

Anatomia patologica

Prof. Altavilla

Anatomia patologica della mamella

Ogni variazione morfologica sottintende una variazione cellulare \Rightarrow molecolare \Rightarrow genetica.

Mammella femminile \Rightarrow organo bilaterale sito nella parte superiore del torace.

Sotto la cute, c'è un parenchima (ghiandole) e uno stroma, che si divide in:

- di sostegno
- speciale \Rightarrow risponde agli ormoni parallelamente alla struttura ghiandolare

C'è una fascia connettivale (*fascia superficiale del torace o di Cooper*) che sta sotto la mammella, che emana trabecole che si connettono al derma \Rightarrow formano il *legamento sospensore della mammella*.

Sotto la fascia superficiale del torace c'è uno spazio di connettivo lasso, sotto il quale risiede la fascia del muscolo grande pettorale.

La cute nella zona areolare è speciale:

- Epidermide più spessa
- Ghiandole specifiche (di Montgomery) \Rightarrow sono ghiandole sebacee modificate, che sboccano coi tubercoli del Morgagni. Il liquido da esse secreto rende liscia l'areola per facilitare la poppata.
- Iperpigmentazione (dopo la pubertà)

Nel derma \Rightarrow tessuto adiposo.

Abbozzo delle mammelle nell'embrione \Rightarrow precoce. Alla 5° settimana compaiono le **linee mammarie**. Da esse sorgono rilevatezze cutanee, in direzione rostro-caudale \Rightarrow capezzoli. Da essi, si approfondano quindi nel derma dei cordoni (10° settimana). In seguito quasi tutti i capezzoli regrediscono, rimanendone solo una coppia. A livello di cute e derma, si ha prima proliferazione e poi regressione \Rightarrow entrambi questi fenomeni sono guidati da fattori di crescita (non da ormoni): TGF α (per il connettivo) e TGF β_1 (per l'epitelio).

Ci sono patologie della mammella che riguardano:

- Simmetria
 - Dislocazione
 - Dimensioni
- } dovuti a squilibri dei fattori di crescita
- Politenia \Rightarrow persistenza di più capezzoli (può essere bilaterale o asimmetrica)
 - Persistenza di abbozzi mammary \Rightarrow sotto la cute. Sono costituiti solo da strutture ghiandolari. Ciò si verifica nell'ascella, nella vulva o nel perineo (\Leftrightarrow ai vertici

delle linee mammarie). Queste strutture possono andare incontro alle patologie che colpiscono le normali mammelle.

Capezzolo ⇒ sorge poche settimane prima della nascita. In questo processo interviene lo stimolo ormonale del testosterone e di fattori di crescita. Se c'è uno squilibrio a questo livello, si ha la mancata estroflessione del capezzolo.

Ghiandola mammaria ⇒ ghiandola apocrina (perché matura dopo la pubertà) modificata. In realtà è una ghiandola istogeneticamente a sé stante. È una ghiandola tubulo-alveolare: sistema di escrezione molto ramificato che fa capo a strutture acino-alveolari, contenute in spazi connettivali lassi particolari (⇒ sono ormono-responsivi). Questi ultimi formano con gli acini-alveoli il lobulo mammario.

Lobulo mammario

- Dotti terminali lobulari (DTL)
- Acini e alveoli
- Connettivo ormono-responsivo (fibroblasti, macrofagi, linfociti, mastociti)

{ Acino ⇒ non ha uno spazio di raccolta del liquido
{ Alveolo ⇒ ha uno spazio di raccolta del liquido

La ghiandola mammaria può esprimere a seconda dei casi acini o alveoli (soprattutto durante la lattazione):

Donna matura ⇒ soprattutto dotti (perché non allatta). Pochi acini, che producono una secrezione di base, che viene poi riassorbita.

Donna che allatta ⇒ ↑ alveoli

Nella ghiandola mammaria si hanno continui cicli di proliferazione e regressione ⇒ ci può essere una deviazione abnorme, che porta a una proliferazione sregolata ⇒ neoplasia.

Acino/alveolo mammario:

- Eptelio cubico (uno strato)
- Cellule mio-epiteliali, cellule basali, linfociti

Cellule basali ⇒ di riserva

Cellule mio-epiteliali ⇒ cellule epiteliali modificate a forma di canestro, con ramificazioni che avvolgono normali cellule epiteliali. I prolungamenti contengono actina ⇒ sono cellule che si contraggono per espellere il secreto dagli acini/alveoli. Inoltre, secernono i componenti della sostanza fondamentale che andranno a costituire la membrana basale.

Intorno ai dotti ⇒ fibroblasti limitanti. Essi secernono collagene IV (⇒ membrana basale) e mucopolisaccaridi.

L'epitelio della ghiandola mammaria è ormono-responsivo (⇒ estrogeni e progesterone). Già dalla 5° settimana di gestazione vengono espressi i recettori per gli ormoni sessuali femminili. Ma fino al menarca questi recettori sono pochi e insensibili.

Telarca precoce ⇒ la ghiandola mammaria si sviluppa prematuramente, a causa di una iperstimolazione da parte dell'FSH.

Strutture duttali extra-lobulari ⇒ sempre più complesse man mano che si converge verso il capezzolo.

Parti più periferiche ⇒ doppio strato epiteliale con qualche cellula mio-epiteliale (presente solo per secernere la membrana basale).

Parti più centrali ⇒ no cellule mio-epiteliali.

Nelle strutture duttali extra-lobulari, la membrana basale poggia su un reticolo di fibre elastiche, che si prolunga fino all'areola (a differenza che nei lobuli) ⇒ grande resistenza. Ci sono fibroblasti che producono elastina e macrofagi che liberano elastasi (⇒ rimodellamento).

Le fibre elastiche fungono da guida della rete dei vasi linfatici. Se esse vengono distrutte (es., per flogosi, prendendo troppo sole, ecc.) ⇒ alterazioni del circolo linfatico della mammella.

Cellule epiteliali ⇒ hanno giunzioni serrate tra loro ⇒ riassorbimento solo di liquido (non di altre sostanze).

C'è una ciclicità di rimodellamento delle strutture epiteliali e connettivali della mammella, che segue il ciclo mestruale/ovarico.

La fase del ciclo mestruale corrispondente alla mestruazione corrisponde nella mammella a una fase di apoptosi (che è indotta dai linfociti residenti).

Nella donna c'è sempre (fisiologicamente) un'asincronia della funzione di base (⇒ i lobuli funzionano come unità separate).

Patologia sistematica della mammella

A seconda del distretto preso in considerazione, ci sono lesioni caratteristiche, raggruppabili in tre classi:

- Malformative ⇒ vedi prima
- Infiammatorie
- Proliferative/neoplastiche

Lesioni infiammatorie

Mastiti ⇒ post-partum, ma non solo. Sono soprattutto a carico delle ghiandole di Montgomery ⇒ cisti suppurative (ascessi mammari): si fistolizzano ⇒ il pus viaggia lungo la rete connettivale di sostegno. Si hanno così fistole recidivanti diffuse (fastidiose e difficili da curare). Queste patologie sono rare.

Galattoforite ⇒ flogosi da ostruzione dei dotti escretori del latte (⇒ epitelio pavimentoso composto).

Mastiti granulomatose a cellule giganti ⇒ non causate da *M. tuberculosis*.

Focolai di steatonecrosi ⇒ per traumi, si ha flogosi + necrosi del tessuto adiposo ⇒ reazione granulomatosa (nodulo) ⇒ simula una lesione neoplastica.

Lesioni proliferative

Nei ⇒ lesioni melanocitarie di solito benigne. Il reggiseno può irritarli ⇒ modificazioni ⇒ predisposizione a sviluppare neoplasie.

Malattia di Paget ⇒ carcinomi del capezzolo ed extra-mammario (⇒ ghiandole apocrine degli organi sessuali secondari). Si tratta di neoplasie maligne epiteliali (carcinomi) ⇒ da non confondere col morbo di Paget delle ossa (malattia osteocondensante).

Si capisce che i sintomi sono aspecifici (retrazione o sanguinamento del capezzolo, noduli, dolore, flogosi, ecc.) ⇒ bisogna compiere una buona diagnosi differenziale.

70-80% del drenaggio linfatico della mammella ⇒ linfatici superficiali ⇒ drenano nel cavo ascellare ⇒ 3 livelli:

1. ⇒ lateralmente e in basso; spesso presenta il linfonodo sentinella
- 2.
3. ⇒ medialmente e in alto (~ interpettorali)

20% del drenaggio linfatico della mammella ⇒ linfatici profondi, interfasciali e intercostali.

Neoplasie benigne della mammella

Il 90% delle neoplasie mammarie benigne è costituito da:

1. Mastopatia fibrosocistica (o displasia mammaria)
2. Fibroadenoma

Mastopatia fibrosocistica

Lesioni che coinvolgono esclusivamente il lobulo mammario.

Comprendono:

- lesioni proliferative ⇒ più importanti (possono evolvere in neoplasia maligna)
- lesioni regressive

Lesioni proliferative ⇒ iperplasia delle cellule epiteliali ⇒ può evolvere in carcinoma:

- Indirettamente ⇒ in una mammella ci può essere mastopatia fibrosocistica + neoplasia, senza che la prima sia causa della seconda.
- Direttamente ⇒ in alcuni focolai di iperplasia si ravvisa un inizio di carcinoma in situ.

Iperplasie ⇒ spesso precedono di ~ 10 anni le neoplasie maligne.

Mastopatia fibrosocistica ⇒ lesione benigna potenzialmente preneoplastica.

Bisogna perciò monitorare l'evoluzione della lesione con mammografia, RM, citologia per agoaspirazione, ecc.

Le iperplasie sono sregolate e svincolate dal ciclo mensile.

2 tipi di iperplasia nella mastopatia fibrosocistica:

- Epiteliale duttale ⇒ forma papille; dà origine al carcinoma duttale
- Epiteliale lobulare ⇒ forma strutture alveolari piene; dà origine al carcinoma lobulare

Ma in realtà sono le stesse cellule epiteliali a essere coinvolte in entrambi i casi. Cosa fa decidere l'evoluzione in un senso o nell'altro non si sa.

Cisti

Cavità tappezzate da elementi epiteliali. Dovute a una modificazione funzionale delle cellule epiteliali dei dotti: metaplasia apocrina.

Secrezione:

- Merocrina ⇒ attraverso granuli
- Apocrina ⇒ per distacco della parte apicale della cellula
- Olocrina ⇒ per rottura della cellula

Metaplasia apocrina ⇒ in realtà è un'iperplasia mitocondriale (mitocondriosi) ⇒ la cellula diventa grande ed eosinofila (oncocita). Sono cellule ipersecretive: non tutto il liquido secreto è riassorbito ⇒ distendono il lobulo.

5-8% dei carcinomi mammari ⇒ associati a grosse cisti (⇒ esse hanno una proteina in comune col carcinoma).

Nella mastopatia fibrosocistica ci sono varie lesioni, come:

- Adenosi ⇒ aumento del numero delle strutture duttali intralobulari. La struttura tissutale è inalterata.
- Epiteliosi ⇒ detta anche iperplasia epiteliale, papillomatosi, ecc.
- Fibrosi
- Cisti
- ...

La mastopatia fibrosocistica ha una incidenza massima di insorgenza tra i 30 e i 40 anni, cioè ~ 10 anni prima (in media) dell'insorgenza del carcinoma della mammella ⇒ importante per la prevenzione.

Fibroadenoma

Insorge già prima dei 30 anni. È in realtà un'accozzaglia di alterazioni: neoformazioni nodulari costituite da due componenti:

1. stroma ⇒ connettivo lobulare ormono-responsivo
2. epitelio

È una neoformazione bifasica (in realtà, "bifasico" si applica propriamente a strutture in grado di differenziarsi sia in senso endoteliale che in senso connettivale, come i mesoteli e le membrane sinoviali delle articolazioni, ad es.) ⇒ in realtà i tipi cellulari sono diversi, ma comunque proliferano contemporaneamente cellule epiteliali e connettivali.

Incidenza max: 17-25 anni.

Più precoce è l'insorgenza, più grandi sono i fibroadenomi ⇒ *fibroadenomi giovanili*.

I fibroadenomi variano nel loro aspetto in base al ciclo mestruale.

Non tutte le lesioni del fibroadenoma sono neoplasie: es., alcune vanno in fibrosi. Altre evolvono in neoplasia (soprattutto la parte connettivale) ⇒ ma è una minoranza.

Cistosarcoma filloide (tumore di Müller) ⇒ come nel fibroadenoma, c'è una componente preponderante (connettivo) e una componente di accompagnamento (epitelio). Questa lesione è già da subito una neoplasia. Ce ne sono 3 tipi:

1. *benigno*
2. *border line* (intermedio)
3. *maligno*

Numero di mitosi, atipie citologiche, necrosi ⇒ influenzano il tipo di cistosarcoma filloide.

Il cistosarcoma filloide benigno è simile al fibroadenoma (pochi mitosi, no necrosi, no atipie citologiche).

Siccome i fibroadenomi giovanili sono grandi e crescono rapidamente, possono verificarsi infarti e quindi necrosi ⇒ essa è maligna o no? ⇒ importanza della diagnosi differenziale.

Il fibroadenoma non può evolvere in carcinoma. Sono stati trovati fibroadenomi con dentro carcinomi lobulari ⇒ ma si tratta di pure casualità: potevano insorgere anche nel parenchima normale.

Quindi, il fibroadenoma non è pericoloso, ma si asporta lo stesso per questioni estetiche.

Altre neoplasie benigne della mammella:

- Papillomi dei dotti intralobulari
- Adenomi lobulari, lattanti, ecc. ⇒ iperplasie adenomatose, non veri adenomi.
- Adenoma duttale ⇒ in realtà è un papilloma.

Neoplasie maligne della mammella

1992 ⇒ incidenza annuale del carcinoma della mammella: 46.000

2001 ⇒ 44.000

Si tratta di una malattia ad ↑ incidenza (1 donna su 10), a mortalità elevata ma costante da alcuni anni.

Negli ultimi anni, in Veneto, la mortalità è ↓, grazie all'introduzione di campagne di screening per compiere una diagnosi precoce.

Fascia di età a rischio ⇒ 30-50 anni. Le donne di quest'età sono sottoposte a screening. Le lesioni sospette sono sottoposte a indagini di secondo livello ed eventualmente rimosse. Si riescono a individuare neoplasie con diametro < 1 cm (di solito NO MO) ⇒ resecabili.

Cause possibili del carcinoma alla mammella ⇒ molte e non tutte note ancora oggi.

Si preferisce parlare di fattori di rischio:

- L'incidenza è maggiore nei Paesi occidentali ricchi
- Familiarità ⇒ le donne che hanno una parente affetta hanno un rischio 3-4 volte maggiore di sviluppare carcinoma della mammella. Nella sindrome di Li-Fraumeni (⇒ mutazione di p53) può insorgere questa neoplasia, così come la mutazione di BRCA1/2 vi predispone. Tuttavia, non c'è un assetto genico preciso che predispone.
- Uso della pillola anti-concezionale di 20-30 anni fa (molti estrogeni e pochi progestinici ⇒ il contrario di quella attuale) ⇒ la pillola di oggi è sicuramente molto meno rischiosa e sembra non predisporre a sviluppare carcinoma della mammella. In realtà è l'iperproliferazione indotta da estrogeni a predisporre al carcinoma della mammella.
- Dieta
- Obesità ⇒ perché le donne obese ipersecernono steroidi, che sono inattivati dalla β-idrossilasi del tessuto adiposo.
- Lattazione/gravidanza ⇒ fattori di protezione contro il carcinoma alla mammella.

Nel carcinoma della mammella ci sono due alterazioni frequenti a carico del cromosoma 17:

- Braccio corto ⇒ p53
- Braccio lungo ⇒ ERB-B2 (recettore dell'EGF)

Ma in molti casi, queste alterazioni non si verificano, oppure insorgono molto tardivamente.

Altre alterazioni possibili nel carcinoma della mammella:

- BRCA1/2
- RB1 ⇒ 27% casi
- Caderina E
- β-catenina

La caderina E e la β-catenina sono molecole di adesione ⇒ se mutano, si ha perdita di adesione.

Non esiste un'unica via di alterazione cellulare e di evoluzione nel carcinoma della mammella.

Alterazioni epigenetiche ⇒ modificazioni ereditabili ma non stabili dei geni. Sono soprattutto metilazioni di geni operatori (es., geni che inibiscono la proliferazione). Mentre le mutazioni genetiche sono irreversibili, quelle epigenetiche possono essere corrette (es., con farmaci). Molti carcinomi della mammella presentano mutazioni

epigenetiche (a carico di geni operatori della proliferazione, della vascolarizzazione, della telomerasi, ...).

Classificazione istologica e proliferativa delle lesioni della mammella ⇒ utile per la diagnosi differenziale.

Ginecomastia ⇒ tumescenza (dovuta a proliferazione dei dotti) della ghiandola mammaria nei maschi, a causa di crisi ormonali nella pubertà o nei cirrotici (per ↓ del testosterone). Entra nella diagnosi differenziale col carcinoma della mammella maschile.

Carcinomi della mammella:

- *Invasivi*
- *Non invasivi*

Non tutti i carcinomi non invasivi sono destinati a diventare invasivi ⇒ sono due malattie diverse.

Carcinoma della mammella invasivo

Cos'è importante dal punto di vista clinico?

- Dimensioni del tumore (stadio T) ⇒ > è T, > è la capacità di progressione.
- Margini di escissione liberi?

Il carcinoma della mammella, anche se piccolo, può diffondersi. La diffusione può avvenire per via:

- Canalicolare o pagetoide ⇒ lungo i dotti, tra epitelio e membrana basale.
- Linfatica

Questo carcinoma è subdolo, perché con queste caratteristiche di diffusione ci possono essere focolai neoplastici vicini al nodulo principale.

- La diffusione influenza il rischio di recidiva: se c'è diffusione, è più facile avere recidiva.

Un altro indice di recidiva locale è la presenza di carcinoma duttale in situ o di iperplasia atipica adiacente.

70% delle neoplasie maligne della mammella ⇒ di tipo duttale.

Il carcinoma della mammella, meno frequentemente, può essere:

- Lobulare
- Midollare
- Mucoide ⇒ prognosi migliore
- ...

L'istotipo è importante, perché ha una ricaduta prognostica.

Carcinoma duttale ⇒ ce ne sono vari sottotipi (distinti in base al grading).

Il grading è definito in base a:

- ◇ Differenziazione tubulare (più dotti ci sono, più il carcinoma è differenziato):
 - I ⇒ tanti dotti ⇒ ben differenziato; il 70% della neoplasia contiene dotti
 - II ⇒ il 50% della neoplasia contiene dotti

- III ⇒ pochi dotti; il 20% della neoplasia contiene dotti
- ◇ Nuclei
 - I ⇒ nuclei regolari
 - II ⇒ nuclei ipercromici
 - III ⇒ nuclei atipici
- ◇ Mitosi
 - I ⇒ n mitosi/ $\mu\text{m}^2 < 5$
 - II ⇒ n mitosi/ μm^2 tra 5 e 8
 - III ⇒ n mitosi/ $\mu\text{m}^2 > 8$

| Poi si fa la somma ⇒ il grading è perciò compreso tra 3 e 9 ⇒ grading:

- ❖ 1 ⇒ 3-5 ⇒ più favorevole
- ❖ 2 ⇒ 5-8
- ❖ 3 ⇒ 8-9 ⇒ più sfavorevole

Il grading del carcinoma della mammella prende in considerazione più parametri ⇒ è più attendibile rispetto alla semplice valutazione della differenziazione.

Questo grading si fa oggi non solo per il carcinoma duttale, ma anche per gli altri tipi di carcinomi della mammella.

Bisogna valutare anche le **metastasi**. Si osservano innanzitutto i linfonodi.

N0 ⇒ prognosi migliore

Bisogna prendere in considerazione il numero di linfonodi coinvolti (se ce ne sono) ⇒ la soglia critica è 3 (⇒ più o meno di 3 linfonodi coinvolti?).

Micro-metastasi ⇒ piccoli nidi neoplastici nei seni marginali ⇒ è come se fosse N0.

Macro-metastasi ⇒ sono importanti le dimensioni (un diametro > 1 cm equivale a 2-3 linfonodi)

Nella valutazione prognostica del carcinoma della mammella entrano anche:

- Assetto della ormono-responsività (od ormono-dipendenza) ⇒ ci sono recettori per estrogeni? Se sì, si fa un trattamento anti-ormonale. Il 50% dei carcinomi invasivi della mammella sono ormono-dipendenti.
- Frazione di crescita (numero di cellule neoplastiche proliferanti) ⇒ si valuta con l'indice di Mib1 (un anticorpo) ⇒ immunostochimica per cellule proliferanti.
> è la frazione di crescita, peggiore è la prognosi. È un fattore indipendente dagli altri parametri.
Soglia critica dell'indice di Mib1 ⇒ 10 (⇒ oltre a questo valore ⇒ prognosi sfavorevole).
- Plodia del DNA ⇒ ma spesso non è indicativa. Es., tumori N+ sono formati spesso da cellule diploidi.
- Alterazioni cromosomiche ⇒ valutate in casi particolari.

Il carcinoma della mammella è una neoplasia a lenta crescita.

Perciò si compiono parecchie indagini e si ha tempo per intervenire.

Ci sono neoplasie mammarie diffuse fin dall'inizio: si trovano cellule neoplastiche nel midollo ematopoietico già dallo stadio di individuabilità clinica.

Tubercolosi polmonare ed extra-polmonare

È una malattia antichissima (⇒ tubercolosi ossea in mummie egizie).

È causata da *Mycobacterium tuberculosis*, che viene trasmesso di solito per via aerea ⇒ per questo colpisce di preferenza i polmoni (ma non solo).

La tubercolosi era diffusissima fino al secolo scorso. Ultimamente è in calo. Tra la prima e la seconda guerra mondiale ci fu un brusco crollo dell'incidenza di questa malattia per l'introduzione di una campagna informativa e di misure preventive e terapeutiche (isolare i malati, in primis). Dopo la seconda guerra mondiale, l'introduzione del trattamento antibiotico ha ulteriormente ↓ l'incidenza.

Oggi la tubercolosi è rara nei Paesi ricchi, più comune nei Paesi poveri. La malattia non scompare nei Paesi ricchi, perché:

1. Esiste un ↑ della mobilità delle persone nel mondo che facilita l'introduzione del batterio da Paesi poveri, in cui esso è diffuso (⇒ immigrazione).
2. Comparsa di ceppi resistenti agli antibiotici di prima linea.
3. La diffusione dell'HIV ↑ l'incidenza della tubercolosi in pazienti immunocompromessi. La tubercolosi è la seconda più comune infezione opportunistica che colpisce i sieropositivi.

Mycobacterium tuberculosis complex ⇒ non è un solo batterio, ma un complesso di batteri. Essi danno una lesione caratteristica, il **tubercolo** (granuloma epitelioido necrotizzante) e reazione di ipersensibilità ritardata.

Fanno parte di questo complesso di batteri:

- *Mycobacterium tuberculosis hominis*
- *Mycobacterium tuberculosis bovis* ⇒ malattia nei bovini
- *Mycobacterium tuberculosis africanum* ⇒ malattia granulomatosa cutanea
- *Mycobacterium tuberculosis mycoticum* ⇒ malattia granulomatosa cutanea

Si tratta di batteri acido-alcol resistenti (AFB: Acid Fast Bacilli) ⇒ si colorano con la colorazione di Ziehl-Nielsen. Questa caratteristica è dovuta alla parete del batterio, che - dall'esterno all'interno - è costituita da:

- Lipidi che contengono acidi grassi a lunga catena ⇒ resistenza ad alcoli e acidi
- Arabinogalattani e peptidoglicani ⇒ aumentano lo spessore della parete e la resistenza agli antibiotici, conferiscono caratteristiche antigeniche.
- Lipoarabinomannano (fattore cordale) ⇒ resistenza a fagocitosi intracellulare.

Questi batteri rilasciano anche la tubercolina, un insieme di proteine che causano reazione di ipersensibilità ritardata.

Ricapitolando, la parete dei batteri acid-fast è caratterizzata dai seguenti fattori di virulenza e resistenza:

- Resistenza ad alcoli e acidi
- Resistenza ad antibiotici
- Resistenza a fagocitosi
- Antigenicità

Il genoma di *Mycobacterium tuberculosis* è abbastanza grosso (4000 geni) ⇒ enzimi di lipogenesi, lipolisi, costituzione della parete, replicazione, ecc.

I tre postulati di Koch:

1. Isolamento del microorganismo
2. Lesione caratteristica
3. Ripetizione della malattia

Se una malattia soddisfa questi tre postulati, è causata dal microorganismo che stiamo studiando.

Non c'è immunizzazione contro *Mycobacterium tuberculosis* ⇒ sono possibili reinfezioni.

L'immunità umorale nella tubercolosi ha un ruolo marginale. È molto più importante l'immunità cellulo-mediata ⇒ si valuta col test della tubercolina: se la reattività alla tubercolina è scarsa ⇒ si vaccina con BCG, che induce scarsa suscettibilità all'infezione tubercolare.

Diametro di *Mycobacterium tuberculosis* = 0,5÷3 µm. In una micella di sputo ci sono 3÷4000 batteri.

I micobatteri, arrivati nelle vie aeree superiori, sono per il 90% eliminati (⇒ muco). Il 10% riesce ad arrivare agli alveoli. Qui i macrofagi alveolari li fagocitano (questi ultimi passano ciclicamente dal tessuto alle cavità alveolari e poi di nuovo al tessuto, e incontrano casualmente i micobatteri). I micobatteri spesso non si fanno uccidere dai macrofagi ⇒ resistenza agli enzimi litici nel fagolisosoma (grazie al lipoarabinomannano).

Si arriva a un equilibrio tra fagocitosi dei macrofagi e resistenza dei micobatteri.

Sono stati isolati i geni che sovrintendono alla resistenza ai macrofagi: inibitori della catalasi, ... I ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* possiedono copie diverse di questi geni ⇒ alcuni ceppi sono più virulenti di altri.

Inoltre entrano in gioco anche fattori dell'ospite: la capacità fagocitaria dei macrofagi varia da individuo a individuo.

NARP-1 ⇒ gene del topo che determina la capacità fagocitaria. C'è un gene analogo nell'uomo nel cromosoma 2. È un gene polimorfo: ad es., gli indiani d'America sono più vulnerabili all'infezione tubercolare, perché hanno un allele di questo gene meno attivo. L'entità della malattia è quindi determinata da:

- Caratteristiche dell'ospite
- Caratteristiche del micobatterio

Vari esiti possibili:

- I micobatteri soccombono ai macrofagi ⇒ no malattia (è ciò che avviene solitamente)
- I micobatteri si moltiplicano. I macrofagi li fagocitano, ma poi muoiono e arrivano altri macrofagi. Alcuni macrofagi con micobatteri all'interno prendono le vie ematica e linfatica e vanno in giro per l'organismo (⇒ rene, fegato, milza, ecc.) ⇒ batteriemia precoce. In questi tessuti, i micobatteri spesso sono uccisi; altre volte danno i *focolai di Sion*.

Tutto ciò può decorrere in maniera asintomatica.

Alternativamente, ci possono essere sintomi, dovuti alle citochine liberate dai macrofagi: TNF α (⇒ astenia, malessere), IL-1 (⇒ febbre), IL-2.

A questo punto inizia una "risposta specifica" dell'ospite: tra la 2° e la 4° settimana dal contatto si manifestano le seguenti due alterazioni:

1. Reazione di ipersensibilità ritardata (o risposta con danno tissutale)
2. Risposta con attivazione macrofagica

È specifica, perché si verifica solo quando c'è infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. Si vede che i macrofagi alveolari non riescono a distruggere i micobatteri. Le citochine da essi prodotte innescano varie risposte. I macrofagi presentano Ag dei micobatteri su MHC-II al sistema immunitario, più precisamente ai linfociti TH1, che innescano a loro volta una risposta di reclutamento di macrofagi (tramite linfocine come IL-1, IFN- γ , ecc.).

| L'insieme di queste risposte fa sì che nella lesione compaiano:

- Cellule macrofagiche di tipo epitelioido
- Necrosi coagulativa (caseosa)
- Cellule giganti

| Questo è l'aspetto tipico del **granuloma epitelioido (tubercolo)**.

La risposta specifica di ipersensibilità ritardata comporta la comparsa di linfociti e di necrosi caseosa ⇒ è la prima risposta con cui l'organismo tenta di circoscrivere l'infezione. *Mycobacterium tuberculosis* è aerobio: se viene intrappolato in spazi a bassa pO₂ e ricchi di NO, viene facilmente distrutto.

Compaiono cellule epitelioidi (macrofagi modificati) ⇒ contribuiscono a circoscrivere la lesione.

Alla fine la lesione, che è circoscritta, si risolve.

- { Se la lesione è piccola ⇒ scompare
- { Se la lesione è grande ⇒ fibrosi attorno alla lesione + calcificazione

Questa lesione fa parte del *complesso di Ghon* ed è tipica dell'infezione primaria, riguarda soprattutto il polmone.

I batteri che sono andati in circolo grazie ai macrofagi, vengono distrutti, oppure danno granulomi che calcificano.

I batteri che hanno colonizzato i linfonodi ilari bronchiali danno:

- Granuloma
- Linfangite

L'infezione può guarire nel parenchima polmonare, ma può persistere nei linfonodi ilari.

Da tutte queste osservazioni, se ne evince che la tubercolosi non può essere standardizzata ⇒ ci sono tanti fattori in grado di condizionarne l'andamento, le manifestazioni e l'esito.

Granuloma microbica ⇒ è segno di una buona risposta macrofagica. È formato solo da cellule epitelioidee. Si forma solo dopo la reazione di ipersensibilità ritardata (⇒ linfociti TH1 ⇒ necrosi caseosa transitoria). Perciò in ogni granuloma avviene sempre la stessa sequenza di eventi, ma in grado diverso e con piccole modifiche.

La tubercolosi miliare presenta molti granulomi che hanno questo aspetto, ma si tratta di una malattia gravissima ⇒ ciascun tipo di granuloma può essere presente in quadri clinici di gravità variabile.

Granuloma necrotico ⇒ è formato da cellule giganti, linfociti, necrosi caseosa. In questo caso stanno avvenendo entrambi gli eventi caratteristici della tubercolosi (fagocitosi + necrosi), ma per il momento sta prevalendo la necrosi, anche se la lesione in seguito potrà guarire.

Il tipo di lesione, quindi, non sempre fa prevedere l'esito della malattia.

Dopo questa fase (*tubercolosi primaria*), c'è nel 98% dei casi guarigione.

L'infezione primaria avviene da noi tra i 5 e i 12 anni. Poi si guarisce e a distanza di tempo può comparire una sindrome chiamata:

- *Tubercolosi post-primaria* dai tedeschi (secondo questa concezione, la riattivazione della tubercolosi primaria è rara e questo è un altro tipo di malattia)
- *Tubercolosi secondaria* dagli anglo-sassoni (questa concezione enfatizza la possibilità che molti focolai quiescenti si riattivino)

I micobatteri resistono nei focolai (spesso in quelli dell'apparato genito-urinario).

La tubercolosi primaria è diversa dalla tubercolosi post-primaria/secondaria, perché in quest'ultima prevalgono i fattori di danno tissutale ⇒ infezione tubercolare essudativa (lesioni tisiogene o necrotico-essudative (per gli altri organi)).

Il maggior fattore di danno di *Mycobacterium tuberculosis* è la distruzione del parenchima: quando anche la lesione guarisce, parte della funzionalità dell'organo (rene, polmone, surrene, ecc.) è persa per sempre.

Tubercolosi primaria:

- Complesso primario tipico
- Complesso primario atipico
- Adenopatia tracheo-bronchiale
- Bronco-polmonite e polmonite caseosa primaria
- Tisi polmonare primaria
- Tubercolosi nodulare, circoscritta o diffusa
- Tubercolosi nodulare, circoscritta o diffusa
- Tubercolosi miliare generalizzata

Tubercolosi post-primaria:

- Forme produttive:
 - Tubercolosi miliare generalizzata acuta, subacuta e cronica
 - Tubercolosi miliare circoscritta
 - Tubercolosi nodulare dell'apice
- Forme essudative tisiogene:
 - Infiltrato precoce
 - Infiltrati paucinodulari
 - Lobite
 - Broncopolmonite caseosa
 - Polmonite primitiva

Tubercolosi primaria

Complesso primario tipico (o di Ranke) ⇒ tubercoli di Ghon, linfangite, linfadenite.

Complesso primario atipico ⇒ più grande del normale, persiste un po' di più, ha una sede diversa da quella usuale (⇒ parte inferiore del lobo superiore).

Il complesso primario è una lesione del parenchima polmonare: un tubercolo epitelioido con un po' di necrosi caseosa al centro. Può guarire o dare fibrosi.

La linfadenite dei linfonodi peribronchiali colpisce soprattutto i bambini, in cui provoca compressione dei bronchi e/o fa diffondere i batteri fino al parenchima, per estensione dei tubercoli e quindi dell'infezione (⇒ fistolizzazione che provoca bronco-polmonite, tracheite, laringite, emottisi tubercolari, oppure tubercolosi miliare precoce che può provocare meningite tubercolare). Ciò accade quando non si instaura un'adeguata risposta immunitaria (⇒ adenopatia tracheo-bronchiale ⇒ nel 90% dei casi è mortale; colpisce i bambini con deficit immunitari).

Tubercolosi post-primaria o secondaria

Due classi:

1. Forme produttive ⇒ danno fibrosi
2. Forme essudative-caseose ⇒ danno caverne tubercolari; rendono il paziente altamente infettivo

Tuberculoma ⇒ lesione neoplastiforme nel polmone o nell'encefalo, costituita da nodosità con un esterno fibrotico e un interno con necrosi caseosa. Al contrario delle altre lesioni tubercolari, è stabile.

I tubercoli tendono a espandersi e a fondersi tra loro (soprattutto nelle forme essudative necrotiche).

Tubercoli nella tubercolosi miliare ⇒ piccoli, e spesso non tendono a fondersi.

La tubercolosi può evolvere in pleurite ⇒ fibrotorace: fusione e fibrosi della pleura. Anche quando guarisce, lascia delle deformazioni della gabbia toracica.

Quando guarisce, la tubercolosi post-primaria può lasciare linfadenite latero-cervicale nodulo-caseosa o scrofulodermica.

Salpingite tubercolare ⇒ comune in passato. Colpisce le tube di Falloppio: occlusione da necrosi caseosa ⇒ sterilità.

Endometrite tubercolare ⇒ ancora abbastanza diffusa. Colpisce spesso anziane immunodepresse. C'è iperplasia dell'endometrio ⇒ è come se riprendesse il ciclo mestruale: sanguinamenti (lo stesso avviene in alcuni tumori).

Tubercolosi renale ulcero-caseosa ⇒ oggi scomparsa. Colpisce soprattutto il giunto pielo-uretrale ⇒ ostruzione pelvi; da qui diffonde a tutto il rene, mandando in necrosi i nefroni ("rene mastice"). Oppure l'infiammazione può diffondere in basso ⇒ uretere ⇒ vescica ⇒ prostata.

Tubercolosi surrenale bilaterale ⇒ oggi rara. Ci sono focolai di Sion e distruzione dell'80% della corticale ⇒ iposurrenalismo cronico (morbo di Addison).

Tubercolosi delle meningi ⇒ diagnosi differenziale con meningite meningococcica. Tipica della base; essudato biancastro; coinvolge soprattutto il peduncolo ipofisario e il tronco dell'encefalo (vicino a forami di Luschka e Magendie).

Tubercolosi ossea ⇒ oggi poco frequente. Colpisce le vertebre toraciche ⇒ incurvamento (⇒ gobba: morbo di Pott). È una forma di tubercolosi post-primaria, necrotizzante, dà ascessi ossifluenti: fistole serpiginose che si estendono dalle vertebre ad altri distretti (prendendo la via dei piani fasciali).

Oggi, per combattere la tubercolosi è importante la prevenzione.

Ci sono farmaci di prima e di seconda istanza.

Esiste una tubercolosi HIV-associata, che può comparire in un momento qualsiasi dall'infezione allo stadio conclamato (⇒ in quest'ultimo caso si ha sepsi tubercolare: necrosi caseosa senza reazione, con diffusione dei micobatteri).

Linfomi

È una famiglia di malattie. **È un processo neoplastico a carico di cellule immunocompetenti** ⇒ sono escluse le componenti stromali (vasi, fibroblasti, ecc.) che accompagnano queste cellule.

Si manifestano di solito come masse neoplastiformi, ma spesso anche come malattie sistemiche ⇒ prendono più sistemi.

Malattia neoplastica proliferativa neoplastiforme, ma anche sistemica e/o leucemica.

Sintomatologia:

- Dovuta all'aspetto massa ⇒ comprime, ostacola.

- Dovuta all'aspetto plasticità \Rightarrow inficia la funzione dell'organo colpito: se colpisce ad es. il 50% delle cellule del midollo osseo, il 50% della funzione midollare sarà ridotta.
- Dovuta all'aspetto funzionale delle cellule colpite \Rightarrow perdita di funzione immunocompetente \Rightarrow deficit della funzione immunitaria + ipersecrezione di Ig \Rightarrow amiloidosi.
- Febbre, decadimento organico, ipereosinofilia.
- Elaborazione di linfocine.

La sintomatologia ha gravità estremamente variabile: ingrossamento dei linfonodi (\Leftrightarrow sopportabile per mesi); linfoma cerebrale (\Leftrightarrow morte in pochi giorni).

Epidemiologia dei linfomi \Rightarrow il numero dei linfomi è in \uparrow \Rightarrow l'incremento è in parte non vero (\Rightarrow miglioramento delle tecniche diagnostiche, allungamento della vita media) e in parte vero.

Eziologia \Rightarrow molteplice.

I linfomi colpiscono tutte le età, ma non indifferentemente. Alcuni linfomi colpiscono soprattutto i bambini, altri gli adolescenti/adulti, altri ancora gli anziani.

I linfomi colpiscono indifferentemente maschi e femmine, ma alcuni linfomi sono più frequenti nel sesso femminile, perché nel sesso femminile sono più frequenti alcune patologie predisponenti (es., tiroidite di Hashimoto).

Fattori di rischio:

- Età \Rightarrow soprattutto infanzia e vecchiaia \Rightarrow periodi della vita in cui il sistema immunitario è meno efficiente.
Il sistema immunitario è un sistema ad alta capacità proliferativa, che coinvolge specifiche cellule ed è di solito strettamente regolata. $>$ è il numero di cellule proliferanti, $>$ è il rischio che compaiano aberrazioni e mutazioni nel genoma.
- Alterazioni funzionali del sistema immunitario.
Esistono lesioni pre-linfomatose? Per molto tempo la risposta è stata no, ma in realtà ci sono e sono correlate con l'eziologia.
Immunodeficienze primarie e secondarie.
Le immunodeficienze secondarie possono essere secondarie a radiazioni (\Leftrightarrow terapia), a virus (\Leftrightarrow HIV), ecc. In questo caso, insorgono linfomi opportunistici, chiamati così perché sfruttano il precedente indebolimento del sistema immunitario.
Nei trapianti, c'è immunosoppressione con ciclosporine, che provoca immunodeficienza, che favorisce l'insorgenza di linfomi. Ma in questo caso non si parla di linfomi, se non in certi casi, perché, se si sospende il trattamento, il linfoma regredisce.
Disfunzioni del sistema immunitario \Rightarrow es., nella tiroidite di Hashimoto, nella sindrome di Sjögren.
- Infezioni croniche (con stimola immunitario cronico) \Rightarrow es., gastrite cronica da *H. pylori*, malattia celiaca (intolleranza al glutine), colite ulcerosa, epatiti croniche, ecc. \Rightarrow favoriscono l'insorgenza di linfomi. Se sono curate le infezioni croniche, i linfomi opportunistici regrediscono.
- Radiazioni \Rightarrow es., Hiroshima, Nagasaki, Cernobyl.
- Paesi ricchi \Rightarrow spropositato uso di sostanze chimiche nell'agricoltura?

Virus linfotropici puri in grado di dare linfomi:

- HTLV 1 e 2
- HCV ⇒ incostantemente può dare linfomi
- HHV6 e 8 / KSV ⇒ danno linfomi dei versamenti: versamenti ascitici, pitoraci ⇒ cellule neoplastiche linfatiche libere nelle cavità sierose.

ClassificazioneLinfomi:

- Linfonodali ⇒ coinvolgono primitivamente gli organi linfo-compenti (in primis i linfonodi)
- Extra-linfonodali ⇒ non coinvolgono i linfonodi, ma il sistema linfatico diffuso.

Linfomi:

- Hodgkin ⇒ 23%
- Non-Hodgkin ⇒ 77%
 - B ⇒ 84,5%
 - T-NK ⇒ 15,5

Linfomi follicolari + linfomi B diffusi a cellule grandi ⇒ 75% dei linfomi.

Piccoli linfociti circolanti ⇒ diametro: 7-9 μm . ~ tutto nucleo; no nucleolo; nucleo centrale; scarso citoplasma basofilo ⇒ molto RER ⇒ molta sintesi proteica.

{ 80% linfociti ⇒ T_H
20% linfociti ⇒ B

Modulazione differenziativa linfocitaria ⇒ quando i linfociti incontrano l'Ag, si comportano in modi diversi a seconda dei casi ⇒ si ingrossano, ↑ il citoplasma, si differenziano, ecc.

Classificazione dei linfomi ⇒ riguarda la classificazione delle cellule immunocompetenti.

Processo neoplastico nei linfomi ⇒ può avere inneschi diversi:

- ↑ mutazioni cromosomiche nell'ambito di un quadro di ↑ proliferazione.
- ↑ riarrangiamento genico fa ↑ la selezione di un clone aberrante.
- Virus
- Squilibrio dell'apoptosi ⇒ accumulo di cellule che dovevano essere uccise.
- Blocco maturativo ⇒ alterazioni che fanno interrompere la differenziazione delle cellule immunocompetenti (alterazioni genetiche ⇒ interne alle cellule; alterazioni epigenetiche ⇒ esterne alle cellule, possono essere rimosse). Si accumulano le cellule immunocompetenti allo stadio maturativo a cui è avvenuto il blocco ⇒ accumulo di precursori.

Quindi, per la classificazione dei linfomi non ci si può basare solo sull'omogeneità/eterogeneità ⇒ no valenze prognostiche.

È poco importante sapere la frazione di crescita, nel caso dei linfomi. In alcuni linfomi (es., leucemia linfatica cronica), la frazione di crescita è bassa, addirittura < del normale. È un indicatore prognostico più importante nei linfomi linfoblastici.

In base alla morfologia della cellula, si classifica il linfoma, perché alla morfologia corrisponde la funzione.

Oggi si usa la classificazione R. E. A. L. dei linfomi (morfologica, funzionale, clinica).

Linfomi:

- Hodgkin
- Non-Hodgkin
 - B
 - T-NK

Neoplasie dei linfociti B

- Precursori
- Periferici

Leucemie linfoidi B linfoblastiche (⇒ precursori)

All'inizio si possono manifestare come leucemie B: ↑ cellule neoplastiche proliferanti. Sono classificate a livello periferico come L2/L3.

Colpiscono soprattutto i bambini.

Sono molto aggressive, molto evolutive.

Sono curabili, perché la frazione di crescita è ↑ ⇒ utilizzabili i farmaci antiproliferativi.

La morfologia delle cellule neoplastiche è quella del linfoblasto: più grande del normale linfocita (10-11 μm), nucleo grande rotondeggiante, vacuolo paranucleare caratteristico. Esprimono l'enzima TdT (Terminal deossi Transferasi) e CD10 ⇒ marcatori dei precursori.

C'è però già stato riarrangiamento delle catene μ delle Ig, anche se queste cellule non secernono ancora. Il grado di differenziazione preciso è riflesso dalla quantità di catene μ nel citoplasma.

Queste cellule neoplastiche esprimono anche CD19 e CD79a ⇒ marcatori dei linfociti B.

Le cellule neoplastiche sono circolanti, perché sono ancora parzialmente indifferenziate ⇒ leucemia linfoide.

Diagnosi differenziale ⇒ linfomi mantellari ⇒ leucemici, ma non sono né TdT⁺, né CD10⁺.

Linfomi/leucemie linfocitici B periferici a cellule piccole

Si manifestano sia come leucemia linfatica cronica, che come linfoma linfocitico.

Piccoli linfociti, che hanno subito il riarrangiamento delle catene.

Colpiscono soprattutto gli adulti.

Se si manifestano come leucemia ⇒ discoagulopatie

Se si manifestano come linfoma ⇒ massa rilevabile

Esprimono IgM di superficie.

Esprimono CD19, CD20, CD21, CD22, CD23 e CD79a \Rightarrow Ag pan-B: ce li hanno tutti i linfociti B.

Sono CD10⁻ \Rightarrow da non confondere coi linfomi linfoblastici (vedi sopra).

Non frequentemente si è riscontrata una trisomia 12 o 13q \Rightarrow prognosi peggiore.

Questi linfomi danno sintomi lievi. La terapia cura solo i sintomi \Rightarrow è una malattia da accumulo, dovuta a \downarrow apoptosi.

Questa malattia può essere tollerata per anni, ma può anche evolvere in neoplasie più aggressive, molto maligne: sindromi di Richter \Rightarrow modificazione genetica non valutabile prognosticamente. Quando compare, la prognosi peggiora sensibilmente.

Oppure questo linfoma può evolvere in leucemia pro-linfocitica: cellule più grandi. È un linfoma primitivamente. Può diventare leucemico. Si associa a elementi para-immunoblastici (più grandi). Tende a formare aggregati proliferativi (para-follicoli). Ha una prognosi peggiore. Causa splenomegalia e trombocitopenia.

Nella leucemia prolinfocitica, almeno il 50% delle cellule ha un alone di citoplasma basofilo.

Ci sono leucemie/linfomi a piccole cellule B con il 10-20% di cellule che sono differenziate in senso plasmacellulare (\Rightarrow citoplasma basofilo + Ig citoplasmatiche). La classificazione di questi linfomi/leucemie è in progress.

Immunocitomi o linfomi linfo-plasmatici

Elementi linfocitari con una spiccata differenziazione in senso plasmacellulare: nucleo da linfocita, citoplasma da plasmacellule (o viceversa).

Linfociti plasmacelluloidi, plasmacellule, linfociti.

A seconda dei casi, prevale la componente linfocitaria o plasmacellulare.

Esprimono Ig M di membrana e citoplasmatiche.

Esprimono CD19, CD20, CD22, CD79a (marcatori pan-B). Non esprimono CD5 e CD10.

Non ci sono anomalie genetiche specifiche.

Dutcher bodies \Rightarrow inclusioni nucleari PAS-positive (si tratta forse di estroflessioni del citoplasma nel nucleo, ricche di RER e Ig).

Colpiscono gli adulti e hanno un decorso indolente.

Spesso nel siero c'è un \uparrow delle IgM \Rightarrow macro-globulinemia di Waldenström:

- Interessamento linfonodale da parte di plasmacellule
- \uparrow IgM nel siero
- Alterazioni dovute al deposito di amiloide in vari distretti
- \uparrow viscosità del sangue

I linfociti di questi linfomi sono cellule B che hanno già incontrato l'Ag (\Rightarrow hanno già subito il riarrangiamento) e CD5⁻.

{ CD5⁺ ⇒ il linfocita sta per entrare nel centro germinativo e sta per amplificare il suo clone.
{ CD5⁻ ⇒ il linfocita ha già espanso il suo clone.

Linfoma mantellare (centrocitico)

I linfociti di questo linfoma assomigliano ai linfociti mantellari (CD5⁺). Sono elementi di media taglia, simili ai centrociti.

Nuclei con cromatina addensata, no nucleolo, margini irregolari.

Il pattern di crescita è diffuso, ma più spesso è localizzato al mantello.

C'è una variante blastica: nell'ambito della compagine di elementi intermedi, ce n'è il 10-15% più grandi ⇒ blasti ⇒ prognosi peggiore.

Avendo subito il riarrangiamento, hanno IgM di superficie (talvolta IgD); sono CD5⁺.

Nel 50% dei casi, c'è una traslocazione che giustappone il gene BCL-1 a quello delle catene pesanti delle Ig, portando all'iperespressione della ciclina D1.

Marcatori ⇒ ciclina D1, marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD5, IgM di membrana; l'espressione di CD10 può avvenire o meno.

L'espressione combinata di CD5 e della ciclina D1 indirizzano la diagnosi con quasi assoluta sicurezza verso il linfoma mantellare.

Questo linfoma colpisce soprattutto i maschi, di 60 anni d'età in media. La sopravvivenza media è di 5 anni ⇒ patologia rapidamente evolutiva. A 5 anni, questo linfoma ha una prognosi peggiore del linfoma linfoblastico ⇒ è molto grave.

Spesso ha una localizzazione intestinale. Spesso infiltra il sangue e il midollo ⇒ pancitopenia (trombocitopenia, leucopenia, anemia).

Risponde bene alla terapia ⇒ la sopravvivenza media sta aumentando.

Linfoma centro-follicolare

È la classe di linfomi più frequente: costituisce il 40% di tutti i linfomi e il 70% dei linfomi B.

Questo gruppo è eterogeneo, ma il decorso nei vari casi è simile.

C'è un misto di blasti nei centri germinativi, centroblasti e centrociti (cleaved cells).

Le controparti normali delle cellule neoplastiche sono le cellule centro-follicolari.

Marcatori ⇒ IgM di superficie, marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), BCL-2. CD10 può essere espresso, mentre CD5 non lo è mai.

CD10 è un marcatore dei precursori e anche delle cellule centro-follicolari.

Nella maggior parte dei casi, c'è una traslocazione t(14;18) con conseguente riarrangiamento di BCL-2 accanto a un gene delle Ig.

BCL-2 ⇒ anti-apoptotico. In questo linfoma è iperespresso, cosicché nel centro germinativo (⇒ cellule in continua replicazione) non si ha la soppressione di cloni aberranti. Il riarrangiamento è una condizione necessaria, ma non sufficiente, perché si abbia proliferazione incontrollata (infatti ci sono cloni che presentano riarrangiamento, pur essendo normali).

Il decorso è intermedio: a seconda dei casi, può essere più o meno grave.

Il grading è dato dalla % di elementi blastici:

- I ⇒ 0-5% di centroblasti
- II ⇒ 6-15% di centroblasti
- III ⇒ > 15% di centroblasti

Colpisce gli adulti. Ha decorso indolente. La sopravvivenza media è > 10 anni.

C'è infiltrazione linfonodale diffusa. Ci possono essere aree di sclerosi (perché le cellule tumorali secernono citochine per i fibroblasti). Allo stesso tempo, però, ci sono anche infiltrati nodulari localizzati.

Questo linfoma si localizza soprattutto a livello linfonodale, più specificamente a livello dell'anello linfatico di Waldeyer. Può esserci una variante a localizzazione extra-linfonodale: linfoma centro-follicolare della cute.

La maggior parte dei linfomi della cute è B. Il linfoma B cutaneo si localizza soprattutto a livello del dorso ⇒ nodulo lentamente ingrossante. L'infiltrato linfocitario prende solo derma e ipoderma, ma non l'epidermide (al contrario del linfoma T cutaneo, che aggredisce direttamente l'epidermide).

C'è una variante con piccoli linfociti diffusi e una con centroblasti con infiltrato nodulare diffuso ⇒ categorie in oggetto di studio.

Diagnosi differenziale ⇒ iperplasia follicolare. Nell'iperplasia follicolare, la zonazione dei centri germinativi è mantenuta, mentre nel linfoma centro-follicolare viene persa l'architettura (non ci sono macrofagi, né corpi apoptotici). Inoltre, nell'iperplasia follicolare c'è l'arteria centro-follicolare, che invece manca nel linfoma centro-follicolare. Nel linfoma centro-follicolare, poi, sono espanse solo le cellule neoplastiche. Infine, il linfoma centro-follicolare è BCL-2⁺ e BCL-6⁻, al contrario del centro germinativo nell'iperplasia follicolare, che è BCL-2⁻ e BCL-6⁺ (BCL-6 è fondamentale per il riarrangiamento genico).

Linfoma marginale

Le cellule di questa neoplasia assomigliano ai linfociti B che popolano la zona marginale (peri-mantellare). Ciò è particolarmente evidente nella milza e nel MALT, dove cioè la zona marginale è ben rappresentata.

Alcuni elementi linfocitari stanno entrando, altri uscendo dal centro germinativo ⇒ aspetto eterogeneo.

Piccole cellule simili a centrociti, cellule B monocitoidi, linfociti, plasmacellule.

Linfociti monocitoidi ⇒ alone citoplasmatico chiaro intorno al nucleo (assomigliano a monociti).

Marcatori ⇒ Ig di membrana e marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a). Non sono espressi CD5, CD10 e CD23.

Ci può essere trisomia 3.

Linfomi marginali:

- Linfonodali
- Extra-linfonodali ⇒ la maggior parte

Linfomi marginali extra-linfonodali

Le mucose sono infiltrate da cellule piccole (simili a centrociti), accanto a centri germinativi con un'ampia zona marginale.

L'espansione clonale è a livello marginale \Rightarrow per un po' proliferano i centri germinativi, che poi si uniscono, dando infiltrazione diffusa.

Nel 90% dei casi c'è anche un'espansione plasmacellulare (60% monoclonale, 40% policlonale).

Ci sono anche linfociti T che condizionano la proliferazione neoplastica.

Il decorso è indolente, spesso localizzato. Questi linfomi possono evolvere in linfomi a grandi cellule.

Questi linfomi possono essere guidati dalla stimolazione antigenica cronica (es., *H. pylori* nello stomaco, *B. burgdorferi* nella cute) \Rightarrow se si toglie la stimolazione, il linfoma (nella maggior parte dei casi) regredisce; se non regredisce, è perché ci sono mutazioni genetiche irreversibili.

Lesioni linfo-epiteliali \Rightarrow cellule B monocitoidi infiltrano le strutture ghiandolari (oltrepassando la membrana basale), sostituendo le cellule epiteliali. Si possono avere anche in caso di linfoma mantellare nello stomaco, ma anche in altre patologie.

Linfomi marginali linfonodali

Sindrome di Sjögren \Rightarrow malattia immunitaria che coinvolge le ghiandole salivari e lacrimali. C'è un infiltrato linfocitario diffuso, che distrugge il normale parenchima ghiandolare. Ci sono centri germinativi e lesioni linfo-epiteliali. Può insorgere un linfoma marginale nei linfonodi satelliti, con una possibile evoluzione a linfoma a grandi cellule.

Linfomi nella zona marginale della milza \Rightarrow possono causare splenomegalia \Rightarrow \uparrow emocateresi.

Altre cause di splenomegalia:

- Cirrosi
- Leucemie, linfomi
- Sindrome di Cloché

Leucemia a cellule capellute (hairy cells)

Ha sede midollare e splenica, raramente linfonodale.

Piccole cellule linfoidei con nuclei "a fagiolo" e un alone citoplasmatico chiaro attorno al nucleo. Si tratta di linfociti B periferici, con un'attività di fosfatasi acida tartrato-resistente.

Marcatori \Rightarrow Ig di membrana, marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD11c, CD25, CD103 (\Rightarrow marcatore delle cellule B delle mucose: linfociti che stanno migrando verso la periferia); CD5, CD10 e CD23 non sono espressi.

Colpisce gli adulti; dà splenomegalia \Rightarrow pancitopenia. Nella milza, le cellule neoplastiche vanno a tappezzare tutta la parete dei seni venosi.

Questa leucemia viene curata molto bene con l'interferone.

Plasmocitoma / Mieloma plasmacellulare

Le cellule proliferanti sono plasmacellule (linfociti B differenziati). Nel linfonodo stanno nella zona midollare.

Le cellule neoplastiche possono essere un po' più grandi del normale o molto più grandi (plasmoblasti).

In questa neoplasia sono espresse Ig citoplasmatiche e possono essere espressi CD79a ed EMA (Ag epiteliale di superficie), mentre non sono espresse le Ig di membrana e i marcatori pan-B CD19, CD20, CD22 (\Rightarrow perché le cellule neoplastiche sono cellule differenziate).

Talvolta, si osserva una traslocazione t(11;14) \Rightarrow segno di derivazione dal linfoma centro-follicolare.

Colpisce gli adulti con età > 50 anni. Si manifesta con lesioni litiche al midollo, meno comunemente ai tessuti molli; \uparrow calcemia e calciuria; citopenia periferica; \downarrow difese immunologiche.

Spesso è associato alla componente M del sangue e all'escrezione urinaria delle catene λ delle Ig.

{ Mieloma plasmacellulare \Rightarrow localizzato solo al midollo emopoietico (\Rightarrow ossa piatte).
Plasmocitoma \Rightarrow localizzato in qualsiasi distretto.

Queste neoplasie fanno parte della categoria delle discrasie plasmacellulari, che comprende da semplici proliferazioni locali di plasmacellule in specifici organi a vere e proprie leucemie. Le più comuni discrasie plasmacellulari sono:

- Mieloma plasmacellulare \Rightarrow midollo (\Rightarrow ossa)
- Plasmocitoma \Rightarrow extra-midollare
- Malattie da deposito di Ig
- Mieloma osteosclerotico (sindrome P.O.E.M.S.) \Rightarrow colpisce solo i maschi; dà alterazioni neurologiche ed endocrine, epatosplenomegalia, \uparrow componente M, ...
- Malattia delle catene pesanti \Rightarrow infiltrazione plasmacellulare nell'apparato G-I \Rightarrow malassorbimento \Rightarrow diarrea.
- Gammopatia monoclonale non specificata (MGUS) \Rightarrow segni diagnostici simili al mieloma multiplo.

Criteri per diagnosticare il mieloma plasmacellulare (o mieloma multiplo \Rightarrow perché si localizza in almeno 2-3 distretti):

- Plasmocitoma nella biopsia
- Plasmocitosi midollare (> 30%) \Rightarrow normalmente, è 10-15%, max 20% (in condizioni particolari, come ad es. un'epatite cronica); ma, soprattutto, normalmente le plasmacellule sono policlonali; nel mieloma multiplo sono invece monoclonali.
- \uparrow componente M > 2-3 g/dl sangue + proteinuria di Bence Jones.

Se si nota un \uparrow delle Ig, si fa una biopsia osteomidollare e si valuta la % di midollo occupata dal processo neoplastico: se è < 20% \Rightarrow prognosi migliore (sopravvivenza a 5 anni = 50%), se > 50% \Rightarrow prognosi peggiore (sopravvivenza a 5 anni = 0%).

Inoltre, bisogna valutare il grado di differenziazione istologico: se è > 50% \Rightarrow prognosi migliore. Se i plasmoblasti sono > 15-20%, la prognosi è peggiore; a 20 mesi, se è essi sono > 50%, tutti i pazienti sono morti.

Infine, si fa una valutazione della frazione di crescita, per usare eventualmente farmaci anti-mitotici: es., talidamide \Rightarrow anti-angiogenetico per le forme differenziate di mieloma plasmocitico.

N.B. = Per la diagnosi, non bisogna basarsi sul numero totale di plasmacellule, ma sul numero di plasmacellule monoclonali.

Spesso è facile confondere i normoblasti con le plasmacellule.

La complicità più importante sono le lesioni litiche delle ossa \Rightarrow fratture delle vertebre e del bacino.

La sostituzione progressiva del midollo da parte delle plasmacellule neoplastiche porta a pancitopenia: in primis trombocitopenia. Si ha inoltre suscettibilità ai danni da ridotta secrezione di altre Ig che venissero a servire.

Si ha anche amiloidosi \Rightarrow deposito di Ig in sede extra-cellulare. È un amiloidosi primaria (quella secondaria è dovuta a infezioni croniche ed è costituita da SAA (componente serica A dell'amiloide \Rightarrow proteina di fase acuta)). Si depositano le porzioni variabili delle catene leggere, perché sono in eccesso e leggermente diverse dalle controparti normali (sono amiloidogeniche). Inoltre, ci sono enzimi che ne alterano la conformazione, rendendole indistruttibili \Rightarrow così permangono nello spazio interstiziale. L'amiloidosi si localizza in tutti gli organi, ma i danni maggiori si hanno a livello renale (\Rightarrow ostruzione della filtrazione \Rightarrow insufficienza renale), epatico (\Rightarrow ostruzione dello spazio di Disse e quindi della filtrazione \Rightarrow insufficienza epatica) e cardiaco.

Nonostante le cellule neoplastiche siano spesso ~ tutte differenziate, la prognosi non è sempre buona.

Spesso, il mieloma plasmacellulare culmina con la leucemia plasmacellulare: plasmacellule in circolo (normalmente, le plasmacellule dovrebbero stare nei tessuti).

Linfomi a grandi cellule B

Si tratta di una famiglia molto eterogenea di linfomi, formati da due tipi di cellule:

- Centroblasti (grosso nucleo, alone citoplasmatico piccolo, no nucleolo)
- Immunoblasti (cellule in via differenziativa verso la plasmacellula, nucleo piccolo con nucleolo, citoplasma basofilo).

Di solito, i linfomi a grandi cellule B sono formati da entrambi i tipi di cellule (con una prevalenza di centroblasti). La composizione cellulare di questi linfomi, peraltro, non è molto rilevante ai fini delle scelte cliniche.

Grandi cellule monomorfe con nucleoli prominenti e citoplasma basofilo.

Queste cellule sono CD30⁺ \Rightarrow marcatore delle cellule proliferanti.

Marcatori \Rightarrow Ig di membrana^{+/-}, Ig citoplasmatiche^{-/+}, CD5^{-/+}, CD10^{-/+}, marcatori pan-B⁺ (CD19, CD20, CD22, CD79a).

Nel 30% dei casi, c'è traslocazione t(14;18) \Rightarrow BCL-6 riarrangiato (40%) o mutato (75%).

Colpiscono bambini e adulti. Hanno decorso aggressivo, ma possono essere curati (se la frazione di crescita è alta).

La sopravvivenza nei linfomi a grandi cellule B centroblastici e immunoblastici è ~ la stessa.

Linfoma di Burkitt

Cellule di medie dimensioni, citoplasma basofilo, alto indice mitotico, aspetto "a cielo stellato" (qua e là ci sono macrofagi che contengono corpi apoptotici).

Colpisce bambini e adolescenti, soprattutto. È molto aggressivo. Può essere curato.

{ Forma africana ⇒ colpisce i bambini. È associata a EBV. È localizzata nel distretto superiore (linfonodi latero-cervicali e mandibolari).
 { Forma occidentale ⇒ colpisce gli adolescenti. È meno frequentemente associata a EBV (20-30%). È localizzata nei linfonodi inguinali e nella fossa iliaca dx.

Marcatori ⇒ IgM di membrana, CD10 (⇔ come il normale linfocita che è entrato nel centro germinativo), marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a); non sono espressi CD5 e CD23.

C'è invariabilmente una traslocazione t(8;14), t(8;22) o t(2;8) ⇒ riarrangiamento di c-Myc.

Neoplasie dei linfociti e delle cellule NK

- Precursori T
- Linfociti T e cellule NK periferici

Sono meno frequenti delle neoplasie dei linfociti B.

Leucemie/linfomi linfoblastici T (⇒ precursori)

Sono simili alle controparti B, ma meno frequenti.

Marcatori ⇒ TdT⁺ (⇒ caratteristica dei precursori), CD1a^{+/-}, CD3^{+/-}, CD7⁺, CD4⁺ e CD8⁺ (⇒ perché sono linfociti "uncommitted" (indifferenziati) ⇒ hanno tutti e due i marcatori (poi ne perderanno uno)).

Queste neoplasie spesso coinvolgono il mediastino. Colpiscono gli adolescenti e i giovani adulti. Sono molto aggressive, ma potenzialmente curabili.

Di solito, la neoplasia si manifesta come leucemia, meno frequentemente è linfomatosa (⇒ masse).

Leucemia linfatica cronica T

Piccoli linfociti con nucleo angolato.

Marcatori ⇒ CD2, CD3, CD4, CD5, CD7. CD8 può essere espresso o meno.

Colpisce gli adulti. È più aggressiva della controparte B.

C'è una variante prolinfocitica (come per la controparte B).

Leucemia a grandi linfociti granulati

È una famiglia di neoplasie.

Cellule linfoidi medio-piccole con nucleo ovale o rotondo eccentrico. Granuli citoplasmatici azzurrofilii.

Marcatori \Rightarrow CD2⁺, CD3^{+/-} e CD8^{+/-} (\Rightarrow marcatori dei linfociti T), CD16⁺, CD56^{-/+} e CD57^{-/+} (\Rightarrow marcatori delle cellule NK).

Ci sono forme T e forme NK.

Colpisce gli adulti. Causa neutropenia (\Rightarrow deficit della risposta immunitaria) e anemia, per infiltrazione della milza. Ha un decorso inolente.

Micosi fungoide / Sindrome di Sezary

Cellule medio-piccole con nucleo cerebriforme (\Rightarrow raggrinzito). Infiltrazione dell'epidermide.

Corrispettivo normale \Rightarrow linfociti T_H.

Aspetto simile a un'infezione fungina \Rightarrow chiazze + noduli.

3 fasi:

1. pre-micotica \Rightarrow chiazze rossicce
2. rilevata
3. nodulare \Rightarrow oggi non si arriva fino a questo punto, perché si diagnostica e si cura prima.

Marcatori \Rightarrow CD2, CD3, CD4, CD5; non sono espressi CD7, CD8, CD25.

Colpisce soprattutto gli adulti (in particolare le donne). È localizzata principalmente alla cute, ma può coinvolgere anche il sangue e i linfonodi (tardivamente). Il decorso è cronico.

Spongiosi \Rightarrow infiltrazione di elementi neoplastici nel contesto degli acantociti dell'epidermide, che causa dissociazione di questi ultimi, creando lacune (pseudo-ascetti di Poitré).

Fase pre-micotica \Rightarrow infiltrazione monotona di questi linfociti simili a granulociti, intorno ai vasi dell'epidermide.

Sindrome di Sezary \Rightarrow variante. Le cellule T_H sono primitivamente leucemiche e infiltrano i linfonodi (anche la cute, ma qui si tratta di un rash eritematoso, non di noduli).

L'evoluzione in una forma più aggressiva è possibile. Se non curati, i pazienti muoiono per infezioni opportunistiche (la cute è il distretto in cui ci sono più linfociti T_H, che proteggono dalle infezioni esogene).

Linfoma a cellule T periferiche, non specificato

Linfociti atipici di varie dimensioni. Ci sono elementi reattivi di contorno (macrofagi, vene a endotelio alto (HEV), ...).

Il polimorfismo di questi linfomi è dovuto alla produzione di citochine da parte dei linfociti ⇒ inducono proliferazione degli elementi di contorno, in varia maniera.

Marcatori ⇒ CD3⁺/-, espressione variabile di altri marcatori T.

Colpisce gli adulti. Il linfoma ha un decorso aggressivo, ma è potenzialmente curabile.

Linfoma a cellule T angio-immunoblastico

Immunoblasti + vasi.

Venule a endotelio alto (HEV) arborizzanti. No follicoli secondari. Infiltrato misto di linfociti, blasti e altre cellule atipiche chiare.

Il fenotipo delle cellule neoplastiche è quello dei linfociti T. Grandi aggregati di cellule follicolari dendritiche intorno alle HEV.

Può colpire pazienti affetti da HIV.

Morte per infezioni opportunistiche o per trasformazione in linfomi più aggressivi.

Linfoma a cellule T intestinale

Infiltrato polimorfico con cellule T intraepiteliali.

Marcatori ⇒ CD3⁺, CD7⁺, CD8⁺/- (⇒ sono linfociti T_C), CD103⁺.

Colpisce gli adulti. Decorso aggressivo, spesso con perforazione intestinale.

Colpisce soprattutto i pazienti affetti da morbo celiaco (intolleranza al glutine ⇒ sprue (diarrea massiva da malassorbimento)).

Nel morbo celiaco c'è atrofia dei villi e infiltrazione diffusa di linfociti nel contesto della mucosa.

Se non si cura il morbo celiaco, l'infiltrazione leucocitaria ↑, fino ad assumere una connotazione neoplastica T. Di solito è una neoplasia diffusa (raramente crea masse).

I linfociti T proliferanti sono citotossici ⇒ danni diretti all'intestino (soprattutto al digiuno ⇒ digiunite erosiva).

Leucemia a cellule T dell'adulto

È frequente in alcune zone geografiche, dove si associa a infezioni da HTLV-1.

(Esiste anche HTLV-2 e HTLV-3 (⇒ associato ad AIDS))

La maggior parte dei linfociti associati alla presenza di HTLV-1 sono CD4⁺, mentre quelli associati ad HTLV-2 sono CD8⁺.

Colpisce gli adulti e all'esordio è presente come malattia sistemica.

È aggressiva e spesso può essere indolente.

Linfoma anaplastico a grandi cellule

Il marcatore di questo linfoma è KI-1.

t(2;5) ⇒ si fondono ALK e nucleoplasmina ⇒ prognosi più favorevole.

Ne esistono due forme:

- linfonodale sistemica diffusa
- localizzata a livello cutaneo; presenta un decorso indolente; può regredire spontaneamente.

Per ora queste varianti sono state raggruppate nello stesso gruppo, ma non si sa se in realtà siano malattie diverse.

Linfoma di Hodgkin

È un linfoma di tipo B nel 75% dei casi. Pochi casi sono T.

Colpisce i linfonodi superficiali e profondi.

Marcatore diagnostico ⇒ cellule di Reed-Sternberg presenti in un background infiammatorio.

Malattie cerebro-vascolari

Rappresentano il 40% delle patologie del SNC. Comprendono tutte le alterazioni che colpiscono i vasi cerebrali ⇒ 2 tipi di alterazioni:

- **infarto cerebrale**
- **emorragia cerebrale**

La sintomatologia clinica è direttamente correlata al territorio neuronale colpito e all'estensione del danno.

Alterazioni dei vasi possono portare a necrosi di piccoli territori ⇒ asintomatiche: si manifestano solo quando, sommandosi, raggiungono un certo grado di gravità.

Il SNC non ha interstizio ⇒ non ci può essere tessuto di granulazione, in seguito a una lesione. Il sangue stravasato viene riassorbito molto più lentamente rispetto ad altri tessuti.

Arteria carotide comune ⇒ è l'arteria più importante ai fini dell'irrorazione del SNC. La carotide interna e la carotide esterna sono in comunicazione con numerose anastomosi.

Arteria vertebrale ⇒ si fonde con la controlaterale, dando origine alla basilare.

Poligono di Willis:

- aa. vertebrali ⇒ tronco basilare ⇒ aa. cerebrale posteriore
- aa. carotidi interne ⇒ aa. cerebrale media e anteriore.

Le cerebrali anteriori sono unite dalla comunicante anteriore. La cerebrale media è unita alla cerebrale posteriore dalla comunicante posteriore.

Circolazione arteriosa del SNC ⇒ divisa in dx e sx, ma largamente anastomizzata ⇒ per assicurare al SNC un flusso costante e compensato.

Altre anastomosi ⇒ tra le cerebrali anteriori e le meningee.

Dalle arterie superficiali partono arterie perforanti (sono perpendicolari alle arterie superficiali). Ciascun ramo perforante non si anastomizza con altri rami perforanti. In realtà, non è il vaso da solo a penetrare nel SNC, ma il vaso assieme alle leptomeningi. Tra i due ⇒ spazio di Virchow-Robin. Le arterie perforanti, finché sono avvolte dalle leptomeningi, non danno rami collaterali. Si ramificano solo quando abbandonano le leptomeningi. Ogni arteria perforante si comporta funzionalmente come un'arteria terminale, anche se anatomicamente non lo è.

Ci sono aree (*territori di confine*) tra un'area e un'altra, che sono provviste di un basso flusso ⇒ piccole variazioni possono determinare severa ischemia.

Particolarità delle **arterie del SNC** ⇒ **hanno pareti sottili**, perché esse presentano meno fibre muscolari ed elastiche ⇒ sono ~ vene. Ciò perché ci sono meccanismi di autoregolazione del flusso che permettono loro di non avere una grossa parete. Ciò implica dei vantaggi e degli svantaggi:

- vantaggi ⇒ possibilità di avere un'autoregolazione del flusso entro valori di ↓ resistenze
- svantaggi ⇒ > suscettibilità ai danni

La resistenza nelle arterie del SNC è più bassa che altrove.

Le vene drenano nei seni venosi, cavità incastonate nella dura madre. Essi sono perciò beanti, hanno pareti che non si deformano al variare della pressione (perché le loro pareti sono attaccate alla teca cranica) ⇒ c'è sempre flusso (verso le vene giugulari) ⇒ non serve pressione per far tornare il sangue al cuore: il sangue "cade" verso il cuore.

Nei seni venosi sboccano le granulazioni di Pacchioni, estroflessioni delle leptomeningi nei seni venosi, che consentono il drenaggio continuo di liquor.

La pressione endocranica è importante, perché può esercitare effetti rilevanti sulle arterie del SNC, che hanno parete sottile.

Il flusso ematico cerebrale dipende da:

- Pressione arteriosa sistemica

- Viscosità del sangue ⇒ più importante che in altri distretti. Se ↑ ⇒ trombosi endovenose.
- Resistenza arteriolo-capillare ⇒ agisce in un range di valori di pressione tra 50 e 160 mmHg, oltre i quali non riesce più a compensare. Se, ad es., la pressione è < 50 mmHg, il flusso continua a ↓ ⇒ sincope.
- Pressione endocranica
- Stato della rete vascolare anastomotica ⇒ ci possono essere variazioni anatomiche (soprattutto a carico del poligono di Willis) che inficiano la capacità di compensazione; oppure aterosclerosi.
- Meccanismi di autoregolazione

Sul tono delle arterie del SNC influisce l'ambiente (pO₂, pCO₂, pH).

Se il flusso ↓ del 50-75% (per un breve periodo) ⇒ lesioni strutturali reversibili

Se il flusso ↓ di > 80% (per un breve periodo, oppure di < 80% per periodi più lunghi) ⇒ lesioni strutturali irreversibili

Territori critici di confine ⇒ tra un distretto irrorato da un'arteria e un altro ⇒ a rischio di sviluppare ischemia, se il flusso ↓ anche di poco: *necrosi laminari* (a tutto spessore).

Accidente vascolare ⇒ vasocostrizione ⇒ no reflusso ⇒ infarto non emorragico.

{ Ipossia ⇒ ↓ pO₂
Ischemia ⇒ ↓ flusso ematico

Tipi di ipossia cerebrale:

- *Stagnante*
 - Ischemia
 - Oligoemia
- *Anossica/ipossica*
- *Anemica*
- *Istotossica*
- *Ipoglicemica*

SNC ⇒ ha elevate rischieste metaboliche (15-20% del consumo di O₂ e glucosio di tutto l'organismo).

Ischemia

8-10 min:

- Alterazioni neuronali ischemiche
- Necrosi neuronale
- Zona pallida

40-60 min:

- Necrosi laminare

} Necrosi elettiva del parenchima o rammollimento incompleto

60 min:

- Necrosi di neuroni, glia, vasi } Rammollimento completo

Cellule gliali:

- Astrociti ⇒ supporto 3D del SNC; formano la barriera emato-encefalica; trofismo dei neuroni
 - Fibrillari
 - Protoplasmatici
- Oligodendrociti ⇒ guaine mieliniche
- Cellule della microglia ⇒ macrofagi residenti del SNC

Rammollimento ⇒ il cervello in necrosi diventa più molle.

Cicatizzazione ⇒ nel SNC non può avvenire, perché manca l'interstizio. Si ha solo proliferazione degli astrociti fibrillari, che circoscrivono l'area di necrosi. Poi arrivano i macrofagi che lentamente smaltiscono il materiale necrotico.

Rammollimento o infarto o encefalomalacia

- *Stadio I* ⇒ recente dalla necrosi ⇒ bianco con emorragie limitrofi petecchiali
- *Stadio II* ⇒ riparazione (cellule granulo-adipose (macrofagi con granuli di sfingolipidi), attivazione della microglia, astrociti, gliosi)
- *Stadio III* ⇒ focolaio di gliosi riparativa

Encefalomalacia ⇒ necrosi dell'encefalo a piccoli focolai diffusi.

Vulnerabilità selettiva ⇒ ci sono zone del SNC più sensibili di altre all'ischemia:

- Neocortex
 - Parietali
 - Occipitali
 - Zona profonda
 - Zone laterali
 - 3°-6°
- Allocortex
 - Ippocampo
 - Corno d'Ammon
- Nuclei della base
 - Caudato
 - Putamen
 - Pallido
 - Talamo

Da un punto di vista clinico, ci sono due sindromi correlate ad accidenti cerebrovascolari:

- **Ictus cerebri** (o colpo apoplettico)
- **TIA** (attacchi ischemici transitori)

Alla base di entrambi c'è ischemia o emorragia.

Ictus ⇒ nel 70% dei casi è dovuto ad aterosclerosi.

Alterazione cerebro-vascolare da ipertensione arteriosa ⇒ encefalopatia ipertensiva ⇒ viene meno l'autoregolazione, danni alle pareti dei vasi (es., aneurismi). Può essere dovuto ad aterosclerosi, oppure a problemi di natura non-aterosclerotica (IRC, feocromocitoma, morbo di Cushing).

Emorragie cerebrali:

- neonatali-perinatali ⇒ es., forma pan-intraventricolare (⇒ mortale o comunque dà handicap permanente)
- degli adulti

Sede:

- epidurale ⇒ sopra la dura madre
- subdurale ⇒ sotto la dura madre
- subaracnoideale
- parenchimale

Basi anatomopatologiche delle emorragie:

- Aneurismi
- Malformazioni vascolari congenite
- Aterosclerosi (di solito abbinata a ipertensione)

Patologia del sistema endocrino

Attività endocrina ⇒ elaborazione e secrezione di ormoni (glicoproteine o polipeptidi, di solito di piccole dimensioni) nel sangue (⇒ sono sostanze circolanti), attraverso il quale raggiungono il loro bersaglio.

Sistema nervoso ⇒ due braccia efferenti:

- Terminazioni nervose
- Sistema endocrino

Formazione del sistema endocrino ⇒ precoce (5° settimana di gestazione ⇒ è parallela a quella del SN). Spesso alterazioni del SNC provocano alterazioni del sistema endocrino ⇒ legame tra i due sistemi (a livello dell'asse ipotalamo-ipofisario e dei gangli simpatici della midollare del surrene).

Sistema nervoso e sistema endocrino ⇒ trasmettono informazioni:

- Sistema nervoso ⇒ azione rapida
- Sistema endocrino ⇒ azione lenta e protratta nel tempo

Sistema endocrino ⇒ **costituito da ghiandole e dalle cellule del sistema endocrino diffuso** (cellule ad attività endocrina sparse nell'organismo ⇒ possono essere isolate o raggruppate in piccoli gruppi; sono presenti nella cute, nell'apparato respiratorio, nell'apparato gastro-intestinale, ecc.).

Cellula endocrina ⇒ può derivare da qualsiasi foglietto germinale ⇒ origine embriologica complessa.

Attività endocrina ⇒ modulata da fattori di induzione.

Senza sinusoidi non si può avere attività endocrina ⇒ i sinusoidi hanno la caratteristica di essere per lo più privi di membrana basale ⇒ le cellule possono secernere direttamente nel sangue.

Quindi, i fattori di induzione non solo inducono la secrezione da parte delle cellule endocrine, ma anche la differenziazione di vasi in sinusoidi.

Attività paracrina ⇒ elaborazione e secrezione di sostanze ad azione locale, tramite un gradiente decrescente a partire dal sito di produzione ⇒ non presuppone la secrezione nel sangue dei sinusoidi.

Presenza di sinusoidi ⇒ dipende da un gradiente di pressione che rende possibile la presenza di vasi per larga parte privi di membrana basale.

Secrezione endocrina/paracrina ⇒ è un concetto quantistico: c'è un numero finito discreto di granuli di secrezione, che contengono la sostanza attiva.

Attività endocrina - riassunto:

1. Induzione della secrezione
2. Organizzazione di stroma e sinusoidi
3. Sintesi dell'ormone
4. Impacchettamento in granuli dell'ormone
5. Secrezione dell'ormone in quanti discreti
6. Trasporto nel sangue (liberi o legati a binding protein)
7. Legame specifico al recettore delle cellule bersaglio

Uno dei più importanti meccanismi di regolazione della secrezione è quello del feedback (+ o -), o direttamente sulle cellule che secernono l'ormone, o indirettamente sulle cellule che producono sostanze che regolano la secrezione di ormoni da parte delle cellule endocrine.

Alterazioni del sistema endocrino:

1. Congenite ⇒ essenzialmente agenesie
2. Acquisite
 - Iperfunzione
 - Ipofunzione

Iperfunzione ⇒ tre risultati:

1. Non succede niente dal punto di vista anatomo-patologico.
2. Ingrossamento della ghiandola (⇒ iperplasia)
3. Evoluzione in senso neoplastico

Ipofunzione ⇒ scomparsa o ↓ di dimensioni della ghiandola.

{ Iperplasia ⇒ risponde a stimoli normali, che però sono esagerati ⇒ la situazione è reversibile: se si toglie lo stimolo, si torna alla normalità.
 { Neoplasia ⇒ non è più controllata, ha crescita autonoma ⇒ la situazione è irreversibile.

In corso di IRC c'è un'alterazione del metabolismo del calcio e del fosfato ⇒ induzione dell'iperfunzione delle paratiroidi ⇒ ↑ PTH, ma non basta ⇒ iperplasia delle paratiroidi (⇒ iperparatiroidismo secondario) ⇒ a un certo punto, compaiono noduli a crescita autonoma (noplastici) (⇒ iperparatiroidismo terziario).

Quindi, si ha un passaggio graduale: normale ⇒ iperplasia ⇒ neoplasia.

Ipofisi

- **Adeno-ipofisi** ⇒ deriva dalla tasca di Rathke (⇒ estroflessione digitiforme dello stomoideo primitivo ⇒ ectoderma); perde le connessioni.
- **Neuro-ipofisi** ⇒ deriva dall'infundibolo (⇒ endoderma); rimane connessa al SNC.

Lo sfenoide circonda le due estroflessioni, formando la sella turcica.

Le leptomeningi formano il diaframma della sella.

Alterazioni:

- Il canale che collega la tasca di Rathke rimane pervio
- Cellule della tasca di Rathke rimangono intrappolate nel canale ⇒ metaplasia squamosa, cilindrica ciliata (⇒ ipofisi faringea).

Di solito, queste alterazioni non hanno rilevanza clinica, tranne che nei casi in cui le cisti che ne derivano si infettano.

Se c'è l'incompleta formazione del diaframma ⇒ meningocele intrasellare: sindrome della sella vuota ⇒ le leptomeningi comprimono le cellule dell'ipofisi, che sono schiacciate ai lati (⇒ con la TAC la sella turcica appare vuota) ⇒ no sintomi, perché l'ipofisi funziona normalmente.

Vascularizzazione dell'ipofisi ⇒ da rami dell'arteria carotide interna:

- Arterie ipofisarie superiori
- Arterie ipofisarie medie
- Arterie ipofisarie inferiori

Sistema portale ipotalamo-ipofisario ⇒ le arterie ipofisarie superiori si capillarizzano; dai capillari originano delle vene che si aprono nei sinusoidi ipofisari, in cui sono secreti i *releasing factor*; i sinusoidi si aprono nelle vene ipofisarie.

Le cellule ipofisarie sono localizzate in canestri (formati da cellule diverse tra loro), delimitati da fibre reticolari e sinusoidi ⇒ unità funzionali, che interagiscono con i *releasing factor*, e in cui le cellule interagiscono tra loro.

Neuroipofisi ⇒ fibre amieliniche provenienti dai nuclei sopraottico e paraventricolare + pituitici. Secernono ossitocina e ADH/vasopressina.

Adenoipofisi ⇒ diverse popolazioni cellulari, secernenti:

- Prolattina ⇒ 15-20%
- ACTH ⇒ 15-20%
- TSH ⇒ 5%
- GH ⇒ 50%
- FSH/LH ⇒ 10% ⇒ distribuite uniformemente in tutta l'adenoipofisi.

Una volta le cellule dell'adenoipofisi venivano classificate in base all'affinità tintoriale. Oggi, invece, si usa l'immunoistochimica, per valutare l'ormone prodotto.

50% delle cellule dell'adenoipofisi secernono GH ⇒ perché deve venir secreto in grandi quantità per tutta la vita.

Ci sono anche cellule somato-mammotrope ⇒ secernono prolattina e GH.

Altre cellule dell'adenoipofisi:

- Cellule follicolari stellate ⇒ hanno prolungamenti che abbracciano le cellule endocrine ⇒ mediano rapporti tra cellule endocrine e stimoli esterni (sono positive per la proteina acida glio-fibrillare).
- Cellule che secernono somatostatina ⇒ azione paracrina ⇒ inibisce le cellule vicine.

Metodiche per distinguere le cellule dell'adenoipofisi:

- Affinità tintoriale
 - Eosinofile
 - Anfofile
 - Basofile
- Immunoistochimica
 - GH
 - FSH/LH
 - TSH
 - Prolattina
 - ACTH

- Analisi ultrastrutturale ⇒ differenza i granuli (in base alla densità elettronica, alla presenza di una membrana, ecc.)

Queste tre metodiche sono combinate per distinguere i tumori ⇒ i tre aspetti devono coincidere, facendo capire quali sono le cellule proliferanti.

Adenomi dell'ipofisi

- **Secernenti**
 - GH
 - Prolattina
 - ...
- **Non secernenti** ⇒ no sintomatologia clinica correlata all'anomala secrezione di un ormone ⇒ non vuol dire che le cellule non secernono.
 - Secrezione inefficace
 - *Null cells* ⇒ cellule incapaci di secernere. Di questo gruppo fanno parte gli *oncocitomi* (oncocita: cellula piena di mitocondri (⇒ mitocondriosi) ⇒ gonfia, eosinofila, nucleo centrale) (⇒ possono essere presenti in più distretti).

Adenomi secernenti GH ⇒ gigantismo (nei bambini), acromegalia (negli adulti).

Adenomi secernenti prolattina ⇒ alterazioni più evidenti nell'uomo (⇓ attività sessuale) ⇒ comporano ⇓ degli altri ormoni dell'ipofisi (per compressione) ⇒ ipofunzione.

Adenomi secernenti ACTH ⇒ ipercorticosurrenalismo secondario (sindrome di Cushing) ⇒ bilaterale.

Adenomi non secernenti ⇒ compressione e quindi ⇓ dell'attività delle altre cellule ⇒ ipofunzione.

Una volta, tutti gli adenomi erano rimossi chirurgicamente, ma spesso si verificavano recidive (perché non si poteva mai togliere l'ipofisi intera ⇒ un po' di tumore rimaneva). Oggi, si usa la terapia farmacologica, a meno che l'adenoma sia troppo grande (⇒ *adenoma aggressivo* ⇒ si espande oltre la sella turcica ⇒ comprime il chiasma ottico).

Carcinoma dell'ipofisi ⇒ raro; la malignità è intrinseca alle cellule.

> è la frazione di crescita del tumore, < è la risposta al trattamento.

Ipofisiti ⇒ infiammazioni dell'ipofisi ⇒ sindromi da ipofunzione. La più importante è l'ipofisite granulomatosa, in corso di TBC o di granuloma eosinofilo dell'osso dello sfenoide (⇒ può estendersi alla neuroipofisi).

C'è una patologia in cui si accumulano istiociti nelle ossa intorno alla neuroipofisi ⇒ distruzione ghiandola ⇒ alterazione dell'equilibrio dell'ADH ⇒ diabete insipido.

Apud amiloide (amiloide ormonale)

Accumulo nelle cellule e nell'interstizio di sostanza amiloide ⇒ deriva dagli stessi ormoni prodotti dalle cellule dell'ipofisi.

Es., ACTH ⇒ originato per proteolisi di un grosso precursore ⇒ rimangono dei pezzettini che - se presenti in eccesso - formano aggregati (precipitati), tra i quali la struttura β -fibrillare, precursore dell'amiloide ormonale.

L'apud amiloide si forma nelle cellule e poi è secreta. Questa alterazione, quindi, è dovuta a ipersecrezione di ormoni. Perciò, si ha apud amiloide soprattutto in conseguenza di tumori (⇒ in particolare, tumore secernenti prolattina), perché nei tumori secernenti c'è iperproduzione di ormoni.

Tiroide

Ghiandola bilobata, a stretto contatto con la laringe. È una ghiandola endocrina follicolare ⇒ unità funzionale: follicolo (⇒ od otricolo: sfera che contiene tireoglobulina).

Origina all'apice del V linguale, al 14° giorno di gestazione ⇒ dotto tireoglosso ⇒ riceve afferenze dal 3° e dal 4° arco branchiale, con il contributo anche dell'organo ultimo branchiale.

Origina insieme a timo e paratiroidi ⇒ possono esserci disordini che coinvolgono anche questi organi.

La tiroide è di origine in parte endodermica, in parte mesodermica, in parte dalle creste neurali (cellule C).

Il dotto tireoglosso poi sparisce.

Tiroide linguale ⇒ persistenza del tessuto tiroideo nell'apice del V linguale.

Cisti mediane del collo ⇒ cisti che contengono tessuto tiroideo o tonsillare. Sono sopraioidee.

Importante irrorazione ⇒ arterie tiroidee superiori, medie e inferiori ⇒ dalle arterie succlavia e carotide.

Come tutte le ghiandole, anche la tiroide è provvista di un supporto stromale, formato da una membrana basale, fibre reticolari e sinusoidi. Qualsiasi alterazione di questa architettura provoca problemi al funzionamento della tiroide.

I fattori di crescita, soprattutto quelli vascolari, sono molto importanti per il funzionamento della tiroide.

Cellule C (parafollicolari) ⇒ tra i follicoli, o delimitanti i follicoli. Contengono granuli pieni di calcitonina. Sono cellule neuro-endocrine (⇒ granuli di neuro-peptidi).

Ormoni tiroidei ⇒ derivano dalla tirosina, per iodinazione.

Tyr ⇒ mono-iodo-tirosina ⇒ di-iodo-tirosina ⇒ tri-iodo-tirosina ⇒ tetra-iodo-tirosina.

Per la formazione degli ormoni tiroidei, ci vuole iodio e tyr. La tyr è abbondante nella dieta, mentre ci possono essere deficit dello iodio.

La captazione dello iodio avviene contro gradiente (\Rightarrow pompa). Poi c'è un enzima che attacca lo iodio alle tyr (\Rightarrow iodinasi).

Fattori dietetici \Rightarrow influenzano l'attività della tiroide:

- Quantità di iodio determina la funzione
- Cavolini di Bruxelles \Rightarrow inibiscono uptake della pompa

Farmaci \Rightarrow anch'essi possono interferire con la pompa.

Quindi, anche fattori esterni possono interferire con la funzione della tiroide \Rightarrow è l'unica ghiandola il cui funzionamento dipende da fattori dietetici.

Deficit di iodio \Rightarrow deficit di ormoni tiroidei \Rightarrow gozzo.

Ormoni tiroidei \Rightarrow fondamentali per lo sviluppo del SNC (\Rightarrow organizzazione della corteccia cerebrale) \Rightarrow se mancano: cretinismo (oligofrenia).

T₃ e T₄ \Rightarrow esercitano direttamente un feedback - sull'uptake dello iodio e anche sul rilascio di TSH da parte dell'adenoipofisi.

Cellule follicolari \Rightarrow hanno un versante che prospetta verso i sinusoidi e un altro verso la cavità follicolare. Sintetizzano l'ormone e lo stoccano nella tireoglobulina, che va a formare la colloide nel follicolo. Così la cellula prende via via la quantità di ormone che le serve e la immette in circolo \Rightarrow regolazione fine.

Quindi, i momenti della sintesi e del rilascio sono separati \Rightarrow > regolazione.

T₃ e T₄ \Rightarrow nel sangue sono legati per gran parte da binding protein \Rightarrow quantità dell'ormone libero è \Downarrow \Rightarrow > regolazione.

T₃ e T₄ \Rightarrow hanno recettori intra-nucleari.

Ipofunzionamento della tiroide:

- Follicoli più grandi, con cellule appiattite
- Molta colloide
- All'interfaccia tra colloide e cellule follicolari mancano vacuoli di riassorbimento

Iperfunzionamento della tiroide:

- Follicoli più grandi, con cellule alte
- Colloide scarsa
- Tanti vacuoli di riassorbimento

Patologia della tiroide

- **Iperfunzionamento** \Rightarrow *tireotossicosi* \Rightarrow \Downarrow TSH, \Uparrow FT₃ e FT₄
- **Ipofunzionamento**

Tireotossicosi \Rightarrow l'impatto degli ormoni tiroidei è su tutte le cellule dell'organismo: se sono in eccesso, si ha un aumento generalizzato del metabolismo di tutte le cellule. Alcuni organi sono colpiti più di altri: es., cardiopatia tireotossica.

Iper-tiroidismo ⇒ sudorazione, nervosismo, astenia e debolezza muscolare, senso di caldo, esoftalmo, iperfagia, ecc. Si ha in:

- malattia di Graves
- gozzo multinodulare
- adenoma secernente

Ipo-tiroidismo ⇒ cretinismo (bambini), mixedema (adulti): cute molliccia, edema stabile, senso di freddo, obesità, torpore, ecc. Si ha per:

- tiroiditi
- radiazioni
- interventi chirurgici
- farmaci

La più frequente patologia a carico della tiroide è il gozzo.

Gozzo

È un'iperplasia nodulare. È una risposta compensatoria a una richiesta di ormoni. Dipende da una ↓ della quantità di ormoni tiroidei, che induce la liberazione di TSH ⇒ ↑ produzione di ormoni tiroidei + induzione della proliferazione delle cellule della tiroide. Si arriva a un equilibrio dinamico, in cui ogni volta che ↓ [ormoni tiroidei], ↑ TSH e ↑ numero delle cellule della tiroide (sia follicolari, sia dello stroma).

In zone in cui c'è carenza di iodio nella dieta, c'è il gozzo congenito. Alternativamente il gozzo può essere di origine genetica o può essere acquisito (es., per assunzione di sostanze che interferiscono con la sintesi degli ormoni tiroidei).

Nel gozzo, si ha un ↑ della massa della tiroide (da 25-45 g a 100-500 g), tanto > quanto > è la durata dello stimolo.

Gozzo mediastinico ⇒ se la tiroide è molto ingrossata, scende nel mediastino.

Il gozzo comprime la trachea ⇒ difficoltà respiratoria.

Incidenza ⇒ 4-7% di tutta la patologia tiroidea.

Con l'età c'è una ridotta capacità di captazione e di organizzazione dello iodio ⇒ gozzo senile.

Istologia ⇒ tiroide nodulare (⇒ gozzo plurinodulare) (micro- e macro-nodulare). Alcuni noduli si staccano ⇒ "noduli parassiti": sono popolati da linfociti ⇒ difficile la diagnosi differenziale con linfonodi metastatici. I noduli si formano per alterazione profonda dello stroma (emorragie, necrosi, fibrosi, ...).

Quindi, nonostante l'iperplasia, la capacità di funzionamento della tiroide ↓, a causa di questa disorganizzazione strutturale.

I noduli possono essere così iperplastici da sembrare un'iperplasia nodulare pseudo-adenomatosa.

I gozzi (⇒ iperplasia) **possono degenerare in neoplasia**, soprattutto se la condizione dura da molti anni. Nell'ambito del processo proliferativo iperplastico, si sviluppano stipti monoclonali che possono evolvere in neoplasia.

Gozzo diffuso o parenchimatoso o semplice ⇒ solido, omogeneo ⇒ la tiroide presenta tessuto normale. L'iperplasia coinvolge tutti i follicoli. Tutti i follicoli iperfunzionano contemporaneamente. Cause: tumori ipofisari secernenti TSH, tumori ipofisari ectopici produttori TSH (rari), patologia autoimmune (morbo di Graves ⇒ auto-Ac contro i recettori del TSH). Evolve, se trascurato, in gozzo multinodulare ⇒ rischio di tumore.

Endocrinopatie auto-immunitarie ⇒ alterazioni endocrine su base auto-immunitaria. Es., **morbo di Graves** ⇒ si associa sempre a ipertiroidismo, esoftalmo (⇒ proliferazione del connettivo retro-bulbare, che spinge in fuori i bulbi oculari) e a edema pretibiale (⇒ proliferazione del connettivo nella tibia); può associarsi anche a colangite sclerosante, a ↓ dei melanociti, ecc. La causa di questa malattia è la presenza di auto-Ac anti-recettore del TSH.

Morbo di Graves ⇒ secondo alcuni è una tiroidite: ci sono infiltrati linfocitari diffusi (anche se non eclatanti) ⇒ soprattutto T_C (di solito ci sono pochi B e T_H).

Tiroiditi

Sono infiammazioni del tessuto tiroideo. Non sono molto frequenti. È importante la diagnosi differenziale coi tumori della tiroide.

La più importante è la tiroidite di Hashimoto.

Tiroiditi:

- **Secondarie** a processi infiammatori in altre sedi (batterici o fungini: es., da criptococco)
- **Primitive**
 - di Hashimoto (a stroma linfomatoso)
 - di Graves (auto-immunitaria)
 - di Riedel (a stroma ligneo)
 - linfocitarie
 - sub-acute di DeQuervain (giganto-cellulare o granulomatosa)

Tiroidite di Hashimoto

Infiltrazione diffusa da parte di linfociti, con progressiva distruzione della tiroide ⇒ ↓ ormoni tiroidei.

Siccome si articola in tempi lunghi, all'inizio si può avere un fugace ↑ di ormoni tiroidei (per liberazione della colloide da parte dei follicoli distrutti).

All'inizio può essere confusa con un nodulo tireotossico.

Ci sono follicoli linfatici con centri germinativi, che sostituiscono il parenchima tiroideo.

Eziologia ⇒ difetto dei linfociti T_H: attivano linfociti B e T_C.

Granuli colloidofagici ⇒ fagocitano la colloide in eccesso, liberata dai follicoli distrutti.

Le cellule rimanenti, per compenso, diventano iperplastiche o vanno incontro a trasformazione oncocitaria (⇒ cellule di Ashkenazi). Alcune cellule ⇒ metaplasia squamosa.

Col progredire della malattia, c'è sempre più distruzione del parenchima e i follicoli si fanno sempre più grandi.

Ci sono auto-Ac anti-tireoglobulina, anti-perossidasi e anti-recettore del TSH ⇒ conseguenza della distruzione delle cellule.

Evoluzione della malattia ⇒ distruzione delle cellule + fibrosi ⇒ ↓ ormoni tiroidei ⇒ mixedema (la tiroidite di Hashimoto è anche detta "mixedema primitivo"). Tutti i casi di ipotiroidismo presentano alterazioni sistemiche (⇒ eccessiva) della capacità di secernere sostanza fondamentale ⇒ ↑ generalizzato dell'interstizio ⇒ pelle più molliccia, edema stabile, riduzione del lume delle coronarie (per accumulo sub-intimale di sostanza fondamentale).

Può evolvere in linfomi (⇒ più frequentemente; sono indotti da stimoli cronici) o in carcinomi a cellule squamose (per precedente metaplasia squamosa) (⇒ meno frequentemente).

Variante fibrosa della tiroidite di Hashimoto ⇒ inizia con fibrosi e infiammazione contemporaneamente (⇒ è una via di mezzo tra le tiroiditi di Hashimoto e di Riedel).

Tiroidite sub-acuta di DeQuervain

Non è cronica. Dà guarigione con resituito ad integrum; solo in rari casi può lasciare segni protratti di ipofunzione.

Colpisce soggetti giovani che si frequentano (gruppi, classi, ecc.) ⇒ è stata collegata a infezione del tratto respiratorio superiore originate da vari microrganismi (es., coxsackievirus ⇒ forniscono un Ag che determina attivazione dei linfociti T_C con danno secondario alla tiroide), ma non ci sono prove chiare in merito.

Patogenesi ⇒ febbre, tumefazione, ipertiroidismo che diventa ipotiroidismo. Si ha quindi ↑ degli Ac anti-tireoglobulina ⇒ distruzione del parenchima con liberazione di tireoglobulina.

C'è infiltrazione di cellule infiammatorie e cellule giganti colloidofagiche. Ma, dopo 15 giorni, il parenchima normale si ricostituisce.

Come per la tiroidite di Hashimoto ⇒ ipertiroidismo transitorio e poi ipotiroidismo.

Tiroidite di Riedel

La tiroide è progressivamente interessata da fibrosi diffusa priva di cellule (ialina) ⇒ processo flogistico-sclerotizzante ⇒ ipotiroidismo.

È una malattia rara. È associata a malattie sclerotizzanti: mediastiniti (il connettivo interstiziale lasso diventa connettivo fibroso denso privo di cellule ⇒ impedimento), fibrosi retroperitoneale (⇒ compressione delle vene (⇒ stasi) e degli ureteri (⇒ dilatazione della pelvi ⇒ idronefrosi bilaterale)). Non si sa l'eziologia di questa fibrosi retroperitoneale.

C'è un fronte di avanzamento con infiltrati linfocitari (⇒ fibrosi avventiziale ⇒ trombosi murale endoteliale ⇒ prima vene, poi arterie ⇒ vasculite obliterante).

Tiroiditi linfocitarie

Infiltrati di linfociti. Di solito sono associate ad altre patologie o condizioni (es., gozzo, post-partum, primaverile, ...). Si riscontrano auto-Ac contro la tireoglobulina e la perossidasi.

Non ci sono risvolti di tipo funzionale.

Danno alterazioni citologiche e nucleari che possono simulare il carcinoma papillare.

Tumori

1. a carico dell'epitelio follicolare
2. a carico delle cellule C
3. a carico del supporto stromale

Hanno tutti buona prognosi, eccetto il carcinoma indifferenziato (⇒ 100% dei casi = morte per rapida crescita e compromissione di strutture vitali del collo). Il fattore di rischio più importante sono le radiazioni ionizzanti.

1. benigni ⇒ adenomi follicolari ⇒ evolvono in forme maligne raramente; sono dovuti a mutazioni del recettore del TSH e del suo sistema di segnalazione.
maligni ⇒ K papillare, K follicolare (classico e variante oncocitaria; insorge in età più avanzata rispetto al K papillare; può insorgere a partire da un gozzo multinodulare), K indifferenziato (o anaplastico)
2. maligni ⇒ K midollare (o a cellule C, o a stroma amiloide)
equivalente benigno ⇒ iperplasia plurinodulare a cellule C
3. linfomi

Il più facile da diagnosticare è il K papillare. È anche il più frequente, tra i tumori della tiroide.

Ci sono forme familiari; oppure esso può insorgere in corso di gozzo. Di solito è associato ad alterazioni del gene RET.

Caratteristica tipica ⇒ nucleo otticamente vuoto.

Ha tante varianti; la più frequente è quella follicolare.

Insorge in tutte le età, soprattutto precocemente (⇒ 20-30 anni, femmine, piccole dimensioni, frequenti metastasi latero-cervicali) e tardivamente (⇒ molte volte silente).

Se la diagnosi è precoce ⇒ si guarisce (anche se c'è metastasi).

Patologia dell'esofago

Esofago ⇒ tubo muscolo-mucoso, formato - come tutti i visceri dell'apparato gastro-intestinale - da mucosa, sottomucosa, muscolare. Collega la faringe allo stomaco (l = 25 cm). Origina al margine inferiore della cartilagine cricoide, a livello del muscolo crico-faringeo.

Sta nel mediastino posteriore. Prende rapporto con l'aorta, della quale conserva impressioni.

La parte cervicale è costituita da muscolatura striata (nello strato esterno), inferiormente è formato da muscolatura liscia.

Giunzione gastro-esofagea ⇒ tratto intra-addominale dell'esofago (sotto il diaframma) ⇒ ha lunghezza variabile (3-5 cm).

lato esofageo ⇒ circondato dai pilastri posteriori del diaframma, che tengono ancorato l'esofago ⇒ i movimenti dell'esofago sono limitati. Tutte le volte in cui questo sistema di fissazione non funziona ⇒ ernia iatale ⇒ congenita (es., per assenza di un pilastro del diaframma) o acquisita.

N.B. = La giunzione gastro-esofagea non è uno sfintere, ma un sistema di ancoraggio.

Perciò, del liquido può refluire dallo stomaco nell'esofago, visto che non c'è uno sfintere.

Peristalsi esofagea ⇒ funziona quando si ingerisce qualcosa di difficile da spingere allo stomaco (cibo denso). I liquidi, invece, scendono per gravità, senza bisogno di peristalsi.

Punti critici dell'esofago ⇒ parte cervicale e giunzione gastro-esofagea. La parte cervicale dell'esofago presenta un locus minoris resistentiae di forma triangolare.

Formazione dell'esofago ⇒ a partire dall'endoderma. L'esofago viene rivestito prima da epitelio cubico semplice, poi cilindrico ciliato semplice, poi pavimentoso composto. Può rimanere tessuto cilindrico ciliato ⇒ cisti esofagee.

Oppure si può avere atresia dell'esofago (⇒ cordoncino fibroso).

Oppure ci possono essere fistole tra l'esofago (spesso atresico) e la trachea o i bronchi ⇒ incompatibili con la vita.

Oppure si possono avere pieghe della mucosa a livello cervicale:

- Longitudinali ⇒ non gravi;
- Circolari ⇒ più gravi, perché portano a sub-stenosi dell'esofago.

Sindrome di Plummer-Winson ⇒ anemia sideropenica associata a disfagia, dovuta a queste pieghe.

Diverticoli esofagei ⇒ nella parte cervicale e nella giunzione squamo-colonnare.

Oppure si possono avere aderenze tra l'avventizia dell'esofago e il connettivo fibroso limitrofo ⇒ diverticoli ⇒ infiammazione con possibile suppurazione ⇒ ascessi mediastinici o fistolizzazioni esofago-tracheali ⇒ polmonite ab ingestis.

Acalasia ⇒ mancanza di peristalsi soprattutto nell'esofago terminale, per mancanza dei plessi mioenterico e sottomucoso ⇒ agangliosi. Sono dovute a infezioni da tripanosoma (morbo di Chagas) o da virus neurotropi (es., herpes zoster virus).
C'è un restringimento della parte terminale e una dilatazione associata a ipertrofia nella porzione iniziale.

Alterazione della cinesi dello sfintere esofago-cardiasico ⇒ varie sostanze e malattie comportano questa alterazione (gastrina e motilina stimolano la contrazione; secretina e glucagone la inibiscono). Es., sclerodermia ⇒ irrigidimento del tubo esofageo, che fa ridurre la peristalsi.

Sintomi ⇒ disfagia (⇒ dolore a mangiare) e talora anche esofagite.

L'esofago può anche subire traumi di origine medica (es., in corso di esplorazione). L'esofago è un tubo non troppo resistente ⇒ può subire danni. Es., ulcere da decubito per presenza di sondini, oppure pillole che si bloccano a livello della mucosa esofagea, oppure corpi estranei, oppure ingestione a scopo suicida di acidi o basi (⇒ estese ulcerazioni; quando esse guariscono ⇒ stenosi cicatriziali detraenti ⇒ perdita di funzione (bisogna sostituire la parte lesa con es. protesi)).

L'esofago entra nella patologia epatica ⇒ **varici esofagee**.

C'è un plesso venoso sottomucoso ⇒ drena nelle vene del collo (superiormente), azygos ed emiazygos (in mezzo) e gastriche (inferiormente).

Se c'è ipertensione portale ⇒ drenaggio attraverso il plesso esofageo inferiore ⇒ si gonfia di sangue ⇒ varici esofagee ⇒ se si rompono, si hanno emorragie gastriche massive (2-3 l) ⇒ spesso morte.

Esofagiti

Infiammazioni dell'esofago.

L'esofago risponde con:

- **↑ spessore dell'epitelio** (è squamoso composto non cheratinizzato, ricco di glicogeno) ⇒ può andare incontro a **metaplasia squamosa** (⇒ cheratinizzazione) ⇒ aspetto a chiazza biancastra (**leucoplachia**).
- **Edema, ectasia delle venule, ↑ linfociti** ⇒ nella sottomucosa

L'evoluzione dell'esofagite dipende dall'agente eziologico e dal paziente.

Quando l'esofagite cronicizza ⇒ **iperplasia basale**: ↑ spessore per iperproliferazione delle cellule basali (si passa da uno strato al 15% di tutto lo spessore dell'epitelio) ⇒ viene ampliato il compartimento proliferativo a scapito di quello differenziativi. **L'iperplasia basale è il substrato su cui possono insorgere altre alterazioni** (es., carcinoma dell'esofago).

Nei soggetti più a rischio di K esofageo, c'è un più alto rischio di sviluppare anche esofagiti. Nell'esofago con carcinoma, nelle zone limitrofe si trovano segni di esofagite cronica.

Il K squamoso dell'esofago ha una fase evolutiva in cui c'è leucoplachia e iperplasia basale. Non tutte le lesioni progrediranno a K, ma alcune sì.

Si può fare screening nelle zone ad alta incidenza di K esofageo, usando questi marker diagnostici.

Una particolare risposta a un insulto cronico è riservata dalla parte gastro-esofagea dell'esofago.

Il passaggio epitelio squamoso - epitelio cilindrico è drammatico, improvviso. La linea di passaggio tra i due epiteli è chiamata *linea Z* (è ondulata).

Quando c'è reflusso gastrico cronico, c'è un insulto cronico da parte del basso pH ⇒ esofagite cronica tipo esofago di Barrett ⇒ risalita della linea Z al di sopra del suo normale livello (⇒ "esofago corto"), per trasformazione dell'epitelio squamoso in epitelio cilindrico.

Tumori dell'esofago

70% P carcinoma squamoso

Il secondo tumore in ordine di frequenza è l'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea.

Tumori benigni ⇒ rari:

- **Papillomi squamosi** ⇒ arborescenza del tessuto connettivo a partire dalla lamina propria, rivestita da epitelio squamoso. Possono essere dovuti a esofagite cronica. Non evolvono di solito in K squamosi. C'è un'ipotesi non confermata di associazione con HPV.
- **Lipomi sottomucosi** ⇒ tendono a ostruire l'esofago.
- **Leiomiomi intramurali** ⇒ noduli miomatosi; soprattutto nel distretto toracico inferiore.

Tumori maligni

I due più frequenti sono:

- **Carcinoma squamoso e sue varianti**
- **Adenocarcinoma**

Carcinoma squamoso

Neoplasia epiteliale maligna con differenziazione squamosa. È costituito da cellule tipo cheratinocita con presenza di ponti intercellulari e/o cheratinizzazione.

La qualità e la quantità di cheratine distinguono l'epitelio squamoso cheratinizzato da quello non cheratinizzato:

- Non cheratinizzato ⇒ poche cheratine a basso pM, ordinate in fasci, presenti solo nel citoscheletro.
- Cheratinizzato ⇒ molte cheratine ad alto pM, disposte in grossi fasci.

L'incidenza è ridotta, ma la mortalità alta.

Alta variabilità geografica in incidenza e mortalità ⇒ differenti fattori di rischio nelle diverse aree geografiche.

Queste differenze sono dovute a:

- Razza? ⇒ no
- Ambiente? Abitudini alimentari? ⇒ sì. Il K squamoso è più frequente negli altipiani dell'Iran centrale e in Giappone, dove si mangiano cibi caldi ⇒ microtraumatismi alimentari; è frequente anche in Cina, in cui si consumano cibi ammuffiti o ricchi di cancerogeni (nitrosamine).

Esiste una familiarità ⇒ famiglie affette da tilosi (alterazione in 17q; il gene colpito non è stato ancora identificato) ⇒ malattia non epidermolitica plano-plantare epidermica ispessita ⇒ spesso strato corneo su mani e piedi (calli).

Un'altra alterazione possibile è un deficit di acetaldeide deidrogenasi tipo 2, che porta gli alcolisti a sviluppare questo tumore.

Fattori di rischio:

1. Alcol e fumo ⇒ agiscono sinergicamente
2. Fattori nutrizionali
3. Bevande calde
4. Infezioni da HPV (20-40% dei casi di K squamoso in Cina)
5. Associazione con acalasia, sindrome di Plummer-Winson, stenosi da caustici, tilosi.

Patogenesi

1. Esofago normale
2. Esofagite:
 - Iperplasia basale
 - Leucoplachia
 - Metaplasia squamosa
3. Neoplasia intraepiteliale di basso grado
4. Neoplasia intraepiteliale di alto grado
5. Carcinoma squamoso invasivo

C'è una mutazione precoce a carico di p53.

Nelle neoplasie intraepiteliali, c'è disorganizzazione dei vari strati dell'epitelio, della differenziazione ⇒ alterazione del livello di differenziazione delle cellule dei vari strati dell'epitelio.

La differenziazione è legata alla proliferazione. Cellule proliferanti non si differenziano, e viceversa. Quindi, in questa condizione, c'è alterazione anche della proliferazione.

Neoplasia intraepiteliale di basso grado:

- Ispessimento dell'epitelio
- Strato proliferativo passa da 1/3 a 1/2 di tutto l'epitelio
- Il numero di mitosi è ↑, ma non ci sono mitosi atipiche
- Ci sono ancora cellule in via di differenziazione
- Equivale a CIN I (della cervice uterina)

Neoplasia intraepiteliale di alto grado:

- Ulteriore ispessimento dello strato proliferativo ⇒ da 1/2 a 2/3

- Polimorfismo nucleare
- ↑ numero di mitosi e mitosi atipiche
- Permane un tentativo di differenziazione superficiale
- Membrana basale integra

Quando scompare il tentativo di differenziazione nello strato più superficiale ⇒ K squamoso francamente invasivo ⇒ rompe la membrana basale.

Ad ogni step corrispondono specifiche mutazioni, anche se non tutte le mutazioni sono specifiche di una fase o sono documentate in tutti i casi.

C'è una progressiva alterazione dei sistemi regolativi del passaggio G₁-S.

C'è sempre la precoce mutazione di p53.

Criterio diagnostico ⇒ staging TNM.

Bisogna riconoscere i tumori superficiali ⇒ infiltrano gli strati più superficiali della mucosa ⇒ scarsa tendenza a metastatizzare (⇒ più superficiale è il tumore, < è la tendenza a dare metastasi (mucosa: 5%; sottomucosa: 30%; muscolare: 80%)).

Due tipi di crescita:

- Penetrante ⇒ crescita "a gocciolamento": le cellule tumorali si staccano e diffondono ⇒ aggressività, metastasi.
- Espansiva ⇒ cordoni di cellule ben delimitati, che spingono (invasione "pushing").

K verrucoso ⇒ variante del K squamoso. È esofitico ("a cavolfiore") e ben differenziato ⇒ diagnosi differenziale difficile con papillomi squamosi. Non sgocciola mai, bensì spinge. È facilmente curabile.

Metastasi del K squamoso ⇒ linfonodi; i linfonodi interessati variano a seconda del distretto esofageo colpito:

- Livello cervicale ⇒ linfonodi cervicali e sottoclaveari;
- Livello inferiore ⇒ linfonodi mediastinici, peri-gastrici e intra-addominali.

Altre varianti del K squamoso:

- A cellule fusate
- A piccole cellule (*basaloide squamoso*)

Adenocarcinoma esofageo

Adenocarcinoma situato al di sopra della giunzione gastro-esofagea, in cui si reperta epitelio colonnare cranialmente alla neoplasia (*mucosa di Barrett*).

È una neoplasia ulcerata e/o vegetante (o esofitica ⇒ assoggetta nel lume) ⇒ in ogni caso ci sarà ostruzione al transito alimentare.

È localizzato al terzo inferiore dell'esofago. Ha lunghezza variabile: 0,5-10 cm.

È il secondo tumore maligno dell'esofago per incidenza (dopo il K squamoso).

Classificazione dell'OMS dell'adenocarcinoma esofageo:

- Papillare o villoso ⇒ le cellule si aggregano a formare villi
- Tubulare ⇒ scarsa secrezione mucosa
- Mucinoso ⇒ le cellule secernono mucina nell'interstizio; le cellule navigano in laghi di mucina e mostrano l'antigene MUC-2
- A cellule ad anello con castone ⇒ mantengono la mucina al loro interno, gonfiandosi.

Gli adenocarcinomi papillari e tubulari sono formati da cellule che rimangono coese; quand'anche danno metastasi, lo fanno a livello linfonodale.

Gli adenocarcinomi a cellule ad anello con castone hanno invece una più spiccata tendenza a metastatizzare.

Sono compresi in questa definizione molti tumori classificati in precedenza come gastrici cardiaci.

Prognosi ⇒ infausta, a causa della diagnosi in stadio avanzato.

Sopravvivenza a 2 anni ⇒ 50%

Sopravvivenza a 5 anni ⇒ 20%

Fattori prognostici:

- Stadio TNM
- Metastasi linfonodali (linfonodi mediastinici e peri-gastrici)
- Radicalità dell'intervento
- Tipo istologico

Il cardias presenta ghiandole ramificate muco-secernenti. Esse non secernono HCl e zimogeno (⇒ ghiandole del corpo dello stomaco). L'adenocarcinoma può comparire sia nel cardias che nell'esofago contemporaneamente ⇒ adenocarcinoma della giunzione esofago-gastrica: può essere che il K dall'esofago infilti lo stomaco, oppure viceversa. In ogni caso, la terapia è uguale, quale che sia l'origine dell'adenocarcinoma.

Soggetti con continui reflussi gastro-esofagei ⇒ svilupperanno esofagiti da reflusso ⇒ a rischio di esofago di Barrett (fattore di rischio per adenocarcinoma) ⇒ necessitano di follow up. Non ci sono invece criteri prognostici per l'adenocarcinoma di origine cardiasica.

Nei Paesi occidentali, l'incidenza dell'adenocarcinoma esofageo è in ↑. Al contrario, l'adenocarcinoma gastrico sta diminuendo, grazie alla diffusione dei frigoriferi ⇒ ↑ cibi freschi, ↓ cibi conservati (a base di polifosfati e nitrosamine ⇒ cancerogeni). L'adenocarcinoma del fondo-cardias sta aumentando, ma non si sa perché.

Fattori eziologici:

- Reflusso gastro-esofageo cronico
- Esofago di Barrett di tipo intestinale
- Tabacco
- Alcol

Esofago di Barrett

Il reflusso gastro-esofageo induce un insulto cronico alla mucosa, in corrispondenza della linea Z ⇒ erosione.

Abrasioni ⇒ danno alla parte superficiale dell'epitelio

Erosione ⇒ danno a tutto l'epitelio

Ulcerazione ⇒ danno fino alla lamina propria

L'erosione induce riparazione, che non avviene però con epitelio pavimentoso composto, bensì con epitelio cilindrico semplice ⇒ la linea Z si sposta verso l'alto ⇒ esofago corto (da 25 a 22-23 cm).

Inoltre, la lesione può essere presente in foci sparsi, anche al di sopra della linea Z ⇒ distribuzione irregolare ("a isole", "a macchie di leopardo").

La diagnosi endoscopica è molto semplice.

N.B. = Non si tratta di eterotopia gastrica. La vera eterotopia gastrica presenta le seguenti caratteristiche:

- Dislocazione al di sopra del terzo inferiore dell'esofago
- Non ci sono modificazioni di tipo esofago di Barrett (mucosa gastrica a macchia di leopardo)

Per parlare di esofago di Barrett, ci dev'essere metaplasia intestinale ⇒ le ghiandole sottostanti (⇒ nel cardias) vengono ad assomigliare a quelle intestinali, per quanto riguarda il tipo di mucine secrete ⇒ mucine acide (molecole glicoproteiche ad alto contenuto di acido sialico o di ponti disulfonici):

- Sialo-mucine ⇒ soprattutto nell'intestino crasso
- Sulfo-mucine ⇒ soprattutto nell'intestino tenue

Esofago di Barrett:

- Irregolarità della linea Z
- Metaplasia intestinale
- Epitelio cilindrico

La diagnosi dell'esofago di Barrett può essere fatta sulle seguenti basi:

- Reflusso gastrico cronico ⇒ criterio clinico
- Epitelio cilindrico ⇒ criterio istologico
- Spostamento della linea Z ⇒ criterio endoscopico

Lo stimolo cronico del reflusso gastrico mantiene l'esofago di Barrett e, alla lunga, porta ad atipie citologiche ed istologiche ⇒ spie di imminente evoluzione in adenocarcinoma.

Queste alterazioni sono genericamente dette "displasia": alterazioni della differenziazione ⇒ evidenze morfologiche di possibile evoluzione in neoplasia adenocarcinomatosa (⇒ tubulare).

Nella displasia ghiandolare, la prima alterazione evidenziabile è la dislocazione e l'ampliamento del compartimento proliferativo: per quanto riguarda lo stomaco, il

compartimento proliferativo si espande dal colletto fino a occupare tutta la ghiandola ⇒ è come un tubo che prolifera in ogni suo distretto (come le ghiandole intestinali) ⇒ displasia intestinale.

Lo stadio successivo è la displasia di vario grado.

La valutazione del grado di displasia va fatta in base al tipo e al numero di atipie. Nel caso dell'esofago di Barrett questa valutazione è particolarmente importante, perché ci fa capire a che livello della progressione verso l'adenocarcinoma si è.

Dopo l'erosione c'è una componente infiammatoria che peggiora il quadro, creando un rumore di fondo che ostacola la distinzione tra elementi proliferativi (⇒ dopo l'erosione) e reattivi (⇒ infiammazione) ⇒ spesso la diagnosi di displasia è difficile, soprattutto quando la componente infiammatoria è molto importante.

Diagnosi di displasia:

- Positiva
- Negativa
- Indeterminata ⇒ quando la componente infiammatoria è molto importante

La diagnosi di displasia influenza il successivo trattamento.

Tabacco ⇒ le sigarette contengono 300-350 diversi cancerogeni.

Alcol ⇒ provoca gastrite ed alterazione del turnover della rigenerazione delle cellule gastriche ⇒ l'accoppiata alcol-tabacco è molto importante nell'eziologia dell'adenocarcinoma gastro-esofageo (⇒ ↑↑ l'incidenza).

Fisiopatologia dello stomaco

Lo stomaco è composto da 4 parti:

- Cardias
- Fondo
- Corpo
- Antro pilorico

Pits ⇒ fossette gastriche rivestite da epitelio cilindrico semplice secernente mucine neutre (epitelio foveolare).

Ghiandole gastriche e piloriche ⇒ non secernono HCl e zimogeno, bensì muco. Si differenziano tra loro per il diverso contenuto in cellule endocrine: nelle ghiandole piloriche sono presenti le cellule gastrina-secernenti (tra la membrana basale e l'epitelio) (anche il cardias ha cellule endocrine, ma solo quelle gastrina-secernenti delle ghiandole piloriche sono importanti per la secrezione di HCl e zimogeno).

Cellule che secernono HCl ⇒ come un fiore con al centro un pistillo (che contiene il nucleo). C'è una cavità che circonda il pistillo e nella quale prospettano numerose

propaggini. Il lume della ghiandola si prolunga nel lume intracellulare, nel quale prospettano i microvilli \Rightarrow \uparrow enorme della superficie, per secernere più HCl. Ci sono due pompe: una che secreta HCl sul versante luminale e una che espelle HCO_3^- sul versante baso-laterale.

Barriera gastrica \Rightarrow costituita da uno strato di muco che riveste la mucosa. Lo strato ha un gradiente di pH: vicino alle cellule è pari a 7, vicino al lume è uguale a 2. Questa barriera difende la mucosa gastrica dal pH acido dello stomaco. Lo spessore della barriera dev'essere mantenuto costante, perché se essa si assottiglia la protezione è $<$ e risulta alterata anche la secrezione di HCl e HCO_3^- . Lo stato di perfusione della mucosa dev'essere perciò adeguato, altrimenti si ha un'alterazione di questo equilibrio. Le alterazioni della barriera gastrica sono molte e frequenti.

Gastriti

Sono processi infiammatori a carico della mucosa gastrica.

Si manifestano con pirosi (bruciore di stomaco) e difficoltà digestive.

Trauma cranico \Rightarrow si accompagna spesso a gastrite, perché la reazione da stress provoca la liberazione di catecolamine e glucocorticoidi \Rightarrow alterazione dell'equilibrio ormonale \Rightarrow danni alla mucosa.

Tutte le gastriti, direttamente o indirettamente, hanno a che fare con *Helicobacter pylori*. Questo batterio può essere l'agente eziologico diretto della gastrite, oppure provocarla, dopo aver colonizzato le lesioni indotte da altri fattori (es., erosione da sostanze calde) ed aver cronicizzato il danno.

Le gastriti acute sono rare e fugaci e sono destinate ad essere cronicizzate dalla colonizzazione di *H. pylori*.

Da un punto di vista patogenetico, si distinguono tre tipi di gastrite:

- **Tipo A** \Rightarrow auto-immune. È rara; colpisce il fondo e il corpo. Consiste in una aggressione auto-immunitaria alle componenti delle ghiandole del fondo e del corpo; si accompagna ad anemia perniziosa. L'anemia perniziosa è dovuta al deficit di Vit B₁₂ (cianocobalamina), che normalmente è assorbita dopo il legame al fattore intrinseco secreto dalle cellule parietali delle ghiandole gastriche. L'assorbimento avviene nel duodeno. La Vit B₁₂ è un importante cofattore impegnato nella sintesi del DNA; se manca \Rightarrow deficit del turnover degli epitelii della mucosa gastro-intestinale e degli eritrociti (soprattutto). Il midollo è iperplastico ("a gelatina di lampone").
Lo stomaco, in questa condizione, soffre per due motivi: da un lato è aggredito dagli auto-Ac; dall'altro non riesce a rigenerarsi a causa dell'anemia perniziosa.
N.B. = Non si deve confondere l'anemia perniziosa (\Rightarrow deficit Vit B₁₂) con l'anemia perniciosiforme (\Rightarrow deficit di folati \Rightarrow effetti simili, ma l'eziologia è diversa)
- **Tipo B** \Rightarrow da iper-gastrinemia, che provoca un eccesso di secrezione acida e il rapido svuotamento dello stomaco (\Rightarrow causa duodenite, perché il pH del chimo è troppo basso). Può associarsi a gastrite di tipo C.
- **Tipo C** \Rightarrow da reflusso duodeno-gastrico. Il contenuto del duodeno è ricco di sali biliari.

L'anatomo patologo entra in gioco per definire la distribuzione della lesione. Essa può interessare parti specifiche, oppure tutto lo stomaco (pan-gastrite).

Inoltre, l'anatomo patologo può monitorare l'efficacia della terapia e le alterazioni della mucosa.

Il problema della gastrite cronica (soprattutto atrofica) è l'associazione con l'adenocarcinoma gastrico e il linfoma gastrico.

Per vedere se c'è tumore, si valuta l'eventuale presenza di displasia nella gastrite.

La gastrite cronica è un fattore di rischio per l'adenocarcinoma gastrico. Infatti, gli adenocarcinomi mostrano segni limitrofi di gastrite cronica.

Patogenesi dell'adenocarcinoma gastrico:

Stomaco normale ⇒ danno da gastrite ⇒ reazione infiammatoria e rigenerativa ⇒ se lo stimolo è cronico: insorgenza di cloni tumorali ⇒ adenocarcinoma gastrico

La prima alterazione che compare in risposta allo stimolo continuo della gastrite è la metaplasia intestinale: il compartimento proliferativo si espande a tutta la ghiandola.

Poi si ha perdita della regolazione della proliferazione ⇒ displasia.

Dalla displasia si può passare all'adenocarcinoma.

La patogenesi è lunga ed è legata al danno cronico. Se si elimina lo stimolo cronico (principalmente *H. pylori*) ⇒ regressione (fino a un certo stadio della patogenesi).

Purtroppo ci sono ceppi di *H. pylori* resistenti alla terapia.

Il linfoma gastrico è un linfoma marginale.

Tumore del polmone

Secondo alcuni, il tumore del polmone è un'unica grande malattia che ha manifestazioni e forme diverse, perché origina embriologicamente da un'unica cellula (endodermica).

È anche vero che - nonostante l'origine dell'apparato respiratorio sia unitaria - ci sono tanti tipi di cellule differenziate. Inoltre, ci sono differenze - per quanto riguarda l'incidenza - tra le diverse popolazioni e tra i due sessi. Inoltre, alla fine, i tumori del polmone si presentano in maniera diversa, dando aspetti clinici diversi.

Teoria attuale ⇒ bypassa questa questione. Siccome ci sono tante cellule diverse che danno origine a malattie diverse, di fatto ci sono diversi tipi di tumori del polmone, nonostante l'origine embriologica sia la stessa.

Nei bronchi ci sono vari tipi di cellule: epiteliali ciliate, caliciformi mucipare, endocrine, ecc. Le cellule endocrine hanno un'attività paracrina che modula la risposta agli stimoli delle altre cellule.

Nei bronchioli, ci sono tre tipi di cellule:

- *Cellule cilindriche ciliate*
- *Cellule muco-secerenti*
- *Cellule di Clara* ⇒ secondo alcuni sono cellule precursori che daranno origine ai pneumoniti, secondo altri sarebbero cellule residenti che secernono surfattante e muco.

Negli alveoli, ci sono due tipi di cellule:

- *Pneumociti di I tipo* ⇒ piatti; funzione di rivestimento
- *Pneumociti di II tipo* ⇒ cubici; hanno inclusi lamellari di surfattante

Nell'istologia normale del polmone, non ci sono né cellule squamose, né piccole cellule (⇒ cellule presenti nei due tumori più frequenti: carcinoma squamoso e carcinoma a piccole cellule). Ci si aspetterebbe, invece, che il tumore più frequente fosse l'adenocarcinoma, perché deriva da cellule già normalmente presenti nell'apparato respiratorio.

L'incidenza dei vari tipi di tumore del polmone è correlata all'eziologia.

<u>Lesione pre-neoplastica</u>		<u>Tumore</u>
<i>Carcinoma squamoso in situ</i>	precede	<i>Carcinoma squamoso</i>
<i>Iperplasia adenomatosa atipica</i>	precede	<i>Adenocarcinoma bronchiolo-alveolare</i>
<i>Iperplasia a cellule endocrine</i>	precede	<i>Carcinoma a piccole cellule</i>

Queste sono le tre lesioni pre-neoplastiche più frequenti. Sono diverse, come sono diverse le cellule che riguardano. Probabilmente sono diversi anche i fattori di rischio. Per l'adenocarcinoma manca una documentazione precisa sulla lesione pre-neoplastica.

Non essendoci lesioni pre-neoplastiche conosciute per l'adenocarcinoma, non si può fare diagnosi precoce. Per la diagnosi precoce bisogna sapere la storia evolutiva dello specifico tumore.

Localizzazione dei tumori del polmone

- ✓ Centrale ⇒ nell'ambito delle grosse ramificazioni bronchiali (bronchi principali, lobari e segmentali)
- ✓ Medio-parenchimale ⇒ a livello dei bronchi segmentali di I, II e III ordine. Può riguardare neoplasie a palla o lobari massive.
- ✓ Periferica ⇒ interessa gli alveoli; l'aspetto può essere localizzato, diffuso o "a cicatrici" (la più importante è la neoplasia apicale ⇒ insorge su lesioni da TBC, ad es. ⇒ dà complicazioni: interessamento del simpatico cervicale-toracico (⇒ ptosi palpebrale) o del plesso branchiale omolaterale (diramazione ulnare) (sindrome di Pankhorst-Ciuffini) (⇒ formicolio al lato ulnare della mano); può dare origine a cancro-ascessi e quindi dare interessamento lobare diffuso)

La maggior parte dei K squamosi ha localizzazione centrale.

Il tumore può essere vegetante o infiltrante. Se è centrale e vegetante, può dare ostruzione di un bronco ⇒ atelectasia dei territori a valle. Inoltre, il tumore può ulcerarsi (⇒ infezione) e poi dare coinvolgimento di strutture mediastiniche (esofago, nervo frenico, nervo laringeo inferiore, vena cava superiore, ecc.).

La maggior parte delle neoplasie medio-parenchimali e periferiche sono adenocarcinomi bronchiolo-alveolari o su cicatrice.

La maggior parte delle neoplasie centrali, invece, sono K a piccole cellule o K squamoso.

Continuità spazio-temporale tra lesioni pre-neoplastiche (K in situ) e neoplasia franca:
normale ⇒ metaplasia squamosa ⇒ displasia squamosa ⇒ K squamoso in situ ⇒ K squamoso infiltrante

La metaplasia squamosa insorge quando lo stimolo è cronico; il primo tipo di riparazione è di tipo cilindrico (⇒ normale). Stimoli cronici più importanti: fumo, inquinamento, ...

Tra displasia squamosa e K squamoso in situ ⇒ 9-10 anni.

Lo stimolo irritativo cronico non è tutto: conta anche la risposta, ai fini dello sviluppo della neoplasia. Es., il 50% dei casi di K della laringe ha eziologia virale (HPV); il K del polmone, invece, solo in pochissimi casi ha il DNA di HPV integrato.

Per valutare la prognosi, è importante conoscere la localizzazione del tumore:

- Neoplasie centrali ⇒ inoperabili (non si può togliere un bronco principale)
- Neoplasie medio-parenchimali e periferiche ⇒ spesso operabili con successo

Iperplasia adenomatosa atipica ⇒ precede l'adenocarcinoma bronchiolo-alveolare; la cavità alveolare ha le pareti integre, ma esse sono atipiche (cellule simili a pneumociti

di II tipo, più grandi e con nuclei atipici). È provocata da alterazioni della struttura dei setti, dovuta ad es. a esposizione all'asbesto.

Diffusione lepidica ("a pavimento") degli adenocarcinomi e dei carcinomi ⇒ questi tumori, quando diffondono, possono alterare la membrana basale e sostituirsi a cellule residenti.

Tutte le volte che viene alterata la composizione interstiziale dei setti (come ad es. nell'enfisema), c'è un'alterazione del turnover dei pneumociti di I tipo ⇒ sostituiti da pneumociti di II tipo o da cellule di Clara.

Carcinoma a piccole cellule (soprattutto quello endocrino) ⇒ sintetizza bombesina (e altri fattori di crescita) e recettori per bombesina ⇒ azione paracrina-endocrina. Oggi si stanno studiando terapie che impediscono al tumore di sintetizzarsi i fattori di crescita.