

Anatomia patologica

Dott.ssa Calabrese

Bronco-pneumopatie croniche ostruttive (BPCO)

Polmone - Unità strutturali:

- Segmento broncopolmonare ⇒ unità del polmone che dà origine alla prima generazione di bronchi (bronchi segmentali)
- Lobulo ⇒ struttura poligonale circondata da setti connettivali (3-5 acini)
- Acino ⇒ unità del polmone che dà origine al bronchiolo terminale

Acino ? Alveolo

Parete bronchiale ⇒ goblet cells (mucipare), cellule ciliate, basali, indifferenziate o neuroendocrine + cartilagine.

Parete bronchiolare ⇒ cellule ciliate, basali, di Clara; no goblet cells (se ci sono ⇒ patologia), no cartilagine.

Parete alveolare ⇒ pneumociti di tipo I e II; tra gli alveoli, fibroblasti.

Bronco-pneumopatie croniche ostruttive (BPCO)

Definizione: **malattie caratterizzate da un'aumentata resistenza al flusso aereo, con conseguente diminuita capacità di espirare aria.**

Sono la quarta causa di morte negli USA. Spesso richiedono trapianto di polmone.

L'espirazione dell'aria dipende da:

- Forza applicata al sistema respiratorio (ritorno elastico del tessuto polmonare)
- Resistenza al flusso (calibro dei condotti)

$FEV_1/FVC = 75\%$ (fisiologicamente)

In caso di ostruzione ⇒ FEV_1 diminuisce più di FVC.

BPCO:

- ***Bronchite cronica***
- ***Enfisema***
- ***Asma cronica***
- ***Bronchiectasie***
- ***Fibrosi cistica***

Bronchite cronica

Definizione clinica: **malattia caratterizzata dalla presenza di tosse cronica produttiva di muco o espettorato muco-purulento per almeno 3 mesi in un periodo di almeno 2 anni consecutivi** (3 mesi all'anno consecutivi, per 2 anni consecutivi).

Esacerbazioni cliniche:

- Infezioni virali o batteriche
 - Esposizione ad allergeni
 - Patogeni non identificati
- } si aggiungono alla bronchite cronica, complicandola

Eziologia:

- Cause esogene:
 - **Fumo** \Rightarrow causa principale; ma ci vuole anche una certa suscettibilità individuale
 - *Inalazione di materiale irritante*
 - *Inquinamento*
- Cause endogene:
 - *Asma*
 - *Fibrosi cistica*
 - *Meccanismi di difesa alterati*

Diagnosi differenziale:

- Tubercolosi
- Carcinoma polmonare
- Bronchiectasie
- Fibrosi cistica
- Scompenso cardiaco congestizio

Definizione patologica: **malattia caratterizzata da modificazioni dell'apparato muco-secerne.**

Non sempre l'aspetto patologico corrisponde alla diagnosi clinica: spesso c'è un'alterazione patologica senza malattia clinica; oppure c'è un quadro clinico ben definito con una situazione patologica ambigua.

Alterazioni patologiche:

- \uparrow volume ghiandole mucose della trachea e dei bronchi
- \uparrow numero delle cellule caliciformi mucipare

Indice di Reid \Rightarrow parametro per valutare l' \uparrow di volume delle ghiandole. È uguale al rapporto (spazio occupato dalle ghiandole bronchiali)/(distanza epitelio-cartilagine).

Normalmente, è $\sim 0,36$, max 0,4.

Nella bronchite cronica, è $\approx 0,55$, nel 70% dei pazienti (se \uparrow volume delle ghiandole, ma lo

spazio rimane costante, in proporzione lo spazio \downarrow).

Istologia:

- *Accumulo intraluminale di muco (acido **P** facilita superinfezioni di microrganismi)*
- *Edema della parete bronchiale*
- *Fibrosi peribronchiolare*

- *Flogosi*
- *Erosione dell'epitelio e/o metaplasia in senso muciparo*

N.B. = Di solito, bronchite cronica ed enfisema si associano: è raro trovare una di queste due patologie da sola.

Enfisema

Definizione: condizione patologica del polmone caratterizzata da un abnorme e permanente ampliamento degli spazi aerei distali (inclusi i bronchioli terminali) con associata distruzione della parete.

Si distinguono gli enfisemi secondo la distribuzione anatomica:

- *Enfisema centro-acinare (o centro-lobulare)* ⇒ al centro dell'acino: bronchiolo respiratorio
- *Enfisema pan-acinare* ⇒ tutto l'acino: bronchioli respiratori, sacchi alveolari, alveoli.
- *Enfisema para-settale (acinale distale)* ⇒ solo sacchi alveolari periferici
- *Enfisema irregolare (para-cicatriziale)*

Enfisema centro-lobulare

È una forma comune di enfisema.

È la forma che più frequentemente si associa al fumo di sigaretta.

Dilatazione e distruzione dei bronchioli respiratori.

Flogosi dei bronchioli respiratori e terminali.

Interessa principalmente i lobi superiori (di solito).

Pneumoconiosi da carbone ⇒ aspetto simile, ma c'è solo dilatazione (no distruzione).

Enfisema pan-acinare

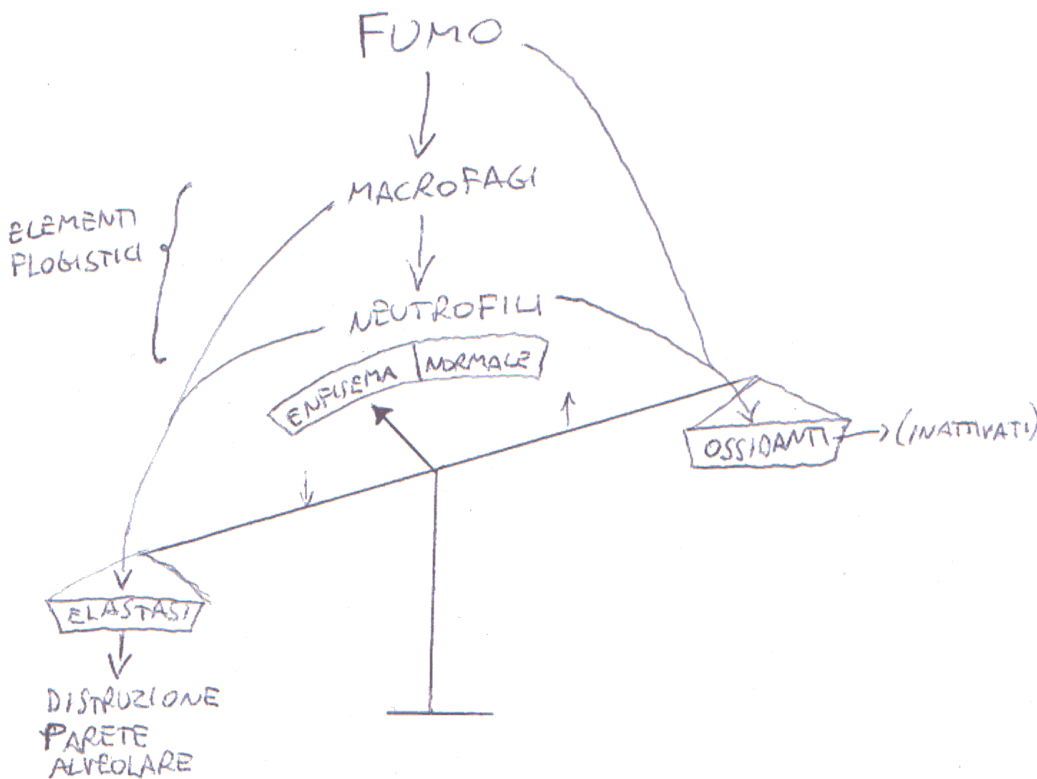
È una forma rara, ma più grave, di enfisema.

Coinvolge l'intero acino.

È associato a un deficit di α_1 -antitripsina (enzima anti-proteasi).

Distribuzione variabile, anche se i lobi inferiori sono più frequentemente colpiti di quelli superiori.

Disorganizzazione architettónica dell'acino: non si riconoscono i bronchioli e gli alveoli sono sostituiti da ampi spazi aerei.



Normalmente, nel parenchima ci sono anti-proteasi che distruggono le proteasi (che sono liberate, ad es., da elementi flogistici).

Il fumo e il deficit di α_1 -antitripsina fanno sì che aumenti l'attività delle proteasi (es., elastasi), per stimolazione di macrofagi e neutrofili, che liberano agenti ossidanti.

Tripsina \Rightarrow proteasi che attiva molte altre proteasi (vedi pancreas). Se c'è un deficit dell' α_1 -antitripsina, la cascata di attivazione può aver luogo.

Enfisema parasettale

È la forma meno comune.

Può verificarsi in combinazione con altre forme di enfisema.

È più frequente nella regione sub-pleurica, spesso associato ad aree di fibrosi cicatriziali.

Manifestazione clinica frequente: pneumotorace spontaneo (\Rightarrow aria nel cavo pleurico) \Rightarrow perché è un enfisema sub-pleurico (si buca la pleura viscerale).

È più frequente in giovani maschi alti e magri ($>$ pressione intrapleurica negativa e grandi volumi polmonari?).

Enfisema irregolare

È la forma più comune.

Frequentemente si associa a cicatrici.

Di solito, non dà alcun disturbo e viene rinvenuto all'esame autoptico.

È controverso se si possa classificare enfisema, perché spesso non c'è rottura.

Condizioni enfisema-like

Sono condizioni simili all'enfisema vero e proprio e comprendono condizioni in cui la parete dei bronchioli respiratori e dei sacchi alveolari sia distesa, ma non vada incontro a rottura.

- *Enfisema senile* ⇒ perdita di elastina
- *Enfisema congenito lobare* ⇒ ostruzione bronco lobare (es., plica nella mucosa con distensione a valle; assenza cartilagine ⇒ parete si crolla e l'aria è intrappolata a valle).
- *Enfisema compensatorio* ⇒ dopo pneumectomia (asportazione di uno o più lobi; è una compensazione dell'asportazione)
- *Enfisema focale* (pneumoconiosi ⇒ simile a enfisema cicatriziale, perché c'è fibrosi diffusa)

Asma bronchiale cronica

Dev'essere distinta dall'asma cardiaca (conseguente a insufficienza ventricolare sx).

È in aumento, specie nella seconda decade di vita.

È molto frequente in alcune comunità (⇒ fattori genetici).

Definizione: **sindrome caratterizzata da episodi di restringimento diffuso delle vie aeree associati a dispnea (talora attacchi parossistici a rischio di morte).**

Ce ne sono 2 forme:

- *Asma estrinseca* ⇒ fattori esogeni (allergeni) noti
- *Asma intrinseca* ⇒ fattori esogeni ignoti

Le due forme hanno caratteristiche diverse.

Asma estrinseca

Forma più comune

Presente già in età pediatrica

Attacchi parossistici (che si risolvono di solito in h/gg)

Solo il 30% dei bambini affetti mostreranno poi sintomi nell'età adulta

Spesso c'è una predisposizione genetica (⇒ riconosciuti alcuni geni predisponenti)

↑ eosinofilia (molte cellule rosse nella mucosa e nella sottomucosa) e ↑ IgE.

Asma intrinseca

Spesso esordio in età adulta

Cronico con remissioni ed esacerbazioni

Peggiora con l'età (l'asma estrinseca migliora o guarisce con l'età)

Sintomatologia più severa in inverno (⇒ ci sono più allergeni e fattori irritanti)

Reperti macroscopici:

- Polmoni di persone decedute in stato asmatico appaiono iperdistesi (non crollano quando il torace viene aperto)
- Tappi di muco denso nelle vie aeree

Reperti microscopici:

- Essudato cellulare (cellule epiteliali ed elementi infiammatori) + muco
- Erosione della mucosa + metaplasia colonnare mucipara (cellule non ciliate)

- Ispessimento della membrana basale
- Edema della sottomucosa + angiectasie (vasi molto dilatati \Rightarrow stato infiammatorio)
- Infiltrato infiammatorio prevalentemente costituito da eosinofili e linfociti T
- Spirali di Curschmann \Rightarrow non sono tappi di muco, bensì frammenti di collagene degenerato
- Cristalli di Charcot-Leyden \Rightarrow frammenti di membrana di eosinofili
- Ipertrofia delle fibre muscolari \Rightarrow marker di forme croniche di asma

Patogenesi dell'asma:

Allergene \Rightarrow asma (intrinseca o estrinseca) \Rightarrow elementi flogistici richiamati: innanzitutto mastociti (\Rightarrow istamina, leucotrieni) e linfociti TH2 (IL-4, GM-CSF, IL-5) \Rightarrow IL-5 stimola la produzione di eosinofili nel midollo osseo \Rightarrow gli eosinofili vanno in circolo \Rightarrow adesione e chemiotassi nel tessuto polmonare \Rightarrow qui sopravvivono per molto tempo, grazie all'aumentata secrezione di citochine da parte dei linfociti TH2 (normalmente, i granulociti hanno una brevissima emivita).

Leucotrieni ed enzimi liberati dagli eosinofili \Rightarrow distruzione della parete alveolare.

Quindi, si capisce bene che gli eosinofili non sono le prime cellule che arrivano nel polmone, in caso di enfisema.

Pneumopatie restrittive

Malattie caratterizzate da una ridotta capacità di espansione del parenchima polmonare con conseguente ridotta capacità polmonare totale.

{ Pneumopatie restrittive \Rightarrow colpiscono il parenchima (spazi interstiziali)
{ Pneumopatie croniche ostruttive (BPCO) \Rightarrow colpiscono gli spazi alveolari

Le pneumopatie restrittive sconvolgono l'architettura dei setti interalveolari \Rightarrow soprattutto fibrosi, che \uparrow la distanza aria-sangue.

| La \downarrow della FEV₁ (volume espiratorio forzato in 1 secondo) è proporzionale alla \downarrow della FVC (capacità vitale forzata). Il rapporto rimane dunque immutato (diversamente da quanto avviene nelle BPCO).

Pneumopatie restrittive:

- Alterazioni della parete toracica in presenza di polmoni normali \Rightarrow sono "finte": FEV₁ e FVC sono diminuite, ma non a causa di pneumopatie restrittive.
- **Malattie interstiziali ed infiltrative acute e croniche.**

Clinica:

- Tosse cronica e respiro corto, che può progredire verso l'insufficienza respiratoria (necessità di ossigeno-terapia)

- ↓ di FEV₁ proporzionale a ↓ di FVC
- ↓ del volume polmonare e ↓ della capacità di diffusione dell'O₂

Malattie interstiziali infiltrative croniche

- Polmoniti interstiziali idiopatiche
- Bronchiolite obliterante + polmonite in organizzazione (BOOP)
- Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)
- Sarcoidosi
- Istiocitosi X (o granuloma eosinofilo o istiocitosi a cellule di Langerhans)

Polmoniti interstiziali idiopatiche

Classificazione di Liebow e Carrington (1975):

- Polmonite interstiziale usuale (UIP)
- Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)
- Bronchiolite obliterante con polmonite interstiziale (BIP)
- Polmonite interstiziale linfoide (LIP)
- Polmonite interstiziale a cellule giganti (GIP) ⇒ oggi tolta dalla classificazione

Sono idiopatiche perché non se ne conosce la causa.

La GIP è stata tolta dalla classificazione perché ne è stata trovata la causa ⇒ fattori di rischio legati al lavoro nelle miniere (⇒ pneumoconiosi).

Classificazione di Katzenstein e Myers (1998):

- Polmonite interstiziale usuale (UIP)
- Polmonite interstiziale desquamativa (DIP) + malattia polmonare interstiziale con bronchiolite (RILD)
- Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)
- Polmonite interstiziale acuta o malattia di Hamman Rich (AIP)

Questa classificazione si focalizza sugli spazi interstiziali alveolari ⇒ è stata tolta la BIP (⇒ interessa i bronchi).

Oggi si usa la seguente classificazione:

Diffuse Parenchymal Lung Disease (DPLD):

- DPLD da causa conosciuta (es. farmaco) o in associazione con ad es. malattie del collagene dei vasi
- Polmoniti interstiziali idiopatiche:
 - Fibrosi polmonare idiopatica (UIP) ⇒ vera forma idiopatica
 - Polmoniti interstiziali diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica
 - DIP, AIP, NSIP
 - RILD, polmonite da organismi criptogenici, LIP
- DPLD granulomatose (es. sarcoidosi)
- Altre forme di DPLD (es. LAM, HX, ecc.)

Patogenesi delle forme idiopatiche

Fino al 1999 si pensava che la sequenza di eventi che porta alla UIP fosse la seguente:

1. stimolo (alveolite)
2. infiammazione cronica
3. riparazione (fibrosi)
4. UIP

Oggi c'è una nuova ipotesi:

1. stimolo (alveolite)
2. infiammazione cronica
3. riparazione (fibrosi)
4. aberrazione dei processi riparativi
5. UIP

In realtà, quindi, non è una alveolite a causare la UIP, ma l'aberrazione dei processi riparativi che conseguono all'alveolite, aberrazione dovuta a vari fattori (tra cui genetici).

Quindi anche se si cura la alveolite con gli steroidi, non si risolve la UIP.

Polmonite interstiziale usuale (UIP)

➤ Clinica:

- Età media ⇒ 55 anni (⇒ non colpisce mai i giovani)
- Sesso ⇒ maschi (soprattutto)
- Esordio insidioso
- Sintomi sistemici infrequenti
- RX: opacità interstiziali (soprattutto alle basi)
- Prognosi infausta (sopravvivenza a 5 anni ⇒ 50%)
- Risposta agli steroidi: <10%

Si può tentare il trapianto.

➤ Aspetto morfologico:

Macro:

Polmoni aumentati di consistenza, aspetto nodulare simil-cirrotico.

Micro:

- Aspetto eterogeneo ⇒ alcune zone sono sane, altre malate
- Fibrosi interstiziale
- Foci fibroblastici
- Flogosi interstiziale
- Aspetto "a favo di alveare" (dovuto alla deformazione degli spazi alveolari)

Polmonite interstiziale desquamativa (DIP) associata a malattia polmonare interstiziale con bronchiolite (RBILD)

➤ Clinica:

- Età media ⇒ 42 anni
- Solo fumatori

- RX: aspetto a vetro smerigliato \Rightarrow non trasparente
- Prognosi buona (sopravvivenza a 10 anni \Rightarrow 75%)
- Ottima risposta agli steroidi

La malattia regredisce se si smette di fumare.

➤ Aspetto morfologico:

Macro:

Polmoni aumentati di consistenza, soprattutto nei lobi inferiori

Micro:

- Aspetto uniforme
- Presenza di macrofagi intralveolari
- No foci fibroblastici
- Flogosi e fibrosi peribronchiolare

È detta desquamativa perché i macrofagi intralveolari erano stati inizialmente scambiati per pneumociti desquamati.

Interstizio ispessito ma non come nella UIP.

Polmonite interstiziale aspecifica (NSIP)

➤ Clinica:

- Esordio subacuto, cronico
- Associata a disturbi immunitari (lupus, scleroderma, ecc)
- Buona prognosi
- Buona risposta agli steroidi

➤ Aspetto morfologico:

Macro:

Polmoni aumentati di consistenza, soprattutto nei lobi inferiori.

Micro:

- Aspetto uniforme
- Infiammazione interstiziale prominente
- Vari foci fibroblastici e aspetto "a favo di alveare"

Polmonite interstiziale acuta (AIP)

➤ Clinica:

- Forma rara; corrisponde alla malattia di Hamman Rich (1944)
- Esordio improvviso: febbre, tosse e respiro affannoso
- Mortalità \Rightarrow 60-90%
- Se i pazienti superano la fase acuta guariscono completamente

➤ Aspetto morfologico:

Macro:

Non differisce dalle precedenti

Micro:

- Aspetto uniforme
- Fibrosi con fibroblasti
- Membrane ialine \Rightarrow accumulo di materiale necrotico e fibrina sulle pareti degli alveoli; compaiono in tutte le fore di ARDS.
- Iperplasia dei pneumociti

Istiocitosi X (granuloma eosinofilo)

- Forma localizzata delle malattie di Letterer-Siwe (forma acuta) e Hand-Schüller-Christian (forma cronica), descritta da Lichtenstein (nel 1953).
- Caratterizzata dalla proliferazione delle cellule di Langerhans (\Rightarrow APC dell'epidermide)

➤ Clinica:

- Giovani adulti \Rightarrow rapporto maschi/femmine = 4:1 \Rightarrow soprattutto i maschi (perché colpisce solo i fumatori)
- Fumatori
- Tosse, dispnea e soprattutto pneumotorace
- RX: aspetto reticolo-nodulare delle aree mediane (ilari)
- Aspetto terminale: aree cistiche diffuse \Rightarrow se si rompono (soprattutto vicino alla pleura) \Rightarrow pneumotorace
- Spesso guarigione spontanea (talora dopo sospensione del fumo)

➤ Aspetto morfologico:

Micro:

- Infiltrato interstiziale di eosinofili e cellule di Langerhans (corpi di Birbeck in M.E.)
- Macrofagi pigmentati
- Spesso le lesioni interessano i bronchioli con conseguente indebolimento della parete \Rightarrow cisti \Rightarrow pneumotorace

Si chiama "granuloma" perché ci sono infiltrati di istiociti (cellule di Langerhans), linfociti e macrofagi; "eosinofilo" perché ci sono molti eosinofili.

Sarcoidosi

Malattia granulomatosa multisistemica ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da un'aumentata ipersensibilità cellulare (\Rightarrow linfociti T CD4⁺) nelle sedi coinvolte.

Polmone \Rightarrow organo principalmente coinvolto (90% dei casi); nel 20-25% dei casi la funzionalità polmonare è persa irreversibilmente; 5-10% dei casi sono letali.

- Forme asintomatiche molto frequenti (da studi autoptici)
- Organi più frequentemente colpiti: linfonodi, polmoni, fegato, milza, cute e occhi.
- Prevalente nelle latitudini più elevate (Scandinavia, Nord-Europa, Nord-America)
- Casi familiari (genetica o esposizione alla stessa noxa?)

Alcuni autori la considerano una forma atipica di TBC \Rightarrow studi molecolari hanno evidenziato positività per bacilli acido-resistenti in % dal 10 al 100%.

C'è un'anomala reazione immunologica nel sangue: è aumentato il rapporto CD8/CD4 (nel lavaggio bronco-alveolare (BAL) tale rapporto si modifica in senso opposto) \Rightarrow CD4 reclutati negli organi affetti.

L'eccesso di CD8 spiega alcune mancate risposte da ipersensibilità cellulare, quale il test Mantoux.

Criteri minimi per la diagnosi:

- Evidenza istologica di granulomi e/o positività al test di Kveim (inoculazione sottocutanea di estratto di sopranatante di tessuto sarcoideo, prelevato da milza o linfonodi)
- Aspetti clinici suggestivi
- Esclusione di agenti noti responsabili di malattia granulomatosa

➤ Aspetto morfologico:

Macro:

- Numerosi piccoli noduli (simili ai noduli della TBC miliare)
- I lobi superiori sono colpiti più frequentemente di quelli inferiori
- Spesso sono interessati anche i linfonodi mediastinici \Rightarrow iperplastici + presenza di granulomi

Micro:

- Granuloma senza necrosi caseosa lungo i vasi e i bronchi
- Cellule giganti plurinucleate che possono contenere æteroidi (microfilamenti di vimentina e microtubuli) e corpi di Schaumann (residui lisosomiali) (non specifici)
- Forme più avanzate \Rightarrow aree di scleroialinosi con calciosi.

N.B. = Il granuloma sarcoideo differisce da quello tubercolotico per l'assenza della necrosi caseosa e per la mancata tendenza alla fusione \Rightarrow rimangono individuali.

Inflammazioni del parenchima polmonare e della pleura

Polmoniti

Polmonite \Rightarrow infiammazione acuta del parenchima polmonare causata da microrganismi viventi (è diversa dall'infiammazione intra-alveolare immuno-mediata o indotta da agenti fisici come le radiazioni).

È la più comune causa di morte su base infettiva nei Paesi occidentali.

Età più colpita \Rightarrow anziani (74-84 anni)

È acquisita in comunità o in ospedale (⇒ nosocomiale: causa di morte nello 0,5-5% dei pazienti ricoverati).

Ci sono diverse classificazioni delle polmoniti:

- Secondo lo stato immunitario
 - Immunocompetenti
 - Immunodepressi
- Secondo il luogo di acquisizione
 - Comunità/ospedale
 - Altro
- Secondo l'agente eziologico ⇒ la più usata
 - Virus
 - Batteri
 - Funghi
- Secondo la distribuzione anatomica del processo

Ciascuno di questi fattori determina il tipo e la severità della polmonite.

Classificazione anatomica:

- **Polmoniti lobari** ⇒ interessano solo il parenchima polmonare
- **Bronco-polmoniti** ⇒ interessano il parenchima polmonare e i bronchi/bronchioli

Polmonite lobare ⇒ processo infiammatorio che coinvolge interamente uno o più lobi.

Agente eziologico ⇒ *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco; gram +; 84 sierotipi).

Difficoltà di coltura per antibiotico-terapia.

Immunoelettroforesi (persiste nel siero e in altri liquidi biologici per 7-10 giorni dopo l'infezioni).

Più frequente nei maschi (non si sa perché) e nei mesi invernali.

Sintomatologia:

- Dolore toracico lancinante monolaterale (per pleurite fibrinosa)
- Respirazione rapida e poco profonda (dispnea)
- Tosse con espettorato "rugginoso" (⇒ ematico)

Questo quadro oggi si è modificato, grazie al trattamento antibiotico (⇒ appena si diagnostica la polmonite lobare, si cura subito con antibiotici ⇒ sintomi più lievi).

Diagnosi differenziale ⇒ bronchite (BPCO), polmoniti restrittive (pneumopatie restrittive), neoplasia.

| **Decorso classico** (oggi modificato dal trattamento antibiotico):

1. *Congestione*
2. *Epatizzazione rossa*
3. *Epatizzazione grigia*
4. *Esito*

Congestione (dura < 24 h)

Macro:

- Polmone spiccatamente rosso (normalmente è rosa/biancastro, con tramature nere (⇒ pigmento antracotico))
- Superficie di taglio umida con trasudazione di liquido schiumoso rosso

Micro:

- Dilatazione dei capillari
- Fluido edematoso eosinofilo negli alveoli
- Emazie, neutrofili e batteri gram + negli alveoli

Epatizzazione rossa

Aspetto simile a quello del fegato: rosso e consistente.

Macro:

- Polmoni rossi con aspetto solido, "carnoso".
- Prova docimasica positiva ⇒ il polmone ha perso aria.
- Superficie pleurica con essudato fibrinoso (dolore fibrinoso e sfregamento all'auscultazione)

Micro:

- Filamenti di fibrina in via di organizzazione all'interno degli alveoli (fibrina ⇒ collagene) ⇒ perciò il polmone assume consistenza
- Filamenti di fibrina che si estendono da un alveolo all'altro, attraverso i pori di Kohn
- Numerosi neutrofili e batteri

Epatizzazione grigia

Parenchima consistente, ma non più rossastro.

Macro:

- Polmoni compatti grigiastri

Micro:

- ↓↓ flusso ematico
- ↑↑ infiltrato infiammatorio ricco anche di macrofagi
- fibrina intra-alveolare (⇒ verrà eliminata dai macrofagi)

Esito

- Exitus ⇒ immunocompromessi (es., anziani)
- Restitutio ad integrum ⇒ immunocompetenti

Risoluzione (dopo 8-9 giorni) ⇒ lisi della fibrina polimerizzata mediata dal rilascio di un attivatore del plasminogeno da parte dei macrofagi. La fibrina lisata è rimossa attraverso l'espettorato o il drenaggio linfatico (⇒ infatti la milza si ingrossa ⇒ polpa rossa diffuente (splenomegalia): la milza cerca di smaltire la fibrina).

Complicanze locali:

- Cavitazioni del parenchima ⇒ ascessi (per eccessivo rilascio di enzimi litici da parte di neutrofili/macrofagi)
- Empiema pleurico ⇒ pus nel cavo pleurico
- Cicatrizzazione ⇒ quando la necrosi è estesa

Complicanze generalizzate:

- Batteriemia durante la fase acuta: endocardite, meningite, peritonite, artrite.

Le complicanze sono frequenti soprattutto in immunodepressi colpiti in modo grave.

Broncopolmoniti

Frequenti negli infanti, negli anziani o in soggetti con malattie debilitanti.

Secondaria ad eventi che ↓ le difese locali e generali all'infezione.

Fattori di rischio:

- Infezioni virali (in immunodepressi)
- Bronchiti croniche (in fumatori)
- Fibrosi cistica
- Fattori ostruttivi (neoplasie, corpi estranei)

Interessamento del parenchima polmonare e dei bronchi/bronchioli.

Macro:

- In sezione, focolai centrolobulari giallastri.
- Confluenza con formazione di ascessi.

Micro:

- Bronchioli ed alveoli contengono elementi infiammatori e batteri.
- Spesso c'è erosione della mucosa e dei bronchi.
- Se la broncopolmonite è continua, si può avere anche metaplasma (epitelio cilindrico ⇒ epitelio pavimentoso: per resistere agli insulti dati dalla patologia).

Agenti eziologici più frequenti ⇒ stafilococchi

Complicanze ⇒ cavitazioni asessuali del parenchima (pneumotorace)

Polmonite lobare da *Legionella pneumophila*

È un tipo di polmonite lobare (la più frequente è quella "classica", da *S. pneumoniae*).

Descritta per la prima volta nel 1976 tra i delegati a una riunione della Legione Americana, a Philadelphia: 123 individui colpiti, 34 morti.

Agente eziologico ⇒ *Legionella pneumophila* (11 sierotipi).

Viene contratta in seguito a inalazione di batteri tramite l'aerosol proveniente da condizionatori d'aria contaminati, docce, ecc. ⇒ ambienti umidi.

Macro:

- Consolidamento del polmone (quadro simile a quello della polmonite lobare classica)
- Pleurite fibrinosa (come nella polmonite lobare classica)

Micro:

- Essudato intra-alveolare ricco di fibrina, neutrofili (prima), macrofagi (poi).
- Necrosi dell'epitelio alveolare.

Esiti:

- Risoluzione completa
- Fibrosi, con conseguente ↓ della compliance

Oggi, raramente si hanno complicanze (perché si usa l'antibiotico-terapia).

Polmonite lobare da *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae è un normale costituente della flora batterica del cavo orale.

Fattori di rischio ⇒ scarsa igiene orale (anziani, diabetici, ...).

Colpisce più frequentemente il polmone dx (perché il bronco dx ha un più diretto attacco alla trachea): soprattutto le porzioni basali dei lobi superiori e le porzioni apicali dei lobi inferiori (⇒ aree che più facilmente possono essere colonizzate nel decubito).

Pleura

In condizioni normali, il cavo pleurico non contiene più di 15 ml di liquido sieroso, limpido, scarsamente cellulato ⇒ funzione lubrificante.

Versamenti pleurici

Meccanismi:

- ↑ P idrostatica (scompenso cardiaco dx)
- ↑ permeabilità vascolare (processi flogistici)
- ↓ P oncotica (sindrome nefrosica)
- ↑ P negativa intrapleurica (atelettasia)
- ↓ drenaggio linfatico (carcinosi mediastinica)

Composizione:

- ematico
- lattescente
- purulento
- ...

Pleuriti

- **Sierosa**
- **Siero-fibrinosa**
- **Fibrinosa**
- **Suppurativa** (empiema)
- **Emorragica**

L'essudato fibrinoso rappresenta uno stadio tardivo delle prime due pleuriti.

Cause:

- Patologie infiammatorie intra-polmonari: TBC, polmoniti, ascessi, infarti, bronchiectasie.
- Collagenopatie (artrite reumatoide, LES)
- Infezioni sistemiche diffuse
- Metastasi pleuriche
- Terapie radianti (neoplasie mediastiniche o polmonari)

Pleurite suppurativa (empiema)

Cause:

- Processi infettivi polmonari (diffusione per continuità) ⇒ di solito
- Per disseminazione linfatica o ematogena ⇒ forma grave di batteriemia (es., setticemia)
- Ascessi sottodiaframmatici o epatici (diffusione per continuità) ⇒ oggi rari

Macro:

- Pus cremoso e di colore giallo-verdastro, fino a 500-1000 ml.

Micro:

- Materiale necrotico con accumulo di neutrofili mescolati con altri leucociti.

Esito:

- Risoluzione (meno frequente ⇒ è frequente nella pleurite fibrinosa)
- Formazione di aderenze fibrose, dense, che possono obliterare i cavi pleurici (compromissione dell'espansione polmonare ⇒ respiro corto, tosse, febbre (sintomi delle pneumopatie restrittive)).

Pleurite emorragica

Cause:

- Malattie con diatesi emorragica (⇒ propensione a sviluppare emorragie: emofilia, epatopatie (↓ sintesi dei fattori della coagulazione), CID (⇒ consuma fattori della coagulazione)).
- Malattie da rickettsie ⇒ veicolate da zecche; tropismo per l'endotelio ⇒ vasculiti.
- Tumori ⇒ soprattutto.

In caso di pleurite emorragica, bisogna sempre cercare cellule neoplastiche (sia nei polmoni (⇒ microcarcinomi polmonari), sia in altri distretti (⇒ es., mammella)).

Versamenti pleurici

<u>Condizione</u>	<u>Versamento</u>	<u>Patologia</u>
<u>Inflammatorie</u>		
Pleurite siero-fibrinosa	Essudato siero-fibrinoso	Polmoni, vasculo-coagulopatie
Pleurite suppurativa	Pus	Polmonite suppurativa
Pleurite emorragica	Essudato emorragico	Tumori
<u>Non infiammatorie</u>		
Idrotorace	Trasudato	Insufficienza del ventricolo dx
Emotorace	Sangue	Rottura di un aneurisma dell'aorta, traumi
Chilotorace	Linfà	Ostruzione neoplastica dei linfatici

Quindi, se c'è liquido nel cavo pleurico e c'è infiammazione, ci sono anche cellule infiammatorie (neutrofili, macrofagi, ...); se non c'è infiammazione, non ci sono cellule particolari.

Pneumotorace

Presenza di aria o gas nelle cavità pleuriche.

Cause:

- Spontaneo (enfisema (se si rompe una bolla enfisematosa), asma, TBC, istiocitosi X (gli istiociti formano cisti, che si possono rompere)) ⇒ condizioni che provocano intrappolamento di aria nel parenchima polmonare.
- Traumatico ⇒ dopo rottura del parenchima polmonare
- Terapeutico ⇒ un tempo, in caso di TBC, si procurava volontariamente un pneumotorace, perché l'atelettasia (⇒ privazione di aria nel parenchima polmonare) che ne risultava induceva la morte dei micobatteri (strettamente aerobi).

Pneumotorace spontaneo

- Giovani, maschi
- Rottura di bolle sub-pleuriche
- Guarigione spontanea
- Recidiva frequentemente

Si diagnostica all'autopsia, con l'apertura della gabbia toracica, dopo aver versato acqua per verificare il gorgogliamento dell'acqua.

Neoplasie della pleura

Lesioni benigne della pleura

- Placche pleuriche \Rightarrow ispessimenti localizzati
- Ispessimento pleurico diffuso \Rightarrow clinicamente simile al mesotelioma (maligno)

Placche pleuriche

Eziologia \Rightarrow esposizione all'asbesto (come il mesotelioma)

Aree ispessite biancastre \Rightarrow possono far sospettare, soprattutto nelle zone apicali dei polmoni di anziani, l'esito di una TBC (ma qui si tratta di placche diffuse un po' in tutta la pleura).

Fibre collagene, microfocolai calcifici, infiltrato linfo-plasmocellulare.

Ispessimento pleurico diffuso

Anche in soggetti esposti all'asbesto.

Spesso tessuto cicatriziale coinvolgente la pleura (difficoltà di espansione del parenchima).

In caso di coinvolgimento monolaterale \Rightarrow diagnosi differenziale con mesotelioma (di solito l'ispessimento pleurico diffuso è bilaterale).

È in discussione se questa lesione benigna preluda all'evoluzione verso il mesotelioma.

Mesotelioma

Neoplasia maligna che origina dalle cellule mesoteliali: pleura (più frequentemente), peritoneo e talora pericardio e tonaca vaginale del testicolo.

Fattori di rischio:

- Asbesto (crocidolite) \Rightarrow più frequentemente
- Silicato fibroso (zeolite) \Rightarrow la silice può dare da irritazione della pleura fino a polmonite interstiziale (pneumoconiosi)

L'asbesto causa soprattutto mesotelioma pleurico.

Dimensione delle fibre \Rightarrow fibre con un diametro $< 0,5 \mu\text{m}$ e una lunghezza di $8 \mu\text{m}$ non vengono eliminate (quelle con un diametro $>$ sono eliminate).

Lungo periodo di latenza \Rightarrow 20-40 anni \Rightarrow l'asbesto agisce in un primo momento come causa di irritazione (benigna), poi pian piano la lesione evolve in senso maligno.

Età \Rightarrow 50-70 anni (dato il lungo periodo di latenza)

I maschi sono più colpiti delle femmine.

Mesotelioma delle femmine \Rightarrow in mogli di lavoratori a contatto con l'asbesto \Rightarrow trasmissione passiva delle fibre di asbesto.

Aspetto

Macro:

- Pleura parietale e viscerale \Rightarrow lato dx più colpito; spesso tessuto bianco-giallastro che si estende nelle scissure interlobari \Rightarrow corazza.

Micro:

- Le cellule possono avere diversi pattern:
 - a) Tubulo-papillare (epiteliale) \Rightarrow è la forma più frequente; le cellule stanno a stretto contatto reciproco, formando tubuli o papille.
 - b) Sarcomatoide con cellule fusate producenti collagene \Rightarrow sembrano fibroblasti.
 - c) Indifferenziato
 - d) Misto \Rightarrow aspetto epiteliale + sarcomatoide

Mesotelio normale \Rightarrow epitelio (\Rightarrow cellule ravvicinate) \Rightarrow quindi, di solito il mesotelioma ha un aspetto epitelioidale.

Forma epiteliale

Dev'essere distinta dall'adenocarcinoma: presenza di mucina, CEA, SP1 (glicoproteina β -1 gravidanza-specifica).

L'indagine ultrastrutturale può essere utile per evidenziare i microvilli presenti sempre nelle cellule mesoteliali; oggi esistono inoltre anche altri marcatori in immunistochemica (es., calretinina).

Tumori del polmone

a) Tumori primitivi

b) Tumori secondari (da metastasi) \Rightarrow il polmone è sede frequente di metastasi (es., mammella, rene, organi dell'apparato gastro-intestinale)

a) **Il 95% deriva dall'epitelio bronchiale (*carcinomi broncogenici*)**; per il rimanente 5% si tratta di carcinoidi, neoplasie mesenchimali, neoplasie delle ghiandole bronchiali.

- Tumori primitivi:
 - Benigni
 - Maligni \Rightarrow 95% deriva dall'epitelio bronchiale
- Tumori secondari

Tumori dei polmoni:

- Neoplasie benigne (epiteliali e mesenchimali)
- Neoplasia maligne (epiteliali e mesenchimali)

Neoplasie benigne

Amartoma condroide \Rightarrow neoplasia benigna abbastanza frequente nei giovani non fumatori, di piccole o moderate dimensioni (1-3 cm) del tessuto connettivo (per lo più a differenziazione condroide, osso e tessuto adiposo), contenente strutture epiteliali.

Amartoma \Rightarrow neoplasia che deriva da tessuti differenziati mesenchimali.

Forme epiteliali benigne (es., papillomi) \Rightarrow molto rare.

Neoplasie maligne (soprattutto carcinoma broncogenico)

Negli USA sono la principale causa di morte per cancro sia per i maschi (> 100.000/anno), sia per le femmine (> 50.000/anno).

Incidenza max \Rightarrow 55-65 anni

All'atto della diagnosi solo il 20% ha una forma localizzata \Rightarrow di solito, la prognosi è cattiva.

La sopravvivenza a 5 anni è solo del 30% per i maschi e del 50% per le femmine (\Rightarrow non si sa perché; forse perché nelle donne la forma più frequente è l'adenocarcinoma, non il carcinoma broncogenico) .

Fattori di rischio:

- Fumo di sigaretta (durata e numero di sigarette)
- Sostanze chimiche industriali (nichel, cromo, arsenico e cadmio)
- Radiazioni ionizzanti
- Dieta \Rightarrow deficit di vit E e β -carotene
- Familiarità \Rightarrow mutazioni del gene RB (pazienti con retinoblastoma che raggiungono l'età adulta) e del gene p53 (sindrome di Li-Fraumeni \Rightarrow parenti di primo grado hanno un rischio di sviluppare K polmone o un'altra neoplasia di 2/3 superiore).

Neoplasia maligne \Rightarrow la classificazione istologica utilizzata è quella dell'OMS: purtuttavia, la più importante distinzione è quella fra un carcinoma a piccole cellule e un carcinoma non a piccole cellule.

Neoplasie epiteliali maligne (in ordine di importanza)

- Carcinoma squamoso (vari istotipi: papillare, a cellule chiare, a piccole cellule, basaloide, ecc.) \Rightarrow il più frequente. È squamoso perché c'è stata in precedenza una metaplasia da epitelio cilindrico a epitelio squamoso \Rightarrow precancerosi.
- Carcinoma a piccole cellule (anche forme combinate)
- Adenocarcinoma (acinare, papillare, bronchioalveolare, adenok con formazione di mucina, adenok misto con altre varianti)
- Carcinoma a grandi cellule (a cellule chiare e altre varianti)
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma con elementi sarcomatoidi
- Carcinoide
- Carcinomi non classificati

Carcinoma squamoso

È la forma più frequentemente associata a fumo di sigaretta.

Macro:

- Di solito nei bronchi principali e lobari (\Rightarrow broncogenico) (rare le forme periferiche).
- Bianco-grigiastro (come la > parte delle neoplasie), friabile
- Crescita di solito esofitica (dalla parete verso il lume del bronco \Rightarrow viene rilevato precocemente \Rightarrow tosse con espettorato emorragico), più raramente infiltrante (infiltra la parete \Rightarrow riconosciuto tardi).

Micro:

- Aspetto simile a un epitelio \Rightarrow cellule unite, addensate a formare isole e cordoni di grandi cellule unite fra loro da ponti intercellulari ("spine").
- Nelle forme ben differenziate \Rightarrow evidente cheratinizzazione ("perle cornee")
- Lo stroma è spesso fibroso.

C'è una varietà da forme ben differenziate a forme poco differenziate (\Rightarrow di difficile riconoscimento).

Tutti i fattori irritanti, in primis il fumo, portano a una metaplasia squamosa (\Rightarrow per resistere agli insulti creati dai fattori di rischio).

Screening nei fumatori \Rightarrow si fanno esami citologici sull'espettorato, per vedere se ci sono cellule displastiche che stanno evolvendo in cellule francamente tumorali:

metaplasia pavimentosa \Rightarrow displasia ("differenziazione anomala") \Rightarrow carcinoma in situ.

Nella cellula displasia, \uparrow il rapporto nucleo/citoplasma \Rightarrow segno di proliferazione intensa (\uparrow il numero di mitosi).

Carcinoma a piccole cellule (microcitoma)

È associato a fumo di sigaretta.

Decorso più aggressivo per precoce disseminazione.

Più frequentemente associato a sindromi paraneoplastiche (\Rightarrow sindromatologie che si accompagnano a neoplasie e sono caratterizzate da un aumento in circolo di ormoni e/o da sintomi sistemici, come febbre, rash cutanei, ecc. \Rightarrow non hanno niente a che vedere con la neoplasia primitiva).

Risponde alla radioterapia e alla chemioterapia.

Micro:

- Cellule di piccole dimensioni o media (\Rightarrow "linfocito-simili", anche se hanno 3-5 volte la grandezza di un linfocita).
- Raggruppate in nidi o cordoni
- Evidenza di differenziazione neuroendocrina (con immunoistochimica e M.E.) \Rightarrow rende ragione dei sintomi paraneoplastici; positività per granuli secretori neuroendocrini.

La diagnosi differenziale (con un linfoma) è difficile.

Talora si può avere una combinazione tra il carcinoma a piccole cellule e, ad es., il carcinoma squamoso \Rightarrow problema per la terapia.

Adenocarcinoma

Neoplasia frequente nelle donne e nei non fumatori (anche se il fumo di sigaretta è un fattore di rischio anche per questo tumore).

Macro ⇒ di solito periferici, spesso con cicatrici fibrose (precedono o sono secondarie al tumore? Probabilmente precedono il tumore, es. stirando l'epitelio ⇒ lesioni "scar cancer").

Micro ⇒ aggregati di epiteli con formazione di tubuli o papille (⇒ adenomeri). La mucina può essere sia intra-citoplasmatica, che dentro i lumi (PAS+).

Data la localizzazione periferica è importante la diagnosi differenziale con metastasi di altri tumori.

Carcinoma a grandi cellule

Più maligno (non risponde alla terapia, recidiva), ma più raro.

Si tratta di un carcinoma non a piccole cellule, in cui non si riconosce una differenziazione squamosa o adenocarcinomatosa.

Micro:

- Grandi cellule con citoplasma abbondante e grandi nuclei irregolari (talora multinucleate)
- Mitosi frequenti
- Estese aree di necrosi ⇒ per insufficienza apporto ematico (⇒ troppe mitosi).

Carcinoma bronchioloalveolare

- Non è correlato a sesso, fumo o professione.
- Si tratta di un adenocarcinoma altamente differenziato che ha origine nella parte periferica del polmone, senza un bronco macroscopicamente riconoscibile.
- Crescita del tumore lungo i setti alveolari diffondendosi nel polmone attraverso le vie aeree (da un setto all'altro).
- Aspetto simile a quello della polmonite lobare.

Carcinoidi

Tumori che originano dalle cellule neuroendocrine.

Circa l'1-2% di tutte le neoplasie polmonari primarie (⇒ rari).

Colpiscono indifferentemente maschi e femmine, in età un po' più giovane del carcinoma broncogenico.

Fumo ed inquinamento non sono fattori di rischio.

Fattori genetici?

Macro ⇒ sia centrali, che periferici. Aspetto a clessidra (una parte protrude nel lume e una parte infiltra la parete). Aspetto giallastro o marrone (⇒ a causa della secrezione di ormoni).

Micro:

- Forme tipiche: cellule uniformi con nuclei scuri nucleolati, citoplasma chiaro finemente granulare. Disposte in travate o cordoni separati da setti contenenti vasi sanguigni. Sia argentaffini (precipitazione di sali di argento in assenza di un agente riducente), sia argirofile (precipitazione di sali di argento in presenza di un agente riducente). Immunoistochimica \Rightarrow cromogranina.
 - Forme atipiche: non producono ormoni; sono più aggressivi; il 70% dà metastasi; pleomorfismo nucleare; elevato numero di mitosi; aree di necrosi.
-

Pancreatiti

Possono essere:

- **Acute**
- **Croniche**

Sono infiammazioni che riguardano il pancreas esocrino.

Cellule acinose \Rightarrow spiccata attività secretoria \Rightarrow abbondanti RER, Golgi, vescicole secretorie (granuli di zimogeno).

N.B. = **Gli enzimi sono secreti in forma inattiva** \Rightarrow precauzione contro danni al pancreas stesso.

Pancreatite acuta

- Dolore addominale acuto
- Elevazione degli enzimi nel sangue (soprattutto amilasi)
- Quadro ecografico o morfologico (autopsia) patognomonico (\Rightarrow distruzione del parenchima)

C'è un'alta % di decessi per pancreatite acuta.

Condizioni e agenti eziologici associati a pancreatite acuta:

- **Colelitiasi** \Rightarrow calcolosi delle vie biliari
- **Alcolismo**
- Traumi \Rightarrow es., incidente automobilistico
- Infezioni batteriche/virali (es., coxsackievirus (enterovirus))
- Ischemia
- Farmaci
- Iperlipidemia, ipercalcemia
- Ereditarietà/familiarità

- Idiopatiche (~ 10-20%)

Patogenesi

Attivazione del tripsinogeno in tripsina ⇒ attivazione di:

- Lipasi ⇒ digestione grasso (del pancreas e limitrofo)
- Amilasi
- Proteasi ⇒ es., callicreina (⇒ emorragia)
- Cascata del complemento ⇒ trombosi, ...

L'attivazione degli enzimi contenuti nei granuli di zimogeno avviene normalmente nel duodeno.

Pancreatite acuta ⇒ 3 ipotesi patogenetiche:

1. I fattori scatenanti (es., batteri/virus, farmaci, traumi, ecc.) distruggono le cellule ⇒ fuoriuscita degli enzimi. Inoltre, questi fattori possono causare un reflusso duodenale ⇒ i granuli tornano nel pancreas.
2. In alternativa si può avere un'ostruzione calcolotica dei dotti del pancreas, che provoca non si sa come l'attivazione degli enzimi nel pancreas.
3. Oppure può venire alterato il trasporto intracellulare di questi enzimi e possono venire attivate le idrolasi lisosomiali.

Le pancreatici acute possono essere:

- Lievi ⇒ **pancreatite acuta edematosa**
- Gravi ⇒ **pancreatite acuta (steato-)emorragica**

Nelle forme lievi, non si ha la morte del paziente, né necrosi del parenchima pancreatico, bensì restitutio ad integrum.

Nelle forme gravi, invece, si arriva spesso alla morte.

La gravità è distinta in base alla durata e al grado di interessamento.

N.B. = Per le pancreatici non si fanno biopsie. Quindi, di solito si vedono le pancreatici steato-emorragiche (all'autopsia), che sono mortali.

Pancreatite acuta edematosa ⇒ stravaso di liquido nell'interstizio + rigonfiamento dei capillari.

Pancreatite acuta emorragica:

- Distruzione del tessuto pancreatico (necrosi)
- Necrosi del tessuto adiposo (di sostegno) ⇒ non solo quello pancreatico, ma anche quello limitrofo (es., mesentere)
- Necrosi dei vasi sanguigni con emorragie
- Trombosi microvascolari
- Infiltrazione infiammatoria acuta (⇒ neutrofili)

Complicanze e sequele delle pancreatiti acute:

- Insufficienza sistemica di organi

- Shock (per emorragia: attivazione della callicreina \Rightarrow vasodilatazione generalizzata)
- ARDS
- IRA
- Ipocalcemia \Rightarrow sequestro di calcio in aree di steato-necrosi
- Ascessi pancreatici \Rightarrow per infiammazione
- Pseudocisti pancreatiche
- Iperglicemia
- Ostruzione duodenale

{ Cisti \Rightarrow rivestimento epiteliale
Pseudo-cisti \Rightarrow no rivestimento epiteliale: cavità che si viene a creare dopo la necrosi del parenchima, intorno alla fibrosi.

Iperglicemia \Rightarrow per interessamento del pancreas endocrino.

Ostruzione duodenale \Rightarrow se la necrosi interessa tutta la testa del pancreas \Rightarrow la fibrosi distorce il duodeno \Rightarrow ostruzione.

Pancreatite cronica

Cause:

- Alcolismo
- Malattie delle vie biliari
- Ipercalcemia \Rightarrow favorisce la formazione di calcoli
- Iperlipidemia \Rightarrow favorisce la formazione di calcoli
- Familiarità/ereditarietà \Rightarrow > predisposizione al carcinoma del pancreas

La pancreatite cronica può portare allo sviluppo di carcinoma del pancreas, ma non frequentemente. Comunque, tra questi pazienti, l'incidenza del K pancreas è maggiore. Fattori di rischio per K pancreas: alcolismo, malattie delle vie biliari (\Rightarrow come la pancreatite cronica) e fumo.

Patogenesi

- Ostruzione duttale da concrezioni \Rightarrow alterazioni alcol-indotte della secrezione mucinare e della biosintesi della litostatina (proteina che mantiene il calcio in soluzione).
- Steato-necrosi interstiziale ed emorragica \Rightarrow con conseguente fibrosi, distorsione duttale e alterato flusso del succo pancreatico. Questo quadro può derivare da una pancreatite acuta non risoltasi.

Clinica:

- Dolore continuo o acuto (in rapporto ad attacchi di pancreatite acuta)
- Malassorbimento: insufficiente assorbimento di grassi e proteine quando il 90% del tessuto esocrino è stato distrutto.
- Diabete mellito: 30-40% (\Rightarrow per interessamento del pancreas endocrino)

- Ostruzione biliare extra-epatica: 5-10% (\Rightarrow come conseguenza della fibrosi della testa del pancreas)

Alterazioni morfologiche:

- Estesa atrofia del tessuto ghiandolare esocrino \Rightarrow le ghiandole diventano molto piccole e il loro funzionamento si fa insufficiente
- Fibrosi
- Infiltrati infiammatori cronici (\Rightarrow linfociti)
- Frequenti concrezioni calcifiche intraduttali \Rightarrow la fibrosi distorce i dotti e facilita la formazione di calcoli.

Complicanze:

- Pseudocisti pancreatiche
- Calcificazioni pancreatiche
- Ittero \Rightarrow per distorsione dei dotti biliari
- Steatorrea \Rightarrow per malassorbimento
- Ipo-albuminemia \Rightarrow per malassorbimento
- Diabete \Rightarrow per coinvolgimento del pancreas endocrino

Talvolta è difficile distinguere la pancreatite cronica (\Rightarrow di solito, diffusa + tortuosità di tutto il coledoco) dal carcinoma del pancreas (\Rightarrow di solito, localizzato + tortuosità di una parte del coledoco).

Epatiti virali

Due classi:

- **Durante le infezioni sistemiche** (mononucleosi, infezioni citomegaliche dei neonati o degli immunodepressi, febbre gialla)
- **Primitivamente il fegato**

Le epatiti virali sono causate da vari virus: A, B, C, D, E.

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Anno di identificazione	1973	1965	<u>1989</u>	1977	1980
Agente	<u>ssRNA</u> , Capside icosaedrico, 27 nm, ssRNA	<u>dsDNA</u> capsulato, 42 nm	<u>ssRNA</u> capsulato, 30- 60 nm	<u>ssRNA</u> capsulato, 35 nm, replicazione difettiva	<u>ssRNA</u> non capsulato, 32-34 nm
Classificazione	<u>Picornavirus</u>	<u>Hepadnavirus</u>	<u>Flavivirus</u>	Sconosciuta	<u>Caliciviridae</u>

Trasmissione	Oro-fecale	Parenterale, contatto personale intimo	Parenterale, contatto personale intimo	Parenterale, contatto personale intimo	Acqua
Periodo di incubazione (giorni)	<u>15-45</u>	<u>30-180</u>	<u>20-90</u>	<u>30-50</u> (in superinfezione)	<u>15-60</u>
Epatite fulminante	0,1-0,4%	1-4%	Rara	3-4% in confezione	0,3-3%; 20% nelle donne gravide
Stato di portatore	No	0,1-1% dei donatori di sangue negli USA e nei Paesi occidentali	0,2-1% dei donatori di sangue negli USA e nei Paesi occidentali	1-10% dei tossicodipendenti e degli emofiliaci	Sconosciuto
Epatite cronica	No	5-10% delle infezioni acute	>50%	<5% nella coinfezione; 80% nella superinfezione	No
Carcinoma epatocellulare	No	Si	Si	Nessun aumento di rischio, rispetto a HBV	Sconosciuto, ma improbabile

HAV non dà lo stato di portatore sano, né la forma cronica, né degenerazione neoplastica.

Per HBV oggi c'è la vaccinazione obbligatoria.

HDV ⇒ infetta per superinfezione soggetti già colpiti da HBV, oppure per coinfezione insieme a HBV: in ogni caso, può dare infezione solo in presenza di HBV.

Epatite A

- Epatite infettiva autolimitantesi
- No forme croniche o fulminanti
- HAV ⇒ ssRNA; si trasmette per via oro-fecale
- Endemica in Paesi con standard igienici e sanitari bassi
- Responsabile di ~ 25% di tutte le epatiti acute nel mondo
- Eliminazione fecale prima di un ↑ delle transaminasi (⇒ rilascio del virus nella bile, senza danno epatico)
- Conferisce immunità per tutta la vita

Clinica:

- Malessere, nausea, vomito
- Febbre
- ↑ transaminasi ⇒ quando è stato già eliminato
- Ittero ⇒ dopo ~ 10 giorni, quando gli enzimi ↓

È una sintomatologia blanda.

Aspetto microscopico ⇒ come per le altre forme, colestasi più evidente, danno cellulare più evidente nella regione periportale.

Diagnosi ⇒ sintomi, esami delle feci, sierocultura ⇒ no biopsia. Il patologo interviene solo in caso di epatite fulminante ⇒ rarissima (solo in pazienti immunodepressi e in presenza di un'alta carica virale).

Epatite B

- Virus a DNA (il core virale, oltre alla DNA polimerasi, contiene l'Ag del core e l'Ag e)
- Presenza di Ag-e nel siero indica: 1) attiva replicazione virale; 2) il siero è infettante; 3) sta avvenendo un danno cellulare epatico.
- Trasmissione perinatale o verticale (madre-figlio)
- Trasmissione orizzontale attraverso sangue infetto ed emoderivati.

Sequenza di eventi sierologici:

- 1° marcatore che compare nel sangue ⇒ HBsAg (tra 2 settimane e 2 mesi prima della comparsa dei sintomi; scompare durante la convalescenza).
- 2° marcatore ⇒ HBeAg (massima infettività; prima dei sintomi clinici; scompare in 2 settimane).
- 3° marcatore ⇒ con l'insorgenza dei sintomi, compaiono le Ig anti-HBc, che rimangono per tutta la vita.
- 4° marcatore ⇒ Ig anti-HBs (hanno un ruolo nell'eliminazione virale e dell'HBsAg).

Epatite C

- Un tempo chiamata epatite nonA-nonB
- 50% dei casi presenta evidenza biochimica di malattia cronica
- 10% sviluppa epatite cronica attiva o cirrosi
- Nel siero ci sono anticorpi anti-NS4 (gold standard per la diagnosi di epatite acuta e cronica)
- Trasmissione per via ematica
- Quadro subclinico frequente

Aspetto microscopico:

- Aspetti citopatici degli epatociti: cellule isolate intensamente eosinofile (⇒ a differenza dell'epatite B)
- Cellule infiammatorie nei sinusoidi; talora infiltrazione anche negli spazi portali
- Evidenza di danno dei dotti biliari
- Danno epatocitario: steatosi microvescicolare (⇒ ~ sempre)

Epatite D

HDV è sempre associato a HBV:

- Coinfezione ⇒ contemporanea ⇒ < rischio di forma cronica (⇒ rara) e fulminante (⇒ 3-4%)

- Superinfezione \Rightarrow successiva a infezione da HBV \Rightarrow > rischio di forma cronica (10-40%) e fulminante (\Rightarrow 7-10%)