta erano denominate genericamente leucoplachie o "caudosi vulvare", oggi sono indicate come lesioni di **distrofie**. Esse comprendono le seguenti condizioni:

1. vitiligo (aree di depigmentazione)
2. dermatiti infiammatorie (come la psoriasi)
3. carcinoma "in situ" ma anche infiltrante, malattia di Paget extramammaria
4. alterazioni NAS

All'ultimo gruppo fanno parte 2 affezioni, che possono anche coesistere: il lichen scleroso e l'iperplasia squamosa.

Lichen sclerosum

Può insorgere in qualsiasi sede cutanea. È più frequente dopo la menopausa (dovuta a ipoestrogenismo?), ha un esordio e una progressione lente e subdole. È necessaria una biopsia per diagnosi differenziale.

Si caratterizza per 4 aspetti:

1. ipercheratosi con esfoliazione abbondante
2. acantosi (aumento spessore strato spinoso)
3. assottigliamento dell'epidermide con papille dermiche assenti
4. sclerosi sistemica con atrofia degli annessi e retrazione cicatriziale

inoltre è presente un modico infiltrato infiammatorio subepiteliale con L. T attivati che ha fatto ipotizzare un'etiopatogenesi autoimmune.

L'epitelio atrofico si ulcera e si infetta facilmente.

Di per se non ha gran significato clinico e non è una lesione precancerosa tuttavia c'è un lieve aumento del rischio di cancro (1-4%).

Iperplasia squamosa

Microscopicamente appare anch'essa come un'area leucoplasiche. Le differenze sono però evidenti al MO:

1. l'epitelio è ispessito e non atrofico
2. il num° delle mitosi è aumentato (**NB: le figure mitotiche però devono stare solo a livello dello strato basale, altrimenti sono considerate già un'atipia**)
3. le papille dermiche sono ben visibili
4. l'istoflogiosi del connettivo dermico è molto più marcata

Non è considerata una lesione premaligna, a meno che non vi siano atipie tali da far rientrare la lesione nell'ambito delle VIN → indispensabile la biopsia per la diagnosi differenziale. Vin e iperplasia squamosa possono infatti coesistere ma, sembra, solo casualmente.

Tumori benigni

Idroadenoma papillare: assai simile al papilloma intraduttale mammario, infatti anche la vulva contiene ghiandole apocrine modificate. Nodulo ben delimitato situato nelle grandi labbra o nelle pieghe interlabiali, può ulcerare la cute sovrastante ed essere confuso con un carcinoma. Istologicamente si ritrovano dotti rivestiti da uno strato o due di cellule non secernenti e da uno sottostante di cellule mioepiteliali, caratteristico di tutte le ghiandole eccrine e dei tumori differenziati da loro derivati. L'epitelio sovrastante è atrofico, "lichenizzato", le papille dermiche sono scomparse e c'è un discreto infiltrato infiammatorio dermico.

Condiloma: i condilomi sono verruche anogenitali che possono manifestarsi in tre forme:

1. piani o lati: associati alla lue
2. acuminati ("creste di gallo"): dette anche verruche veneree, sono associate all'HPV 6 e 11 – sono i più frequenti
3. fibrolipomi: detti anche polipi mucosi, sono proliferazioni stromali

I secondi sono i più importanti. Possono essere singoli o multipli e confluenti. Le sedi, oltre alla vulva possono essere il perineo, la vagina e, meno frequentemente la cervice. Colpiscono anche i maschi, nelle omologhe regioni.

Istologicamente sono costituiti da un'asse connettivale sporgente rivestito da epitelio pluristratificato che presenta varie alterazioni come acantosi, paracheratosi, ipercheratosi, e soprattutto la **coilocitosi** (vacuolizzazione perinucleare, nucleo eccentrico, citoplasma abbondante). Essa è relativamente specifica dell'effetto citopatico dell'HPV a livello delle cellule squamose superficiali, quando l'infezione avviene per mano dei sierotipi non trasformanti, il cui DNA rimane nel citoplasma in forma episomale e replica continuamente e autonomamente.

Tranne che nei soggetti immunodepressi i condilomi non progrediscono a cancro.

TUMORI MALIGNI

Carcinoma e neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN)

Piuttosto rari (3% dei tumori dell'apparato genitale femminile, 1/8 di quelli della cervice). 2/3 delle pazienti colpite ha + di 65 anni.

Abbiamo 2 grandi gruppi distinti in base ad eziologia, patogenesi e presentazione clinica:

1. HPV – relato: associazione con i sierotipi ad alto rischio, può essere multicentrico e spesso coesiste o è preceduto da lesioni preneoplastiche denominate Vulvar Intraepitelial Neoplasia (VIN). Della VIN si considerano 3 gradi: basso, moderato e alto, corrispondenti a displasia bene, moderatamente o poco differenziata. Quest'ultima è unita al carcinoma "in situ" o malattia di Bowen nella VIN III. La VIN è analoga alla CIN, anche le atipie sono le stesse (vedi + avanti). Sono possibili regressioni spontanee ma con l'avanzare dell'età il rischio di progressione a carcinoma aumenta. Nel 10-30% dei casi c'è un'altra neoplasia squamosa nella vagina e/o nella cervice, evento probante di un denominatore eziologico comune.
2. relato alle "distrofie", che hanno eziologia ignota. Il carcinoma potrebbero insorgere direttamente (oppure attraverso una tappa intermedia – VIN differenziata) nel contesto di una distrofia per una mutazione genetica acquisita (dimostrata quella a carico della p53). Alcune atipie sono comunque in comune; la prognosi del secondo gruppo è però significativamente peggiore.

Morfologia: piccole aree leucoplasiche rilevate, ispessite, che progrediscono fino a tumori esofitici sporgenti oppure ulcerati (endofitici). Spesso misinterpretate come dermatiti, eczemi ecc... danno dolore, essudazione e prurito per le comuni sovrainfezioni. I carcinomi associati ad HPV e VIN hanno una crescita invasiva di tipo però coesivo, tanto da simulare una neoplasia epiteliale non infiltrante. I carcinomi associati alle distrofie invece presentano un accrescimento infiltrativo con cheratinizzazione.

Una variante è il carcinoma verrucoso, che è una forma molto ben differenziata che può simulare un condiloma acuminato presentandosi come un'ampia massa esofitica vegetante. La malignità è data dall'infiltrazione dermica ma la capacità metastatica è scarsa.

Fattori prognostici sono lo stadio e il grado della malattia.

Malattia di Paget extramammaria

È una forma di carcinoma intraepiteliale talora accompagnata da un ispessimento sottomucoso. Si caratterizza proprio per la presenza delle cellule di Paget in degenerazione “palloniforme” per l’accumulo di mucopolisaccaridi PAS+ e alcian blu+ nel citoplasma che assume un aspetto granuloso. Tali cellule sono separate da quelle epiteliali da un alone chiaro e possono essere isolate o riunite tra loro in piccoli gruppi.

Microscopicamente appaiono come lesioni rossastre, crostose, a carta geografica e sono pruriginose. A differenza della mammella, in cui c’è quasi sempre un carcinoma intraduttale sottostante, qui le lesioni sono spesso limitate all’epidermide e agli annessi e in tal caso hanno scarso significato clinico, potendo persistere per decenni senza infiltrare. Tuttavia tende a propagarsi lungo la cute e recidiva facilmente.

Melanoma

Sono assai rari (<5% delle neoplasie in questa sede) ma molto aggressivi. L’età di insorgenza è invariabilmente avanzata. Il comportamento biologico è analogo a quello dei melanomi in altre sedi e la prognosi è molto sfavorevole (mortalità superiore al 60% per lesioni di spessore superiore a 1 mm). Inoltre la diagnosi è tardiva a causa della sede e della confusione con la malattia di Paget.

La diagnosi differenziale si basa su colorazioni particolari (come quella di Masson-Fontana per il pigmento melanico – mentre la reazione PAS è negativa) e sull’immunoistochimica (il melanoma esprime l’Ag neuronale S100, la malattia di Paget il CEA).

VAGINA

Lesioni primitive ed esclusive della vagina sono praticamente solo i carcinomi, in quanto le infiammazioni a partenza vulvare si estendono direttamente alla cervice.

Le anomalie genetiche includono l’atresia totale (molto rara quasi sempre associata a gravi malformazioni dei genitali interni). Un’incompleta fusione dei dotti mulleriani dà invece origine alla vagina settata o doppia e all’utero bicorni (didelfo). Le cisti del dotto di Gartner, sottomucose, a contenuto fluido, si trovano lungo le pareti laterali e derivano dai dotti di Wolff.

Si possono trovare anche cisti di derivazione mulleriana e aree di endometrio. Quest’ultimo può simulare una neoplasia.

Neoplasie

I tumori di interesse clinico, in relazione a frequenza e comportamento sono:

carcinoma squamocellulare: (95% dei casi) l’associazione all’HPV e ad un precedente carcinoma cervicale o vulvare invasivo è frequente. Nel complesso però è raro (1% delle neoplasie genitali). Colpisce più spesso la parete posteriore della vagina, alla giunzione con l’esocervice. Può dare perdite ematiche e leucorrea, ma spesso decorre in maniera asintomatica fino a dare fistole uro – rettali e metastasi LN (inguinali x i tumori del terzo inferiore, iliaci x i due terzi superiori)

adenocarcinoma: degno di nota è la forma a cellule chiare in giovani donne le cui madri hanno assunto DES (dietilstilbestrolo) in gravidanza per scongiurare l’aborto. Comunque la possibilità di sviluppare la neoplasia è inferiore allo 0,14%. La varietà a cellule chiare è così chiamata per la presenza di cellule vacuolate ricche di glicogeno. Interessa + frequentemente il la parete anteriore della vagina e può arrivare a misurare 10 cm. Una probabile lesione preneoplastica è l’**adenosi vaginale**, condizione in cui l’epitelio squamoso vaginale è in parte o del tutto sostituito da epitelio colonnare mulleriano, di colorito spiccatamente rossastro e quindi ben distinguibile da quello normale che è pallido. Questa condizione si può trovare fin nel 90% della progenie di DES – esposte. NB: l’estensione alla vagina di un carcinoma cervicale è molto più frequente di un carcinoma primitivo, quindi ricercare sempre l’esistenza di un’altra sede primitiva

rabdomiosarcoma embrionario: molto raro, interessa per lo più le bambine di età < 5 anni. Si presenta come una massa di consistenza molle, a grappolo (botrioidi), che protrude dalla vagina. Le cellule mostrano minime striature, e si addensano subito sotto l’epitelio vaginale a formare il cosiddetto “strato cambiale”, mentre nella sottomucosa si trovano immerse in un tessuto lasso mixomatosi, con infiltrato FL, per cui può essere confuso con un polipo infiammatorio. E’ una neoplasia aggressiva, che porta a morte per invasione locale e uropatia ostruttiva.

CERVICIA

Costituisce una sentinella per tutte le infezioni genitali ascendenti, dalle quali è quasi sempre interessata, inoltre è un potenziale bersaglio di carcinogeni chimici e virali.

Cerviciti acute e croniche

Dopo il menarca, la produzione di estrogeni stimola l'epitelio cervicale e vaginale ad accrescersi e produrre glicogeno; quest'ultimo è un buon substrato per batteri aerobi e non del genere Strepto- e Stafilococco, Enterococco, E. coli, i quali crescendo abbassano il pH vaginale.

Questa modificazione del microambiente insieme a microtraumi provoca la metaplasia squamosa dell'endocervice: l'epitelio squamoso in esubero può chiudere lo sbocco delle ghiandole endocervicali con ritenzione di muco e formazione di piccole cisti (**di Naboth**). Coesiste sempre una flogosi con PMN e/o macrofagi a seconda della fase.

Se l'infiammazione è severa si possono avere erosioni e ulcerazioni; i processi riparativi poi possono portare alla comparsa di atipie citologiche definite riparative, da non confondersi con quelle neoplastiche.

Segni minimi aspecifici di infiammazione si ritrovano in gran parte delle donne e in tutte le multipare. Più importanti sono le cerviciti specifiche con presenza di agenti eziologici quali HSV, gonococco, Chlamydia e Mycoplasma, perché sono trasmissibili e possono dare complicazioni quali la PID e l'aborto.

Morfologia: comuni alle forme acute e croniche sono la spongiosi (edema intercellulare) dell'epitelio squamoso, l'edema sottomucoso; nella c. acuta predominano l'infiltrato di PMN, l'erosione e i fenomeni riparativi, fino ad avere un vero e proprio tessuto di granulazione; nella c. cronica abbiamo invece istoflogiosi. Alcuni aspetti sono specifici di un determinato agente eziologico, ad es.:

1. inclusioni epiteliali e ulcerazioni → HSV
2. infiltrato plasmacellulare con formazione di follicoli linfoidi e centri germinativi → Chlamydia
3. spongiosi → Trychomonas

queste alterazioni sono visibili anche in donne asintomatiche ma sono ovviamente più pronunciate in caso di importanti manifestazioni cliniche (forme mucopurulente).

La corretta diagnosi è fatta in base a clinica, es. culturale e istologico.

Le atipie riparative possono essere scambiate per neoplastiche perché le cellule proliferanti sono deplete di glicogeno e quindi negative alla colorazione per spennellatura con la soluzione iodata di Schiller eseguita durante la colposcopia.

Possono accompagnare questo quadro i polipi infiammatori, innocue lesioni di dimensioni variabili (quelli più grandi possono sporgere dal canale cervicale. Hanno consistenza soffice e sono costituiti da stroma fibromixoide con ghiandole endocervicali mucosecarnenti dilatate, spesso con metaplasia squamosa. Possono causare perdite ematiche e destare allarme per sospetta neoplasia.

Neoplasie

Grazie alle metodiche di diagnosi precoce (colposcopia, biopsia, test di Schiller, Pap test), la mortalità per carcinoma della cervice è drasticamente diminuita dai 2/3 ai valori attuali, in contrasto con la frequenza delle lesioni precancerose che invece è aumentata, sia per l'aumento dei fattori di rischio che per la diagnosi della malattia ad uno stadio più precoce della sua progressione.

Patogenesi: svariati studi epidemiologici hanno evidenziato l'importanza del fumo, parto, familiarità positiva, uso di contraccettivi orali, infezioni genitali ricorrenti e assenza di circoncisione nel maschio.

Ma soprattutto sarebbe importante un patogeno trasmesso sessualmente: infatti i tre principali fattori di rischio sono:

1. primo rapporto in giovane età
2. partner sessuali multipli
3. rapporti con maschi "dongiovanni"

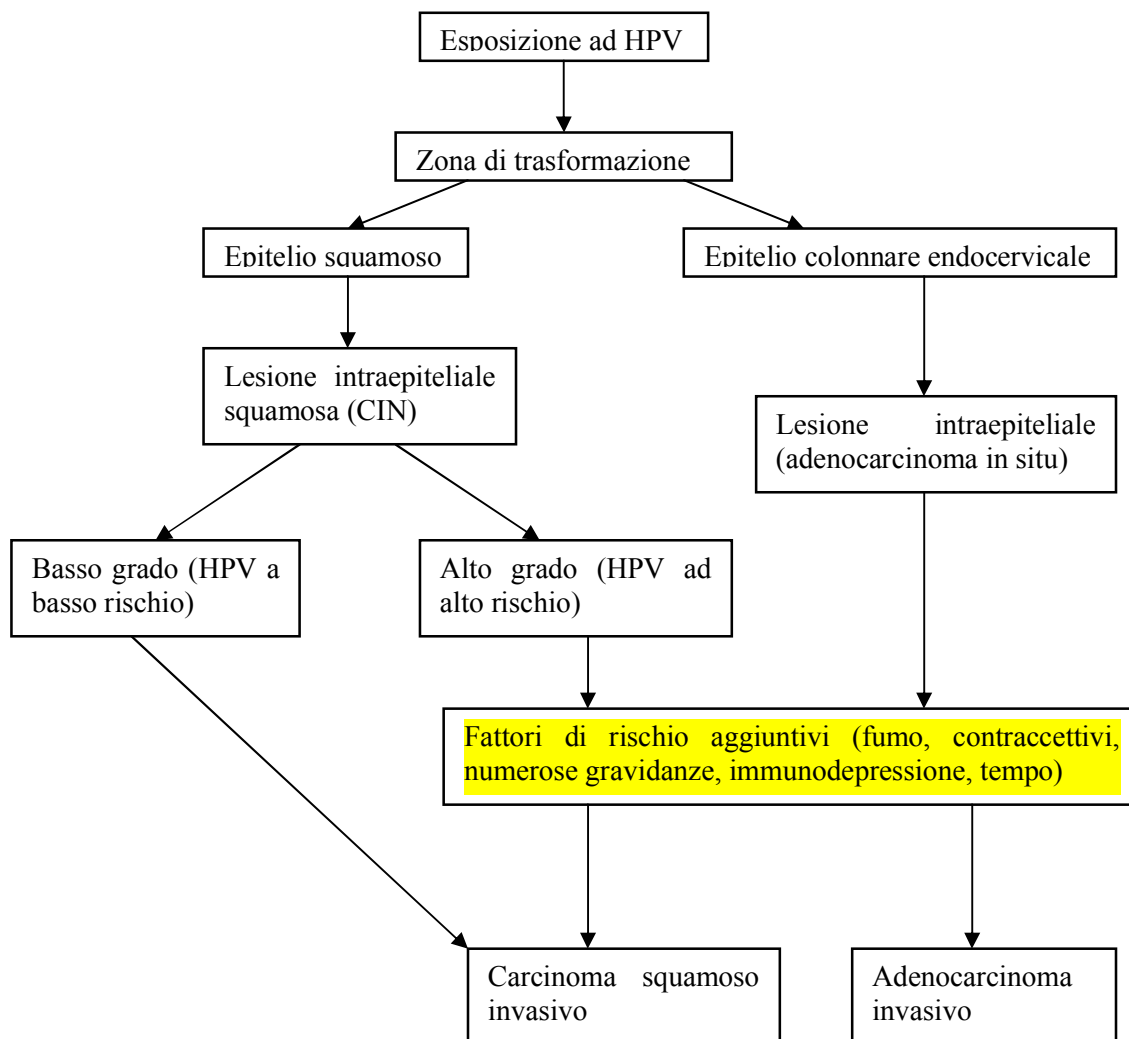
oggi si ipotizza che questo agente sia il papilloma virus (HPV), basandosi su queste evidenze:

1. il suo DNA è dimostrabile con tecniche di ibridazione nell'80 – 90% dei carcinomi cervicali

2. i sierotipi coinvolti sono quasi sempre il 16, 18, 31, 33, mentre i ceppi 6, 11, 42, 44 sono associati al condiloma
3. studi in vitro hanno dimostrato che la capacità trasformante è correlata alle oncoproteine virali E6 ed E7, posseduti solo dai ceppi ad alto rischio. La proteina E6 si lega alla proteina oncosoppressore p53 accelerandone la degradazione proteolitica. E7 invece lega il gene RB (retinoblastoma) e ne impedisce la trascrizione. Le cellule trasformate sono simili a quelle carcinomatose
4. l'inoculazione nei topi produce carcinomi squamosi
5. nei carcinomi il DNA virale si trova integrato mentre nei condilomi è in forma libera (episomale)

l'HPV non è sufficiente da solo ad essere oncogeno: infatti il 75% delle donne sono esposte all'infezione, 50% ai ceppi ad alto rischio, ma solo il 10% sviluppano una lesione precancerosa evidenziabile (CIN ad alto grado persistente) e appena l'1,3% un carcinoma invasivo con lo 0,4% che giunge a morte.

Nella progressione della malattia incidono particolarmente lo stato immune e nutrizionale dell'individuo e l'esposizione ad altri cocarcinogeni ad azione promovente.



Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN)

È una lesione precancerosa che però può rimanere nella fase non invasiva anche per 20 anni, continuando a sfaldarsi in cellule atipiche visibili al Pap test. Le atipie cellulari rappresentano un continuum morfologico senza netti confini tra un grado e l'altro.

La displasia può anche regredire ma difficilmente se di grado elevato, per la quale anzi, la latenza di progressione a carcinoma sarà più rapida.

Classificazione: una volta si usava la denominazione displasia (distinta in tre gradi) – carcinoma in situ. Da 15 anni circa invece si adotta la denominazione CIN (Cervical Intraepitelial Neoplasia), che distingue 3 gradi.

Morfologia:

1. **CIN I:** comprende lesioni indistinguibili morfologicamente dal condiloma, e infatti sono correlate a ceppi a basso rischio. Presenza di atipica coilocitica.
2. **CIN II:** comparsa di cellule atipiche negli strati basali dell'epitelio, che tuttavia mostra una normale maturazione e cheratinizzazione (NB: non corneificazione) procedendo verso la metà superficiale. Dette atipie consistono in aumentato rapporto nucleo – citoplasma, anisonucleosi, perdita della polarità, aumentato indice mitotico, ipercromasia con cromatina “a zolle”. Queste alterazioni probabilmente sono il primo segno dell'integrazione del menoma virale.
3. **CIN III** (displasia grave – carcinoma in situ): la sdifferenziazione coinvolge sempre più strati fino ad arrivare a tutto lo spessore; c'è la mancata picnosi nelle cellule di sfaldamento, che si presentano globose e poligonali anziché appiattite come dovrebbero. Inoltre non contengono glicogeno e sono negative al test di Schiller

La classificazione citologica invece prevede solo 2 gradi, prendendo in considerazione il rapporto nucleo – citoplasma:

1. SIL L (Low Squamous Intraepitelial Lesion)
2. SIL H (High ...)

Carcinoma squamocellulare

Può insorgere dalla seconda decade in poi: il picco di incidenza si sta spostando sempre più precocemente. (40 – 45 anni, 30 per le lesioni precancerose), anche per i meriti della diagnosi precoce.

Morfologia

Macroscopicamente può presentare 3 tipi di crescita:

1. vegetante (esofitico) – la più comune
2. ulcerato
3. infiltrante

tutti e tre comunque in fase avanzata infiltrano le strutture vicine e danno metastasi LN (regionali e a distanza) ed ematogene (fegato, plmoni, MS).

Istologicamente si distinguono:

carcinomi a grandi cellule (cheratinizzanti o meno) – 95%

carcinomi a piccole cellule - <5%

carcinomi neuroendocrini (a seme d'avena) – ancora più rari, omonimi ai carcinomi polmonari, hanno la stessa prognosi severa. Anche queste sono associate a un ceppo di HPV ad alto rischio, il 18.

Stadiazione

0 – carcinoma in situ (CIN III)

1 – invasivo limitato alla cervice, a sua volta distinto in:

- ✓ 1 a: invasione minima dello stroma
- ✓ 1 b: invasione stromale superiore a 5 mm

2 – estensione oltre la cervice ma non alla parete pelvica né al terzo inferiore della vagina

3 – interessamento della parete e del terzo inferiore della vagina

4 – estensione per contiguità oltre la pelvi oppure infiltrazione della mucosa vescicale o rettale o infine disseminazione metastatica

Altri tipi di carcinomi

Il 10 – 25% sono costituiti da **adenocarcinomi**, **carcinomi adenosquamosi**, **indifferenziati** e altri varianti molto rare.

Gli adenocarcinomi originano dalle ghiandole endocervicali; l'aspetto clinico e istologico sono simili al carcinoma squamoso ed è anche questo associato all'HPV. Una variante è la forma a cellule chiare, analoga a quella della vagina, in donne DES – esposte.

La forma adenosquamosa è mista e si ritiene derivi dalle cellule di riserva presenti nello strato basale delle ghiandole endocervicali.

Clinica & diagnosi

La CIN è asintomatica o può dare leucorrea. Si diagnostica con la citologia esfoliativa (Pap test), il test con acido acetico (comparsa di chiazze biancastre). Se di basso grado (I) è sufficiente eseguire Pap test periodici di controllo. Per la II – III si fa la crioterapia, laserterapia e bruciatura con termocauterio (sonda termica)

Le forme avanzate mostrano alla semplice visione colposcopica un pattern vascolare anomalo, e danno perdite ematiche intermestruali e disuria.

La prognosi dipende dallo stadio (85% stadio 1, 10 – 15% stadio 4). La causa di morte è spesso data non dalle metastasi a distanza ma dall'infiltrazione di vescica e ureteri, con conseguente pielonefrite e uremia.

ENDOMETRIO E CORPO DELL'UTERO

L'utero è sottoposto continuamente a stimolazioni ormonali e denudato mensilmente della metà esterna dell'endometrio. Si capisce quindi che le patologie che lo interessano maggiormente, oltre alle neoplasie e alle complicanze della gravidanza sono i disordini ormonali.

Istologia normale e ciclo mestruale

La datazione istologica dell'endometrio è utile, assieme ai dati clinici per determinare l'assetto ormonale, documentare l'avvenuta ovulazione e scoprire la causa di metrorragie e infertilità.

Con la mestruazione da metà a 2/3 dell'endometrio luminale desquama (il terzo basale no perché non è responsivo agli steroidi ovarici). L'endometrio rimasto prolifera nel successivo periodo pre-ovulatorio, con un'elevata attività mitotica sia della componente ghiandolare che stromale che si arresta a partire dall'ovulazione. La seconda fase è detta secretiva poiché compaiono vacuoli secretori citoplasmatici in sede basale sottocellulare; alla quarta settimana del ciclo il secreto viene riversato nel lume delle ghiandole endometriali che appaiono dilatate e tortuose. Anche le arteriose spirali si allungano e diventano convolute.

Complessivamente i criteri istologici per la datazione dell'endometrio sono i seguenti:

1. **mitosi ghiandolari**: si osservano nella fase proliferativa, con un picco massimo durante l'ovulazione, ma anche durante la mestruazione
2. **tortuosità delle ghiandole**: lo sviluppo delle ghiandole riconosce due fasi, la prima stimolata dagli estrogeni e la seconda, più marcata dal progesterone. Parallelamente alle ghiandole, anche le arteriole spiraliformi diventano tortuose (mentre le arteriole rette rimangono sempre uguali)
3. **vacuolizzazione basale**: è la più precoce modificazione correlata all'ovulazione, cui fa seguito con un ritardo di circa 36 – 48 h
4. **secrezione**: è massima a partire dalla metà della fase secretiva, poi subito prima della mestruazione il secreto si ispessisce e diminuisce bruscamente di volume. Nella fase secretiva precoce l'epitelio è pluristratificato e lo strato superiore ricco di glicogeno, in quella tardiva è monostratificato e sfrangiato
5. **edema stromale**: varia di intensità da persona a persona; nella fase proliferativa è minore ma più costante, mentre nella fase secretiva è più abbondante ma può mancare del tutto
6. **reazione pre-deciduale**: a partire dal 22° - 23° giorno si osservano un'insieme di eventi come aumento dell'edema, ipertrofia delle cellule con eosinofilia citoplasmatica e ripristino dell'attività mitotica
7. **infiltrazione leucocitaria**: due giorni prima della comparsa dei flussi c'è la comparsa di molti PMN e rari linfociti che non costituiscono segno di flogosi.

Si rammenta che il materiale deve essere inviato accompagnato dalla data dell'ultima mestruazione, dal sospetto clinico e dovrebbe essere preferibilmente prelevato dopo l'ovulazione.

NB:

1. **metrorragia**: sanguinamento intermestruale
2. **menorragia**: sanguinamento elevato e/o protratto in corrispondenza dei cicli

METORRAGIE DISFUNZIONALI

Alterazione della fine dinamica regolatoria ormonale possono portare a emorragie inter o intra-mestruali, ma anche ad alterazioni di una delle due fasi, all'atrofia e all'iperplasia. In tutte queste condizioni l'endometrio non è interessato da alcuna lesione organica bensì subisce le conseguenze della disregolazione.

Lesioni organiche (carcinoma, iperplasia, polipi) sono responsabili di metrorragie soprattutto in età peri- e postmenopausale, mentre alterazioni ormonali lo sono soprattutto in età prepuberale, adolescenziale e riproduttiva.

Ciclo anovulatorio

È dovuto a prolungata stimolazione estrogenica non seguita dalla fase progestinica e allo sviluppo del corpo luteo); si riscontra in malattie endocrine (dell'ipofisi, della tiroide e del corticosurrene), in lesioni ovariche primitive (tumori della teca o della granulosa, o policistici ovarica), disordini metabolici generalizzati come la malnutrizione (→ soppressione dell'asse ipotalamo – ipofisi), l'obesità (il tessuto adiposo converte ormoni virilizzanti in estrone, un estrogeno analogo all'estradiolo). Tuttavia molti casi, soprattutto in corrispondenza del menarca e della menopausa sono idiopatici. Si ha dilatazione cistica delle ghiandole (endometrio proliferativo persistente) e sfaldamento dell'endometrio (metrorragia anovulatoria intermestruale) quando il follicolo regredisce. Lo sfaldamento è random e non sempre a tutto spessore.

La mancanza del progesterone determina:

1. inadeguato sviluppo delle arteriole spirali
2. venodilatazione + trombosi
3. mancato vasospasmo ritmico

Istologia:

1. presenza di ghiandole affollate di tipo secretivo (a causa del collasso stromale si ha la falsa impressione di iperplasia)
2. nuclei regolari, citoplasma con vacuoli scuri (corpi fagocitari)
3. vasi ectasici con trombi di fibrina e parete ispessita
4. inibizione arteriole spirali

se i sanguinamenti si protraggono si impone un raschiamento

Inadeguata fase luteinica

Insufficiente funzione del corpo luteo con caduta dei livelli di progesterone dopo l'ovulazione, oppure insensibilità dei recettori al progesterone stesso. Si può avere sia metrorragia che amenorrea. In ogni caso conduce ad infertilità. L'istologia mostra minimi aspetti secretivi, minori di quanto ci si aspetterebbe in base alla data. Le alterazioni sono poco specifiche (dissociazione ghiandola-stromale, con ghiandole minimamente secretive e stroma non reattivo, assenti segni di pre-decidualizzazione. È una causa poco comune di infertilità e sanguinamento irregolare (poco cospicuo).

Uso di contraccettivi

Un aspetto comune dello spettro di effetti prodotti dai vecchi prodotti in commercio è la dissociazione morfologica ghiandola – stromale: le ghiandole sono “quescenti” mentre lo stroma mostra segni di reazione pre-deciduale. Queste reazioni sono quasi sempre totalmente reversibili alla sospensione.

Modificazioni menopausali

Essendo la menopausa preceduta da numerosi cicli anovulatori si hanno dapprima segni di iperstimolazione estrinica (iperplasia cistica), seguite però quando interviene l'insufficienza ovarica totale da atrofia ghiandola-stromale (atrofia cistica), con scomparsa degli aspetti proliferativi. Anche l'atrofia cistica, contrariamente a ciò che si potrebbe pensare, può dare metrorragie.

Irregular shedding: (lett, desquamazione irregolare) alterazione che si riscontra nel periodo premenopausale, anche se più frequentemente nell'età fertile. È dovuta alla persistenza del corpo luteo, che mantiene le

ghiandole in uno stato proliferativo-secretivo oltre il tempo dovuto. Lo stroma è compatto con infiltrato di PMN e altri focolai di decidualizzazione. Può dare meno- e metrorragie.

INFIAMMAZIONI

L'utero è relativamente resistente alle infezioni ascendenti, grazie alla barriera costituita dalla cervice. Quindi il reperto di un infiltrato flogistico nell'endometrio al di fuori del periodo mestruale è un dato non trascurabile.

L'**endometrite acuta** è molto rara; ne sono responsabili i batteri come i cocchi patogeni (soprattutto streptococco alfa-emolitico, per lo più in conseguenza di aborti clandestini o **MEF** (*Morte Endouterina Fetale*)). Con un raschiamento le cose tornano rapidamente a posto.

Le **endometriti croniche** riconoscono alcune condizioni predisponenti come una MIP cronica ascendente, la persistenza di residui post abortivi o postpartum, l'uso di contraccettivi intrauterini e la TBC (da disseminazione miliare o da salpingite tubercolare). Tuttavia nel 15% dei casi sono aspecifiche e danno disturbi notevoli come perdite ematiche, dolore e infertilità. Caratteristico è l'infiltrato di **plasmacellule**, che normalmente non si ritrovano mai nell'endometrio.

ADENOMIOSI

Condizione in cui alcune ghiandole endometriali si estendono al di sotto dell'interfaccia tra mucosa endometriale e miometrio fino ad approfondirsi in quest'ultimo. La causa è sconosciuta. È una condizione molto diffusa (15-20% della popolazione femminile), può ingrossare il corpo uterino, il cui miometrio presenta al taglio piccole cisti brune.

Istologicamente si dimostrano questi nidi di stroma citogeno con o senza ghiandole, immerse tra le cellule muscolari lisce, ad una **distanza di almeno 2-3 mm dalla base endometriale**. Lo stroma citogeno è ormono-responsivo, per cui l'emorragia dei nidi adenomiosici produce menorragia, dismenorrea con colica, dispareunia e dolori pelvici nel periodo premenstruale.

ENDOMETRIOSI

Presenza di ghiandole e/o stroma endometriale in sedi anomale, che sono, in ordine di frequenza decrescente:

1. ovaia
2. legamenti uterini
3. setto retto-vaginale
4. peritoneo pelvico
5. cicatrici laparotomiche

i disturbi legati all'endometriosi includono dismenorrea, infertilità, dolori pelvici e interessano il 10% circa delle donne di età tra 30 e 40 anni.

Sono state formulate tre teorie patogenetiche:

1. **flusso mestruale retrogrado** (dimostrato anche in donne normali) verso le tube con disseminazione endoperitoneale
2. **metaplasia dell'epitelio celomatico**, che costituisce il tessuto d'origine dell'endometrio stesso ed è dotato di tali capacità differenziali
3. **disseminazione per via emolinfatica**: questa potrebbe spiegare la presenza di nidi endometriosici anche nel polmone e nei LN

si ipotizzano però anche fattori ormonali, immunologici e genetici: per esempio le aree ectopiche endometriosiche possiedono al contrario di quelle normali il citocromo p450 aromatasico e possono quindi provvedere autonomamente alla sintesi degli estrogeni a loro necessarie.

Morfologia: così come nell'adenomiosi il **tessuto endometriale va incontro alle modificazioni del ciclo mestruale**; il sanguinamento periodico porta alla formazione di noduli bluastri o giallastri in corrispondenza del focolaio endometriosico. Detti noduli possono raggiungere anche dimensioni di 3-5 cm ed essere ripiene di liquido brunastro ("cisti cioccolato"); esse deformano l'ovaia e se sono diffuse, la fibrosi conseguente all'organizzazione del focolaio emorragico produce diffuse aderenze peritubariche e periovariche, fino

all'obliterazione completa dello sfondato del Douglas. Questa diffusa fibrosi può rendere difficoltosa la diagnosi istologica nei casi di vecchia data: generalmente devono essere presenti almeno due dei seguenti elementi:

1. ghiandole endometrali
2. stroma citogeno
3. pigmento emosiderinico

Clinica: a seconda dell'interessamento e dell'evoluzione possiamo avere severa dismenorrea con disporeunia. I dolori pelvici sono dovuti alle aderenze fibro-cicatrizziali periuterine. L'interessamento del setto retto-vaginale produce dolore durante la defecazione, quello della sierosa vescicale disuria, quello dell'intestino dolori addominali ed emorragie enteriche.

L'infertilità è comunque la condizione che conduce alla diagnosi. Molto raramente si ha la trasformazione maligna.

POLIPI ENDOMETRALI

Masserelle sessili di dimensioni variabili da 0.5 a 3 cm (ma anche d+), singoli o multipli.

Istologicamente si distinguono due tipi:

1. costituiti da endometrio funzionante, soggetto alle stesse modificazioni di quello adiacente
2. iperplastici, con degenerazione cistica (+ comuni): si sviluppano nel contesto di un'iperplasia endometriale e sono sensibili agli estrogeni ma non al progesterone

è stato dimostrato che anche gli antiestrogeni come il tamoxifen (usato nel carcinoma mammario) possono indurre la formazione di polipi. Studi citogenetici hanno dimostrato la presenza di riarrangiamenti cromosomici (6p21), ma non si sa se siano alterazioni primitive o susseguenti. Raramente si ha la trasformazione adenocarcinomatosa.

IPERPLASIA ENDOMETRALE

Altra causa di sanguinamento anomalo uterino, differisce dal ciclo anovulatorio per le alterazioni a carico delle ghiandole endometrali e per il potenziale maligno ipotizzato da Hertig e Sommers più di 40 anni fa attraverso un continuum di alterazioni morfologiche.

La causa è una prolungata stimolazione estrogenica associata a diminuzione o scomparsa dell'attività progestinica; questa condizione si verifica dopo numerosi cicli anovulatori (come nel periodo perimenopausale e in donne giovani), e in alcune patologie organiche caratterizzate da iperestrinismo (policistosi ovarica, tumori della granulosa funzionanti, iperplasia corticosurrenalica associata a obesità).

Morfologia: si usa graduare l'iperplasia in funzione della gravità delle atipie;

1. grado lieve:

- ✓ **semplice:** conosciuta anche come iperplasia lieve o cistica, presenta ghiandole dilatate cistiche, con epitelio ghiandolare morfologicamente normale. Questa evolve più spesso verso l'atrofia cistica piuttosto che verso il carcinoma
- ✓ **complessa** (adenomatosa senza atipia): aumento del numero e dimensione delle ghiandole endometrali, che appaiono irregolari e frastagliate. L'epitelio è pluristratificato ma senza atipie significative

2. **grado maggiore:** (iperplasia adenomatosa atipica) compaiono severe atipie citologiche come perdita della polarità, ipercromasia nucleare, prominenza dei nucleoli e aumentato rapporto N/C. Lo stroma è molto scarso. Può essere indistinguibile dal cancro, che in effetti si sviluppa nel ben 23% di queste pazienti.

In molti casi è presente metaplasia con presenza di cellule ciliate, squamose e mucipare.

Importante per il patologo, indipendentemente dalla terminologia prescelta indicare la terapia progestinica o l'isterectomia.

TUMORI MALIGNI DELL'ENDOMETRIO

Carcinoma endometriale

È il tumore invasivo più comune dell'apparato riproduttivo femminile (7%), avendo decisamente superato il carcinoma della cervice a causa delle moderne metodiche di diagnosi e trattamento di quest'ultimo e dell'aumentata incidenza assoluta del primo.

Il picco di incidenza è nel periodo postmenopausale (55-60 anni). Le condizioni + spesso associate sono l'obesità, il diabete, l'ipertensione, e l'infertilità (le donne che si ammalano sono spesso nullipare con una storia di cicli anovulatori).

Dal punto di vista eziopatogenetico si distinguono due gruppi:

1. carcinomi che si sviluppano per una precedente stimolazione estrogenica prolungata e sono preceduti dall'iperplasia endometriale, per cui i fattori di rischio (obesità, tumori secernenti ecc...) sono gli stessi. Inoltre sono estremamente rari in donne con agenesia ovarica o castrate in giovane età. Questo gruppo consta di carcinomi ben differenziati con prognosi migliore
2. carcinomi che si sviluppano in età più avanzata e non sono correlati all'iperplasia né all'iperestrogenismo. Sono un gruppo di carcinomi poco differenziati, alcuni simili a certe neoplasie ovariche come il *carcinoma sieroso papillifero*. Alcuni sono caratterizzati da instabilità dei microsattelliti

Morfologia: simile per i due gruppi, macroscopicamente possiamo avere due presentazioni:

- ✓ polipoide protrudente
- ✓ diffusa (a tutta la superficie endometriale)

in ogni caso nelle fasi avanzate si ha infiltrazione del miometrio e dei legamenti uterini ed estensione per contiguità alla pelvi (NB: il carcinoma sieroso papillifero può avere un'ampia diffusione endoperitoneale attraverso le tube o i linfatici, senza infiltrare il miometrio).

Istologia:

l'85% sono adenocarcinomi, distinti in 3 gradi di differenziazione:

G1 – architettura ghiandolare ben conservata

G2 – aree frammentate di cellule poco differenziate

G3 – proliferazione solida di cellule altamente immature con rare formazioni simil ghiandolari. G3 comprende anche due istotipi (*carcinoma sieroso papillifero e a cellule chiare*), indipendentemente dal grado di anaplasia, perché sono sempre molto aggressivi

Le forme meglio differenziate sono detti anche carcinomi endometrioidi e possono presentare nel loro contesto elementi squamosi di aspetto benigno (adenocarcinoma o adenocarcinoma con differenziazione squamosa) o francamente maligno (carcinomi adenosquamosi).

Il restante 15% è rappresentato dal già citato *carcinoma sieroso papillifero*, dal carcinoma a cellule chiare, squamocellulare puro e indifferenziato.

Stadiazione:

I – confinato al corpo dell'utero

II – corpo e cervice

III – tessuti periuterini (ma non oltre la pelvi)

IV – estensione oltre la pelvi oppure infiltrazione della mucosa di vescica o retto

Decorso: asintomatici per lungo tempo ma più spesso responsabili di perdite ematiche allarmanti. La possibilità di diagnosticarli con il Pap test è inversamente proporzionale alla coesività delle cellule, che è minima per alcune forme come il *carcinoma sieroso papillifero*. La sopravvivenza complessiva con exeresi chirurgica e Rxterapia è quasi il 90%. Fattori prognostici sono tipo istologico, grado, estensione (radiale e longitudinale) e invasione linfo-vascolare.

Tumori misti mulleriani (TMM)

Rari (5% o meno dei tumori uterini), sono rappresentati da adenocarcinomi da cui prende origine una differenziazione in senso mesenchimale maligno, da cui il nome di carcinosarcomi. La componente stromale può differenziarsi moderatamente verso vari tessuti come cartilagine, muscolo, osso ecc...

Probabilmente entrambe le componenti derivano dalla cellula epiteliale di derivazione mulleriana, infatti sono positive per marcatori epiteliali.

Età d'insorgenza e manifestazioni sono simili al carcinoma endometriale, come pure la clinica. Spesso però c'è in anamnesi una storia di irradiazione.

Morfologia: la consistenza è più soffice e carnosa, le dimensioni sono maggiori (possono protrudere dall'ostio cervicale). Le due componenti possono essere embricate o distinte.

In base alla componente sarcomatosa si distinguono:

1. TMM omologhi: se c'è differenziazione verso lo stroma citogeno o il muscolo liscio
2. TMM eterologhi: differenziazione extra-uterina

La prognosi è legata alla profondità dell'invasione e allo stadio ma soprattutto al tipo istologico della componente adenocarcinomatosa, che influenza il tipo di metastasi; comunque è spesso infausta (indice a 5 anni: 25%).

TUMORI DEL MIOMETRIO

Leiomiomi

Sono i tumori benigni più frequenti in assoluto nelle donne (volgarmente detti "fibromi"), interessando fino al 25% di esse nel corso della vita riproduttiva (anche + nelle negre).

Sono estrogeno-dipendenti e regrediscono dopo la menopausa fino a masse calcifiche. Eziologia ignota (aberrazioni cromosomiche??).

Morfologia: sono ben circoscritti, bianco-grigiastri, elastici. Le dimensioni sono variabilissime: da pochi cm fino ad occupare tutta la pelvi. La sede più frequente è il corpo. Possono essere intramurali, sottosierosi o sottomucosi.

Istologia: fasci di CML con disposizione vorticoide che riproduce quella del normale miometrio. Le CML hanno nucleo ovale centrale e due lunghi processi citoplasmatici bipolari. Nei tumori di maggiori dimensioni possono trovarsi aree di rammollimento (**degenerazione rossa**). Varianti sono la forma simplastica (o bizzarra), che presenta atipie nucleari e cellule giganti, e la forma benigna metastatizzante (al polmone).

Clinica: spesso asintomatici. Le forme sottomucose possono dare menorragie anomale. I tumori voluminosi danno sindromi compressivi (pollachiuria, ostruzione intestinale), aborto spontaneo, anomala presentazione fetale. Il volvolo delle forme peduncolate produce intenso dolore seguito da sanguinamento.

Leiomiosarcomi

Insorgono de novo dal miometrio oppure dallo stroma endometriale dopo essere andato incontro a metaplasia muscolare liscia.

La frequenza è la stessa prima e dopo la menopausa (picco tra 40 e 60 anni).

Morfologia: hanno due modi di presentazione:

- ✓ forma esofitica polipoide
- ✓ forma infiltrante la parete uterina

la diagnosi differenziale con il corrispettivo benigno si fonda su 3 aspetti:

1. atipie citologiche
2. indice mitotico (10 mitosi o + per 10 campi ad ingrandimento +400 sono da sole indicative di sarcoma, ne bastano 5 se ci sono anche le atipie). NB: attenzione ai leiomiomi con alto indice mitotico in donne giovani
3. presenza di aree di necrosi

questi tumori hanno elevata tendenza a recidivare e a metastatizzare. La prognosi infatti è severa (sopravvivenza a 5 anni dal 10 al 40% a seconda della differenziazione).

Tumori stromali

Occasionali, comprendono:

1. **Nodulo stromale benigno**
2. **Sarcoma a basso grado:** detto anche miosi stromale endolinfatica per la tendenza a penetrare nei linfatici e a recidivare anche dopo 15 anni e a portare a morte per metastasi a distanza
3. **Sarcoma ad alto grado:** marcata infiltrazione, pleomorfismo e anaplasia cellulare

TROMBE DEL FALLOPPIO

Le patologie più frequenti sono di tipo infiammatorio (salpingiti suppurative in corso di PID oppure tubercolari), seguite dalla gravidanza ectopica e dall'endometriosi.

I tumori sono rari e comprendono tumori adenomatoidi (varietà di mesotelioma sottosieroso) e l'adenocarcinoma papillifero tubarico, a volte difficilmente differenziabile da una lesione metastatica endometriale od ovarica.

Più frequenti ma di nessun significato clinico sono piccole cisti sierose paratubariche, in prossimità delle fimbrie, derivate da residui dei dotti mulleriani (*idatidi del Morgagni*).

OVAIE

Le malattie primitive dell'ovaio comprendono:

1. Neoplasie
2. Cisti
3. Infiammazioni (rare quelle primitive, più frequenti in corso di PID con salpingo-ooforite)
4. Endometriosi

Cisti

Follicolari: sono talmente di riscontro comune da essere considerate fisiologiche. Derivano da follicoli non scoppiati oppure precocemente richiusi. Spesso multiple, grandi fino a 2 cm, hanno sede sottosierosa, dato che i follicoli maturano in superficie. Il contenuto è sieroso limpido, la parete grigiastra e sottile: se la compressione della parete non è eccessiva si possono riconoscere le cellule della granulosa. Le cellule della teca esterna invece sono sempre riconoscibili, prominenti e con citoplasma vacuolizzato.

Luteiniche (corpi lutei cistici): si distinguono per avere una parete più spessa, costituita da cellule della granulosa marcatamente luteinizzate (cioè infarcite di lipidi e perciò di colore giallo brillante). Occasionalmente possono rompersi causando reazione peritoneale. Inoltre il loro contenuto è più spesso emorragico, per cui le cisti di vecchia data possono simulare una cisti endometriosica.

Policistosi ovarica e ipertecosi stromale

Si tratta di due condizioni difficilmente distinguibili nelle donne giovani.

Nella policistosi si hanno numerose cisti follicolari in sede sottocorticale, che appare ispessita. Le condizioni associate sono obesità (40%), irsutismo (50%) e + raramente virilismo. Se si associa anche oligomenorrea questa affezione prende il nome di **sindrome di Stein-Leventhal**. L'evento patogenetico iniziale potrebbe essere un'eccessiva produzione ipofisaria di LH che causa l'ipertecosi stromale e l'eccessiva produzione di androgeni, convertiti in estrone dal tessuto adiposo, ben rappresentato: alti livelli di estrone rappresentano un segnale improprio per l'ipofisi, che non produce il picco di FSH necessario per l'ovulazione, che infatti non avviene (i corpi lutei sono quasi sempre assenti). È abbastanza frequente nelle giovani dopo il menarca. Siccome spesso ampie resezioni ovariche ristabilivano la fertilità si è ipotizzata un'alterazione primitiva ovarica, ma in realtà il difetto sembra risiedere nella biosintesi e rilascio di androgeni e insulina e eccessiva responsività ipofisaria dell'LH.

L'ipertecosi stromale invece si può osservare + comunemente anche dopo la menopausa. Le manifestazioni endometriale (sottoforma di iperplasia) sono simili per le due condizioni e vanno attentamente monitorate. La virilizzazione è però più frequente.

TUMORI OVARICI

Nel complesso sono neoplasie comuni tra le donne; nell'ambito dell'apparato riproduttivo sono secondi solo al carcinoma endometriale e della portio.

Tuttavia sono una delle principali cause di morte per il fatto di essere diagnosticate in età avanzata, anche se la maggior parte di esse (80%) sono benigni. Le forme maligne sono più frequenti nelle donne anziane. I fattori di rischio non sono così conosciuti come quelli delle altre neoplasie; se ne ipotizzano però alcuni, su base epidemiologica:

1. familiarità – genetica: mutazione di ambedue i geni BRCA1 e 2, overespressione dell'oncogene HER2/neu, mutazione di p53
2. nulliparità
3. disgenesia gonadica (es. sindrome di Turner)

al contrario l'uso pregresso di contraccettivi orali abbassa il rischio nelle donne tra 40 e 60 anni.

Complessivamente i tumori ovarici sono entità molto eterogenee, che però originano da sole 3 componenti: epitelio celomatico di rivestimento, che è multipotente in quanto dà origine ai 3 tipi di epitelio mulleriano, cioè tubarico (colonnare ciliato sieroso), endometriale (colonnare non ciliato) e cervicale (colonnare non ciliato mucinoso) e in parte anche vaginale (pavimentoso pluristratificato)

cellule germinali totipotenti

stroma ovarico, compresi i cordoni sessuali che costituiscono l'ovaio endocrino post-natale.

Generalmente essi non sono funzionanti e al momento della diagnosi sono già extraovarici e, soprattutto quelli epiteliali, bilaterali.

ORIGINE	Cellule dell'epitelio di superficie (tumori epiteliali comuni)	Cellule germinali	Cordoni sessuali - stroma	Tumori metastatici
Frequenza (%)	65 –70	15 - 20	5 – 10	5
Proporzione di neoplasie ovariche maligne (%)	90	3 – 5	2 – 3	5
Picco di incidenza (età)	20 o + anni	0 – 25 o + anni	Tutte le età indistintamente	Variabile
ISTOTIPI	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sieroso ✓ Mucinoso ✓ Endometriode ✓ A cellule chiare ✓ Tumore di Brenner ✓ NAS (non altrimenti specificato) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Teratoma ✓ Disgerminoma ✓ Tumore del seno endodermico ✓ Coriocarcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fibroma ✓ Tumori a cellule della granulosa-teca ✓ Tumori a cellule di Sertoli-Leydig 	Molti fra cui l'adenocarcinoma mucinoso gastrico (tumore di Krukenberg)

TUMORI DELL'EPITELIO CELOMATICO

Comprende 3 tipi principali:

1. sierosi
2. mucinosi
3. endometrioidi

questi solo esclusivamente epiteliali, poi vi sono quelli a componente mista epitelio-stromale come il tumore di Brenner e i cistoadenofibromi.

L'aspetto macroscopico come le dimensioni sono quanto mai variabili e sarà visto volta per volta. Criteri di malignità genericamente validi sono l'elevata % di componente solida, la consistenza molle e necrotica e lo spessore elevato delle cisti e la presenza in seno a questa di proiezioni papillari.

NB: il motivo per cui questi tumori pur derivando dall'epitelio celomatico insorgono prevalentemente dentro all'ovaio è la formazione di cisti mesoteliali da inclusione in seguito ai processi di cicatrizzazione che si hanno dopo l'ovulazione.

Questo fenomeno può spiegare l'insorgenza anche in sede extra-ovarica come nel mesentere.

Tumori sierosi

Sono i più comuni. Il termine si riferisce al contenuto delle cisti; infatti questi tumori sono tutti cistici, sia la variante benigna (cistoadenoma) che borderline che maligna (cistoadenocarcinoma sieroso). Quest'ultima costituisce il 25% di tutti i tumori sierosi e ben il 40% di tutti i tumori maligni dell'ovaio. Essa colpisce in un'età usualmente più avanzata, salvo nei casi familiari.

Morfologia: le cisti hanno parete fibrosa e dimensioni tra 5 a 40 cm(!). le forme benigne hanno parete sottile e liscia, con epitelio monostratificato con al massimo piccole proiezioni papillifere. Il contenuto è sieroso limpido. Le forme borderline hanno parete ispessita con proiezioni papillari frondose e friabili, quelle maligne segni di infiltrazione stromale e atipie cellulari. Caratteristica dei tumori sierosi, anche se non specifica è la presenza di corpi psammomatosi (depositi calcifici lamellari). Il contenuto cistico è più spesso emorragico, con cellule di sfaldamento neoplastiche. Lo sfaldamento (spontaneo o jatrogeno per rottura delle cisti in corso di intervento chirurgico) può avvenire anche all'esterno causando carcinosi peritoneale. Possono essere bilaterali, in una % + o – direttamente proporzionale al grado di malignità.

Clinica: le forme primitive extraovariche sono più gravi perché non capsulate e pertanto diffuse al peritoneo. Quelle benigne o borderline possono rimanere confinate per lungo tempo, mentre quelle maligne formano rapidamente ampie masse addominali che causano sindromi compressive dei visceri vicini. La prognosi dipende sempre dal grado di estensione e dal tipo istologico: comunque la sopravvivenza a 5 anni è buona: 100% per i tumori borderline 70% per quelli maligni, ma scende al 90 e 10% in presenza di disseminazione peritoneale. Tuttavia le forme borderline hanno un decorso indolente e lento, per cui la sopravvivenza a 5 anni non è indicativa di guarigione certa.

Tumori mucinosi

Meno frequenti rispetto a quelli sierosi, soprattutto le forme maligne (10% di tutti i tumori ovarici maligni), meno rappresentate. Rari dopo la pubertà e la menopausa.

Morfologia: sono anche questi cistici ma rispetto ai sierosi sono raramente bilaterali, hanno cisti multiloculate di dimensioni variabili e piene di muco filante gelatinoso. Possono raggiungere dimensioni abnormi (anche 25 Kg!). Le cisti hanno un rivestimento colonnare mucosecerno (differenziazione in senso cervicale) non ciliato. I criteri di malignità sono gli stessi dei tumori sierosi (stratificazione, papille, crescita solida, aree di necrosi) ma l'invasione stromale risulta più difficile da accertare per la presenza di ghiandole mucinose complesse. La prognosi è ancora migliore della controparte sierosa.

Clinica: caratteristica peculiare di queste forme è la possibilità di provocare lo *pseudomixoma peritonei*, condizione in cui si ha ascite imponente e spreading peritoneale di materiale mucinoso che sortisce nella formazione di ampie aderenze che causano grave ostruzione intestinale. Spesso è dimostrabile un tumore mucinoso, a carico però dell'appendice, con interessamento secondario di peritoneo e ovaio.

Tumori endometrioidi

Questo gruppo di tumori (esclusa l'endometriosi che non è considerata neoplastica ma che nel 15% dei casi è associata), è **per la maggior parte** rappresentata da **forme maligne**.

Si distinguono dai precedenti per la presenza di ghiandole tubulari che riproducono quelle endometriali, benigne o maligne. Per ragioni non note nel 15 – 30% dei casi coesiste un carcinoma analogo dell'endometrio. La buona prognosi suggerisce però che si tratti di due tumori sincroni indipendenti.

Morfologia: sono in parte cistici e in parte solidi. Quasi nella metà dei casi sono bilaterali ma non necessariamente diffusi. Il tipo di crescita è analogo a quello del carcinoma endometriale.

Adenocarcinoma a cellule chiare

Variante rara che si contraddistingue per la presenza di grandi cellule con ampio citoplasma chiaro, di probabile derivazione mulleriana. Simile all'omologa forma a localizzazione endometriale. Ne esiste una varietà solida con cellule aggregate in nidi o tubuli, e una cistica, in cui le cellule chiare bordano la parete. È molto aggressivo, la sopravvivenza a 5 anni è una chimera.

Cistoadenofibroma: variante dei tumori descritti in cui c'è la proliferazione della componente stromale della parete cistica. La componente epiteliale può essere sierosa, mucinosa, endometrioidale o transizionale. Le cisti sono usualmente piccole con papille semplici non ramificate. Questa variante può mostrare anche atipie o addirittura focolai di carcinoma invasivo ma la disseminazione è rara.

Tumore di Brenner: neoplasia rara e quasi sempre benigna, variante dell'adenofibroma (senza cisti) in cui la componente epiteliale è rappresentata da cellule di transizione (pavimentoso pseudostratificato) come nella vescica urinaria. Può essere commisto in varie proporzioni soprattutto con un cistoadenoma mucinoso. Sono quasi sempre unilaterali e solidi, dimensioni variabili da 1 a 20 – 30 cm; la componente stromale talvolta può differenziarsi in direzione tecale e avere capacità secretiva. Vi sono anche casi di carcinomi ovarici a cellule transizionali che non hanno tutte le caratteristiche del tumore di Brenner e insorgono dall'epitelio celomatico o dalla differenziazione di un tumore preesistente. Essi sono maggiormente chemiosensibili e hanno una prognosi migliore.

Correlazioni cliniche (valide per tutti i carcinomi)

I sintomi sono scarsi e tardivi per la disponibilità di spazio per l'accrescimento (a meno che i tumori non siano funzionanti e diano sindromi paraneoplastiche).

I primi sintomi sono dolore al basso ventre, pollachiuria per compressione vescicale e ostruzione intestinale lieve. Le masse più piccole invece possono dare addome acuto per torsione attorno al proprio asse maggiore ed emorragia.

L'ascite è un fattore prognostico negativo perché indica il superamento della capsula ovarica e lo spreading peritoneale con formazione di piccoli noduli che raramente si approfondano negli organi sottostanti; il liquido ascitico contiene in tal caso cellule tumorali visibili all'esame citologico.

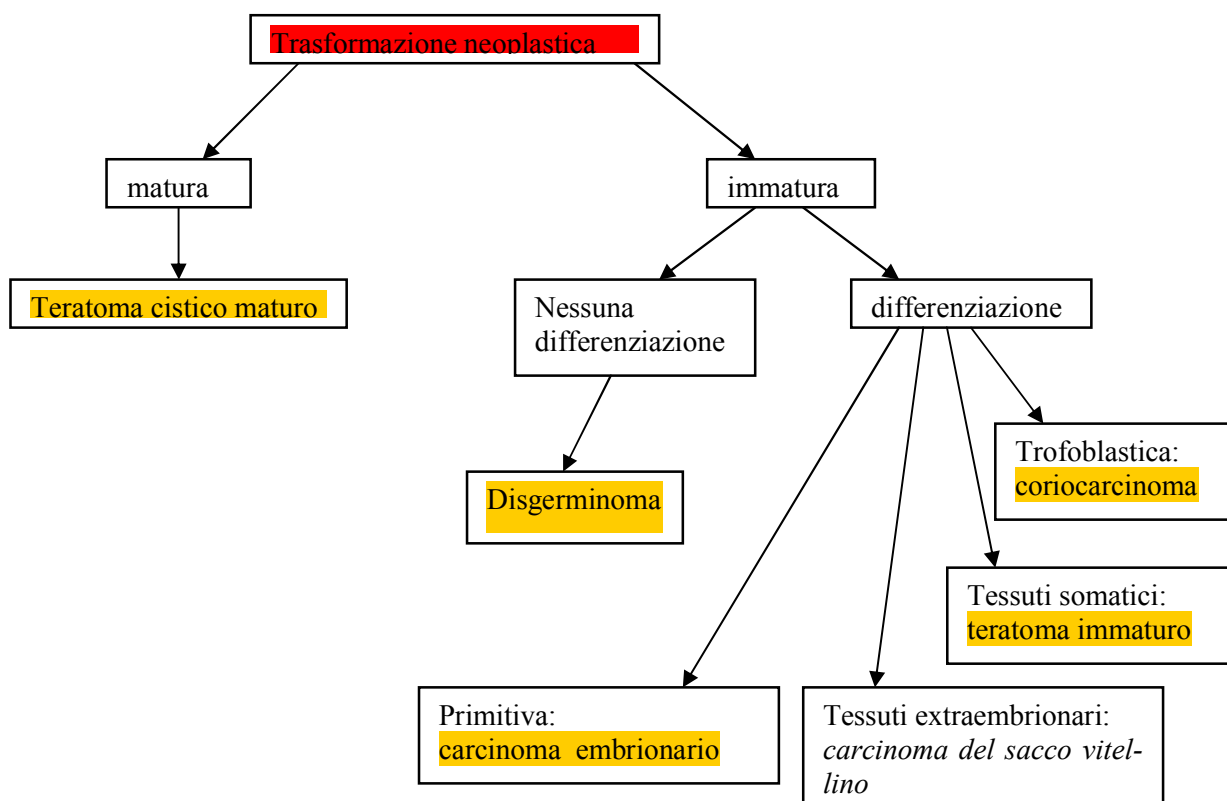
A causa della diagnosi tardiva i tumori ovarici costituiscono la 4 a causa di morte per cancro dopo quello di polmone, mammella e colon.

Possibili metodi di screening sono l'eco pelvica e il dosaggio della glicoproteina CA 125.5, presente a titolo elevato nell'80% delle pazienti con carcinoma sieroso o endometrioide.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Questi tumori sono analoghi a quelli del testicolo e originano dalla differenziazione di **cellule germinali** secondo questo schema:

(volta pagina!)



TERATOMI

Si dividono in 3 tipi: maturi, immaturi, monodermici.

1. **teratomi maturi** (benigni): meglio conosciuti come cisti dermoidi, derivano presumibilmente dalla differenziazione in senso ectodermico della cellula germinale totipotente. Insorgono per lo più in giovani donne. **Morfologia:** sono costituiti da cisti uniloculari rivestite da epidermide, dalla quale si dipartono peli, e sottostante derma, contenente ghiandole sebacee, follicoli piliferi e altri annessi. Nello spessore della cisti possono osservarsi focolai calcifici, abbozzi dentari e strutture derivate da altri foglietti embrionari, come stroma tiroideo, osso, cartilagine ecc.... Circa nell'1% dei casi una delle componenti va incontro a trasformazione maligna, cioè si può avere un carcinoma tiroideo oppure un melanoma, ma più spesso un carcinoma squamocellulare. In rari casi il teratoma benigno può essere non cistico e costituito da tessuti derivanti da tutti e 3 i foglietti a formare strutture organoidi. L'istogenesi è sconosciuta: probabilmente derivano dalla cellula uovo dopo la prima divisione meiotica.
2. **teratomi monodermici** (specializzati): i più comuni sono lo struma ovarii, costituito esclusivamente da parenchima tiroideo funzionante che può dare ipertiroidismo e il carcinoide, il quale dà l'omonima sindrome, se abbastanza grande. Questo deve essere differenziato dalle metastasi di carcinoide intestinale che sono sempre bilaterali, mentre in questo caso si accompagna a una cisti dermoide controlaterale. Solo raramente (2%) sono maligni.
3. **teratomi immaturi** (maligni): insorgono prevalentemente nelle adolescenti, e sono costituiti da tessuti embrionari. **Morfologia:** masse solide a superficie lisce con aree di necrosi. La differenziazione è meno pronunciata ma più varia, potendo osservare osso, cartilagine, tessuto nervoso, ghiandola ecc... il grado di differenziazione (da I a III) si fa valutando la proporzione tra neuroepitelio immaturo e gli altri tessuti. Sono molto aggressivi e recidivano entro due anni (se non lo fanno si possono considerare eradicati)

Disgerminomi

È la controparte ovarica del seminoma testicolare, essendo anche questo costituito da ampie cellule vescicolose con citoplasma chiaro e abbondante e nuclei centrali.

Insorgono tra 20 e 30, soprattutto se con disgenesia gonadica, comunque sono rari anche se quasi tutti con potenziale maligno. Alcuni producono elevati livelli di HcG e all'istologia presentano cellule del sinciziotrofoblasto.

Morfologia: masse carnose giallastre in cui le cellule tumorali sono immerse in uno stroma fibroso che presenta infiltrato linfocitario e talora granulomi. Occasionalmente si trova come piccoli focolai in seno a un teratoma maturo, oppure può comprendere esso.

È sempre maligno ma solo in 1/3 dei casi si comporta aggressivamente. Inoltre sono molto radiosensibili → prognosi ottima.

Tumore del sacco vitellino (o del seno endodermico)

Raro in assoluto ma secondo tumore germinale per frequenza. Deriva dalla differenziazione di un clone di cellule embrionarie verso gli elementi del sacco vitellino e come questi contiene al-antitripsina e al-fetoproteina..

Morfologia: patognomonicamente sono i corpi di Schiller-Duval (vaso sanguigno circondato da cellule germinali immerso in uno spazio a sua volta circondato da cellule germinali). Le cellule contengono globuli ialini delle proteine suddette.

Neoplasia aggressiva, invasiva e dal rapido accrescimento.

Coriocarcinoma

Più spesso di origine placentare, può originare da una gravidanza ovarica ectopica ma può insorgere anche in età prepubere e in tal caso si ammette l'origine da una cellula germinale maligna differenziata in senso extraembrionario.

Simile alla controparte placentare, anche nella produzione di HcG, di ausilio nella diagnosi e nel monitoraggio, è molto aggressivo e precoce a metastatizzare.

Altri tumori germinali comprendono il carcinoma embrionario il poliembrioma e le forme miste

TUMORI DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI

Cos' chiamati perché originano dallo stroma ovarico che a sua volta deriva dai cordoni sessuali della gonade indifferenziata.

Poiché il mesenchima si può differenziare sia in cellule di Leydig&Sertoli che in quelle della granulosa-teca, nell'ovaio ritroviamo tumori che riproducono l'aspetto di questi due stipiti.

Tumori a cellule della granulosa-teca

Questo gruppo comprende tumori costituiti interamente da cellule della granulosa o da una commistione di esse e di quelle della teca. Più dei 2/3 insorgono dopo la menopausa.

Morfologia: solitamente unilaterali, di dimensioni variabili. Quelli più grandi possono essere solido-cistici. La componente granulosa è costituita da piccole cellule cuboidali con varie disposizioni (in particolare possono formare strutture simil-ghiandolari piene di materiale eosinofilo, che ricordano i follicoli immaturi e sono detti **corpi di Call-Exner** – questi sono altamente patognomonici). La componente tecale è rappresentata da cellule con citoplasma ampio e vacuolizzato ed è macroscopicamente giallastra.

Questi tumori sono importanti per due motivi:

1. producono un'elevata quantità di estrogeni con le relative conseguenze (→ pseudopubertà precoce, iperplasia e carcinoma endometriale – 15%, malattia fibrocistica della mammella)
2. le **forme a cellule della granulosa hanno un piccolo** ma tangibile **rischio di trasformazione maligna**, non prevedibile con il solo aspetto istologico; le forme maligne hanno comunque un decorso indolente e le recidive addominali o pelviche possono comparire anche dopo 20 anni

Tecomi – fibromi

Derivano dallo stroma ovarico, in particolare dalla componente fibroblastica o dalle cellule luteiniche. Alcuni sono misti e vengono pertanto definiti fibrotecomi. I tesomi puri sono molto rari.

Morfologia: tumori unilaterali, duro-elastici, lobulati, di colore grigio giallastro, rivestiti da sierosa intatta. I fibroblasti tumorali sono immersi in bande collageniche; la componente tecale può essere evidenziata con colorazioni elettive per i grassi, ma la sua presenza è priva di significato clinico.

Oltre alle manifestazioni standard come dolore e senso di pressione pelvica, i fibromi sono spesso curiosamente associati ad ascite non carcinomatosa, alla quale può far seguito un idrotorace (soprattutto SX), se il liquido si fa strada attraverso l'ostio diaframmatico. La triade:

1. fibroma ovarico
2. ascite
3. idrotorace

configura la cosiddetta **sindrome di Meigs**, ad eziologia sconosciuta.

Tumori a cellule di Sertoli-Leydig

Riproducono lo stroma testicolare in varie fasi del suo sviluppo; la maggior parte di essi è virilizzante. La loro morfologia è simile a quella dei tumori della granulosa, vale a dire che sono tumori solidi giallastri-dorati al taglio. Istologicamente, le forme ben differenziate presentano strutture ghiandolari tipo tubuli seminiferi o ammassi di cellule di Leydig immerse in uno stroma fibroso (queste però possono mancare del tutto). Le forme più indifferenziate hanno un aspetto francamente sarcomatoso, con cordoni cellulari disorganizzati. Possono essere presenti tessuti eterologhi.

Comunque l'incidenza di recidive – metastasi è inferiore al 5%.

L'iperandrogenismo può bloccare lo sviluppo sessuale nelle bambine e causare virilizzazione e infertilità nelle donne.

Altri tumori includono:

tumori a cellule ilari (o di Leydig puri): le cellule sono ampie e poligonali, infarcite di lipidi e mostrano la struttura citoplasmatica tipica delle cellule di Leydig dell'uomo, cioè il cristallo di Reinke. Stigmate cliniche sono l'iperandrogenismo con virilizzazione e l'elevato dosaggio di 17-chetosteroidi

luteoma gravidico: rappresenta un'eccessiva proliferazione dei normali noduli della teca in risposta alla stimolazione dell'HcG; può indurre mascolinizzazione sia nella gestante che nel feto, se femmina, oppure macrogenitosomia, se maschio

gonadoblastoma: molto raro, composto da cellule germinali e dei cordoni sessuali, insorge su un substrato anatomico anomalo, come la disgenesia gonadica (sindrome di Turner, ermafroditismo vero con presenza di ovotestis). Nel 50% dei casi coesiste un disgerminoma. Prognosi eccellente.

Tumori metastatici

Quelli più comuni sono di origine mulleriani e vengono considerate piuttosto come diffusioni.

Altrimenti i più comuni sono a partenza da tumori mammari, pancreatici, biliari e gastrici (es. l'adenocarcinoma con cellule a castone dello stomaco che dà origine al tumore di Krukenberg, cioè a metastasi ovariche bilaterali).

MALATTIE DELLA GRAVIDANZA E DELLA PLACENTA

Costituiscono importanti cause di morte intrauterina o perinatale, ma anche malformazioni congenite, ritardo di crescita e addirittura morte della madre.

Gravidanza ectopica

Si intende l'anomala sede d'impianto dell'embrione al di fuori della normale localizzazione uterina. La sede più comune è una delle tube (90%), seguita da ovaia, corno uterino (angolo tubarico), cavità addominale. È abbastanza comune (1 caso su 150 gravidanze) per cui va prontamente riconosciuta. I principali fattori predisponenti sono:

1. MIP con salpingite cronica
2. Aderenze peritubariche di varia origine (appendiciti, endometriosi, leiomiomi ecc...)
3. Impianto di IUD (contraccettivi intrauterini) – in questo caso si verifica anche in assenza di alterazioni anatomiche, congenite o acquisite

Quando l'uovo viene fecondato ma rimane intrappolato all'interno del follicolo si ha la localizzazione ovarica, se invece fuoriesce ma non viene catturato dalle fimbrie si ha la gravidanza addominale.

In tutte queste anomalie di localizzazione si forma comunque il feto con i relativi annessi, e il sito d'impianto sviluppa modificazioni in senso deciduale.

Morfologia: nella gravidanza tubarica la placenta è lassamente impiantata e si possono avere emorragie e distacco della stessa, anche senza rottura della tuba (la gravidanza tubarica è la causa più comune di emossalpinge e va sempre sospettata). Se il sinciziotrofoblasto invade profondamente la parete si può avere lacerazione della stessa ed emoperitoneo con shock ipovolemico e morte. Raramente invece si ha la regressione spontanea con riassorbimento del prodotto di concepimento oppure aborto tubarico (eliminazione dell'embrione in cavità addominale attraverso l'ostio fimbriato).

Le maggiori complicazioni sono la rottura della tuba con conseguente addome acuto chirurgico. La diagnosi va posta in base al dosaggio di HcG, ecografia e laparoscopia. La biopsia endometriale solitamente non mostra i segni di reazione deciduale.

MALATTIA TROFOBLASTICA

È costituita da uno spettro di lesioni simil tumorali o francamente tumorali con vario grado di malignità, caratterizzate dalla proliferazione di tessuto trofoblastico; questo è composto da tre tipi: citotrofoblasto (elevata attività mitotica), trofoblasto intermedio (mitosi scarse) e sinciziotrofoblasto (mitosi assenti, citoplasma unico sinciziogeno – è la parte a contatto con la mucosa deciduale).

Tali lesioni comprendono 3 entità nosologiche:

1. **mola idatiforme:** è la più diffusa (1 caso ogni 2-3000 gravidanze, curiosamente anche di più in Estremo Oriente - Indonesia)
2. **mola invasiva**
3. **coriocarcinoma**

Mola idatiforme (completa e parziale)

È caratterizzata dalla presenza di villi coriali edematosi e cistici (→ da cui anche il nome di mola vescicolare), rivestiti da trofoblasto proliferante. È il precursore più frequente del coriocarcinoma. Colpisce per lo più gestanti di classi di età estreme, manifestandosi con perdite ematiche genitali e con modesto e incostante aumento di volume dell'utero. Probabilmente tra i fattori di rischio ci sono il fumo, i gruppi sanguigni A o B e l'aborto.

Patogenesi: vi sono due tipi benigni di mola, differenziabili mediante studi istologici, citologici e fluorocitometrici.

Come suggerisce il nome, nella mola completa (o classica), i villi sono quasi tutti coinvolti e c'è iperplasia trofoblastica. Il cariotipo delle cellule è interamente derivato dal gamete maschile (androgonizzazione dell'uovo, dovuta a fecondazione di un'ovocita vuoto). Nel 10% ci può essere la fecondazione da parte di due spermatozoi contemporaneamente; in tutti i casi le mole sono anembrioniche.

La mola parziale invece le lesioni dei villi e la proliferazione del trofoblasto hanno carattere focale, il cariotipo è tri- o tetraploide e l'embrione si forma e rimane vitale per alcune settimane.

TIPO	Mola completa	Mola parziale
cariotipo	46,XX (46,XY)	69,XXY – 92,XXXXY
Edema villosa	Tutti i villi	Solo alcuni
Proliferazione trofoblastica	Diffusa circonferenziale	Focale lieve
Atipie	Spesso presenti	Assenti
HcG sierica	Elevata	Elevata ma in minor misura
HcG tissutale	+++++	+
Comportamento	2% → evoluzione a coriocarcinoma	Rarissima evoluzione maligna

Morfologia: la mola può manifestarsi e complicare anche una gravidanza ectopica ma si trova per lo più all'interno dell'utero, che appare occupato interamente da una massa friabile, costituita da strutture a grappolo; guardando bene si può evidenziare un piccolo sacco amniotico collassato. I residui fetali si trovano solo nelle mole parziali, oppure in quelle complete ma solo con gravidanza gemellare. La presenza sicura dell'embrione è data dal rilevamento di eritrociti nucleati (eritroblasti fetali).

Istologicamente i villi appaiono edematosi, cistici, ripieni di liquido (degenerazione idropica) e avascolari. Il loro stroma è lasso, mixoide e sono normalmente rivestiti da cito- e sinciziotrofoblasto. Nelle forme più atipiche di mola completa la proliferazione del trofoblasto produce ammassi cellulari. Purtroppo il grading istologico non è predittivo di malignità, per cui bisogna dosare periodicamente l'HcG. Inoltre proliferazione del trofoblasto si rinviene anche nell'aborto non molare.

Decorso: metrorragie anomale sin dall'inizio della gravidanza, accompagnata dall'emissione di fluido acquoso e frammenti grappoliformi. Nel primo trimestre può insorgere la pericolosa pre-eclampsia. L'ingrandimento uterino e i livelli di HcG sono maggiori rispetto al progresso della gravidanza. La mola va rimossa chirurgicamente: mediante raschiamento o, se la paziente non desidera future gravidanze, mediante isterectomia, che è più sicura.

Mola invasiva

10% delle pazienti con mola completa sviluppano questa forma che infila la parete uterina e facilmente la perfora. Può inoltre invadere i vasi sanguigni e il tessuto parametrale e dare emboli metastatici costituiti da villi idropici, i quali però regrediscono spontaneamente anche senza l'avvento della chemioterapia. Quindi il comportamento biologico è benigno, tuttavia si può avere rottura uterina per l'aggressività locale, pertanto si tratta prontamente con chemioterapia. I marker di laboratorio sono gli stessi della mola vescicolare.

Coriocarcinoma

Neoplasia maligna del trofoblasto che può seguire una gravidanza anomala (es. ectopica) ma anche normale. Più spesso comunque è preceduto da una mola completa o da un aborto. È molto aggressivo ma anche chemiosensibile.

È raro in alcuni paesi come gli USA (1 su 20000 gravidanze normali a termine), molto più frequente in altri come la Nigeria (1 su 2500 gravidanze).

Morfologia: tumore carnoso di consistenza soffice, giallastro, ricco di aree necrotico-emorragiche con infiltrato flogistico (per infiammazione secondaria reattiva) e focolai di degenerazione cistica come la mola. Si tratta della proliferazione del solo trofoblasto, senza formazione di villi e si accresce come i tumori epiteliali. Talvolta si possono trovare solo le metastasi (a polmoni, encefalo, MO, fegato ecc...) perché il tumore primitivo è andato incontro a necrosi completa per il troppo rapido accrescimento locale.

Decorso: poiché non raggiunge mai grandi dimensioni, i livelli di HcG possono essere falsamente normali, anche se il coriocarcinoma ne produce più della mola, e gli unici segni possono essere il sanguinamento anomalo. Normalmente, al momento della diagnosi ci sono già metastasi, soprattutto a polmone e vagina. Con l'isterectomia e la chemio si hanno remissioni totali quasi nel 100% dei casi, soprattutto per le forme postgravidiche, le altre rispondono meno.

Tumore trofoblastico della sede d'impianto: rara neoplasia del **trofoblasto intermedio** che invade profondamente il miometrio. Diversamente dal coriocarcinoma non produce HcG bensì l'ormone lattogeno placentare*, che fa parte di una superfamiglia di ormoni cui appartengono anche il GH e la prolattina. Pur essendo localmente invasivi sono autolimitanti e guaribili con un semplice raschiamento. Tuttavia è descritto un 10% maligno (con alto indice mitotico, ipercellularità, estesa necrosi) che dà metastasi e porta a morte.

*tipica del trofoblasto è la potenzialità di produrre 3 diverse sostanze: HcH, HPL e glucocorticoidi (che limitano la risposta immune verso il feto).

APPARATO GENITALE MASCHILE

PENE

Malattia di Bowen

È così definito, analogamente a quanto avviene per la vulva il carcinoma “in situ”.

Insorge per lo più dopo 35 anni e colpisce soprattutto l’asta e lo scroto. Appare come una placca solitaria di colore grigio – biancastra spessa e opaca, talora lucente e crostosa.

Le cellule proliferanti sono marcatamente displastiche, tuttavia la MB è intatta e il confine dermo-epidermico è ben delimitato. Nel corso degli anni la malattia di Bowen può però diventare invasiva e trasformarsi nel 10% dei casi in carcinoma squamoso infiltrante.

Carcinoma

Il carcinoma del pene (squamocellulare) è abbastanza raro (1% di tutte le neoplasie maschili). Insorge in età più avanzata (40-70 anni).

Eziopatogenesi

Più frequente in Africa, Asia e Sudamerica, mentre è molto raro tra gli Ebrei e i Musulmani, che praticano diffusamente la circoncisione, la quale sembra avere un ruolo protettivo poiché produce maggiore igiene e minore esposizione ai carcinogeni presenti nello smegma e riduce la possibile infezione dell’HPV.

Morfologia

La lesione insorge soprattutto su glande e sul prepuzio interno, presentandosi in 2 forme:

1. papillare: ricordano i condilomi acuminati essendo masse vegetanti con aspetto a cavolfiore
2. piatto: appare come un’area bianco-grigiastra fissurata di ispessimento mucoso che progredisce fino a una papula ulcerata aderente

istologicamente, indipendentemente dal modo di presentazione, si riconoscono 2 tipi istologici:

carcinoma squamocellulare

carcinoma verrucoso (detto anche condiloma gigante o tumore di Busche – Lowenstein) – è una variante rara simile al condiloma acuminato.

Vi sono aspetti di invasività locale come il superamento della MB ma le metastasi sono rare.

Clinica

Neoplasia a lenta crescita, che tende a metastatizzare soprattutto ai LN regionali (inguinali). Le lesioni non sono dolorose, almeno finché non sopraggiungono infezioni a causa dell’ulcerazione della mucosa.

TESTICOLO – EPIDIDIMO

Sono interessati prevalentemente da patologie diverse: di carattere neoplastico per il primo, infiammatorio per il secondo.

Anomalie congenite

Criptorchidismo: mancata discesa dei testicoli nello scroto, interessa fino all’1% dei bambini con meno di un anno. La discesa avviene normalmente in due stadi:

1. *discesa trans-addominale:* regolata dal MIF
2. *discesa inguino-scrotale:* probabilmente mediata dal rilascio da parte del nervo genito-femorale di una sostanza simile alla calcitonina, sotto stimolo androgenico (che gli androgeni siano essenziali lo dimostra la sindrome di Morris da resistenza androgenica completa, in cui tutte le pazienti mostrano criptorchidismo)

la causa comunque nella maggior parte è sconosciuta, perché non si riscontrano alterazioni ormonali: per cui sono postulate anche difetti genetici (per esempio il criptorchidismo accompagna sempre la trisomia 13); il testicolo si trova più frequentemente nel canale inguinale.

Morfologia: solitamente unilaterale, il testicolo criptico mostra dopo due anni circa se non riposizionato alcune alterazioni che consistono nell’arresto della spermatogenesi associata a sclerosi e ialinosi dei tubuli seminiferi con ispessimento marcato della membrana basale. Le cellule di Leydig invece per contrasto appaiono prominenti, ammassate a gruppi. Queste stesse alterazioni si ritrovano anche nel testicolo controlaterale normoposizionato e nelle disgenesi gonadiche come la sindrome di Klinefelter, per cui si

ipotizza che i difetti dello sviluppo testicolare siano intrinseci e associati, piuttosto che correlati direttamente con la posizione anatomica.

Il criptorchidismo va corretto chirurgicamente perché nel canale inguinale il testicolo è esposto a traumi. Sfortunatamente il riposizionamento (orchiopessia) non scongiura due importanti complicazioni come l'aumentato rischio di cancro e l'infertilità, a riprova che il difetto è proprio del testicolo.

Anorchia (“**vanishing testes syndrome**”): è una condizione caratterizzata da assenza di tessuto testicolare in soggetti fenotipicamente maschi. Poiché la secrezione di testosterone da parte del testicolo fetale è indispensabile ad una corretta differenziazione dei genitali, ed il processo di differenziazione si completa nelle prime 14-16 settimane di vita embrionaria, si ritiene che questa condizione sia causata da un evento lesivo (infezione, insufficienza vascolare) che colpisce il testicolo fetale dopo la 16a settimana di gestazione. Di qui il nome di “vanishing testes” che indica un testicolo inizialmente normale che poi è svanito, per una causa ignota (probabilmente vascolare-ischemica). I pazienti sono fenotipicamente maschi ed hanno uno sviluppo normale.

INFIAMMAZIONI

Sono notevolmente più comuni nell'epididimo che nel testicolo, che spesso è interessato solo secondariamente.

Orchiepididimiti aspecifiche

Sono correlate a infezioni urinarie (UTI), ad es. uretriti, prostatiti, cistiti, che raggiungono l'epididimo attraverso i dotti deferenti o i linfatici del funicolo. Le cause variano con l'età: nell'infanzia sono soprattutto infezioni da G- associate ad anomalie congenite del tratto genito – urinario, negli adulti sono soprattutto patogeni a trasmissione sessuale (Clamydia e Neisseria), negli anziani saprofiti intestinali come E.Coli e Proteus.

Morfologia: segni classici di processo flogistico, con congestione, edema, infiltrato di PMN, macrofagi e linfociti. Inizialmente è coinvolto solo l'interstizio, poi i tubuli e infine può sfociare nella necrosi suppurativa dell'epididimo e da qui diffondersi al testicolo, causando distruzione dei tubuli seminiferi. La funzione delle cellule di Leydig è sufficientemente conservata per cui non si hanno alterazioni della sfera sessuale.

Qualunque sia la causa le forme aspecifiche possono cronicizzate.

Orchite granulomatosa: forma non tubercolare autoimmune, d'insorgenza negli adulti di età media. Si ha un ingrossamento unilaterale del testicolo, ad evoluzione rapida ed allarmante oppure indolente; i granulomi differiscono da quelli tubercolari perché non hanno la necrosi caseosa né le cellule di Langhans al centro bensì plasmacellule e PMN. Lo scatenamento dell'autoimmunità potrebbe essere innescato dal dissequestro Ag per traumatismo. Tuttavia spesso è l'interessamento è unilaterale e quindi l'ipotesi autoimmune non è certa.

Infi ammazioni specifiche

Quella prodotta dal gonococco produce modificazioni analoghe alle forme aspecifiche, con più ampia ascessualizzazione e financo distruzione dell'epididimo e del testicolo, per infezioni a lungo trascurate.

Il virus della parotite interessa il testicolo con una discreta frequenza quando l'infezione è contratta da adulti, e può essere anche l'unica manifestazione della varicella.

L'infezione tubercolare inizia sempre dall'epididimo per estensione da sedi primarie come la prostata e le vescichette seminali e diffonde poi al testicolo. L'aspetto morfologico è quello classico.

La sifilide invece, al contrario di tutte, inizia primariamente dal testicolo e spesso non si estende affatto all'epididimo. Istologicamente può presentarsi con le “gomme” luetiche (granulomi colliquanti), o con una flogosi interstiziale diffusa ed endoarterite obliterativa con infiltrato analogo perivascolare.

TUMORI DEL TESTICOLO

Pur coprendo una vasta gamma di tipi istologici, si possono dividere in due grandi gruppi: a cellule germinali (95%) e dello stroma gonadico – cordoni sessuali. I primi sono generalmente più aggressivi, i secondi per lo più benigni, inoltre si manifestano più precocemente con la sovrapproduzione di steroidi.

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Complessivamente poco comuni (6 casi x 1000000 maschi in USA), tuttavia nella fascia d'età di maggiore incidenza (15-34 anni) e tra la popolazione bianca rappresentano il 10% di tutte le morti per cancro, inoltre l'incidenza a livello mondiale è in aumento.

Istogenesi - classificazione: le classificazioni fatte nel corso degli anni sono state molteplici e spesso discordanti, a causa della notevole variabilità morfologica anche nell'ambito di una stessa neoplasia: ciò riflette la totipotenzialità della cellula germinale, che può indirizzarsi verso qualunque linea differenziativa. Oggi la **classificazione** più usata è quella **dell'OMS**:

Tumori a cellule germinali (95%)

Con un solo istotipo (40%)

- ✓ Seminoma
- ✓ Seminoma spermatocitico
- ✓ Carcinoma embrionario
- ✓ Tumore del sacco vitellino (o del seno endodermico)
- ✓ Poliembrioma
- ✓ Coriocarcinoma
- ✓ Teratoma (maturo, immaturo o con trasformazione maligna)

Con più di un istotipo (60%)

- ✓ Carcinoma embrionario e teratoma (teratocarcinoma)
- ✓ Coriocarcinoma e qualsiasi altro tipo
- ✓ Altre combinazioni

Tumori dello stroma e dei cordoni sessuali (5%)

Ben differenziati

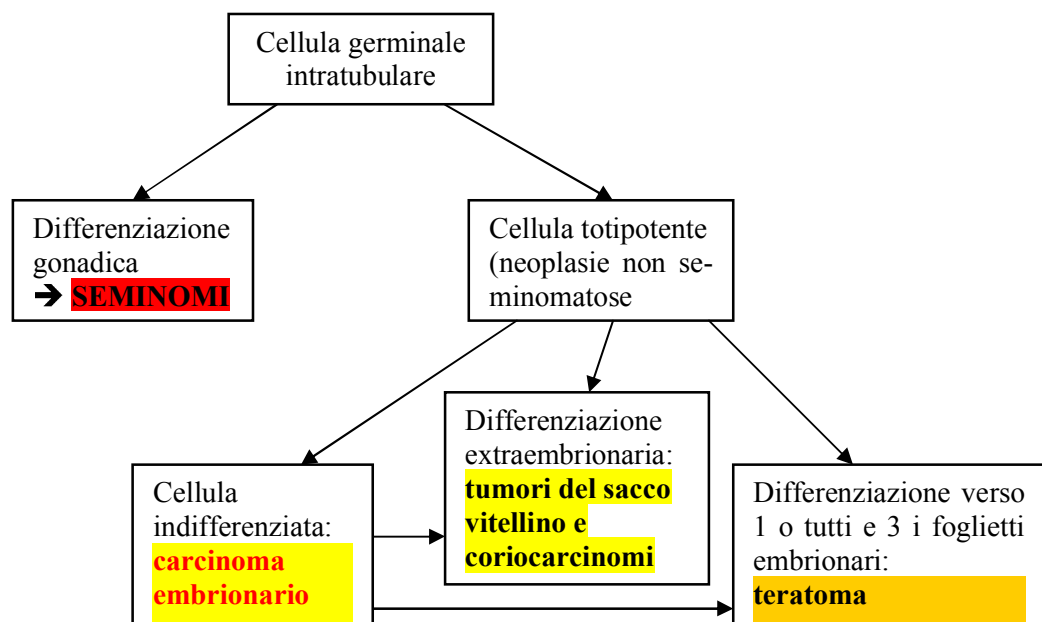
- ✓ Tumore a cellule di Leydig
- ✓ Tumore a cellula di Sertoli
- ✓ Tumore a cellule della granulosa

Misti

Non del tutto differenziati

La relazione tra i vari istotipi non è chiara: secondo alcuni le cellule germinali potrebbero differenziarsi in linee gonadiche dando origine ai seminomi oppure trasformarsi in una popolazione di cellule totipotenti dando origine alle neoplasie non seminomatose.

Per capire meglio si guardi questo schema:



NB: secondo alcuni Autori il seminoma stesso oltre al carcinoma embrionario potrebbe essere una forma indifferenziata che dà origine alle altre neoplasie, basandosi sull'evidenza che le cellule dei tumori germinali intratubulari (precursori di tutti i tumori derivati da cellule germinali) hanno caratteristiche molto simili a quelle seminomatose.

Quella proposta è la teoria unicista, infatti la teoria dualista è ormai in disuso: essa ipotizzava l'origine dei seminomi e dei teratomi da componenti normali del testicolo, mentre i tumori eterologhi sarebbero derivati da inclusioni embrionarie del testicolo

Nonostante questa difficoltosa ed eterogenea classificazione, da un punto di vista clinico – prognostico è importante la distinzione tra seminomi e gli altri tumori.

Patogenesi: un fattore causale specifico non è noto ma alcuni predisponesti si, e cioè:

1. **criptorchidismo**: rischio relativo di 10-60, maggiore nella ritenzione addominale, rispetto a quella inguinale; la causa non è l'aumento di temperatura, poiché è colpito anche il testicolo controlaterale normoposizionato. Forse il motivo è la disgenesia testicolare, sempre associata al criptorchidismo.
2. **fattori genetici**: dimostrati mediante studi su popolazioni migratorie, che conservano l'incidenza originaria (es. bassissima per i negri africani); precisi fattori ereditari non sono stati identificati, per quanto c'è la presenza quasi costante di un'amplificazione dei geni del cromosoma 12, braccio corto (p), che si riscontra anche nei tumori ovarici e che perciò ha un ruolo nella patogenesi delle neoplasie germinali.
3. **disgenesia testicolare**: si riscontrano quasi sempre focolai di carcinoma intratubulare prima dello sviluppo delle forme invasive → opportuna la gonadectomia profilattica.

Seminoma

È il tipo più comune in assoluto (50%) e quello più frequentemente costituito da un solo istotipo.

Il picco d'incidenza è tra 30 e 40 anni, è rarissimo invece nell'infanzia e nella vecchiaia. È il corrispettivo testicolare del disgerminoma ovarico.

Morfologia

I seminomi producono grosse masse testicolari, fino a 10 volte le dimensioni originarie dell'organo, ma più spesso hanno le dimensioni di un cece. Istologicamente si distinguono 2 tipi:

1. **seminoma tipico (85%)**: aspetto grigiastro, lobulato con setti connettivali, al taglio **senza aree necrotiche – emorragiche**. La tunica albuginea è integra, anche se è interessato tutto il testicolo. Occasionalmente può estendersi all'epididimo o al sacco scrotale. La cellula seminomatosa è poligonale, con citoplasma ampio e chiaro ricco di glicogeno, e bordi ben distinti, nucleo ampio, centrale e ipercromatico con uno o due nucleoli evidenti. Esse sono riunite in cordoni separate da delicati setti fibrosi. Tali cellule sono negative sia all'HcG che all'AFP (α -fetoproteina), mentre si colorano per la fosfatasi alcalina placentare. Nel 15% dei casi si rinvengono cellule giganti sinciziali, vagamente somiglianti al sinciziotrofoblasto placentare, anche perché contenenti HcG (livelli tissutali e sierici elevati). Caratteristica di questa forma di seminoma è la presenza nello stroma di un abbondante infiltrato infiammatorio che si organizza anche in granulomi ben sviluppati, costituiti da istiociti circondati da una rima di linfociti e fibroblasti
2. **seminoma anaplastico**: differisce dal precedente per 3 fattori:
 - ✓ presenza di atipie nucleari
 - ✓ elevato indice mitotico (3 o + mitosi per campo ad alto ingrandimento)
 - ✓ l'aspetto simil – linfofomatoso dello stroma è per lo più assente.

Seminoma spermatocitico

Nonostante il nome possa ingannare, è distinto per aspetti clinico – istologici dagli altri due tipi di seminomi, anche se nella vecchia classificazione MOSTOFI veniva incluso con essi. È raro (1 – 2% delle neoplasie germinali maschili).

Insorge soprattutto negli anziani (>65 anni) e ha una prognosi nettamente migliore del seminoma classico, infatti cresce lentamente e metastatizza di rado.

Morfologia: macroscopicamente è più grande e friabile del seminoma classico, con aree di emorragia e necrosi cistica

All'istologia si osservano 3 tipi cellulari commisti tra loro:

1. *di media taglia* (15-18 micron): le più numerose
2. *piccole*: con una sottile striscia di citoplasma eosinofilo, simili agli spermatoцитi secondari
3. *giganti* (50-100 micron): rare, mono- o plurinucleate

tutte, all'esame ultrastrutturale al ME mostrano gli aspetti degli spermatoцитi maturanti, da cui il nome del tumore.

Carcinoma embrionario

Insorge in età precoce (20-30 anni), è estremamente aggressiva.

Morfologia: più piccolo del seminoma, si presenta variegato al taglio, di consistenza soffice e con margini poco delimitati, a infiltrare l'albuginea.

Le cellule nelle forme più differenziate si aggregano in strutture ghiandolari, alveolari o tubulari, occasionalmente con formazione di papille. Notevole anisocitosi, indice mitotico elevato. Con colorazioni istochimiche si rinviene la presenza di cellule HcG positive e aFP+: le prime sono di differenziazione trofoblastica, le seconde del sacco vitellino, e la loro presenza contemporanea è indicativa di un tumore misto. Le forme pure infatti sono molto rare (3%).

Tumore del sacco vitellino

Nella classificazione MOSTOFI era compreso tra i carcinomi embrionari (o "infantili"). Infatti colpisce soprattutto bambini al di sotto di 3 anni e in questa fascia d'età ha una buona prognosi.

Pur nella sua variabilità macroscopica (per lo più è un tumore incapsulato bianco-giallastro alla sezione), presenta aspetti caratteristici: nella metà dei casi infatti si ritrovano i cosiddetti seni endodermici (o **corpi di Schiller – Duval**), costituiti da una parte centrale mesodermica con al centro un capillare e due strati di cellule neoplastiche esterne. Il tutto nell'insieme ricorda i glomeruli renali primitivi. Le cellule sono positive per l'aFP, come è tipico della differenziazione verso il sacco vitellino.

Coriocarcinoma

Forma altamente maligna e aggressiva, data dalla proliferazione del cito- e sinciziotrofoblasto. Simili neoplasie possono aversi nella placenta, ovaio o da residui di cellule totipotenti sequestrate, ad esempio, nel mesentero. Dà precocemente metastasi ematogene (cfr. il seminoma dà infece metastasi LN tardive). La forma pura è molto rara (1%), focolai di coriocarcinoma si ritrovano invece in molti tumori misti.

Morfologia: a causa della crescita tumultuosa, spesso gli aspetti necrotico-emorragici sono così imponenti da impedire al tumore di accrescersi in maniera allarmante per il paziente. Spesso si apprezzano piccoli noduli duri di dimensioni molto raramente maggiori di 5 cm, dovuti a fenomeni riparativi post necrotici. La componente sinciziotrofoblastica ha nuclei multipli irregolari e ipercromici ed è positiva per l'HcG. Si associa a quella citotrofoblastica, più regolare, a formare cordoni o aggregati.

Teratoma

Pur potendo insorgere in qualunque età, nei bambini sono più comuni le forme pure, seconde in frequenza solo ai tumori del sacco vitellino, mentre negli adulti è associato al carcinoma embrionario (insieme: 45%).

Morfologia: macroscopicamente sono di grosse dimensioni (5-10 cm), di aspetto eterogeneo, a seconda della componente tissutale preponderante. La presenza di aree di necrosi ed emorragia indica la probabile associazione al carcinoma embrionario o al coriocarcinoma.

Istologicamente si riconoscono tre tipi (in base al grado di differenziazione):

1. **matturo:** presenza di molteplici tipi di tessuto ben differenziato (neuronale, cartilagineo, tiroideo, muscolare, epitelio squamoso ecc...). le cisti dermoidi, contrariamente all'ovaio sono infrequenti. Variante più frequente nell'infanzia; nell'adulto la diagnosi va posta con circospezione
2. **immatturo:** forme maligne a basso grado, intermedie tra il teratoma maturo e il carcinoma embrionario. Differenziazione incompleta (mancano strutture organoidi) ma tessuti ancora riconoscibili, ancorché immaturi. Le atipie neoplastiche sono presenti solo localmente.
3. **con trasformazione maligna:** mostra evidenti atipie a carico di almeno uno dei foglietti embrionari, per cui possiamo trovare focolai di carcinoma squamoso, adenocarcinoma muco-secerne o sarcoma.

Nei bambini la prognosi è ottima, negli adulti invece devono essere sempre trattati come tumori benigni, perché nascondono spesso focolai cancerosi occulti.

Note cliniche generali

La modalità di presentazione più comune è l'aumento (di solito indolore) del volume testicolare: ogni massa testicolare deve essere considerata neoplastica fino a prova contraria e l'esame clinico non è dirimente (necessaria biopsia).

La diffusione è per tutte ai LN: i primi a essere coinvolti sono quelli retroperitoneali paraortici (non palpabili!), successivamente quelli mediastinici e sopraclaveari.

Le metastasi ematogene, tipiche dei tumori più aggressivi, interessano per primi i polmoni, poi encefalo, fegato e ossa. Spesso l'aspetto istologico delle metastasi non riproduce quello del tumore primitivo (es. metastasi teratomatosa da carcinoma embrionario): anche questa è una conseguenza della totipotenzialità della cellula mutata.

Per gli altri aspetti occorre distinguere 2 gruppi:

seminomi: a lungo confinati nel testicolo, hanno metastasi ematogene estremamente tardive, sono radiosensibili e hanno una prognosi nettamente migliore

TGNS: tumori germinali non seminomatosi, il più delle volte sono diagnosticati in stadi avanzati, la via di diffusione ematogene è quella preferenziale ed è assai precoce, quasi sempre presente al momento della diagnosi. Inoltre sono radioresistenti.

Stadiazione patologica:

pT1: tumore contenuto entro la rete testis

pT2: invasione della tonaca albuginea

pT3: invasione cordone spermatico

pT4: invasione scroto

N1: 1 LN interessato di dimensioni max 2 cm

N2: 1 LN con dimensioni tra 2 e 5 cm

N3: qualunque n° di LN con dimensioni > 5 cm

Stadio1: confinato al testicolo, epididimo o funicolo spermatico

Stadio2: metastasi LN sottodiaframmatiche

Stadio3: metastasi sovradiaframmatiche o extralinfonodali

I marcatori biologici sono polipeptidi ormonali o enzimi prodotti dalle cellule germinali che possono essere ricercati nel sangue o a livello del tumore: essi includono HcG, HPL, AFP, fosfatasi alcalina placentare, e LDH, quest'ultimo non è specifico ma è un buon indicatore del tasso di ricambio cellulare e pertanto delle dimensioni del tumore e delle sue metastasi.

L'AFP è prodotta dal sacco vitellino, dal fegato e dall'intestino fetale: dopo 1 anno dalla nascita i suoi valori crollano e un loro aumento è indicativo di un TGNS con proliferazione del sinciziotrofoblasto e delle cellule del sacco vitellino.

Utilità dei marcatori:

1. valutazione della natura della massa
2. stadiazione (la persistenza di elevati livelli di HcG b e aFP dopo orchietomia è indicativa di uno stadio II anche con LN apparentemente indenni)
3. valutazione della massa complessiva (LDH)
4. monitoraggio dell'efficacia della terapia

la prognosi del seminoma dipende da tipo e stadio ma è ottima (95% in stadio I e II). I TGNS invece vengono trattati come un unico gruppo, con prognosi peggiore (remissioni frequenti, guarigione rara).

TUMORI DEI CORDONI E DELLO STROMA

A cellule di Leydig (interstiziali): insorgono a qualunque età e danno frequentemente sindromi endocrine da sovrapproduzione di androgeni o più raramente di estrogeni e glucocorticoidi. Spesso il primo sintomo può essere la ginecomastia o la pseudopubertà precoce. **Morfologia:** noduli circoscritti piccoli, al taglio di colore giallo-brillante per l'accumulo di lipidi. Le cellule tumorali sono simili alla controparte normale e in $\frac{1}{4}$ contengono nel citoplasma anche i corpi bastoncellari di Reinke. Sono per lo più benigni

A cellule di Sertoli (androblastoma): possono presentare una componente derivata da cellule della granulosa (forma mista), ma non producono steroidi a sufficienza da dare una sindrome endocrina. **Morfologia:** masse grigie di consistenza fibrosa, modeste dimensioni. Le cellule sono aggregate in tubuli seminiferi di aspetto immaturo.

In entrambi, nel **10% dei casi** c'è anaplasia, associata a comportamento maligno.

Infine il testicolo può essere la sede in cui esordisce un linfoma: il linfoma testicolare è tutt'altro che raro, anzi negli uomini sopra 60 anni è la neoplasia maligna (testicolare) più frequente. La prognosi è infausta.

PROSTATA

È un organo retroperitoneale privo di una capsula propria, localizzato attorno al collo della vescica e al primo tratto dell'uretra. Nell'adulto pesa circa 20 g; può essere divisa in 5 lobi (anteriore, medio, posteriore e due laterali) ma questa suddivisione è evidente solo nel feto, per cui nell'adulto si adotta una divisione in base alla funzione e alla patologia che interessa ciascuna parte.

Distinguiamo pertanto 4 regioni:

1. **periferica**
2. **centrale**
3. **transizionali**
4. **periuretrale**

I processi iperplastici insorgono per lo più nella 2, i carcinomi nella 1.

Istologicamente la prostata è una ghiandola tubulo-alveolare composta: gli spazi ghiandolari sono rivestiti da due strati di cellule, uno basale cuboidale e uno luminale formato da cellule colonnari muco-secerenti. Dette cellule sono rivestite ovunque da una membrana basale e immerse in uno stroma fibromuscolare.

PROSTATITI

Possono essere distinte in 3 gruppi:

1. **batteriche acute**
2. **batteriche croniche**
3. **abatteriche (sempre croniche)**

Pur essendo comuni sono di scarso significato clinico in sé stesse.

La diagnosi si basa sulla raccolta delle urine (primo getto): se nel campione urinario non è dimostrabile giuria (10 o + leucociti per campo ad alto ingrandimento), si preleva il succo prostatico attraverso massaggio transrettale. Nelle forme batteriche le colture del succo risultano positive per la crescita batterica al contrario delle forme abatteriche, in cui le colture sono negative pur in presenza di piuria.

Le **forme acute batteriche** prima dell'introduzione degli antibiotici erano molto più frequenti e gravi; consistono in una necrosi acuta suppurativa, focale o diffusa, del tessuto prostatico. Gli agenti eziologici sono gli stessi delle UTI: essi raggiungono la prostata attraverso un flusso retrogrado di urina, solo raramente per via ematogene, in corso di batteriemia. Talora può essere iatrogena (conseguenza di cateterismo o cistografia). Si manifesta con segni sistemici di infezione e con disuria. **Morfologia**: ascessi disseminati, parzialmente confluenti con diffuso edema e congestione di tutta la ghiandola, che diventa soffice e spugnosa, come si può apprezzare alla palpazione rettale. A seconda della durata e della severità si può avere un minimo infiltrato interstiziale, oppure un'infiltrazione anche dei lumi ghiandolari: mentre nel primo caso si ha restitutio ad integrum con fibrosi reattiva e calcificazioni, nel secondo si ha più spesso cronicizzazione, soprattutto se i dotti escretori sono occlusi in modo permanente.

La **forma batterica cronica** ha sintomi più sfumati (dolore al basso ventre soprapubico, disuria, senso di peso e fastidio) o può essere asintomatica. Caratteristicamente in anamnesi c'è una storia di UTI ricorrenti causate sempre dallo stesso microrganismo (uno di quelli che causa anche le forme acute) che si annida nella prostata poiché quest'ultima è scarsamente accessibile agli antibiotici. Spesso però non c'è alcun pregresso fatto acuto.

Probabile fattore di cronicizzazione è l'ostruzione dei dotti escretori.

La **forma abatterica** è attualmente la più comune; clinicamente è indistinguibile dalla forma batterica salvo che in questo caso non ci sono mai episodi di UTI ricorrenti. Poiché i soggetti colpiti sono per lo più sessualmente attivi, è ipotizzabile che la causa sia un patogeno intracellulare a trasmissione sessuale (Clamidia, Mycoplasma, Ureaplasma urealyticum). **Morfologia**: la diagnosi istologica deve essere limitata a quei casi con diffuso infiltrato composto da linfociti, plasmacellule e anche macrofagi e PMN, che sono le cellule caratteristiche della flogosi prostatica: infatti aggregati linfocitari si ritrovano anche nel normale processo d'invecchiamento della ghiandola. Possono essere presenti cellule giganti e granulomi. **L'aspetto ecografico simula quello del carcinoma.**

IPERPLASIA

L'iperplasia nodulare (detta anche ipertrofia prostatica benigna) è una condizione talmente comune nell'anziano da dover essere considerata quasi fisiologica: praticamente da 70 anni in su interessa 9 uomini su 10. Negli ultra65enni (negri in particolare) l'intervento di resezione transuretrale (TURP) è secondo solo all'escissione della cataratta. Curiosamente ha una maggiore incidenza tra i protestanti che non tra cattolici ed ebrei.

Tuttavia non c'è una correlazione diretta tra le alterazioni morfologiche e i sintomi clinici: precisamente solo metà di coloro che hanno un'iperplasia istologicamente dimostrabile hanno un reale ingrossamento della ghiandola e solo ¼ accusano disturbi clinici.

Eziopatogenesi

Numerose evidenze testimoniano il ruolo degli androgeni:

1. sono necessari testicoli normofunzionanti
2. in animali e individui castrati l'iperplasia può insorgere con la somministrazione di androgeni

il mediatore ultimo del trofismo prostatico è il diidrotestosterone, prodotto dalla 5 α -reduttasi delle cellule stromali: esso poi agisce sia in maniera autocrina che paracrina (sulle cellule epiteliali), inducendo l'espressione di fattori di crescita fitogeni, in maniera 10 volte più efficace del testosterone.

Gli estrogeni svolgono un effetto sensibilizzante importante; infatti non tutti gli individui traggono beneficio dall'impiego della *finasteride* (inibitore della 5 α -reduttasi) e l'impiego di 17 β -estradiolo aumenta l'effetto iperplasiogeno del DHT. Nell'anziano si verifica appunto un aumento del rapporto estrogeni-androgeni, con conseguente overespressione del recettore per gli androgeni e aumento del DHT fissato.

Morfologia

Si può arrivare a un peso di 60-100 g, ma anche 200. L'iperplasia inizia sempre dalla zona periuretrale e transizionali della ghiandola. In questa maniera comprime le pareti membranose dell'uretra prostatica causandone cifosi e/o scoliosi e inoltre sposta in avanti il lobo medio, il quale slivella il pavimento della vescica producendo un considerevole residuo minzionale. I noduli, pur non essendo incapsulati presentano un piano di clivaggio ben individuabile costituito dal tessuto circostante compresso.

I primi noduli sono sempre epiteliali, cioè costituiti da una proliferazione **ghiandolare**, e sono soffici e giallastri e alla spremitura lasciano defluire un liquido lattescente. Successivamente in molti prevale la componente **fibromuscolare** e diventano grigiastri, duri, asciutti, poco demarcati dal tessuto circostante. L'epitelio iperplastico è caratteristicamente sollevato in escrescenze papillari. Inoltre si possono rinvenire localmente piccole aree infartuate con metaplasia squamosa ai margini.

Clinica

Sono dovute a due conseguenze:

1. **compressione dell'uretra**: disuria con getto poco potente
2. **ritenzione urinaria**: produce inizialmente distensione e ipertrofia della vescica (detta "a colonne" per la prominente dei fasci muscolari lisci). Nella fase di scompenso si ha iscuria paradossa, infezioni urinarie ascendenti fino all'IRC (prodotta dalla pielonefrite cronica e dall'idronefrosi). Nella vescica possono formarsi pseudodiverticoli dati dalla protrusione della mucosa in conseguenza dell'aumentata pressione interna.

È stato definitivamente dimostrato che **l'iperplasia prostatica non è una lesione precancerosa.**

CARCINOMA PROSTATICO

È il cancro più frequente del sesso maschile (69 x 100000 abitanti in USA, seguito da quello del polmone che lo supera però come mortalità). L'incidenza è ancora maggiore se si considerano i focolai microscopici carcinomatosi di riscontro occasionale (*carcinoma latente o incidentale*), che non danno problemi durante la vita: fino al 70%(!) oltre la settima decade di vita. Vi sono importanti differenze geografiche: questo tumore è estremamente raro tra gli asiatici ma essi acquisiscono il rischio della popolazione residente quando migrano. Per cui oltre fattori genetico-razziali sono importanti anche quelli ambientali.

L'età media alla diagnosi è 73 anni: quindi l'incidenza è aumentata negli ultimi anni anche per l'innalzamento dell'età media.

Eziologia

I fattori di rischio sono poco conosciuti: l'insorgenza in età avanzata e i dati sulle popolazioni migratorie confermano l'importanza dei fattori ambientali. Tra questi si è pensato a una dieta ricca di grassi che potrebbe innalzare i livelli di testosterone, mentre forse risulta protettivo il complesso vitaminico A. gli androgeni

hanno un ruolo quantomeno permissivo (trofismo delle cellule epiteliali ghiandolari), in quanto il carcinoma prostatico non si verifica mai dopo orchietomia.

Per quanto riguarda la base genetica e molecolare, in 1/3 dei casi familiari è stato mappato un gene di suscettibilità sul cromosoma 1q24-25, più un'altra serie di geni oncosoppressori localizzati sui cromosomi 8p, 10q, 12p, 16q22 (gene per la *caderina-E*).

Morfologia

In più della metà dei casi il carcinoma insorge nella zona periferica – posteriore, ed è quindi palpabile all'esplorazione rettale. Macroscopicamente il tumore si confonde con il tessuto normale, mentre al tatto è molto più duro, stridente al taglio. L'origine può anche essere multicentrica al momento della diagnosi e ci può essere infiltrazione degli organi limitrofi (vescica, vescicole seminali, retto).

Istologicamente la maggior parte sono adenocarcinomi derivati dagli acini ghiandolari o dai dotti e conservano un'architettura ben riconoscibile, tuttavia lo strato cellulare basale, più esterno è assente (mentre c'è nella prostata normale e in quella iperplastica) e gli acini hanno disposizione disordinata. I nuclei della cellule hanno atipie aspecifiche come ipercromasia, prominenza dei nucleoli, moderato pleomorfismo. La diagnosi differenziale con iperplasia nel caso di un carcinoma ben differenziato può essere ardua anche perché le mitosi sono rare. Un elemento che contraddistingue il carcinoma è il tipo di crescita schiena-schiena delle ghiandole (cioè tutte addossate, con scarso stroma), oltre a segni di malignità come il superamento della capsula, infiltrazione di vasi, linfatici e spazi perineurali.

Nelle forme meno differenziate le cellule sono riunite in cordoni o nidi.

Nella maggior parte dei pezzi operatori, a margine del tumore sono evidenziabili foci multipli di alterazione considerata precursore del carcinoma: ciascuno di essi è denominato **PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)** o displasia duttulo-acinare. Tali alterazioni consistono in atipie citologiche non accompagnate però da infiltrazione della capsula o scomparsa dello strato basale. Circa 1/3 delle PIN progrediscono a carcinoma e sono caratterizzate dalle stesse anomalie molecolari delle cellule cancerose.

Grading (Gleason scale)

Il sistema Gleason si basa sulla disposizione ghiandolare e sul grado di differenziazione osservabile a basso ingrandimento:

- I** – ben differenziato, acini quasi normali
- II** – acini separati da cellule con nucleolo evidente
- III** – acini ancora più spaziati
- IV** – cellule anaplastiche, aspetti infiltrativi sotto forma di cordoni, lamine, nidi
- V** – idem ma atipia cellulare ancora più pronunciata

Dato che possono presentarsi aree riferibili a un grado diverso, si assegna il grado primario al morfotipo dominante e uno secondario a quello subdominante.

I singoli gradi vengono poi sommati per avere il **Gleason combinato** (nel caso di tumori monomorfi il grado viene semplicemente raddoppiato).

Con questo sistema si ha un'ottima correlazione tra grading e prognosi.

Staging

Stadio A: microscopico non palpabile (PIN)

- A1: focolai in meno del 5% del tessuto esaminato
- A2: focolai in più del 5% o con grado Gleason >4

Stadio B: macroscopico palpabile con l'esplorazione rettale

- B1: tumore presente in un solo lobo o di dimensioni < 1,5 cm
- B2: diametro > 1,5 cm o noduli multipli in entrambi i lobi

Stadio C: tumore extracapsulare

- C1: estensione alle vescichette seminali
- C2: estensione alla parete pelvica

Stadio D: presenza di metastasi

- D1: limitate a 3 stazioni LN pelviche
- D2: metastasi LN più estese

Clinica

La progressione della malattia è più rapida mano a mano che aumenta lo stadio, in particolare A2>A1. La maggior parte dei pazienti si presentano con malattia localizzata in stadio A o B, anche se alcuni hanno già micrometastasi non rilevabili. La diagnosi avviene accidentalmente, visto che a questo stadio il tumore asintomatico (infatti, insorgendo nella zona periferica non dà disturbi urinari precocemente come l'iperplasia). Pazienti in stadio C o D, oltre che per i disturbi urinari compresa l'ematuria possono presentarsi per dolori neurogeni dovuti all'infiltrazione dei nervi capsulari ma più spesso dolori ossei della colonna. **La presenza di metastasi ossee osteoblastiche è virtualmente diagnostica di carcinoma**, anche se esse possono essere osteolitiche.

Per la diagnosi ci si avvale dell'esplorazione rettale, ultrasonografia transrettale e biopsia di conferma. Per una corretta stadiazione occorre scoprire eventuali metastasi LN, con TC, RMN o meglio ancora linfadenectomia pelvica. La scintigrafia ossea serve per valutare le metastasi ossee.

Marcatori biologici utili sono la **fosfatasi acida prostatica** e soprattutto il **PSA (Prostatic Specific Ag)**, che è un enzima proteolitico secreto con lo sperma con la funzione di sciogliere il coagulo. Il PSA è un marcatore organo – specifico, non tumore – specifico, quindi è elevato anche in condizioni benigne come l'iperplasia e la prostatite e con il cut-off posizionato a 4 ng/ml c'è una notevole sovrapposizione.

Per questo sono stati ideati indici più precisi come la densità del PSA (valore sierico corretto per la massa dell'organo) e il tasso di variazione nel tempo ("velocità" del PSA), rapporto forma libera/legata (più basso nel carcinoma), valori di riferimento standardizzati per età. Il PSA è utilizzato anche nel monitoraggio della terapia e nel rilevamento di metastasi dopo prostatectomia radicale.

Chirurgia e rxterapia sono i trattamenti per i carcinomi in stadio A e B, cui conferiscono un'aspettativa di vita media di 15 anni. Nelle forme avanzate ci si avvale della terapia ormonale (antiandrogeni, estrogeni, analoghi dell'LH, orchietomia): tuttavia dopo l'efficacia iniziale si selezionano alcuni cloni con metabolismo indipendente dal testosterone.

MAMMELLA

ANATOMIA

La ghiandola mammaria è costituita da 6-10 **sistemi duttali** principali ciascuno dei quali si divide in **lobuli** che rappresentano le unità funzionali della ghiandola.

Ogni sistema duttale drena autonomamente all'esterno attraverso un dotto escretore detto **dotto galattoforo** che in prossimità del capezzolo si dilata a formare il **seno galattoforo** mentre verso l'interno si dirama nei dotti terminali.

Prima della pubertà il sistema dei dotti mammari termina a fondo cieco, al menarca la porzione distale prolifera dando luogo a circa 30 duttuli o **acini**.

Si forma così l'**unità terminale duttulo-lobulare** = duttulo terminale + acini da esso drenati.

L'areola, il capezzolo e l'orifizio dei dotti galattofori sono rivestiti da un epitelio pavimentoso pluristratificato che progredendo lungo le diramazioni duttali si trasforma dapprima in **epitelio colonnare pseudostratificato** e poi in epitelio cubico a doppio strato.

Sotto lo strato epiteliale, tra questo e la membrana basale che circonda completamente duttuli e acini, è presente uno strato di **cellule mioepiteliali** (evidenziabili tramite Abanti-china del tessuto muscolare liscio).

L'unità duttulo-lobulare è immersa in un connettivo lasso detto **stroma intralobulare**, mixomatoso e molto lasso, mentre il lobulo nel suo insieme è circondato da un connettivo più denso detto **connettivo interlobulare**, che comprende anche tessuto adiposo.

La mammella è caratterizzata da variazioni cicliche nel corso del ciclo mestruale:

- Fase follicolare: parallelamente all'aumento dei livelli estrogenici si ha proliferazione dell'epitelio dei dotti e dei tubuli
- Fase luteinca: sotto l'influenza del progesterone la proliferazione continua e si osserva edema dello stroma interlobulare

L'effetto combinato estrogeno-progestinico è responsabile del senso di tensione mammaria che la donna avverte nella fase premestruale del ciclo.

Le alterazioni ormonali durante il ciclo mestruale colpiscono prevalentemente l'unità duttulo-lobulare che infatti è quella principalmente interessata dalle patologie.

Con l'arrivo della mestruazione la caduta dei livelli di estrogeni e progesterone ripristina le condizioni precedenti.

Con la gravidanza la mammella raggiunge la sua completa maturazione morfologica e funzionale caratterizzata dall'inversione del rapporto stroma/ghiandole: ogni gettone ghiandolare prolifera dando origine a un grappolo di ghiandole secretorie. Le lesioni mammarie che insorgono in gravidanza (adenoma lattifero o fibroadenoma mostrano spesso una secrezione latte).

Al termine dell'allattamento le ghiandole regrediscono e si atrofizzano ed il volume della ghiandola diminuisce.

Dopo la terza decade inizia un processo involutivo a carico della componente ghiandolare (lobuli) che si atrofizza e parallelamente si riduce lo stroma intralobulare.

Durante l'età fertile il rapporto tessuto ghiandolare/tessuto adiposo è maggiore è a favore del tessuto ghiandolare mentre dopo la menopausa si inverte. Nelle donne molta anziane la mammella è costituita principalmente da dotti alobulati. Lo stroma radiopaco viene sostituito da tessuto adiposo radiotrasparente, che tra l'altro rende + evidente la > parte delle neoplasie mammarie. (→ diagnosi è più difficile nella donna giovane)

PATOLOGIA

Le lesioni della ghiandola mammaria colpiscono prevalentemente il sesso femminile a causa del maggior volume della ghiandola e della sua sensibilità agli stimoli ormonali .

Le lesioni della mammella si presentano in genere come:

- Masse palpabili, talvolta doloranti
- Alterazioni mammografiche non palpabili
- Secrezione anomala del capezzolo

I principali reperti riscontrati in corso di lesioni nodulari della mammella sono:

- 1) 40% alterazioni fibrocistiche (rappresentano una condizione di iperestrogenismo = aumento di estrogeni oppure aumentata sensibilità agli estrogeni da parte del tessuto mammario)
- 2) 30% nessuna malattia (pseudotumefazioni legate ad alterazioni ormonali come quelli in corso di cicli anovulatori o disturbi premenopausa)
- 3) 13% lesioni benigne varie
- 4) 10% carcinoma
- 5) 7% fibroadenoma

Il carcinoma della mammella rappresenta nella donna la seconda causa di morte (17%)dopo il cancro al polmone mentre la sua incidenza è al primo posto (31%).

Questa discrepanza tra morbilità e mortalità dipende dal fatto che la diagnosi precoce soprattutto tramite screening permette di intervenire con degli ottimi risultati sul tumore quando questo è ancora in situ (carcinoma intraduttale).

ANOMALIE CONGENITE

- **agenesia** della mammella (**amastia**)
- **mammelle e capezzoli soprannumerari**, situati lungo la linea del latte, sono raramente sede di lesioni ma possono aumentare di volume durante il periodo premenstruale.
- **tessuto mammario accessorio ascellare** (situandosi nel cavo ascellare, una neoplasia a carico di questo può essere confusa con carcinomi metastatici o peggio con linfademegalie).
- **inversione congenita del capezzolo** : scompare con l'aumento di volume che si verifica nella gravidanza e spesso si corregge anche con la semplice trazione manuale, il significato clinico è che può provocare impedimento nell'allattamento; non va confusa con la retrazione acquisita che si osserva nel carcinoma ed in alcune lesioni infiammatorie della mammella.
- **Macromastia**: inizia nella pubertà a causa di un'eccessiva risposta ormonale e può portare anche a lombalgie invalidanti.

INFIAMMAZIONI

Mastite acuta ed ascessi mammari

È una infiammazione limitata all'allattamento durante il quale la mammella è particolarmente vulnerabile alle infezioni batteriche a causa delle **ragadi** e fissurazioni che si formano sul capezzolo le quali costituiscono una facile porta di ingresso per gli agenti infettivi:

- **stafilococchi** che determinano una lesione infiammatoria localizzata in genere unilaterale che può progredire fino a formare ascessi singoli o multipli
- **streptococchi** che determinano lesioni diffuse che tendono ad estendersi a tutta la ghiandola mammaria a causa della loro capacità di produrre enzimi di diffusione

se si verifica necrosi diffusa del parenchima mammario il tessuto distrutto viene sostituito da tessuto fibroso che determina la formazione di un residuo cicatriziale.

La cicatrice può determinare retrazione del capezzolo o della cute sovrastante il che può far sospettare la presenza di un processo neoplastico.

Mastite extracellulare o ectasia duttale

Si manifesta più frequentemente nella quinta-sesta decade in donne pluripare e si ritiene che derivi dall'ostruzione dei dotti a causa di un **ispessimento del secreto**.

L'aumentata densità del secreto determina una riduzione della capacità di drenaggio dei dotti fino alla loro ostruzione e dilatazione a monte e flogosi.

Si determina una reazione infiammatoria cronica granulomatosa del tessuto periduttale con infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da plasmacellule (**mastite plasma-cellulare**); le cellule epiteliali vanno incontro ad atrofia da compressione e poi necrosi.

La fibrosi che consegue al processo flogistico può causare retrazione della cute e creare problemi di diagnosi differenziale con il carcinoma.

La diagnosi differenziale viene fatta tramite agobiopsia che evidenzia un aumento di plasmacellule in assenza di cellule neoplastiche.

Alla palpazione si evidenzia un nodulo di consistenza aumentata, fibroso, a contorni mal definiti, aderente ai piani sopra e sottostanti.

Al taglio si può osservare fuoriuscita di materiale cremoso dai dotti dilatati.

Mastite periduttale

Detta anche metaplasia squamosa dei dotti galattofori o ascesso subareolare ricorrente, si presenta con una massa subareolare eritematosa e dolente, simile a un processo infettivo, che può fistolizzare ai lati dell'areola. Fibrosi e cicatrizzazioni, che determinano inversione del capezzolo sono sequele comuni.

La caratteristica istologica principale è la presenza di epitelio squamoso corneificato in profondità lungo i dotti del capezzolo. La cheratina rimane all'interno del sistema duttale, intasando i dotti e causando la dilatazione e infine la rottura degli stessi; inoltre evoca una forte risposta infiammatoria cronica e granulomatosa nei tessuti periduttali. La chirurgia può risolvere l'ascessualizzazione ma è necessaria la rimozione del dotto interessato e della fistola per la guarigione. Possibili superinfezioni batteriche.

Steatonecrosi

Colpisce quasi sempre pazienti con storia di pregresso trauma, intervento chirurgico o radioterapia nella stessa sede.

Si manifesta come lesione solitaria monolaterale costituita da un focolaio emorragico nella cui parte centrale il tessuto adiposo va incontro a necrosi colliquativa.

Il focolaio centrale di adipociti necrotici è circondato da macrofagi carichi di lipidi.

Successivamente la flogosi diventa cronica con proliferazione dei fibroblasti ed infiltrato flogistico prevalentemente costituito da istiociti e linfociti, gli adipociti necrotici sono sostituiti da cellule schiumose cariche di lipidi. Tutt'intorno c'è un marcato aumento della vascolarizzazione.

Fanno quindi la loro comparsa le cellule giganti da corpo estraneo e si ha precipitazione di sali di calcio.

Nella fase tardiva rimane un nodulo fibroso, grigio-biancastro, a contorni mal definiti, che contiene focolai di materiale calcifico e detriti necrotico emorragici.

Il significato clinico di questa condizione è la sua diagnosi differenziale con il carcinoma soprattutto quando la fibrosi crea l'aspetto clinico di una massa palpabile, di consistenza dura, aderente ai piani superficiali e che determina retrazione della cute sovrastante ed i depositi calcifici vengono rilevati alla mammografia.

Mastite granulomatosa

I granulomi della mammella sono piuttosto rari (<1% delle biopsie) e sono dati o da mal sistemiche granulomatose come la G. di Wegener o la sarcoidosi, oppure da infezioni micobatteriche o fungine, che peraltro interessano solo donne immunocompromesse o portatrici di protesi.

La mastite lobulare granulomatosa è una rara malattia limitata alla mammella che rappresenta forse l'esito di reazioni di ipersensibilità da precedenti alterazioni dell'ep. Tubulare durante l'allattamento.

Impianti protesici di silicone

Gli impianti vetusti divengono fragili, possono calcificare o rompersi. Il silicone (polimero del silicio, ossigeno e idrogeno) in forma solida, liquida o gelatinosa, fuoriesce nell'interstizio e produce una reazione infiammatoria seguita dalla formazione di una capsula fibrosa che si retrae causando deformazioni visibili.

Alcuni studi poi hanno associato questo evento con l'insorgenza di una patologia autoimmune detta **“malattia da adiuvanti umana”**.

ALTERAZIONI FIBROCISTICHE

Comprendono lesioni varie eterogenee alcune delle quali completamente innocue, altre associate ad un aumentato rischio di carcinoma.

Spesso esse non hanno significato clinico perciò il vecchio termine malattia fibrocistica è stato sostituito con alterazioni fibrocistiche.

Sono estremamente frequenti, tanto che il 10% delle donne ha avuto alterazioni fibrocistiche nel corso della vita.

Le lesioni fibrocistiche rappresentano il 50% degli interventi chirurgici sulla ghiandola mammaria (modificazioni istologiche nel 24% dei rimanenti casi ed alterazioni fibrocistiche significative nel 29%).

Un aspetto comune è quello di manifestarsi come addensamenti palpabili (in alcuni casi clinicamente silenti).

Morfologicamente queste alterazioni sono caratterizzate da:

- > cisti
- > proliferazione epiteliale e/o fibrosa con predominanza dell'una o dell'altra

Alla base di queste alterazioni sembra esservi uno squilibrio ormonale:

- riduzione del progesterone : ciclo anovulatorio, fase luteinica deficiente
 - aumento di estrogeni = iperestrogenismo
- ↙ assoluto: tumori ovarici funzionanti
↘ relativo: deficit di progesterone

Queste lesioni infatti sono tipiche dell'età fertile (picco di incidenza tra 20 e 40 anni) durante la quale la mammella è soggetta ad influenze ormonali, nella menopausa possono permanere ma non insorgono de novo.

L'uso di contraccettivi orali diminuisce il rischio.

Cisti e fibrosi stromale (alterazione fibrocistica semplice)

È il tipo morfologico più comune, caratterizzato da aumento dello stroma fibroso sia intra che interlobulare associato a dilatazione dei dotti con formazione di cisti di varie dimensioni:

- **macrocisti** > 3 mm
- **microcisti** < 3 mm estremamente frequenti in donne di età media, non vengono considerate una lesione e non richiedono l'intervento chirurgico

Le lesioni sono generalmente multiple e bilaterali, anche se si può talvolta osservare la formazione di un'unica macrocisti in una sola mammella.

L'aumento dello stroma fibroso determina ostruzione dei dotti con dilatazione a monte fino alla formazione di cisti.

È presente anche un infiltrato costituito da linfociti e mastociti.

Il rivestimento delle cisti più piccole è quello tipico dei dotti cioè colonnare o cubico, costituito da un doppio strato (cellule epiteliali + cellule mioepiteliali), occasionalmente proliferazioni localizzate dell'epitelio possono dar luogo a **formazioni micropapillari**.

Nelle cisti più grandi invece l'epitelio viene stirato e si appiattisce andando spesso in contro ad atrofia o **metaplasia apocrina** (cellule con ampio citoplasma eosinofilo, nucleo rotondeggiante e ipercromico come quelle delle ghiandole sudoripare).

La metaplasma apocrina è costituita da cellule con ampio citoplasma eosinofilo e granuloso e nucleo rotondeggiante ipercromico ed è virtualmente sempre benigna (cioè si associa a prognosi positiva).

Nelle cisti con epitelio apocrino si trovano facilmente ipoplasia epiteliale e formazioni micropapillari.

La zona interessata si presenta alla palpazione come un'area addensata micronodulare a contorni mal definiti, dovuta alla moltitudine di piccole cisti addossate le une alle altre.

Le cisti appaiono come masse palpabili mobili di consistenza duro-elastica (gommosa).

Al taglio il colorito appare grigiastro per la presenza di connettivo.

Le cisti più ampie soprattutto se addossate possono creare un certo allarme poiché si manifestano talvolta come masse di consistenza aumentata fisse sui piani profondi.

Il secreto all'interno della cisti può calcificare e risultare evidente alla mammografia, oppure può versarsi nello stroma circostante e dare un'inflammazione cronica fibrogenica.

Ancora chiuse, le cisti hanno un colore da marrone a blastro (cisti blu) dovuto al contenuto torbido.

Il contenuto delle cisti può essere svuotato tramite agobiopsia sia a scopo curativo che diagnostico, esso contiene caratteristicamente un'aumentata quantità di estrogeni.

Alla mammografia sono visibili addensamenti; è caratteristica la dolorabilità premenstruale.

Iperplasia epiteliale o duttale (epiteliosi)

La mammella normale presenta solo un doppio strato, epiteliale e mioepiteliale, al di sopra della MB. Nell'epiteliosi c'è un aumento degli strati cellulari dell'epitelio di rivestimento dei dotti oltre i 2 normali (polistratificazione dei dotti), che spesso coesiste insieme ad altre forme.

La proliferazione epiteliale può essere solida o papillare:

- proliferazione **solida**: da luogo a masse epiteliali solide che aggettano nel lume del dotto obliterandolo parzialmente, alla periferia del lume è possibile rilevare spazi vuoti residui che costituiscono dei lumi irregolari, le cosiddette fissurazioni (**epiteliosi fenestrata**)
- Proliferazione **papillare**: si formano micropapille che aggettano nel lume duttale (**papillomatosi duttale**), quando questo tipo di crescita è particolarmente esteso viene denominato **papillomatosi florida**.

Entrambi i tipi di proliferazione possono presentare vari gradi di atipica citologica e architetturale creando problemi per la diagnosi differenziale con il carcinoma in situ.

Si possono pertanto distinguere 2 forme di iperplasia duttale:

1. **iperplasia duttale tipica**: cellule con nuclei piccoli, assenza di nucleolo, margini non distinti
2. **iperplasia duttale atipica**: cellule con nuclei grandi, presenza di nucleoli, separate tra di loro (alterazione dei sistemi di giunzione) presenza eventuale di microcalcificazioni. Aumento dello spessore oltre i 4 strati. Il 40% è di tipo clonale, con instabilità del DNA microsatellitare delle cellule.

L'iperplasia epiteliale è caratterizzata da un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma il quale è direttamente proporzionale al grado di atipia della forma.

Morfologia: masse solide e trabecole che aggettano nel lume duttale, obliterandolo parzialmente. Alla periferia vi sono spazi vuoti irregolari (fenestrazioni). Nelle mammelle con carcinoma invasivo possono essere presenti cloni multipli e indipendenti di iperplasia atipica, suggerendo che la trasformazione neoplastica interviene solo in pochi casi.

Con il termine **iperplasia lobulare atipica** si intende una forma in cui si ha proliferazione dell'epitelio dei duttuli terminali (acini) che presenta alcune delle caratteristiche del carcinoma lobulare in situ.

Le cellule proliferanti sono analoghe a quelle del carcinoma lobulare ma sostituiscono le normali cellule acinari soltanto nel 50% del lobulo.

Questa forma soprattutto se estesa ai dotti è associata ad un elevato rischio di carcinoma intraduttale, l'asportazione è curativa.

La diagnosi viene effettuata tramite agobiopsia.

Adenosi sclerosante

È una variante meno comune caratterizzata da fibrosi intralobulare e proliferazione dell'epitelio dei piccoli duttuli o acini che schiaccia i dotti dando luogo alla formazione di cisti.

La proliferazione dei piccoli dotti, tubuli e acini ghiandolari conduce alla formazione di masse costituite da ghiandole, nidi e cordoni cellulari immersi in una stroma fibroso, si ha un'intima connessione tra i duttuli ed il connettivo.

L'architettura lobulare è ben conservata tuttavia spesso le ghiandole proliferanti sono talmente addossate le une alle altre (adenosi) e distorte e compresse dalla crescita stromale che hanno un aspetto molto simile a quello del carcinoma (soprattutto la varietà **scirroso**)

Anche la consistenza dura simil-cartilaginea che il tessuto assume può essere molto simile a quella del carcinoma.

Fibrosi pura

È una variante piuttosto rara costituita da un nodulo mammario piuttosto ben definito costituito da tessuto fibroso denso senza cisti o iperplasia epiteliale.

Cicatrice radiale

È una forma di proliferazione benigna sclerosante caratterizzata dalla proliferazione dei dotti attorno ad un'area centrale di fibroelastosi che conferisce alla lesione un aspetto simil-cicatrizzale.

SIGNIFICATO CLINICO DELLE ALTERAZIONI FIBROCISTICHE

1. diagnosi differenziale con il carcinoma
2. rilevazione mammografia di microdepositi calcifici
3. predisposizione all'insorgenza di carcinoma

RELAZIONE ALTERAZIONI FIBROCISTICHE- CARCINOMA

nessun aumento di rischio

- fibrosi
- modificazioni cistiche

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

- metaplasma apocrina
- iperplasia epiteliale lieve

lieve aumento di rischio (da 1.5 a 2 volte)

- adenosi sclerosante
- iperplasia epiteliale da moderata a florida
- papillomatosi duttale diffusa

significativo aumento del rischio (5 volte)

- iperplasia atipica duttale o globulare

una familiarità positiva per il carcinoma mammario (presenza nei familiari stretti: madre, sorella) aumenta il rischio di 10 volte in tutte le categorie.

L'associazione tra le alterazioni fibrocistiche ed il carcinoma è proporzionale al grado di atipia presente.

TUMORI

Rappresentano le lesioni più gravi a carico della mammella, possono colpire tutte le sue strutture:

- ❖ epitelio ghiandolare
- ❖ tessuto adiposo
- ❖ connettivo
- ❖ cute

TUMORI STROMALI

I due tipi di tessuto stromale mammario, inter- e intralobulare danno origine a tipi diversi di neoplasie: l'intralobulare dà origine a neoplasie bifasiche specifiche della mammella, il fibroadenoma e il tumore filloide. In questo caso lo stroma elabora fattori di crescita per le cellule epiteliali che proliferano pur non essendo una componente neoplastica.

Lo stroma interlobulare invece dà origine a tumori del connettivo come lipomi e angiosarcomi che si ritrovano anche in altri distretti corporei.

Fibroadenoma

È il tumore benigno più frequente nella mammella.

È rappresentato da una neoformazione costituita da una doppia componente: ghiandolare e stromale.

La proliferazione di entrambe le componenti risponde a stimoli ormonali.

Il tumore origina dallo stroma intralobulare di cui è stato messo in evidenza l'aspetto monoclonale in una buona % dei casi, anche se la componente epiteliale è policlonale.

È frequente soprattutto tra i 20 ed i 30 anni, a causa delle influenze ormonali.

Il fibroadenoma si presenta come un nodulo rotondeggiante ben circoscritto (a differenza delle mastopatie) e mobile rispetto al tessuto mammario circostante, che insorge più frequentemente nel quadrante supero-esterno.

Le dimensioni variano da 1 cm a 10-15 cm (**fibroadenoma gigante** tipicamente lobulato costituito da noduli multipli circondati da una pseudocapsula).

Il nodulo è ben circoscritto e quindi viene facilmente asportato.

Al taglio risulta costituito da tessuto bianco-grigiastro fibroso contenente talora sottili fissurazioni.

Esistono 2 forme:

- fibroadenoma **pericanalicolare** : proliferazione dello stroma connettivale con all'interno spazi ghiandolari di forma regolare
- fibroadenoma **intracanicolare** : maggiore proliferazione stromale che schiaccia le strutture ghiandolari che appaiono collassate sotto forma di sottili fissurazioni e spazi irregolari immersi nello stroma fibroso (dotti dilatati o schiacciati)

Entrambi i tipi di crescita peri ed intracanicolare possono essere presenti nello stesso tipo di tumore.

Non sono presenti atipie, l'accrescimento avviene per espansione con schiacciamento del tessuto circostante, può essere presente ischemia e necrosi ed a volte anche ialinosi e calcificazione.

Poiché entrambe le componenti fibrosa ed epiteliale rispondono normalmente agli stimoli ormonali nella fase luteinica e durante la gravidanza il tumore può aumentare di dimensioni.

Analogamente durante la menopausa esso tende a regredire fino alla completa calcificazione.

Aree multiple con aspetto simile al fibroadenoma si possono trovare in corso di malattia cistica (**fibroadenomatosi**).

Tumore filloide

Origina dallo stroma intralobulare. Il picco d'incidenza si ha nella 6^a decade di vita

Una caratteristica importante è la crescita dello stroma in modo sproporzionale rispetto alla componente epiteliale.

Le lesioni possono variare da noduli di pochi cm a enormi masse estese a tutta la mammella.

Le lesioni di dimensioni maggiori hanno l'aspetto lobulato dovuto ai noduli stromali che proliferando distorcono e comprimono gli spazi ghiandolari, conferendo a questi un aspetto simil fogliaceo (filloide = fogliaceo).

Si formano delle macropapille simili a foglie visibili alla superficie di taglio.

La maggior parte dei tumori filloidi sono neoplasie a basso grado di malignità che hanno la tendenza a recidivare se non asportati completamente ma non tendono a dare metastasi a distanza, assomigliano al fibroadenoma e se ne differenziano per l'aumentata cellularità, l'attività mitotica stromale, il pleomorfismo nucleare e l'infiltrazione dei margini.

Le rare forme ad alta malignità tendono invece a dare metastasi a distanza (vengono anche denominate **cistosarcoma filloide**).

La diagnosi differenziale tra forme benigne e forme maligne non è facile: se la componente connettivale prende completamente il sopravvento, sono presenti numerose mitosi e le cellule possiedono un nucleo voluminoso generalmente la forma è maligna.

Sarcomi

Comprendono gli stessi istotipi di lesioni riscontrate nelle altre parti del corpo. Una differenziazione sarcomatosa si può avere sia nei tumori filloidi che nei carcinomi. Danno solitamente diffusione ematogena polmonare, quasi mai metastasi linfonodali. Gli angiosarcomi possono insorgere spontaneamente o come complicazione di una rxterapia.

TUMORI EPITELIALI

Papilloma intraduttale

È costituito da una proliferazione neoplastica papillare all'interno di un dotto.

Generalmente colpisce i dotti principali o i seni galattofori ed è una lesione solitaria con dimensioni generalmente piccole (<1 cm).

Clinicamente il tumore si manifesta con:

- ✓ secrezione sierosa o ematica dal capezzolo (per infarto ischemico del papilloma dovuto alla torsione attorno al proprio asse vascolare).
- ✓ piccolo nodulo sottoareolare
- ✓ retrazione del capezzolo (raramente)

Il tumore è costituito da numerose papille costituite da un'asse vasculo-connettivale rivestito da epitelio, al di sotto del quale è possibile evidenziare lo strato di cellule mioepiteliali.

Possono essere presenti atipie citologiche che rendono difficile la diagnosi differenziale con il carcinoma papillifero intraduttale.

Gli elementi fondamentali per la diagnosi differenziale sono :

- asse connettivale robusto
- differenziazione divergente dell'epitelio di rivestimento in 2 tipi cellulari (cellule epiteliali e mioepiteliali)

La diagnosi viene fatta anche tramite galattografia.

Il papilloma intraduttale è una lesione tipicamente benigna che non tende a progredire verso il cancro, mentre il **papilloma multiradicolare** che coinvolge più dotti tende a progredire verso il carcinoma.

Adenoma e papillomatosi florida del capezzolo

Sono due termini utilizzati per descrivere tumori del capezzolo costituiti da iperplasia papillare dei dotti e fibrosi stromale che sono associati ad una probabilità del 16% di carcinoma concomitante o successivo, quindi devono essere separati dai papillomi intraduttali che non hanno nessun rapporto con i carcinomi papilliferi.

CARCINOMA MAMMARIO

È al secondo posto nell'ambito della mortalità per cancro nella donna dopo il carcinoma polmonare. Negli USA 1 donna su 9 sviluppa nel corso della sua vita un carcinoma mammario e + di 1/3 di esse non sopravvive → 44.000 morti annue. L'incidenza aumenta con il progredire dell'età arrivando a 1/29 nella settima decade di vita.

Negli ultimi anni si è verificato un aumento dell'incidenza ma non della mortalità grazie alla diagnosi precoce (screening) del carcinoma in situ.

I principali fattori di rischio sono:

- familiarità: presenza di carcinoma nei parenti stretti. Due geni (BRCA-1 e 2 sono responsabili della > parte di c. mammario ereditario, che di solito insorge prima dei 30 anni. Altri difetti genici come quelli della sindrome di Li-Fraumeni (mutazione proteina p53) possono contribuire.
- età: il carcinoma è raro prima dei 25 anni dopodiché l'incidenza presenta un incremento costante fino alla menopausa con 2 picchi nel periodoperimenopausale (50 anni) e postmenopausale (55 anni). L'età media alla diagnosi è 64 anni.
- Durata della vita riproduttiva: il rischio aumenta tanto più precoce è il menarca e tanto più tardiva è la menopausa (aumento totale assoluto del tempo di esposizione agli estrogeni).
- Gravidanza: il carcinoma è più frequente nelle nullipare che nelle pluripare
- Età della prima gravidanza: il rischio è maggiore nelle donne che hanno avuto la prima gravidanza dopo i 30 anni
- Obesità: comporta un aumentato rischio probabilmente per la sintesi di estrogeni che avviene nel tessuto adiposo
- Iperplasia epiteliale atipica
- Carcinoma dell'endometrio (espressione anche questo di squilibri ormonali)
- Altre manifestazioni che comportano iperestrogenismo
- Predisposizione genetica: presenza del gene BRCA1 che è anche associato al carcinoma ovarico

Eziologia e patogenesi:

nella genesi del carcinoma mammario sono implicati almeno 3 ordini di fattori:

- Fattori genetici (mutazioni geni BRCA 1 e 2, p53 e gene ATM)
- Fattori ambientali: la loro importanza è suggerita dalla diversa incidenza nelle aree geografiche. Lo stile di vita occidentale si associa a un r.r. di 4-7 rispetto allo stile orientale. I fattori responsabili sarebbero la dieta ricca di grassi e contaminanti ambientali come i pesticidi. Importanti sono anche le radiazioni, mentre il ruolo dei virus non è dimostrato nell'uomo.
- Fattori ormonali: iperestrogenismo endogeno o squilibrio ormonale tendono a favorire lo sviluppo del carcinoma mammario probabilmente perché l'epitelio della mammella possiede recettori per estrogeni e progestinici e le cellule neoplastiche sono in grado di produrre sotto controllo estrogenico una serie di fattori di crescita che giocano un ruolo fondamentale nella progressione neoplastica, con un meccanismo di tipo autocrino.

Localizzazione:

- 50% quadrante supero-esterno (metastasi ai linfonodi ascellari esterni)
 - 20% area centrale
 - 10% quadrante infero-esterno
 - 10% quadrante infero-interno
- } metastasi ai linfonodi mammari interni

Curiosamente risulta significativamente più colpita la mammella sinistra. Nel 4% dei casi l'interessamento è bilaterale.

CLASSIFICAZIONE:

può essere fatta in base a:

- 1) tipo istologico
- 2) architettura
- 3) invasività

alla categoria NOS appartengono quei tumori non facilmente classificabili per la mancata disponibilità di tessuto per la biopsia.

Istotipi infiltranti:

- duttale infiltrante non altrimenti specificato
- duttale infiltrante associato a malattia di Paget
- globulare infiltrante
- infiltrante duttale e globulare
- midollare
- colloide (o mucinoso)
- tubulare
- adenoidocistico
- apocrino
- papillifero infiltrante

Istotipi non infiltranti

- intraduttale (duttale in situ)
- intraduttale associato a malattia di Paget
- lobulare in situ
- comedocarcinoma
- papillare
- midollare
- mucinoso
- tubulare
- NOS (adenocarcinoma e carcinoma)

Il numero di c. in situ, che rappresentano molto probabilmente uno stadio + o – precoce di c. invasivo, è aumentato negli ultimi anni grazie all'utilizzo della mammografia.

CARCINOMA INTRADUTTALE

Rappresenta il 20-30% di tutti i carcinomi.

È costituito dalla proliferazione di cellule neoplastiche all'interno di un dotto senza superamento della membrana basale e quindi capacità di metastatizzazione.

Le cellule tumorali possono tuttavia diffondere lungo l'albero duttale estendendosi talora ad un intero sistema di dotti, che appariranno deformati e distorti, simili a piccoli dotti.

Migrando lungo i dotti possono raggiungere il capezzolo e colonizzando la cute sovrastante danno origine alla malattia di Paget del capezzolo.

Istologicamente esistono 5 sottotipi di carcinoma intraduttale che ad eccezione del comedocarcinoma sono spesso clinicamente occulte e vengono scoperte con la mammografia o in occasionali biopsie mammarie.

- 1) **Comedocarcinoma** è costituito da cellule con marcata atipia ed indice neoplastico che obliterano quasi completamente il dotto e tendono a diffondere facilmente, è caratteristica una massa centrale di cellule necrotiche e la formazione di microcalcificazioni che sono evidenti alla mammografia come depositi di Ca che seguono le ramificazioni duttali; macroscopicamente il tumore appare come una massa a contorni irregolari di colorito biancastro, al taglio si ha fuoriuscita di una sostanza cremosa dovuta al materiale necrotico intraduttale. Frequente è la fibrosi periduttale concentrica e la presenza di un infiltrato infiammatorio cronico. Le lesioni di > dimensioni possono essere apprezzabili come aree di vaga nodularità
- 2) **Malattia di Paget**: tipo particolare di carc. Duttale che interessa i dotti escretori principali e la cute areolare. L'aspetto macroscopico + caratteristico è la presenza di fissurazioni e ulcerazioni della cute del capezzolo con possibile fuoriuscita di un gemizio. Intorno si osserva edema ed eritema infiammatori. Si può arrivare fino all'ulcerazione. **L'aspetto istologico + imp. è proprio l'interessamento dell'epidermide da parte di cellule maligne di Paget**, che sono elementi grandi con citoplasma abbondante e chiaro, nucleoli prominenti, positive alla colorazione per la mucina e all'espressione dei geni c-erb-B2 e Her/Neu.
- 3) **Carcinoma cribriforme** caratterizzato dalla formazione di papille
- 4) **Carcinoma papillare intraduttale** costituito prevalentemente da strutture papillari con ASSENZA dello strato di cellule mioepiteliali.
- 5) **Carcinoma micropapillare**: protrusioni bulbose mancanti di asse fibrovascolare.

Il carcinoma duttale in situ può essere considerato come precursore o perlomeno come segnale di allarme per l'insorgenza del carcinoma invasivo.

CARCINOMA LOBULARE IN SITU

È caratterizzato dalla proliferazione neoplastica all'interno dei duttuli terminali (acini) è correlato con un rischio del 30% di carcinoma invasivo (sia duttale che lobulare) nella stessa mammella o in quella controlaterale) e viene considerato un fattore di rischio per il carcinoma invasivo più che un suo diretto precursore.

La lesione non è palpabile poiché è di dimensioni estremamente piccole, è generalmente un reperto occasionale in corso di biopsia per altre motivazioni; infatti raramente calcifica e quindi non si vede neanche con la mammografia. Per tutto questo resta una neoplasia di rara incidenza.

È il **tipo di carcinoma che più frequentemente interessa anche la mammella controlaterale** in modo sincrono o asincrono.

ISTOTIPI INFILTRANTI

CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE (NAS)

È il tipo più comune (65-80% di tutti i carcinomi mammari non riconducibili a particolari sottotipi), è caratterizzato da una sviluppata reazione desmoplastica cioè dall'aumento dello stroma fibroso, denso che il tumore stesso induce nel tessuto (carcinoma **scirroso**).

Macroscopicamente appare come un nodulo di circa 1-2 cm stellato a margini irregolari di consistenza dura che al taglio produce un caratteristico suono stridente.

La crescita infiltrativa determina una ipomobilità del nodulo, un infossamento della cute sovrastante e spesso la retrazione del capezzolo (dovuta al fatto che il connettivo si infiltra creando dei ponti con la superficie).

Istologicamente il tumore è costituito da cellule maligne di origine duttale aggregate in strutture simil-ghiandolari sotto forma di cordoni solidi che si anastomizzano tra di loro ed invadono lo stroma. Le cellule possono essere piccole con nuclei regolari o grandi con nucleo irregolare e ipercromico. Al taglio ha una consistenza dura, cartilaginea e produce un suono stridente al passaggio della lama. I tipi di grado e gravità avanzata mostrano per lo più aneuploidia, mancata espressione di recettori ormonali e invasione vascolare, perineurale e linfatica.

CARCINOMA MIDOLLARE

Rappresenta l'1-5% dei carcinomi infiltranti, il 13% tra le donne portatrici del gene BRCA1. L'età media delle donne colpite è + bassa.

Appare come un nodulo compatto ben circoscritto di consistenza soffice (desmoplasia assente) con all'interno numerosi focolai necrotico-emorragici.

Le cellule neoplastiche presentano atipia citologica che contrasta con la limitata capacità infiltrante del tumore, **l'accrescimento è infatti di tipo espansivo e non invasivo.**

La componente fibrosa è scarsa mentre è presente una notevole infiltrazione sia interna che periferica di linfociti che probabilmente rappresenta una sorta di protezione contro la malignità del tumore, visto che questo tumore ha una prognosi nettamente buona pur essendo in presenza di fattori prognostici sfavorevoli come alto indice nucleare, aneuploidia, assenza di recettori ormonali, espressione di p53, ed elevato indice mitotico e tasso di crescita. Un fattore che probabilmente limita la malignità, oltre alla reazione infiammatoria peritumorale è la conservata espressione di molecole di adesione omotipiche.

CARCINOMA COLLOIDE O MUCINOSO

Colpisce prevalentemente donne anziane ed ha una progressione molto lenta.

Ha un aspetto simil-gelatinoso, consistenza estremamente soffice e colore grigio-bluastro. Può simulare lesioni benigne sia alla palpazione che alla mammografia.

È costituito da ampie zone di mucina in cui si trovano immerse cellule neoplastiche isolate o aggregate in piccoli nidi o strutture ghiandolari.

Nel citoplasma di buona parte delle cellule neoplastiche sono visibili vacuoli di mucina. Nel 15-50% dei casi è presente una differenziazione neuroendocrina sottoforma di granuli argirofili.

Le cellule sono usualmente diploidi, ormono responsive e con scarse capacità di metastatizzazione linfonodale (<20%)

Accanto alle forme cosiddette pure sono presenti anche forme miste in cui il carcinoma mucoso è associato ad altri tipi di carcinoma misto NAS e la prognosi è nettamente peggiore.

MALATTIA DI PAGET

È un particolare tipo di carcinoma duttale che insorge nei dotti escretori principali ed interessa la cute del capezzolo e dell'areola con una modalità di diffusione detta intraepiteliale.

Le lesioni cutanee sono rappresentate da fissurazione ed ulcerazione della cute del capezzolo (squame eczematose) con infiammazione della zona circostante.

Si formano delle crosticine che se asportate tendono a recidivare.

La diagnosi viene fatta tramite biopsia che evidenzia un'infiltrazione dell'epidermide con presenza nello strato basale di elementi voluminosi con abbondante citoplasma e nuclei con nucleoli prominenti contenenti all'interno mucine (cellule di Paget).

Queste lesioni cutanee sono pressochè invariabilmente associate alla presenza di un carcinoma duttale in situ (o raramente infiltrante) sottostante.

CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE

Rappresenta il 5-10% di tutti i tumori, ma presenta alcune peculiarità:

- ❑ si presenta spesso (20%) bilateralmente ed è spesso multicentrico nell'ambito della stessa mammella.
- ❑ Ha un modello di crescita diffusamente infiltrante, così che risulta difficile distinguere il tumore primitivo dalle eventuali metastasi regionali.
- ❑ Ha come sedi di metastasi preferenziali il liquido cefalorachidiano, le superfici sierose, l'apparato genitale e il midollo osseo + frequentemente rispetto agli altri sottotipi.

Macroscopicamente si presenta come una lesione addensata scarsamente delimitata.

Le cellule tumorali sono piccole ed uniformi e sono caratteristicamente disposte in **fila indiana** costituendo la cosiddetta filiera all'interno dello stroma fibroso, spesso inoltre si dispongono in anelli concentrici attorno ai dotti normali residui. Tali cellule sono scarsamente coese, di piccole dimensioni e monomorfe. Spesso si trovano cellule ad anello con castone.

Accanto a questo tipo di crescita caratteristica si possono osservare aree con cordoni cellulari.

CARCINOMA INFIAMMATORIO

Chiamato anche mastite carcinomatosa perché simula un processo infiammatorio. È caratterizzato dall'infiltrazione neoplastica dei linfatici al cui interno si possono ritrovare trombi neoplastici.

La riduzione del drenaggio linfatico determina linfedema cronico, imbibizione e induramento cronico del derma con aspetto a buccia di arancio della cute.

La possibilità di metastasi è alta.

CARCINOMA TUBULARE

Dopo l'introduzione della mammografia l'incidenza di questa forma è aumentata, trattandosi di un tumore di piccole dimensioni (< 1 cm), talvolta bilaterale e multifocale.

Questi tumori sono formati da tubuli ben formati che simulano lesioni sclerosanti benigne. Tuttavia **è assente lo strato di cellule mioepiteliali** e le cellule del tumore sono a diretto contatto con lo stroma. Le atipie cellulari sono modeste e le metastasi ascellari rare.

ASPETTI MAMMOGRAFICI

- ❑ **Are radiodense:** La > parte delle neoplasie solide sono più dense del connettivo interposto e del tessuto adiposo mammario. Quindi i tumori benigni appaiono come masse scure ben delimitate, laddove i carcinomi infiltranti si presentano come densità a raggiera con aspetti infiltrativi irregolari.
- ❑ **Alterazioni architetturali:** la distorsione dall'architettura in assenza di un'addensamento ben definito è x lo + imputabile a carcinomi diffusamente infiltranti, prevalentemente lobulari che infiltrano l'adipe senza soppiantarli.
- ❑ **Calcificazioni:** Dovute sia a secreto calcifico che a materiale necrotico su cui precipitano sali organici di calcio. Quelle delle neoplasie maligne sono piccole, irregolari, numerose e addensate, lineari o ramificate. Quelle + grandi si osservano nei fibroadenomi ialini, nell'adenosi sclerosante, nella steatonecrosi e nelle cisti apocrine.
- ❑ **Alterazioni nel tempo:** di uno o + degli aspetti suddetti, in un arco di tempo di 2-3 mesi, depone per una neoplasia.

ASPETTI COMUNI DEI C. INFILTRANTI

1. **Crescita radiale verso tutte le direzioni:** estensione alla fascia toracica profonda e fissità rispetto ai tessuti circostanti.. Oppure estensione alla cute e retrazione e/o infossamento della stessa (sovente segno di malignità)
2. **Interessamento diretto dei linfatici:** Nel carcinoma infiammatorio.
3. **Diffusione:** quella linfatica può avvenire in qualsiasi direzione; lateralmente verso l'ascella, superiormente verso i linfonodi sopraclavari, medialmente all'altra mammella, in profondità ai linfonodi toracici lungo l'arteria mammaria interna, inferiormente ai linfonodi e ai visceri addominali. La diffusione x via ematogena invece dà metastasi sistemiche virtualmente in ogni sito.

STAGING

L'American Joint Committee of Cancer Staging distingue I segg. Stadi:

1. 0: carcinoma duttale – lobulare in situ (92%)
2. 1: carcinoma invasivo di <2 cm. No metastasi linfonodali né a distanza (87%)
3. 2: carcinoma invasivo di dimensioni >2 e <5 cm, met. Linfonodali mobili alla palpazione, no met. A distanza (75%).
4. 3: carcinoma di dimensioni > 5cm con coinvolgimento linfonodale, oppure qualsiasi dimensioni ma con uno o più di questi elementi: linfonodi ascellari metastatici FISSI, interessamento dei linfonodi mammari interni ipsilaterali, coinvolgimento cutaneo, fissazione alla parete toracica o al muscolo pettorale. ASSENZA di metastasi a distanza
5. 4: qualunque tipo con met. A distanza.

DECORSO CLINICO

Le lesioni diagnosticate con l'autopalpazione o l'esame obiettivo sono di norma 2-3 cm, quindi + grandi di quelle scoperte mammograficamente, e anche la % di coinvolgimento linfonodale è più alta (1/3 contro 1/5 dei casi).

I fattori prognostici + importanti sono:

1. **Metastasi linfonodali:** in particolare ascellari; se più di 10 linfonodi sono coinvolti, se le dimensioni dei focolai metastatici sono > 0,2 cm e ci sono segni di invasione capsulare, la % di sopravvivenza a 5 aa. scende al 10-15%.
2. **Malattia localmente avanzata:** oggi sono casi rari come modalità di esordio. Ovviamente se la neoplasia ha infiltrato la cute, le coste o il muscolo scheletrico, è più probabile che ci siano localizzazioni a distanza concomitanti o tardive.
3. **Dimensioni del tumore:** se sono <1 cm, la sopravvivenza a 5 aa. è del 98%. + le dimensioni aumentano più tale % diminuisce, anche se non è una regola, in quanto tumori molto piccoli maligni possono essere dotati lo stesso di potenzialità metastatiche.
4. **Istotipo:** la sopravvivenza è nettamente > (60%) per alcuni carcinomi invasivi come quello tubulare, colloideo, midollare, lobulare o papillifero rispetto al carcinoma duttale NAS (20%).
5. **Grado:** la gradazione + seguita, quella di Bloom e Richardson, tiene conto del grado nucleare, della formazione di tubuli e del numero delle mitosi
6. **Recettori estrogenici:** Sono espressi nel 50-85% dei casi, + spesso nelle donne in postmenopausa, e in tal caso + del 70% di essi regredisce dopo terapia ormonale. Al contrario se manca uno o entrambi i recettori, la % si abbassa fino al 5%.
7. **Invasione linfovaskolare:** Se l'immagine microscopica mostra cellule tumorali che bucano la parete di piccoli vasi linfatici (formando trombi neoplastici come nella mastite carcinomatosa) e capillari, significa presenza quasi certa di una metastasi a distanza.
8. **Tasso di proliferazione:** può essere misurato con la citometria a flusso oppure con rivelazione immunohistochimica delle proteine cellulari prodotte durante la mitosi. + è alto peggio è.
9. **Contenuto di DNA:** se l'indice è pari a 1, le cellule tumorali hanno lo stesso contenuto di cellule diploidi normali e questo è positivo.
10. **Espressione di oncogeni** come c-erb-B2, c-myc, p21 ras, p53, INT2, NM23 e **perdita di geni oncosoppressori** si associano in genere agli altri comuni segni prognostici sfavorevoli.
11. **Angiogenesi:** + è alta la densità dei vasi + è probabile la metastasi a distanza.
12. **Proteasi:** L'elevata produzione di proteasi attive sulla matrice stromale permette un accrescimento diffusamente infiltrativo.

Tuttavia non è possibile prevedere la prognosi di ogni singolo caso.

APPROCCII TERAPEUTICI

Attualmente si basa su terapie loco-regionali, combinando variamente interventi come la mastectomia radicale, la nodulectomia, con o senza asportazione dei linfonodi satelliti e la rxterapia postoperatoria con terapie sistemiche (essenzialmente terapia ormonale, chemio o entrambe). La dissezione linfonodale spesso è eseguita a scopo preventivo durante una mastectomia parziale o totale per migliorare la prognosi.

Approcci più recenti si basano su farmaci antagonisti dei fattori di crescita per il tumore e su inibitori delle proteasi extracellulari.

Queste terapie sono andate modificandosi parallelamente alle conoscenze: prima si credeva che il tumore diffondesse per contiguità e pertanto si adottava la rimozione in blocco della mammella e delle strutture circostanti. Poi si è fatta strada l'ipotesi che tutti i carcinomi avessero avuto una diffusione sistemica già al momento della diagnosi e quindi sosteneva l'inutilità della mastectomia radicale rispetto alla nodulectomia + mastectomia. Oggi però con l'aumentata possibilità di poter diagnosticare forme in situ, è stata nuovamente abbandonata questa visione pessimistica (!).

ALTRE NEOPLASIE MALIGNI VARIE

Carcinomi squamosi possono interessare la cute della mammella, altri tumori maligni gli annessi e il tessuto adiposo. Inoltre la mammella può essere sede di linfomi primitivi (soprattutto del tipo Burkitt o a grandi cellule B) o essere coinvolta in forme sistemiche.

I tumori metastatici derivano + frequentemente dalla mammella controlaterale oppure da neoplasie polmonari o melanomi.

Anatomia Patologica

Sezione X

Apparato Linfopoietico E Sangue

Linfadenite acuta aspecifica

Processo patologico reattivo che si instaura quando ai LN arrivano sostanze immunogene introdotte in circolo o attraverso ferite. I processi acuti si riscontrano quando c'è un drenaggio diretto da un focolaio microbico (es. LN cervicali in corso di infezioni dentarie o tonsillari acute, LN mesenterici in corso di appendicite acuta).

Morfologia

I LN interessati diventano rigonfi e tumidi, grigio-rossastri. Istologicamente sono prominenti i follicoli linfatici con ampi centri germinativi ricchi di figure mitotiche. Gli istiociti sono carichi di batteri fagocitati o detriti cellulari. Quando l'infezione avviene ad opera di batteri piogeni il centro germinativo, quando non l'intero linfonodo può andare incontro a necrosi suppurativa.

Nelle reazioni più blande invece vi è un infiltrato di PMN e le cellule che rivestono i seni linfoidi periferici possono andare incontro a ipertrofia – iperplasia.

Clinica

I LN interessati sono aumentati di volume (per l'edema e l'infiltrazione cellulare) e dolenti alla palpazione; quando ascessualizzano diventano fluttuanti e se la necrosi è massiva e i LN sono superficiali possono fistolizzare all'esterno e guarire poi per seconda intenzione.

Linfadenite cronica aspecifica

Può assumere 3 diversi quadri morfologici in relazione alla causa che l'ha prodotta.

Morfologia

1. **Iperplasia follicolare:** causata da processi infiammatori in grado di stimolare l'immunità umorale. Risaltano grossi centri germinativi che spiccano sui L. B quiescenti della zona mantellare. Ai poli opposti del centro germinativo sono individuabili 2 popolazioni cellulari distinte:
 - ✓ centroblasti: L. B proliferanti ad abito blastico
 - ✓ centroцити: L. B a contorni nucleari irregolari o clivatisono inoltre presenti macrofagi con corpi tingibili (apoptosi in atto) e cellule dendritiche con funzione di APC. Nelle regioni parafollicolari vi sono plasmacellule, istiociti e talora PMN ed eosinofili. Questa forma di linfadenite aspecifica reattiva si distingue dal linfoma follicolare per i seguenti aspetti:
 - ✓ architettura del LN mantenuta (con preservazione delle zone interfollicolari)
 - ✓ variazioni di forma e dimensione dei noduli linfoidi
 - ✓ presenza di frequenti figure mitotiche e macrofagiin alcune forme (reazione al toxoplasma o fase precoce dell'infezione da HIV) vi può essere una concomitante iperplasia B – cellulare della zona marginale.
2. **Iperplasia linfoide paracorticale:** è data da modificazione reattive delle regioni T – cellulari del LN, che sembrano sostituire i follicoli B – cellulari. Nelle regioni interfollicolari si osservano sparsi immunoblasti (L. T attivati, 3-4 volte più grandi di quelli a riposo). C'è anche ipertrofia delle cellule endoteliali vascolari e sinusoidali. Questa forma è presente nelle infezioni virali (o vaccinazioni antivirali) e nelle reazioni ad alcuni farmaci (fenitoina).
3. **Iperplasia reticolare (istiocitosi dei seni):** la seconda denominazione si riferisce alla prominenza dei sinusoidi linfatici. Sebbene aspecifica, questa forma è molto caratteristica di alcuni tipi di cancro, come quello della mammella. I seni appaiono infarciti di istiociti e rivestiti da EC marcatamente ipertrofiche.

NEOPLASIE DELLA SERIE BIANCA

Comprendono 3 categorie principali:

1. **neoplasie linfoidi**: il fenotipo neoplastico richiama quello di un particolare stadio della differenziazione linfocitaria
2. **neoplasie mieloidi**: derivano dagli elementi midollari che danno origine alle cellule della serie mieloide (eritroide, granulocitaria e trombocitaria). Questa categoria comprende a sua volta 3 sindromi:
 - leucemie acute mieloidi*
 - sindromi mielodisplastiche (associate ad ematopoiesi inefficace)*
 - sindromi mieloproliferative: proliferazione cronica eccessiva di uno o più elementi ben differenziati*
3. **istiocitosi**: proliferazione di istiociti, in particolare una sottopopolazione denominata cellule di Langerhans; possono avere un comportamento benigno e rimanere localizzati o disseminare.

MALATTIA DI HODGKIN (MH)

Comprende un gruppo di malattie che differiscono dai **LNH** (*Linfomi Non-Hodgkin*): la MH insorge in un unico LN o in una stazione linfonodale e si estende sempre ai LN anatomicamente contigui, laddove i LNH insorgono in sede extranodale e diffondono in maniera del tutto imprevedibile.

Nella MH è poi caratteristicamente sempre presente una cellula gigante neoplastica, la **cellula di Reed – Sternberg (RS)**, di origine sconosciuta e fenotipo peculiare, che induce l'accumulo di cellule reattive del S.I.. Questa popolazione neoplastica però costituisce solo dall'1 al 5% dell'intera massa tumorale, a differenza delle altre neoplasie linfoidi.

Ha una bassa incidenza complessiva (0,7% dei nuovi casi di neoplasia in USA) ma è importante perché è assai più frequente nell'età giovane – adulta (età media alla diagnosi: 32 anni) ed è considerata curabile nella maggior parte dei casi.

Eziopatogenesi

È ormai appurato che la MH è un disordine neoplastico e che la popolazione di cellule reattive si accumula in risposta alle citochine secrete dalle cellule di RS: la peculiare combinazione delle citochine secrete è responsabile delle specifiche caratteristiche istologiche delle principali varianti. Nel caso della variante a predominanza linfocitica, l'origine delle cellule reattive è molto probabilmente B-cellulare.

Le informazioni riguardo alla possibile origine della cellula di RS sono le seguenti:

- ✓ le cellule RS sono aneuploidi e con anomalie citogenetiche clonali, ma sempre random (nessuna che ricorre più spesso)
- ✓ esse esprimono indifferentemente markers di superficie propri delle APC (come MHC II e B7), oppure dei L. B o ancora dei L.T. In altri casi ancora si ritrovano markers della linea monocito - macrofagica
- ✓ almeno la variante a cellularità mista (non si sa se anche le altre due) presenta i fenomeni di riarrangiamento genico per le Ig, facendo supporre un'origine B-linfocitaria, anche se il fenotipo è più macrofagico.

Per anni l'EBV è stato additato come agente eziologico, sulla base del rischio lievemente maggiore di ammalarsi di pazienti con storia di mononucleosi infettiva ed elevati titoli anticorpali anti-EBV. Tuttavia il genoma virale non si trova mai integrato nella cellula di RS variante a predominanza linfocitaria e non si trova sempre nemmeno nella altre due forme. Le cellule RS con genoma però esprimono tutte la proteina di membrana-1, ad attività trasformante. Probabilmente sono coinvolti altri agenti infettivi non identificati.

Morfologia

Cellula di RS: è considerata un elemento istologico necessario per la diagnosi di MH; è una cellula di discrete dimensioni (15-45 micron), binucleata o con nucleo bilobato formato da due metà speculari. Altre volte contiene un nucleo multilobato. In ogni caso contiene ampi nucleoli circondati da un alone chiaro, simili a corpi inclusi, che gli conferiscono l'aspetto cosiddetto "*a occhio di civetta*". Essi sono simili per grandezza a un piccolo linfocita.

Sono descritte numerose varianti della cellula di RS:

mononucleata: 1 solo nucleo con 1 solo nucleolo

lacunare: tipica della sclerosi nodulare, presenta un citoplasma pallido che viene eliminato durante il taglio delle sezioni, lasciando le lacune

linfocitica e istiocitica (L+H): con nuclei polipoidi “a popcorn”, nucleoli poco evidenti; tipiche del sottotipo a predominanza linfocitaria.

La presenza di una cellula con fenotipo RS non è sufficiente a porre diagnosi di MH: essa infatti si ritrova occasionalmente anche nella mononucleosi, in alcuni carcinomi solidi e LNH. Essa pertanto deve essere presente in un contesto appropriato di cellule reattive non neoplastiche. Nei casi dubbi ci si affida alle indagini immunohistochimiche e citogenetiche.

Diffusione – stadiazione della malattia: la diffusione è sempre la stessa e pertanto facilmente prevedibile: si parte dai Ln, poi vengono interessati nell’ordine la milza, il fegato, il MO e le sedi perilinfonodali. Per questo la stadiazione non ha solo valore prognostico ma guida anche le scelte terapeutiche. Per studiare la MH ci si avvale di alcune procedure diagnostiche come la TC addominopelvica, l’Rx del torace e la biopsia del MO; l’interessamento splenico può invece essere appurato con certezza solo con la laparotomia stadiativa, nel corso della quale si procede eventualmente alla splenectomia e alla biopsia epatica.

Stadiazione clinica di Ann Arbor:

- ✓ **I** – singola stazione LN coinvolta o singolo sito extralinfatico (I_E)
- ✓ **II** – 1 o più stazioni LN coinvolte, da sole o con interessamento limitato di organi o tessuti extralinfatici (II_E), dallo stesso versante del diaframma
- ✓ **III** – interessamento di stazioni LN, o milza (III_S) o siti extralinfatici (III_E), da ambedue i versanti del diaframma
- ✓ **IV** – focolai di interessamento multipli o disseminati di uno o più organi o tessuti extralinfatici, con o senza interessamento linfatico

Sottotipi

1. **Scelerosi nodulare:** è la variante più comune (65-75% dei casi), si caratterizza per la presenza di *cellule di RS lacunari* (in verità assai rare rispetto alle altre forme) e di dense bande di collagene che suddividono il tessuto linfoide in noduli circoscritti. Le cellule di RS, negative per i markers B- e T-cellulari, sono presenti su uno sfondo polimorfo, composto da molti tipi cellulari. È l’unica variante di MH più comune nelle donne, con tendenza a interessare i LN cervicali bassi, sopraclavicolari e mediastinici. La prognosi è eccellente.
2. **Cellularità mista:** costituisce ¼ dei casi e si presenta con la sostituzione diffusa del tessuto linfonodale da parte di un infiltrato cellulare polimorfo in cui sono frammiste le cellule neoplastiche RS che sono assai numerose (soprattutto la *variante mononucleata*). I linfociti di contorno sono soprattutto L.T e la malattia linfonodale precoce interessa per lo più la zona T paracorticale del LN. Quando essi sono abbondanti sono necessarie analisi immunofenotipiche per fare la diagnosi differenziale con il tipo a predominanza linfocitaria o con un LNH a fenotipo strano. Colpisce di più i maschi, in età avanzata e si presenta a uno stadio più avanzato al momento della diagnosi, con presenza di sintomi di tipo B (sistemici). Ciononostante la prognosi rimane buona.
3. **Predominanza linfocitica:** rara variante (< 6% dei casi), caratterizzata da un infiltrato di piccoli linfociti frammisti a un numero variabile di istiociti benigni, in cui le comuni cellule RS sono molto difficili da reperire: per lo più si ritrova la variante linfoistiocitica (L+H) *con nucleo multilobato “a popcorn”*. Scarsi o assenti sono gli altri tipi cellulari, compresi eosinofili, PMN e plasmacellule, come scarsa è anche la reazione fibrogenica. A differenza delle altre varianti, questa sottopopolazione di cellule di RS è positiva per il CD45 e il CD20, un marcatore B-cellulare, e mostrano i riarrangiamenti VDJ dei geni per le Ig. Questa forma colpisce individui giovani, e si presenta con un’estensione limitata, per lo più ai LN cervicali e ascellari.

Clinica

La MH si presenta con una linfomegalia non dolente e può essere differenziata da un LNH ancor prima della biopsia linfonodale in base ad alcuni caratteri clinici:

MH	LNH
+ spesso localizzata in un singolo gruppo di LN assiali (cervicali, mediastinici, para-aortici)	Interessamento multiplo di LN periferici
Diffusione ordinata per contiguità	Diffusione casuale

Raramente interessa i LN mesenterici e l'anello di Farre - Waldeyer	Interessa frequentemente queste sedi
Interessamento extranodale raro	Frequente

I pazienti più giovani tendono a presentarsi in stadio I o II e senza sintomi B, che invece sono invariabilmente presenti in pazienti anziani, con malattia in stadio avanzato e con sottotipo cellularità mista o deplezione linfocitaria. Un sintomo curioso, molto indicativo ma non sempre presente è l'insorgenza di una dolenzia a carico dei LN interessati dopo assunzione di alcool.

Nella maggior parte dei casi è presente anche anergia cutanea dovuta alla depressione della CMI: essa però tende inspiegabilmente a persistere anche dopo una terapia eseguita con successo.

Il fattore prognostico più importante, con i nuovi protocolli terapeutici è diventato la massa tumorale, piuttosto che il tipo istologico: la sopravvivenza arriva al 90% per MH in stadio precoce e 60-70% in stadio avanzato a 5 anni: la lunga sopravvivenza raggiunta però ha fatto emergere un nuovo inconveniente: l'insorgenza di una seconda neoplasia, questa volta più grave, come la LAM, il carcinoma polmonare e una sindrome mielodisplastica. L'insorgenza del carcinoma mammario probabilmente dipende da un trattamento radioterapico eseguito in giovane età, mentre la LAM sembra correlata all'uso di agenti alchilanti in maniera indiscriminata

LINFOMI NON-HODGKIN (LNH)

Definizioni

Innanzitutto va detto che il termine leucemia è riservato a neoplasie linfoidi con diffuso interessamento del MO, di solito accompagnate da una linfocitosi massiva nel sangue periferico. Il termine linfoma invece è adoperato per proliferazioni che insorgono sottoforma di masse tissutali apprezzabili all'esame obiettivo o strumentale. Tuttavia non sempre c'è una demarcazione così netta: spesso i linfomi mostrano un quadro leucemico nel sangue periferico e finiscono per interessare il MO, evolvendo propriamente nella leucemia. Tra i linfomi i LNH si distinguono nettamente dalla MH, come si è già visto.

Una terza categoria potrebbe essere le neoplasie plasmacellulari, tumori costituiti da cellule B a differenziazione terminale a insorgenza nel MO con raro interessamento linfonodale e produzione di un quadro leucemico periferico.

La presentazione clinica dei LNH è legata alla distribuzione anatomica della malattia: 2/3 dei casi esordiscono con linfomegalia non dolente, localizzata o meno; la quota rimanente origina in sedi extranodali (cute, stomaco ed encefalo soprattutto). Le leucemie invece insorgono per lo più con i segni di insufficienza midollare e di infiltrazione spleno-epatica.

La classificazione è da sempre dibattuta: l'ultima accettata è la **REAL** (Revised European-American Classification Of Lymphoid Neoplasms) che descrive neoplasie ritenute entità a sé stanti sulla base di criteri clinici, morfologici, immunofenotipiche e genotipiche.

La REAL elimina la precedente separazione tra le varie neoplasie linfoidi per distinguere invece 4 gruppi:

1. *neoplasie dei precursori B-cellulari*
2. *neoplasie delle cellule B-periferiche*
3. *neoplasie dei precursori T-cellulari*
4. *neoplasie delle cellule T periferiche e delle cellule NK*

Alcune considerazioni:

- ✓ per la diagnosi di certezza di LNH è dirimente l'esame istologico
- ✓ sebbene i linfomi siano maligni per definizione il comportamento clinico e la prognosi sono assai variabili
- ✓ le neoplasie B-cellulari sono di gran lunga le + frequenti, le forme a cellule NK invece sono rare
- ✓ i linfomi interferiscono quasi sempre con una o più funzioni del SI, causando immunodeficienza o disregolazione immunitaria
- ✓ ciascun linfoma deriva da una singola cellula trasformata, cioè è monoclonale: questo lo si può verificare analizzando i prodotti proteici dei geni perché il riarrangiamento dei geni per le Ig o per il TCR si verifica prima della trasformazione neoplastica della cellula stessa; in questo modo i linfomi sono differenziati da modificazioni reattive, policlonali
- ✓ le cellule B e T neoplastiche tendono a insediarsi e a crescere nelle aree dove alberga la loro controparte normale (rispettivamente follicolo linfoide e zona T paracorticale); inoltre sono anch'essi

dotati della capacità di ricircolare continuamente nel tessuto linfoide, andando a fare casino dappertutto (utilizzando sensibili tecniche molecolari, si vede che le cellule neoplastiche hanno una distribuzione pressoché ubiquitaria al momento della diagnosi)

di seguito verranno brevemente trattate le neoplasie linfatiche più comuni, che sono essenzialmente 4 nell'adulto e 2 nel bambino.

NEOPLASIE DEI PRECURSORI B- E T-CELLULARI

Linfoma linfoblastico (e leucemia acuta linfoblastica – LAL)

Comprende un gruppo di neoplasie derivate per la maggior parte da precursori immaturi B-cellulari e per il 15% soltanto da pre-T. In genere le forme pre-B tendono a manifestarsi con un quadro leucemico, le forme pre-T con un quadro linfomatoso, con interessamento timico, ma non è la regola. La distinzione tra blasti pre-B e pre-T è fatta unicamente in base all'immunofenotipizzazione.

Morfologia

La diagnosi differenziale tra LAL e LAM (leucemia acuta mieloide), che danno gli stessi sintomi è essenziale perché condiziona la terapia; elementi indicativi di una derivazione linfoide sono:

- ✓ cromatina addensata
- ✓ assenza di nucleoli
- ✓ citoplasma scarso e agranulare

tuttavia una diagnosi differenziale su base morfologica non è sempre possibile e allora si ricorre alla reazione immunoistochimica per la perossidasi (negativa per i precursori linfoidei), e all'analisi dei marker di superficie. La LAL con presentazione linfomatoso è per più della metà dei casi a cellule T ed è associata a masse mediastiniche. I linfoblasti hanno cromatina finemente punteggiata, con nuclei assenti o poco evidenti. L'indice mitotico è molto alto e conferisce l'aspetto "a cielo stellato", dovuto a macrofagi benigni frammisti.

Genetica molecolare

Nella maggior parte dei casi le cellule sono positive per la TdT, mostrano anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi e traslocazioni, la più importante delle quali è la 9:22, che porta alla formazione del famoso "cromosoma Philadelphia".

Clinica

Qui le differenze tra le forme a cellule B e T sono poche: in entrambi i casi i sintomi sono legati a insufficienza midollare per accumulo di blasti che intralciano materialmente l'emopoiesi. Da ciò deriva il corteo di segni e sintomi:

conseguenze della pancitopenia (astenia, infezioni frequenti, petecchie emorragiche)

dolore e fragilità ossee: dovute all'espansione compensatoria del MO.

Linfomegalia generalizzata, epatosplenomegalie: dovute all'infiltrazione neoplastica; le forme a cellule pre-T possono presentarsi anche con una voluminosa massa timica e sindrome mediastinica.

La prognosi è ottima: più del 90% dei bambini con meno di 2 anni guariscono. Fattori prognostici sfavorevoli sono l'insorgenza in età adulta o infantile (< 2 anni) e la presenza del cromosoma Filadelfia.

NEOPLASIE A CELLULE B PERIFERICHE

Linfoma a piccoli linfociti (e leucemia linfatica cronica – LLC)

Queste 2 entità sono morfologicamente, fenotipicamente e geneticamente indistinguibili: l'unica cosa che le differenzia è il grado di linfocitosi nel sangue periferico (> 4000/mm³ per la LLC). Con il valore di cut off scelto la stragrande maggioranza dei pazienti ha la LLC, che la più comune leucemia dell'adulto in occidente.

Morfologia

L'architettura dei LN è diffusamente sovvertita da una popolazione composta prevalentemente da piccoli linfociti con scarso citoplasma e cromatina addensata, insieme a cellule di dimensioni maggiori indicate come prolinfociti, i quali localmente si raggruppano in aggregati detti centri di proliferazione, perché presentano molte figure mitotiche: essi sono patognomonici di LLC e LPL.

Negli strisci di sangue periferico di pazienti con LLC sono presenti cellule “fantasma” dovute al fatto che i linfociti sono molto fragili e si rompono durante l'allestimento del preparato. L'infiltrazione del MO è comune a entrambi i tipi; quello del fegato & milza invece è assai variabile.

Le cellule sono positive per il CD19 e 20, marcatori pan-B e anche per un altro marcatore che invece si ritrova solo su una strettissima sottopopolazione di L.B normali.

Clinica

L'età media è assai avanzata (60 anni o più). I sintomi sono assenti o apsecifici, come astenia, calo ponderale e anoressia. Linfomegalia ed epatosplenomegalia sono incostanti.

Sono presenti invece quasi sempre alterazioni immunologiche come ipogammaglobulinemia, sviluppo di autoAb contro emazie e piastrine, prodotti da una popolazione policlonale di cellule B non neoplastiche.

La sopravvivenza media è 5-6 anni, ma può arrivare a 10 o più per forme blande nell'anziano. Tuttavia è possibile la trasformazione prolinfocitica o in un linfoma diffuso a grandi cellule B (**sindrome di Richter**, che occorre nel 15-30% dei casi): tale evenienza peggiora nettamente la prognosi.

Linfoma follicolare

È molto comune (45% dei linfomi nell'adulto), si presenta nella mezza età e colpisce entrambi i sessi indifferentemente. Le cellule neoplastiche sono assai simili ai L. B dei centri germinativi.

Morfologia

Sono presenti due tipi cellulari, presenti in varie proporzioni:

- ✓ **centrociti** (piccole cellule indentate, in genere sono in maggioranza)
- ✓ **centroblasti** (più grandi, con cromatina granulata finemente dispersa)

la linfocitosi nel sangue periferico è rara e per di più modesta; l'interessamento del Mo invece si verifica molto spesso, sotto forma di infiltrati linfoidi paratrabecolari. Anche la polpa bianca splenica e gli spazi portali sono spesso interessati.

Immunofenotipo: le cellule esprimono i marcatori di superficie dei L.B, comprese le Ig di membrana. La caratteristica principale è però la traslocazione 14:18 che porta alla giustapposizione del locus IgH sul cromosoma 14 con il locus BCL-2 sul 18, che codifica per una proteina anti-apoptotica. La conseguenza è che nei follicoli linfomatosi si vedono rarissime apoptosi, contrariamente che in quelli reattivi.

Clinica

Linfomegalia non dolente e generalizzata, con scarso interessamento extranodale. Pur essendo in fin dei conti incurabile, il LF ha un decorso lento e indolente, con sopravvivenza tra 7 e 10 anni che non migliora con una terapia aggressiva (quindi è meglio una terapia palliativa).

Anche qui, in una discreta % di casi si può avere la trasformazione in un istotipo come il linfoma diffuso a grandi cellule B o in uno più maligno come il linfoma linfoblastico, caratterizzato da un'altra traslocazione coinvolgente il locus *c-myc* e da una prognosi altamente infausta.

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Comprende un gruppo eterogeneo di tumori che costituiscono il 60-70% di tutte le neoplasie linfoidi aggressive. Può colpire ad ogni età, anche se è più comune intorno ai 60 anni.

Morfologia

Gli aspetti caratteristici sono la presenza di cellule grandi 4-5 volte un normale linfocita e l'architettura di crescita diffusa. I nuclei sono di solito vescicolosi per la marginazione della cromatina a ridosso della membrana nucleare. Le forme più anaplastiche possono presentare anche cellule multinucleate con grossi nucleoli simili alle cellule di RS e distinguibili da esse solo con l'immunotipizzazione.

Immunofenotipo: le cellule possiedono Ig di superficie e sono negative per TdT (marker T-cellulare). Il 30% del totale contiene la traslocazione 14:18 vista innanzi: essi sono ritenuti perciò di origine centrofollicolare. Un'altra anomalia distinta è la rottura del locus BCL6, che codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella differenziazione B-cellulare.

Tra le tante varietà, 2 sono particolarmente importanti, perché si presentano nell'ambito di stati di immunodeficienza: il linfoma associato a ID, che origina nel contesto di una grave alterazione dell'immunità T-cellulare con una concomitante infezione latente da EBV; e il linfoma delle cavità corporee, che insorge come versamento pleurico o ascitico maligno in pazienti con AIDS in stadio avanzato: le cellule, uniche tra i linfomi sono infettate dall'HSV8 e non mostrano marcatori specifici di alcun tipo cellulare ma solo riarrangiamenti del locus IgH.

Clinica

I pazienti si presentano con una massa sintomatica, in rapida crescita in un singolo LN o in una sede extranodale (come stomaco, cute, osso, encefalo). Può colpire anche il tessuto linfoide orofaringeo, il fegato e la milza, ampiamente infiltrati e sostituiti e, seppure tardivamente il MO.

È una neoplasia aggressiva, soprattutto se presenta anche mutazioni della p53, ma è chemiosensibile.

Linfoma di Burkitt

Categoria che comprende 3 entità distinte:

1. **linfoma africano (o endemico)**
2. **linfoma sporadico**
3. **linfoma aggressivo AIDS-relato (vedi sopra)**

queste 3 forme condividono la l'istologia ma hanno alcune differenze cliniche, genotipiche e virologiche.

Morfologia

I tessuti interessati sono diffusamente sostituiti da cellule di 10-25 micron, con nuclei rotondi e cromatina a zolle. Caratteristici sono l'alto indice mitotico e l'apoptosi delle cellule tumorali, responsabile dell'elevato numero di macrofagi frammisti, contenenti corpi apoptotici fagocitati e circondati da un alone chiaro, sì da creare il cosiddetto aspetto "*a cielo stellato*". Occasionalmente i pazienti si presentano con un quadro leucemico nello striscio periferico.

Immunofenotipo: le cellule tumorali sono ben differenziate, esprimendo IgM di superficie, catene leggere monotipiche e vari CD B-cellulari.

Genetica molecolare: assai frequente è la traslocazione di *c-myc* (crom 8), sul cromosoma 14, 2 o 22: in tal modo un proto-oncogene viene posto sotto il controllo dei promotori per le catene leggere delle Ig.

Praticamente tutti i linfomi endemici e ¼ di quelli HIV-relati hanno un'infezione latente da EBV, che ha ormai un ruolo appurato, soprattutto in caso di ID concomitante (indotta dall'HIV o dalla malaria, per le forme africane): per le forme EBV- probabilmente le traslocazione costituiscono da sole un evento critico sufficiente.

Clinica

La sede preferita è extranodale, con predilezione per i visceri addominali (reni, surreni e ovaie) e la mandibola. L'età d'insorgenza è per lo più bassa. I linfomi di B. sono aggressivi ma rispondono bene alla polichemioterapia.

Anatomia Patologica

Appendici

SINDROME DELLA MORTE IMPROVVISA INFANTILE (SIDS)

Recentemente questa malattia è stata definita come un caso di morte infantile inspiegabile, dove non si repertano all'autopsia o nell'ambiente esterno fattori causali soddisfacenti, che coglie il genere il bambino durante il sonno e nel primo anno di vita.

Epidemiologia

A livello mondiale causa 1-1,5 morti ogni 1000 nati vivi, ed è **la causa di morte neonatale più diffusa nei Paesi occidentali**.

Circa il 90% delle SIDS si manifesta nei primi 6 mesi di vita, con massima incidenza fra 2° e 4° mese. La maggior parte dei bambini muore a casa, durante la notte e dopo aver già trascorso un periodo di sonno. Nei rari casi osservati si vede il bimbo smettere improvvisamente di respirare, senza nessun segno di malore né altri sintomi, diventare cianotico e passare dal sonno alla morte.

Eziologia

Per ora i fattori causali della malattia sono associati ad essa soltanto a livello epidemiologico. Oltre ai fattori descritti sotto, sono importanti anche **l'esposizione a basse temperature di notte** (fra la 8° e 16° settimana, il periodo di massima incidenza della SIDS, matura il sistema di termoregolazione), e la **pregressa infezione delle vie aeree**.

- Madre giovane (<20 anni)
- Ragazze madri
- Brevi intervalli fra due gravidanze mettono a rischio il secondo figlio
- Basso livello socioeconomico (infezioni? Correnti d'aria?)
- Fumo
- Abuso di metadone
- Nati prematuri
- Basso peso alla nascita
- 1>2
- Parto plurigemellare
- Secondo o terzogenito > primogenito
- SIDS in un fratello precedente

Molti di questi fattori, però, sono associati in genere alla morte infantile, e non solo alla SIDS

Anatomia patologica

Alterazioni appena percettibili e di non facile associazione con la SIDS.

- **Apparato respiratorio:** quadro di una recente infezione
- **Glios del tronco encefalico**
- **Persistenza di emopoiesi extraepatica**
- **Presenza di grasso bruno attorno alla surrenale, aumento delle cellule cromaffini surrenaliche.**

Meno certa l'associazione con ipertrofia ventricolare destra e ipertensione polmonare in fase molto precoce. L'esame autoptico in genere non evidenzia niente di caratteristico della SIDS.

Ipotesi patogenetiche

Attualmente si ritiene che la SIDS sia il risultato al quale convergono un insieme di condizioni multifattoriali.

Almeno il 10% delle morti da SIDS sembra essere legato ad **alterazioni congenite** del metabolismo ossidativo (alterazioni della catena media dell'acil-CoA deidrogenasi).

Probabilmente la malattia è una combinazione di piccoli deficit di sviluppo alla nascita (che si completano entro i primi 6-8 mesi) associati ad una situazione ambientale svantaggiosa. Questo trova conforto nella

Mencaroni Spartaco, Nardi Elisabetta, Rapicetta Cristian

487

presenza di una gliosi del tronco encefalico, che potrebbe far sospettare una immaturità del sistema cardio-respiratorio.

MODALITÀ D'INVIO DEL MATERIALE CITOLOGICO

Raccolta del materiale

I campioni cellulari possono essere raccolti direttamente o con manovre meccaniche:

- ✓ Direttamente (citologia esfoliativa): espettorato, urine (contengono cellule uroteliali), pool vaginale, CSF
- ✓ Con l'ausilio di strumenti e/o particolari manovre meccaniche
 1. **Abrasione** ("scraping")
 2. **Spazzolamento** ("brushing"): tecnica usata per il Pap test; occorre avere l'accortezza di includere sia una porzione di eso- che endocervice per poter valutare la differenza
 3. **Lavaggio**: prima veniva usato per la vescica e la citologia urinaria, oggi è rimasta valida solo per il BAL (lavaggio broncoalveolare), che viene poi centrifugato
 4. **Aspirazione** con ago sottile (x mammella o tiroide) o con agocannula (x utero). NB: non confondere questa metodica con la biopsia con ago tranciante, con la quale si preleva un carota di tessuto buona per l'esame **istologico**, perché permette di apprezzare anche l'architettura tissutale
 5. Apposizione o "**imprinting**": più appannaggio del patologo, il quale fa preme e fa strisciare il pezzo sul vetrino, dove si depositano alcune cellule

Accettazione dei campioni

Il materiale deve essere costantemente accompagnato da un foglio che contenga le stesse informazioni richieste per l'esame istologico, tranne che per il tipo di esame richiesto ovviamente. Va indicata accuratamente la modalità di prelievo (es. per le urine se sono spontaneamente emesse o tramite lavaggio vescicole), e specificare le eventuali terapie in atto (endocrine, radianti, chemioterapia).

Allestimento

Al patologo può giungere:

1. materiale già strisciato (Pap test, striscio endometriale, brush bronchiale), che a sua volta può essere stato fissato o essiccato all'aria
2. liquidi organici (urine, versamenti pleurici o ascitici)
3. espettorato: deve essere contenuto in un recipiente a collo largo e occorre istruire i pazienti a raccogliere vero espettorato bronchiale, cui va aggiunto alcool etilico diluito al 50%

Fissazione

Va fatta prima possibile, preferibilmente su preparati ancora umidi, altrimenti si hanno già alterazioni regressive a carico delle cellule, che consistono in rigonfiamento cellulare e distorsione dell'architettura citoplasmatica che falsano l'esame.

Per fissare si possono usare:

1. **etanolo** al 95% (l'etiletere non è più usato perché esplosivo): vi si immergono i preparati per circa 15-30'
2. **fissativi "a pellicola"**: costituiti da miscele di alcool etilico e glicole polietilenico, capaci di formare una sottile pellicola sulla superficie cellulare; vi sono due preparazioni:
 - ✓ bomboletta spray: dare 2-3 spruzzate a una quindicina di cm di distanza e non meno, per non causare l'ammassamento delle cellule ai bordi o la loro dispersione
 - ✓ liquido: non più usato perché poco pratico da applicare

Invio di campioni non strisciati

Dovrebbero essere inviati ancora caldi perciò è opportuno programmare il prelievo nelle prime ore del mattino. Se però non è possibile, allora vanno prefissati con etanolo al 50% e messi in frigorifero a 4°C.

Per i versamenti emorragici aggiungere un anticoagulante come l'eparina nella misura di 0,5 ml/10 ml di campione.

Se la densità cellulare del campione è molto elevata si può allestire anche un preparato istologico.

INVIO DI MATERIALE PER L'ESAME ISTOLOGICO

Il campione deve essere sempre accompagnato da un modulo contenente tutte le informazioni necessarie. Esso è riportato in appendice.

Il prelievo va conservato in formalina; nel caso di un esame estemporaneo (cioè fatto all'istante accanto alla sala operatoria per dare una risposta al chirurgo che possa modificare la strategia adottata per l'intervento) il campione è messo subito nel microtomo-congelatore e "affettato", senza previa fissazione.

Sul modulo non è più scritto "diagnosi clinica" ma "presunzione clinica": il sospetto del clinico va sempre riportato perché di aiuto al patologo, come pure le notizie cliniche del paziente.

La data del prelievo è importante perché permette di stabilire se un campione è rimasto troppo a lungo in formalina. Se il campione viene accettato si pone un timbro contenente la data di accettazione sul modulo.

Fissazione

Ha lo scopo di cristallizzare la morfologia delle cellule e dei tessuti per il tempo necessario che va dal prelievo all'esame istopatologico.

I tessuti non fissati si alterano per meno di 2 tipi di processi:

1. **autolisi**: necrosi autoctona dovuta alla liberazione degli enzimi del tessuto dal comparto lisosomiale; questo processo ha una velocità dipendente dalla temperatura
2. **putrefazione**: necrosi prodotta dagli enzimi dei batteri facenti parte della flora commensale del tessuto o che lo contaminano dopo un prelievo eseguito senza rispettare l'asepsi

i fissativi in commercio vengono distinti in:

1. **chimici**:
 - ✓ primari
 - coagulanti (etanolo)
 - non coagulanti (formalina)
 - ✓ miscele
2. **fisici**:
 - ✓ calore
 - ✓ congelamento (con temperature < 0°C si blocca il processo autolitico)

formalina: in commercio si trova in soluzione satura al 40%, che è troppo forte e danneggia i tessuti; pertanto essa viene diluita fino al 10% (1 parte di formalina al 40% e 9 di acqua, per cui quella che viene chiamata formalina al 10% è in realtà al 4%).

Consigli pratici per la fissazione

Il campione va immerso subito nel fissativo che lo deve permeare da tutte le parti; per organi che vi galleggiano, come il polmone, si mette del cotone idrofilo sopra. Il campione va inviato poi prima possibile, senza aprirlo: una permanenza eccessiva in formalina compromette la possibilità di realizzare sul pezzo particolari colorazioni immunoistochimiche. Il coperchio del barattolo deve avere un'etichetta con il nome del paziente.

Sala prelievi

Il patologo seziona i prelievi, prelevando ciò che servirà realmente per l'esame istologico (esempio separa i LN da tessuto adiposo che li contiene; l'Autore del presente capitolo ha avuto la (s)fortuna di assistere a tale procedura e può assicurare che richiede una pazienza notevole, sia di chi lo fa che di chi deve guardare).

Inoltre stabilisce se ci sono aspetti macroscopici significativi (come superamento evidente della capsula da parte di un tumore).

Un'operazione fondamentale è l'**inchiostatura** dei limiti di resezione chirurgica, che il chirurgo deve indicare con filo di sutura annodato: i margini inchiostriati poi andranno accuratamente esaminati al vetrino per verificare se c'è infiltrazione dei margini da parte della neoplasia.