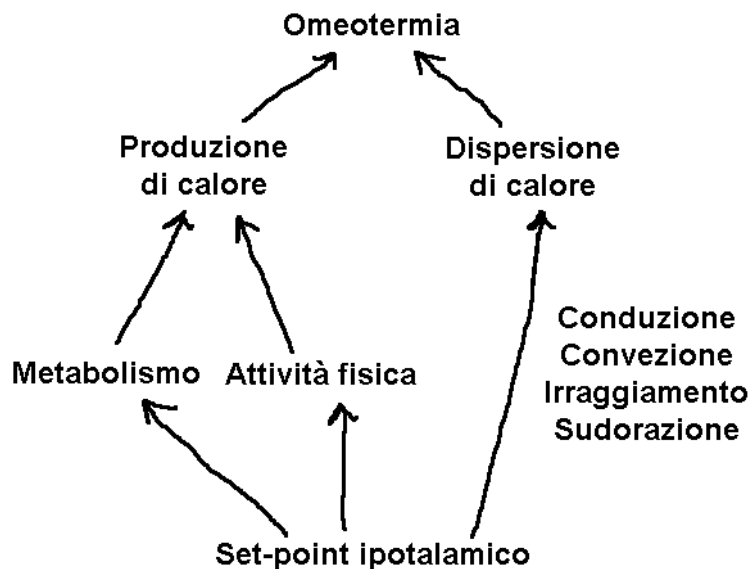


Fisiopatologia generale

Dott. Damiani

Ipertermie

Virchow: “La patologia è la fisiologia con ostacoli.”



Normalmente, il set-point ipotalamico è regolato a $36,5 \div 37^{\circ}\text{C}$.

Omeotermia \Rightarrow dipende dal bilancio tra produzione e dispersione di calore.

Per produrre calore:

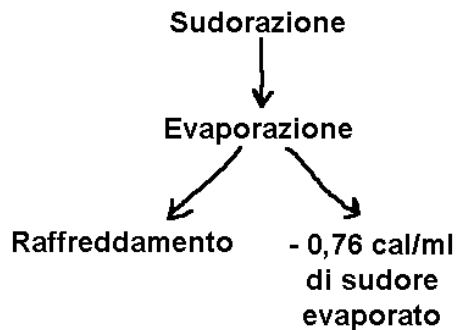
- *Metabolismo* \Rightarrow produzione inconscia, inevitabile
- *Attività fisica* \Rightarrow produzione cosciente, è variabile e può essere evitata

Per disperdere calore:

- *Conduzione* \Rightarrow passaggio di calore per contatto
- *Convezione* \Rightarrow movimento di molecole di gas o liquido (moti convettivi). Aiuta la conduzione. Dipende dalla mobilità del fluido: $>$ è la mobilità del fluido, $>$ è la dispersione di calore.
- *Irraggiamento* \Rightarrow passaggio di calore senza contatto, tramite onde elettromagnetiche. Quantitativamente è la modalità di termodispersione più importante.

Queste tre modalità di dispersione termica dipendono dalla temperatura dell'ambiente circostante: se è essa è $>$ di quella corporea, non si può più disperdere calore. In queste condizioni, l'unico meccanismo di termodispersione è la sudorazione.

- *Sudorazione* \Rightarrow ai fini della termodispersione, non è sufficiente la sudorazione: ci vuole anche l'evaporazione del sudore. Spesso, si suda anche a temperature ambientali $<$ della temperatura corporea, perché gli altri meccanismi di dispersione termica non bastano.



Il sudore contiene Na^+ , K^+ , ... \Rightarrow importante per l'omeostasi dell'eccitabilità di membrana.

La sudorazione dipende da:

- *Gradiente termico* \Rightarrow passaggio di calore dall'ambiente esterno all'organismo. Quando la temperatura esterna è $<$ della temperatura corporea \Rightarrow no sudorazione; quando è $>$ \Rightarrow sudorazione.
 - Alto \Rightarrow sudorazione
 - Basso \Rightarrow no sudorazione
- *Pressione di vapor acqueo* (\Rightarrow umidità)
 - Bassa \Rightarrow evaporazione
 - Alta \Rightarrow no evaporazione

{ Se la pressione di vapor acqueo è bassa \Rightarrow il sudore evapora \Rightarrow termodispersione
 { Se la pressione di vapor acqueo è alta \Rightarrow il sudore non evapora \Rightarrow no termodispersione

Per \downarrow temperatura \Rightarrow due ordini di meccanismi:

- \uparrow dispersione termica
- \downarrow produzione di calore \Rightarrow ma non si può oltre la soglia del metabolismo basale

Per \uparrow dispersione termica:

- Vasodilatazione
- Senso di caldo che induce a spogliarsi
- Sudorazione \Rightarrow meccanismo più importante

Ipertermie \Rightarrow condizioni patologiche in cui l' \uparrow di temperatura corporea eccede i normali range di oscillazione fisiologici. Si dividono in:

- ***Ipertermie febbrili*** \Rightarrow il set-point ipotalamico è reimpostato a livelli più alti
- ***Ipertermie non febbrili*** \Rightarrow nessuna modifica del set-point ipotalamico

Ipertermie non febbrili

- ✓ da cause esogene
- ✓ da cause endogene

Ipertermie non febbrili da cause esogene:

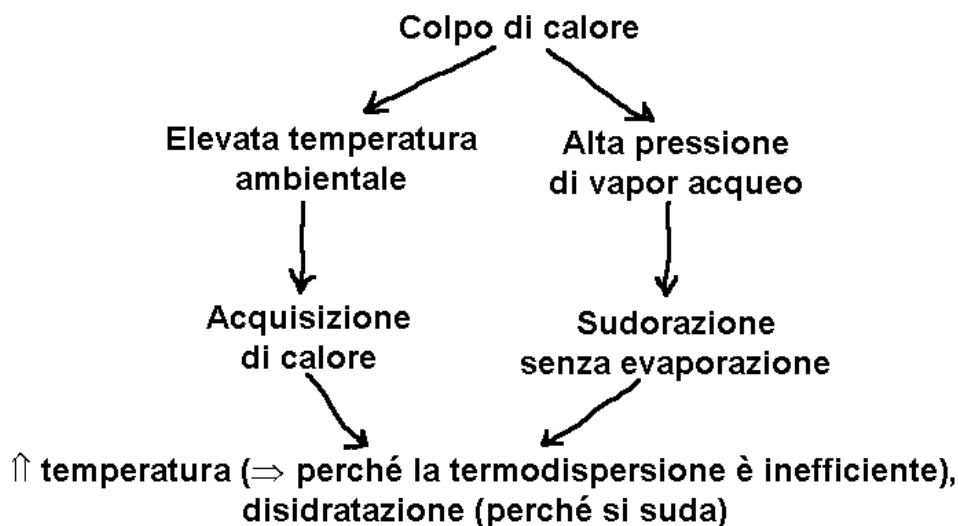
- per passaggio di calore dall'esterno (quando la temperatura esterna è $> 37^{\circ}\text{C}$)
- per inefficienza dei meccanismi di termodispersione, dipendente dall'ambiente

In entrambi i casi si ha un colpo di calore.

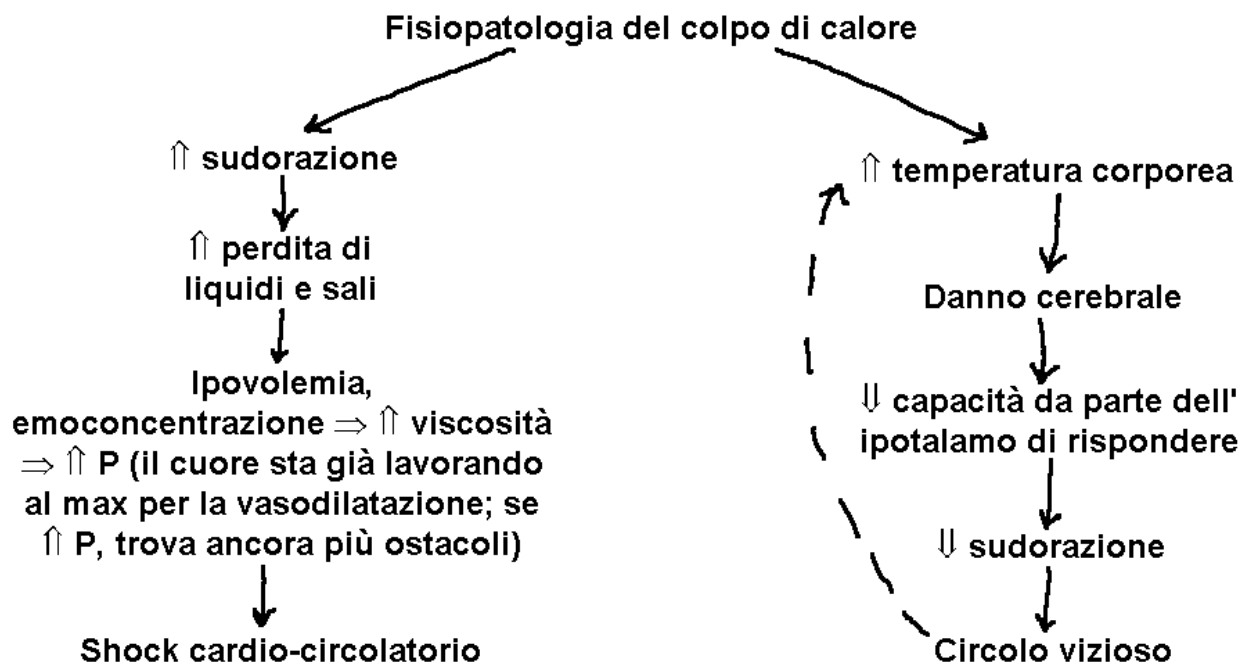
La capacità di termodispersione dipende dalla pressione di vapor acqueo (\Rightarrow umidità):

\uparrow pressione di vapor acqueo \downarrow capacità di termodispersione

Nelle ipertermie non febbrili da cause esogene, il fattore determinante per avere un colpo di calore è l'inefficienza dei meccanismi di termodispersione.



Fisiopatologia del colpo di calore



Terapia \Rightarrow raffreddare quanto più si può il corpo, ma gradualmente (per evitare il brivido, che produce calore).

Quanto più \uparrow è la temperatura ambientale e quanto più \uparrow è la pressione di vapor acqueo, tanto più facilmente si avrà un colpo di calore, a maggior ragione se si compie anche un'attività fisica intensa ($\Rightarrow \uparrow$ produzione di calore).

Il fattore determinante per avere un colpo di calore è un' \uparrow pressione di vapor acqueo. Poi, viene l' \uparrow temperatura. Se a ciò si aggiunge un'attività fisica strenua, magari senza essere allenati, il pericolo del colpo di calore diventa concreto.

Allenamento $\Rightarrow \uparrow$ sudorazione + perdita di sudore con $<$ quantità di Na^+ , K^+ , ... $\Rightarrow \uparrow$ volemia (per emodiluizione dovuta a \downarrow secrezione di acqua).

Ipertermie non febbrili da cause esogene:

- **Colpo di calore**
- **Colpo di sole**

Colpo di sole $\Rightarrow \uparrow$ temperatura a livello del tronco encefalico \Rightarrow perdita di regolazione cardio-vascolare \Rightarrow shock cardio-circolatorio. Infatti, i soldati della Legione Straniera, per proteggersi dai colpi di sole, utilizzano un cappello che protegge anche la nuca.

Ipertermie non febbrili da cause endogene:

- \downarrow termodispersione
- \uparrow produzione di calore

Esempio di \downarrow termodispersione:

Feocromocitoma (tumore secernente della midollare del surrene) $\Rightarrow \uparrow$ catecolamine \Rightarrow vasocostrizione cutanea:

- \downarrow conduzione
- \downarrow convezione
- \downarrow irraggiamento

Questo \uparrow temperatura non dà un colpo di calore, ma un più moderato senso di calore.

Esempi di \uparrow produzione di calore:

feocromocitoma $\Rightarrow \uparrow$ metabolismo \Rightarrow le catecolamine inducono la differenziazione del tessuto adiposo bianco perirenale in grasso bruno (il grasso bruno ha molti mitocondri disaccoppiati \Rightarrow produzione di calore)

Questo meccanismo di \uparrow produzione di calore nel feocromocitoma è però responsabile solo di una piccola parte dell' \uparrow di temperatura che si osserva in questa patologia.

\uparrow metabolismo \Rightarrow **ipertiroidismo** (ipertermia non grave ($0,5\div 0,75^\circ\text{C}$)) $\Rightarrow \text{T}_3$ \uparrow attività della pompa Na^+-K^+ (costitutivamente, in tutte le cellule) (è un'ATPasi: consuma ATP, producendo ADP, P_i e calore).

\uparrow attività muscolare \Rightarrow **ipertermia maligna**

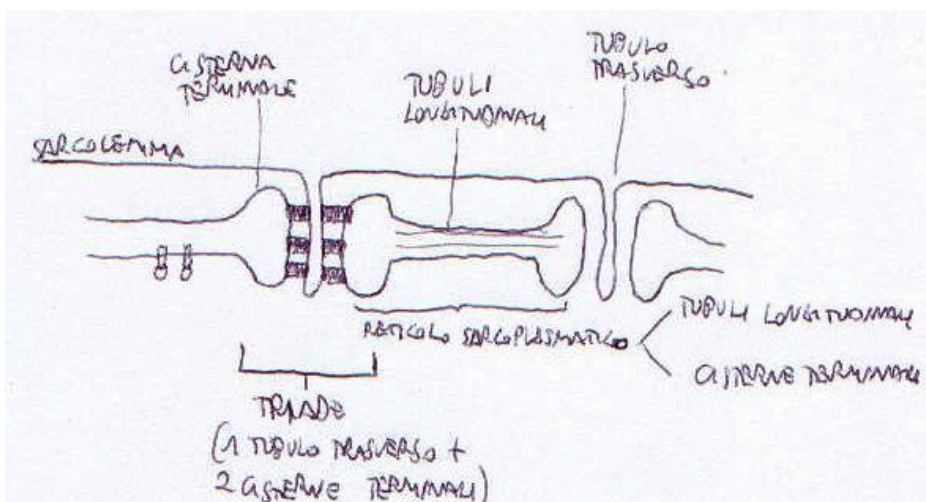
Ipertermia maligna

L'ipertermia maligna (IM) è una malattia genetica autosomica dominante. Normalmente le malattie autosomiche dominanti si selezionano da sole, tendendo a scomparire. Tuttavia, l'ipertermia maligna non si è selezionata negativamente, in quanto si manifesta solo qualora si somministrino anestetici (es., alotano), che la natura non ha previsto venissero a contatto con l'uomo.

I maiali manifestano IM quando sono sottoposti a stress (es., quando prendono paura). I maiali affetti da IM sono economicamente molto redditizi, perché hanno una carne molto magra. Se prendono paura \Rightarrow IM si estrinseca \Rightarrow \uparrow temperatura fino a 42-43°C \Rightarrow la carne bolle e diventa cattiva \Rightarrow perdita economica.

IM \Rightarrow dovuta a mutazione puntiforme del canale di rilascio del Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.

Reticolo sarcoplasmatico (RS) \Rightarrow specializzazione del reticolo endoplasmatico nel muscolo striato scheletrico e cardiaco. Contiene grandi quantità di Ca^{2+} (nelle cellule normali, il RE contiene un po' di Ca^{2+} , ma non così tanto come nel RS). Il Ca^{2+} è fondamentale per l'accoppiamento eccitazione-contrazione.



Tubulo trasverso \Rightarrow fa sì che l'eccitazione (\Rightarrow PA) penetri in profondità nella fibra muscolare.

Tubuli longitudinali \Rightarrow presentano la pompa del Ca^{2+} (reintroduce Ca^{2+} nel RS)

Cisterne terminali \Rightarrow presentano il canale del Ca^{2+} (fa uscire Ca^{2+} dal RS)

Il canale del Ca^{2+} fa da ponte tra il lume del RS (strapieno di $\text{Ca}^{2+} \Rightarrow$ mM) e del sarcolemma (l'eccitazione della membrana fa rilasciare Ca^{2+} dal RS \Rightarrow contrazione).

Triade \Rightarrow tra banda A e banda I (nel muscolo scheletrico); in registro con la linea Z (nel muscolo cardiaco).

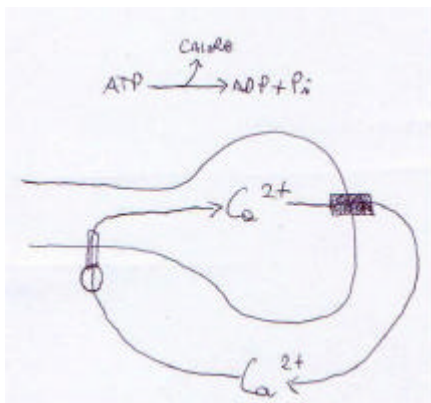
Potenziale di placca \Rightarrow potenziale d'azione che si propaga lungo il sarcolemma \Rightarrow raggiunge il tubulo trasverso \Rightarrow apertura canale del Ca^{2+} \Rightarrow uscita esplosiva Ca^{2+} per gradiente di concentrazione (differenza di [] di 10.000 volte).

Contrazione muscolare \Rightarrow evento Ca^{2+} -dipendente. Il Ca^{2+} attivatore della contrazione muscolare viene rilasciato dall'interno delle cisterne terminali del RS.

Rianodina \Rightarrow alcaloide (prodotto da *Rianodina speciosa*) che chiude il canale del Ca^{2+} \Rightarrow insetticida (blocca i muscoli degli insetti \Rightarrow morte). Da qui il nome di recettore della rianodina.

Il Ca^{2+} rilasciato nel citosol innesca l'interazione tra le proteine contrattili actina e miosina (tramite interazione con la troponina C) \Rightarrow lo slittamento del filamento di actina su quello di miosina (che rimane fermo) provoca la contrazione muscolare. Questo processo richiede energia, fornita dall'idrolisi dell'ATP in ADP + P_i + calore.

Dopo la contrazione, il Ca^{2+} rilasciato nel citosol viene riaccumulato nel lume dei tubuli longitudinali, per mezzo della pompa del Ca^{2+} che consuma ATP. Nel frattempo, il canale del Ca^{2+} è chiuso.



In condizioni normali, il canale del Ca^{2+} è aperto solo quando c'è un potenziale d'azione.

IM \Rightarrow mutazione puntiforme nel canale di rilascio del Ca^{2+} del RS \Rightarrow esso viene attivato da stimoli diversi dal potenziale d'azione:

- maiali \Rightarrow stress
- uomo \Rightarrow anestetici generali (alotano)

Alotano \Rightarrow apre con un meccanismo sconosciuto, in maniera massiccia e duratura, il canale del Ca^{2+} \Rightarrow Ca^{2+} esce dal RS in quantità massiccia \Rightarrow massiccia contrazione muscolare che consuma ATP \Rightarrow produzione di calore + bisogna reintrodurre il Ca^{2+} nel RS, tramite la pompa del Ca^{2+} \Rightarrow consuma tanto ATP \Rightarrow calore + ciclo futile, perché il canale del Ca^{2+} è costitutivamente aperto dall'alotano \Rightarrow grande produzione di calore \Rightarrow \uparrow temperatura fino a 42-43°C.

Quando la $[\text{Ca}^{2+}]$ è troppo alta \Rightarrow anche i mitocondri cercano di sequestrare il Ca^{2+} al loro interno, tramite la pompa del Ca^{2+} \Rightarrow ulteriore produzione di calore.

Inoltre, dopo un po' l'ATP finisce \Rightarrow non funziona più neanche la pompa Na^+-K^+ \Rightarrow squilibri di gradienti \Rightarrow disturbi all'eccitabilità di membrana.

Oggi, l'incidenza dei casi conclamati di IM sta ↓, per l'introduzione di procedure di screening: stimolazione di una piccola parte di muscolo con caffeina o teofillina (⇒ stessa azione dell'alotano). Si ha contrazione solo se il muscolo è sensibile a sviluppare IM (perché la dose è bassa); ma ad alte dosi la caffeina ↑ comunque la contrazione ⇒ doping.

Ipertermie febbrili

Innalzamento della temperatura corporea dovuto a innalzamento del set-point ipotalamico.

Febbre:

- eziologia
- patogenesi
- fisiopatologia ⇒ insieme di adattamenti sistemici e metabolici che si hanno in corso di febbre.

Le febbre è:

- una risposta ⇒ fa parte della risposta di fase acuta
- sistemica ⇒ coinvolge tutto l'organismo
- adattativa ⇒ come ad es. nell'esercizio fisico il cuore ipertrofizza e le arterie muscolari aumentano di diametro.

La febbre fa parte della risposta di fase acuta, che comprende anche ↑ VES, ↑ proteina C reattiva, ↓ sideremia, ↑ ferritina saturata, ecc.

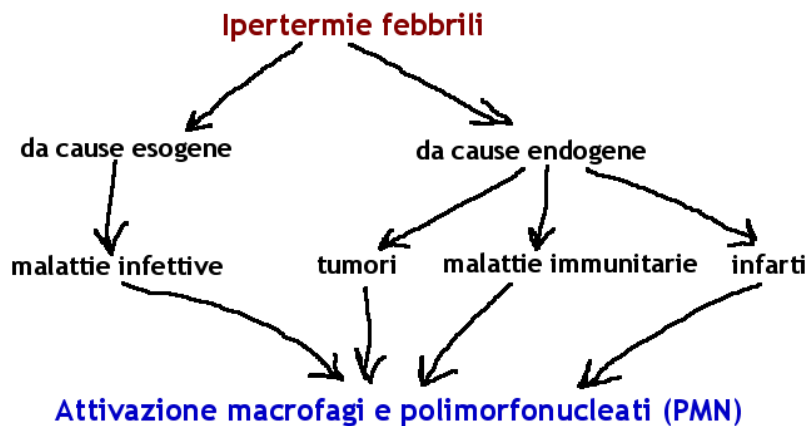
La febbre è una risposta sistemica ⇒ coinvolge tutto l'organismo.

Essa serve ad adattare l'organismo alla nuova situazione a cui è sottoposto. È un fenomeno positivo, visto che si è conservata nell'evoluzione.

L'effetto benefico della febbre è stato dimostrato inequivocabilmente negli animali a sangue freddo. Esperimento: si iniettano dei batteri in una lucertola, che è posta su una piastra con un gradiente termico (30÷50°C). Si osserva che la lucertola si sposta verso il lato più caldo ⇒ probabilmente la febbre contrasta le infezioni.

Anche negli animali a sangue caldo ci sono prove dell'effetto benefico della febbre, anche se ciò non è stato dimostrato con chiarezza. In corso di febbre, la velocità di migrazione dei polimorfonucleati ↑ in maniera esponenziale quando la temperatura ↑ sopra i 37°C ⇒ in questo modo viene facilitata la risposta all'agente eziologico della febbre (conferma indiretta: sindrome del cromosoma pigro ⇒ i polimorfonucleati migrano lentamente ⇒ > suscettibilità a danni da infezioni).

Eziologia della febbre



Sindromi para-neoplastiche \Rightarrow sintomi che si associano a neoplasie. Sono molti, tra cui la febbre.

Qualsiasi infarto si associa a una risposta di fase acuta, che comprende la febbre.

Molte malattie mediate da meccanismi immunopatologici causano febbre (es., immunocomplessi \Rightarrow attivano il complemento \Rightarrow es., malattia da siero).

Tutti questi eventi hanno in comune l'attivazione di macrofagi e polimorfonucleati. Es., nei meccanismi immunopatologici si verifica la cascata del complemento \Rightarrow C5a è un potente agente chemotattico per i PMN.

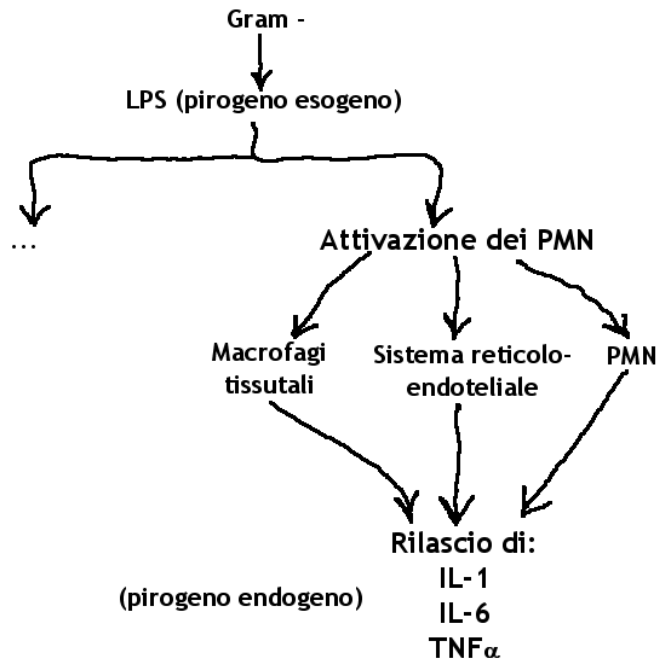
Anche nell'infarto c'è chemiotassi di PMN, perché vengono rilasciati enzimi litici lisosomiali da parte delle cellule necrotiche (ciò però solo se il paziente sopravvive: l'infiammazione acuta - e quindi la chemiotassi di PMN - è un fenomeno che avviene solo in vita).

I tumori (maligni soprattutto) tendono a necrotizzare (nella parte centrale ipossica) \Rightarrow chemiotassi. Inoltre i tumori hanno Ag particolari \Rightarrow risposta immunitaria con attivazione di macrofagi e linfociti.

Le malattie infettive richiamano invariabilmente PMN e macrofagi.

Le cause della febbre sono molteplici; i meccanismi effettori di risposta sono sempre gli stessi.

Patogenesi della febbre



Prototipo dei gram - \Rightarrow *E. coli*

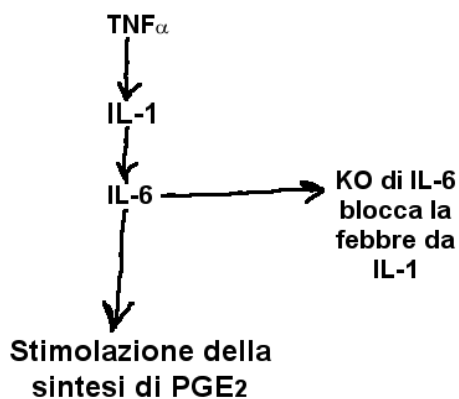
Pirogeno \Rightarrow sostanza che induce la febbre:

- esogeno \Rightarrow endotossina; proviene da agenti esterni all'organismo
- endogeno \Rightarrow **IL-1**, **TNF $_{\alpha}$** , **IL-6**; proviene da cellule dell'organismo

In realtà, il pirogeno esogeno non agisce direttamente, ma attivando i macrofagi e i PMN, che - tra le altre cose - rilasciano pirogeno endogeno.

Macrofagi \Rightarrow producono ingenti quantità di citochine.

Il primum movens della febbre è il fatto che macrofagi e PMN producono alcune citochine (pirogeno endogeno).



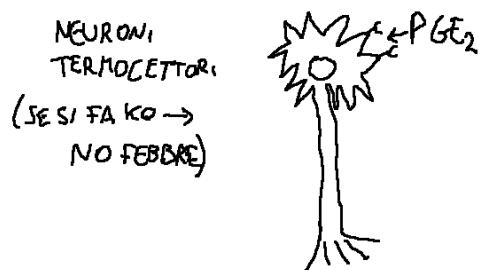
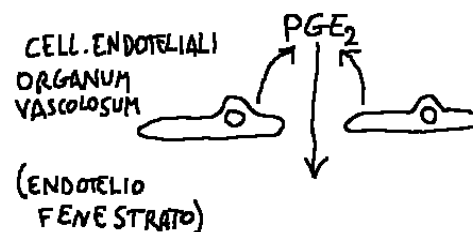
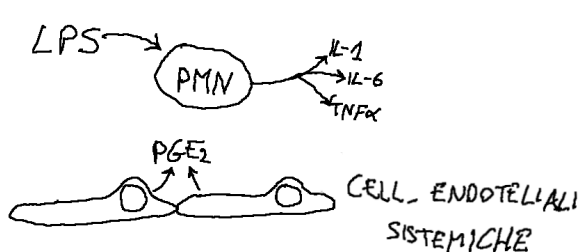
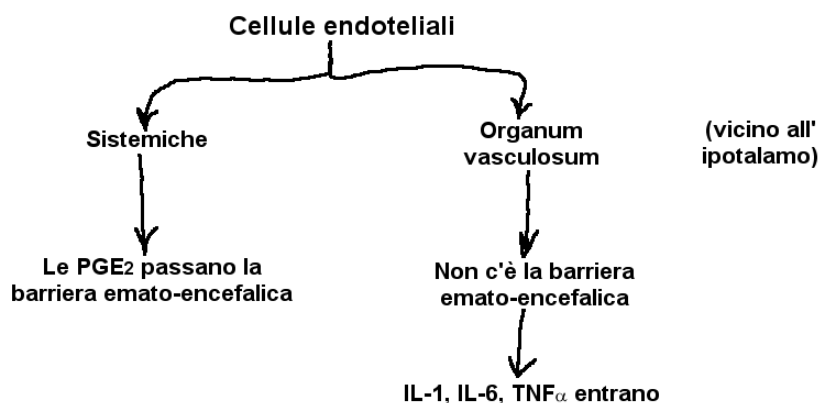
La citochina più importante per sviluppare febbre è IL-1, ma se mancano IL-6 e TNF $_{\alpha}$ non si ha comunque febbre.

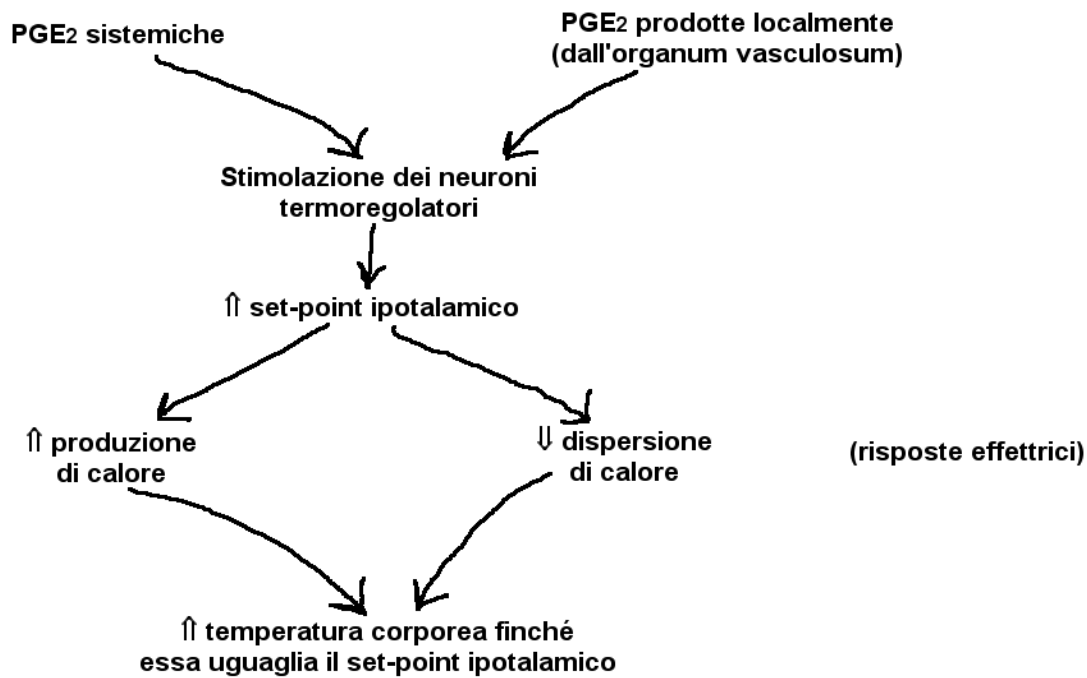
L'induzione della febbre da parte del pirogeno endogeno è mediata dalla classe di prostaglandine PGE₂.

Ruolo delle PGE₂ nella patogenesi della febbre ⇒ è provato da tre osservazioni:

1. IL-1 stimola la sintesi di PGE₂
2. Somministrazione diretta di PGE₂ dà febbre
3. Inibizione della sintesi di PGE₂ blocca la risposta febbrile (⇒ inibitori della ciclo ossigenasi ⇒ es., aspirina: l'acido acetilsalicilico acetila la ciclo ossigenasi, bloccandola irreversibilmente)

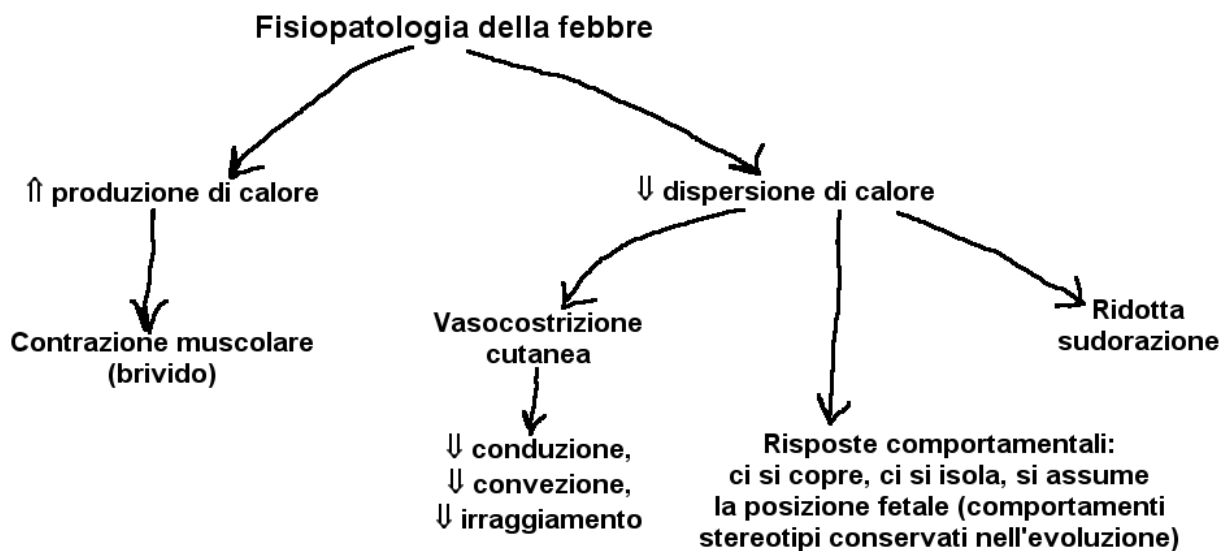
Quali sono le cellule che producono PGE₂?



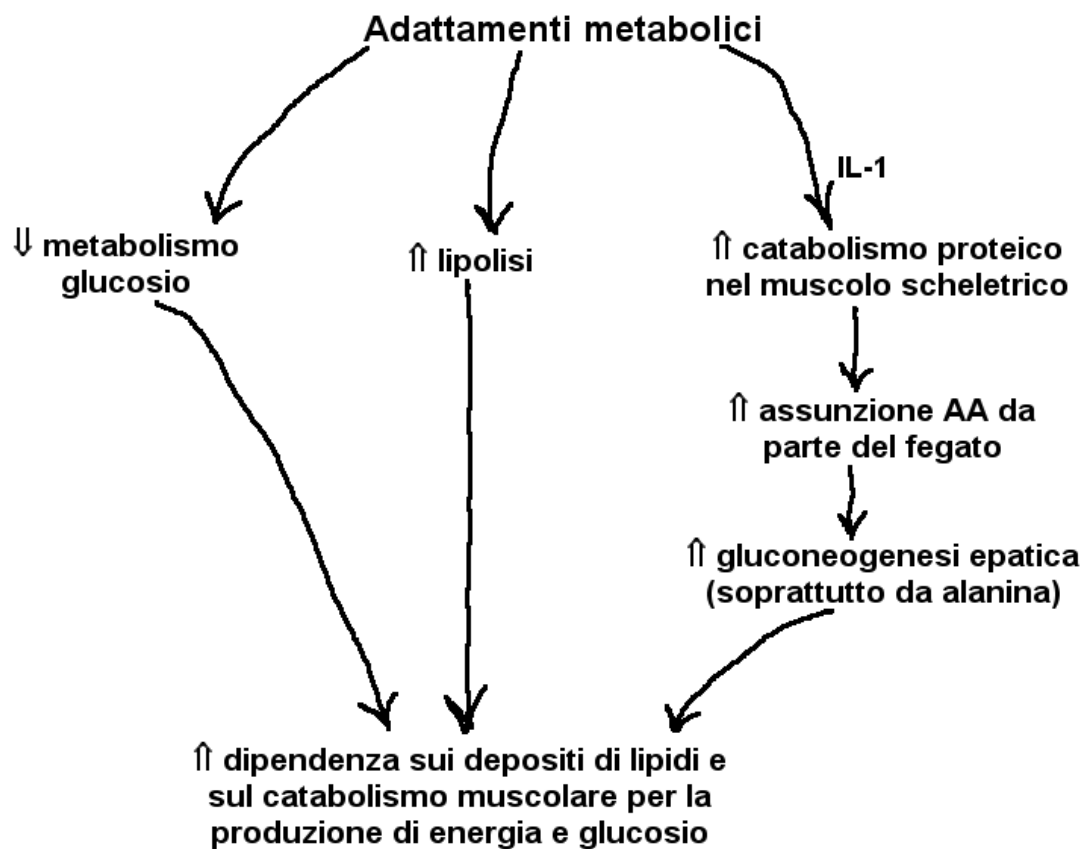


All'inizio si ha freddo, perché la temperatura è in crescita, ma non ha ancora uguagliato il nuovo set-point ipotalamico. Quando esso è raggiunto ⇒ sensazione di benessere (si ha caldo, si suda, ...).

Fisiopatologia della febbre



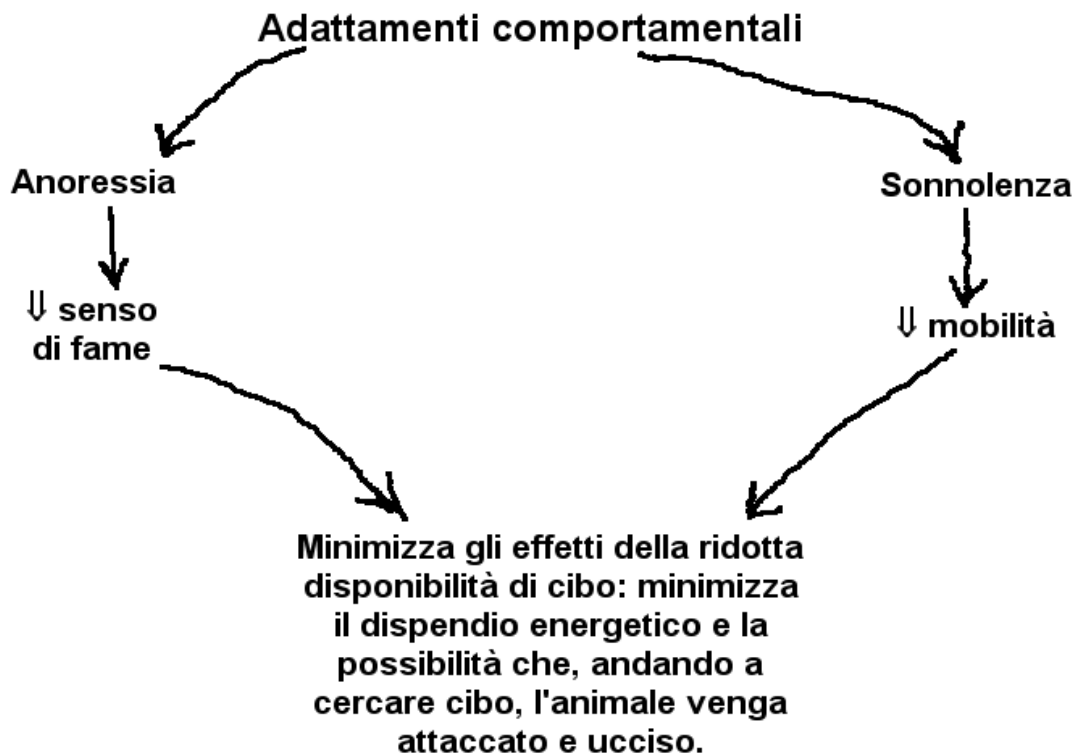
Adattamenti metabolici della febbre



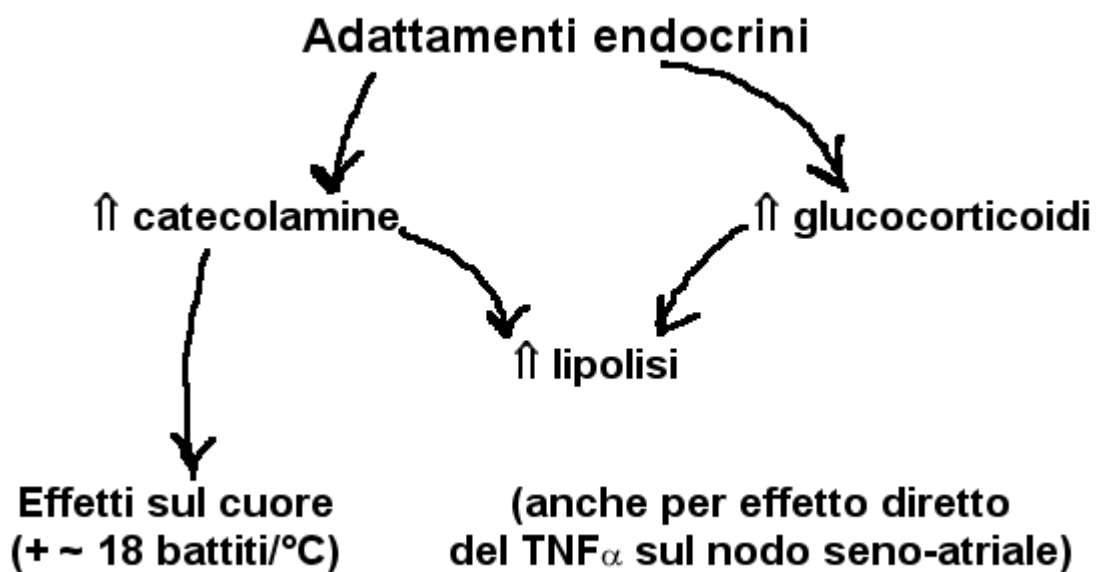
Queste risposte adattative hanno il significato di ridurre il consumo di glucosio (che non può essere procurato, perché l'animale non ce la fa a cercare cibo nelle condizioni in cui si trova) in favore dell'utilizzo di altre fonti energetiche (grassi e proteine), precedentemente immagazzinate.

Solo l'encefalo continua a consumare glucosio.

Adattamenti comportamentali della febbre

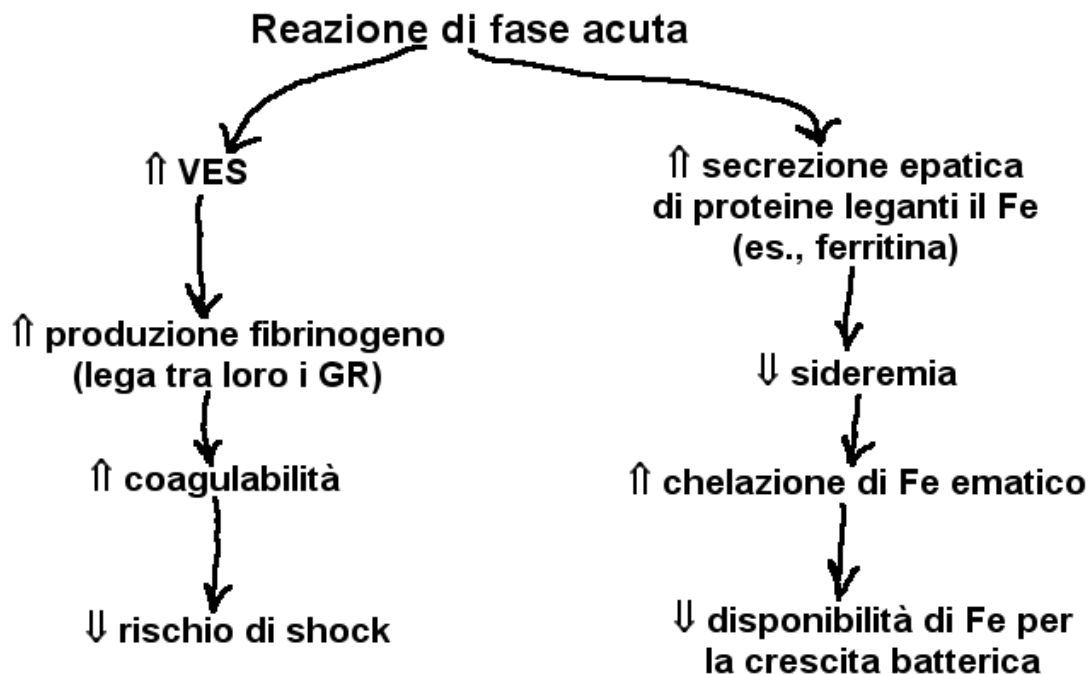


Adattamenti endocrini della febbre



Tifo addominale \Rightarrow bradicardia relativa: l'↑ di temperatura è $<$ di ~ 18 battiti/min (perché c'è un'azione tossica diretta dell'LPS sul nodo seno-atriale).

Reazione di fase acuta



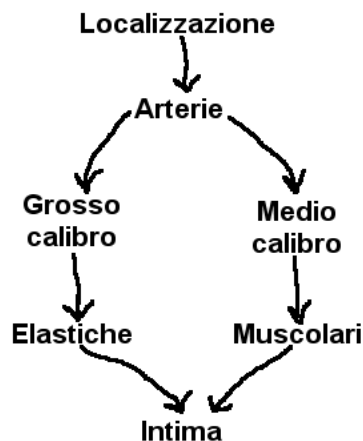
Quindi, oltre alle risposte adattative della febbre, nella risposta di fase acuta ci sono anche queste altre due reazioni vantaggiose (↑ VES, ↑ secrezione epatica di proteine leganti il Fe).

Aterosclerosi

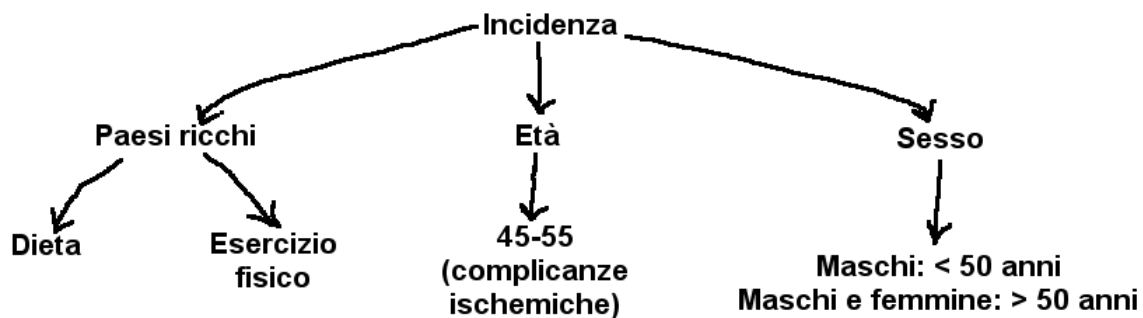
Definizione ⇒ indurimento di un precedente ateroma.



Quali arterie vengono colpite da aterosclerosi?



L'aterosclerosi colpisce arterie di grande-medio calibro (es., aorta, carotidi, iliache, femorali, coronarie e loro rami, ecc.), indipendentemente dalla loro istologia, visto che le arterie si differenziano per la composizione della tonaca media (presenza o assenza di fibre elastiche), mentre **L'aterosclerosi colpisce l'intima**.



Dieta ⇒ cibi "high density" ⇒ molte calorie + grassi animali

Esercizio fisico ⇒ la ricchezza favorisce la sedentarietà

Le complicanze ischemiche dell'aterosclerosi si verificano tra 45 e 55 anni, ma l'aterosclerosi inizia di solito già in età giovanile.

La diversa incidenza per età nei due sessi è legata al ruolo protettivo degli estrogeni. Dopo la menopausa, infatti, i trend dei due sessi si equilibrano.

Eziologia

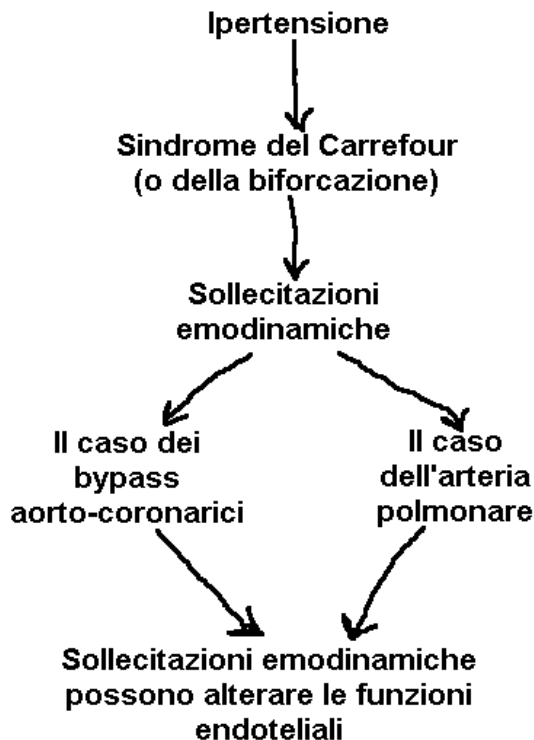
Aterosclerosi ⇒ **malattia multifattoriale** ⇒ si parla non tanto di cause, ma di fattori di rischio.



Questi quattro fattori sono indipendenti: ne basta uno per avere aterosclerosi; se ce n'è più di uno, il rischio cresce esponenzialmente.

Questi quattro fattori hanno in comune il fatto di provocare danno endoteliale.

Il danno può essere non solo strutturale, ma anche funzionale \Rightarrow reazione allo stimolo, che provoca infine aterosclerosi.



L'aterosclerosi si sviluppa preferenzialmente a livello delle biforcazioni delle arterie di grande-medio calibro (es., iliache comuni, carotidi comuni, ecc.), perché i regimi emodinamici a questo livello cambiano: il flusso si fa da laminare a turbolento.

Ciò è vero soprattutto per la carotide: all'inizio della carotide interna c'è una dilatazione (il seno carotideo), che, insieme alla biforcazione, fa sì che il flusso sia turbolento \Rightarrow grande forza esercitata sulla parete endoteliale (soprattutto in sistole).

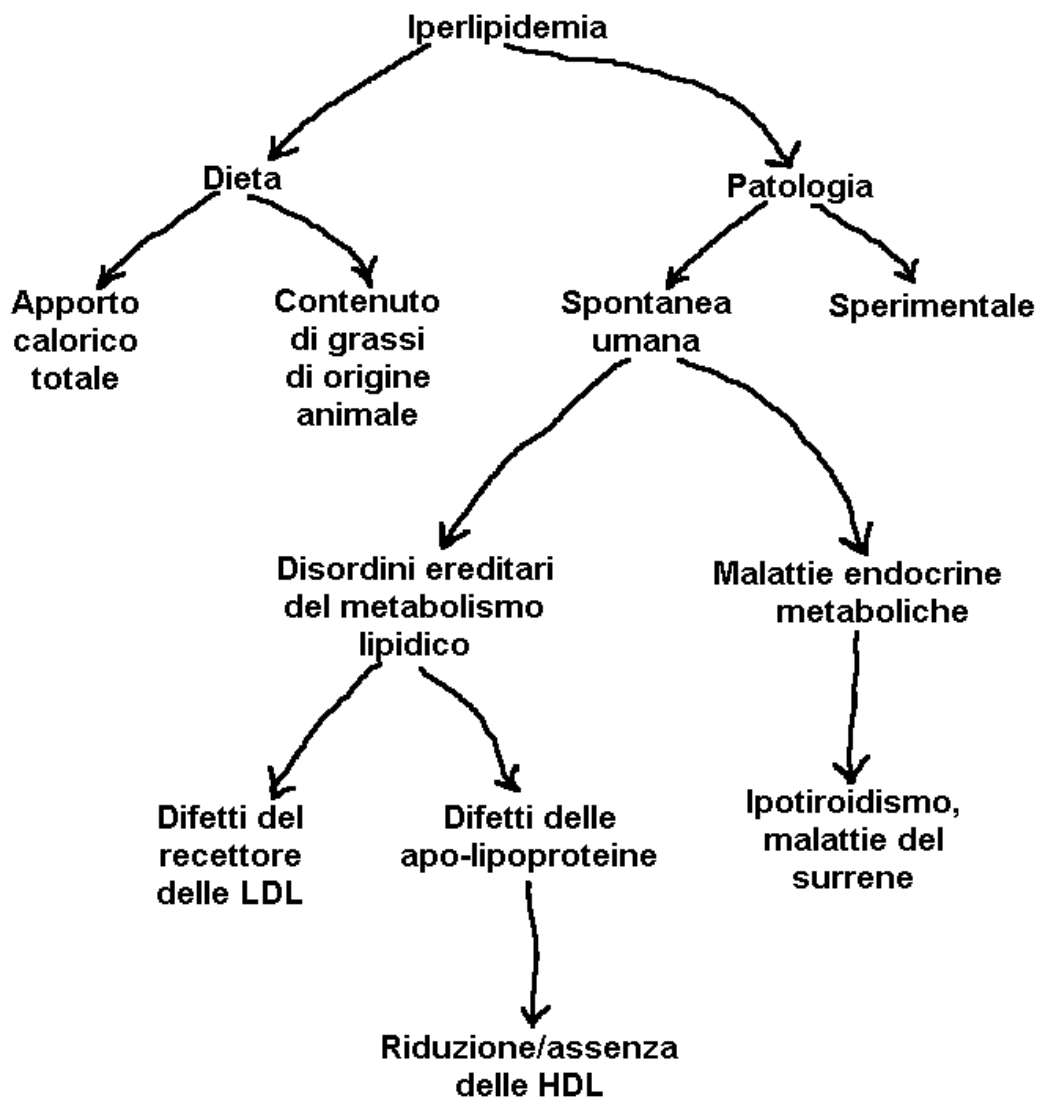
Stress emodinamico ("shear stress") \Rightarrow causa di danno endoteliale.

Altri esempi:

Bypass aorto-coronari \Rightarrow sono fatti per correggere i danni da ischemia. Si utilizzano pezzi della vena safena. Trattandosi di una vena, questo vaso è abituato a sopportare regimi pressori dell'ordine di ~ 15 mmHg; però, nelle coronarie la pressione raggiunge i 100 mmHg \Rightarrow col tempo la vena si adatta, trasformandosi in arteria, a causa della variazione del regime emodinamico.

Arteria polmonare \Rightarrow i regimi pressori nel circolo polmonare sono bassi (~ 10 mmHg). Rarissimamente, però, si può avere ipertensione polmonare (per insufficienza cardiaca sx, situazioni geneticamente determinate, ecc.) e, quindi, aterosclerosi, anche a livello di arteria polmonare.

Iperlipidemia (elevati livelli di LDL)



LDL ⇒ fattore di rischio per l'aterosclerosi.

HDL ⇒ funzione protettiva ⇒ esercitano un ruolo di pulizia delle arterie: "reverse cholesterol transport" ⇒ portano il colesterolo dalle arterie al fegato, dove viene riutilizzato.

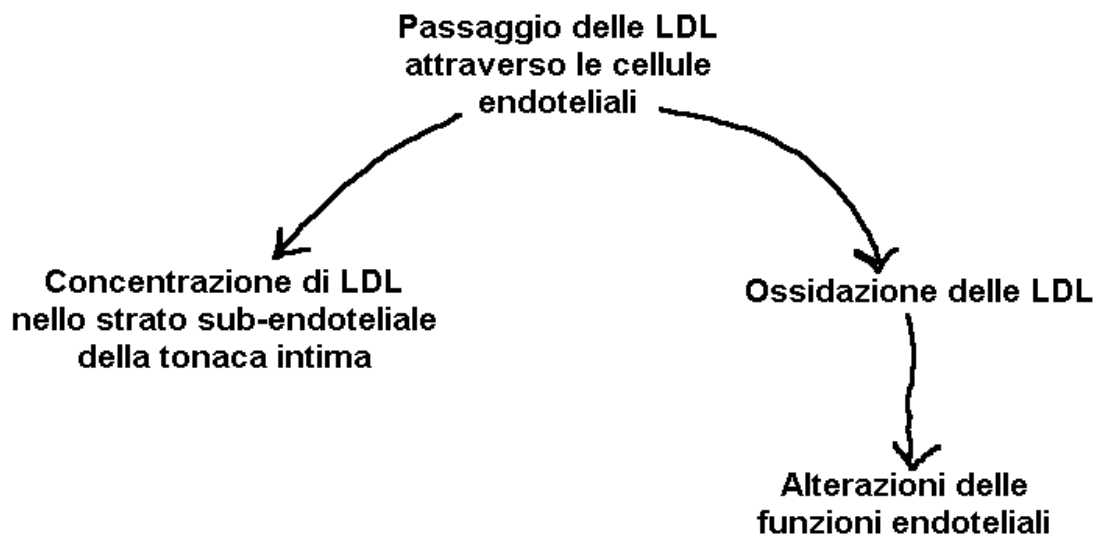
L'iperlipidemia può essere geneticamente determinata, oppure derivare da disordini della dieta.

LDL ⇒ entrano nelle cellule endoteliali (e quindi innescano l'aterosclerosi) con due meccanismi:

- Endocitosi mediata da recettore
- Transitosi ⇒ non serve il recettore: vescicole prive di recettore inglobano LDL dal lato luminale e le scaricano dal lato sub-endoteliale delle cellule endoteliali.

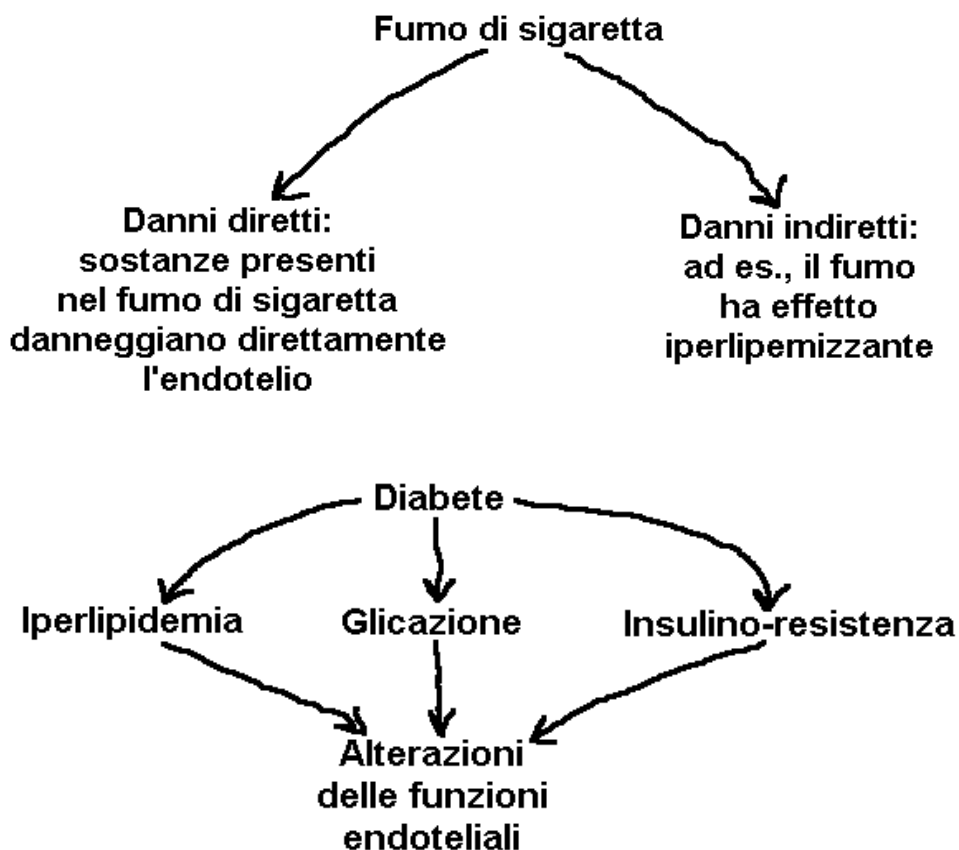
In entrambi i casi, le LDL passano dal circolo ematico allo strato sub-endoteliale.

Il motore di questi processi è il gradiente di [LDL]. Questo gradiente è alto se ci sono molte LDL in circolo \Rightarrow \uparrow rischio di sviluppare aterosclerosi.



Durante il passaggio attraverso le cellule endoteliali, le LDL sono modificate: vengono ossidate da ROS, che sono presenti ovunque nelle cellule endoteliali. L'ossidazione avviene inizialmente a livello dei legami insaturi dei lipidi delle LDL \Rightarrow minimally-oxdized-LDL (MM-OX-LDL). L'ossidazione può avvenire in seguito anche nella parte proteica.

L'alterazione endoteliale è dovuta soprattutto all'accumulo di minimally-oxdized-LDL.



Il diabete provoca con vari meccanismi iperlipidemia.

È inoltre causa di ↑ glicemia. Più ↑ è la [glucosio], più sono le reazioni di glicazione (che dipendono solo dalla [glucosio] e sono reazioni di glicosilazione non enzimatica) ⇒ dannose: es., glicazione delle proteine del cristallino nella cataratta da diabete. Il danno da glicazione interessa anche le cellule endoteliali.

Il diabete di tipo II provoca insulino-resistenza. Si valuta mediante test da carico di glucosio ⇒ intolleranza al glucosio (o insulino-resistenza), che è il primo segno di futura insorgenza di diabete. Il modo in cui l'insulino-resistenza determina alterazioni delle funzioni endoteliali è sconosciuto.

Patogenesi

Danno endoteliale

**Reazione al danno
endoteliale**

**Alterazioni delle
proprietà delle
cellule endoteliali**

Le alterazioni indotte sono molteplici.

Prima alterazione evidenziabile ⇒ monociti (soprattutto) e linfociti (⇒ mononucleati) aderiscono alle cellule endoteliali e passano nello strato sub-endoteliale della tonaca intima.

Adesione e migrazione attraverso l'endotelio avvengono anche in condizioni:

Fisiologiche:
passaggio dei linfociti
attraverso le venule a
endotelio alto (HEV)
dei linfonodi (ricircolo
dei linfociti)

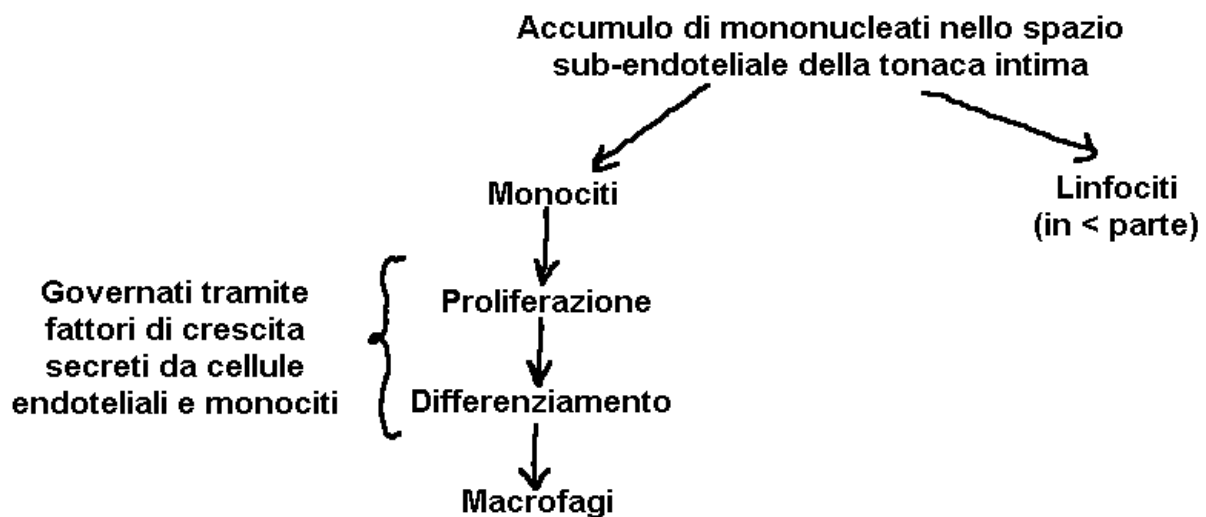
Patologiche:
passaggio delle cellule
dell'infiammazione nei
focolai di infiammazione
ovunque

**Espressione di molecole
di adesione sulle cellule
endoteliali**

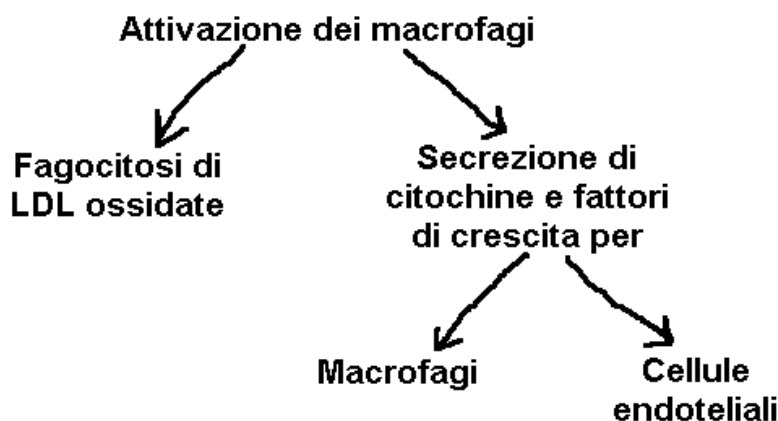
V-CAM

Migrazione

Le cellule endoteliali attraverso le quali avviene la migrazione dei monociti attraverso l'endotelio possiedono V-CAM.



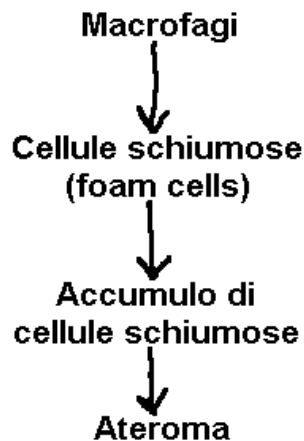
Quindi, nella placca aterosclerotica ci saranno non solo monociti (e in piccola parte linfociti), ma anche macrofagi.



Le cellule endoteliali attivate da citochine secernono a loro volta citochine e fattori di crescita ed esprimono più molecole di adesione.

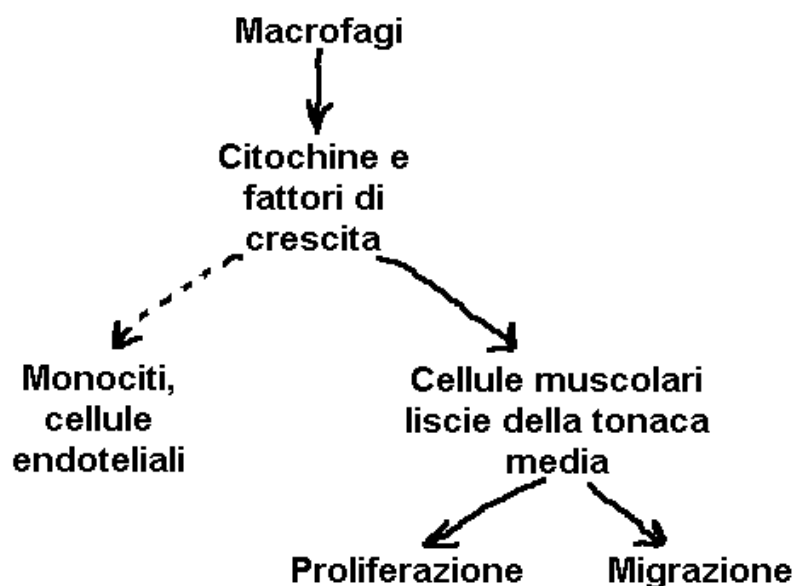
Nell'epatocita, le LDL sono internalizzate per endocitosi mediata da recettore. La parte recettoriale è quindi riciclata, mentre l'LDL è digerita nei lisosomi e separata in apo-proteina e parte lipidica. Il processo è saturabile. La [esteri del colesterolo] all'interno della cellula regola la sintesi del recettore e l'attività di enzimi coinvolti nella sintesi del colesterolo.

I macrofagi, invece, fagocitano non semplici LDL, bensì LDL ossidate. Essi posseggono un recettore scavenger per LDL ossidate. Il processo non è saturabile. Non c'è regolazione del recettore da parte del colesterolo intracellulare ⇒ il macrofago ingloba LDL ossidate senza mai fermarsi (infatti, appare chiaro) ⇒ si ingrandisce, assumendo il nome di **cellula schiumosa** (molto chiara e dall'aspetto schiumoso).



Ateroma ⇒ accumulo di cellule schiumose. Per ora non c'è protrusione delle cellule schiumose e delle LDL nel lume ⇒ no disturbi emodinamici, per ora.

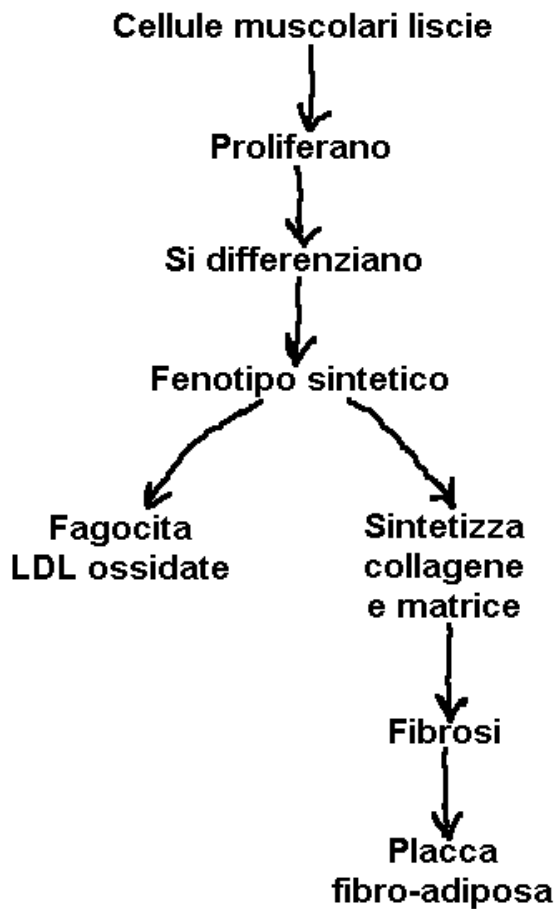
I macrofagi, ogni volta che fagocitano LDL, rigurgitano ROS nello spazio extracellulare ⇒ l'ossidazione delle LDL avviene quindi anche sulla parte proteica.



In un secondo momento, vengono quindi attivate anche le cellule muscolari lisce della tonaca media, soprattutto tramite PDGF, secreto dai macrofagi e dalle piastrine adese all'endotelio (infatti, oltre all'adesione dei monociti e dei linfociti, si verifica anche adesione delle piastrine).

A questo punto, nella placca aterosclerotica, si trovano anche cellule muscolari lisce differenziate in senso di fibroblasta ⇒ *fenotipo sintetico*: secerne collagene e componenti della matrice (si differenzia dal *fenotipo contrattile* delle normali cellule muscolari lisce). Queste cellule sono anche dette miofibroblasti, che fagocitano e secernono collagene e componenti della matrice.

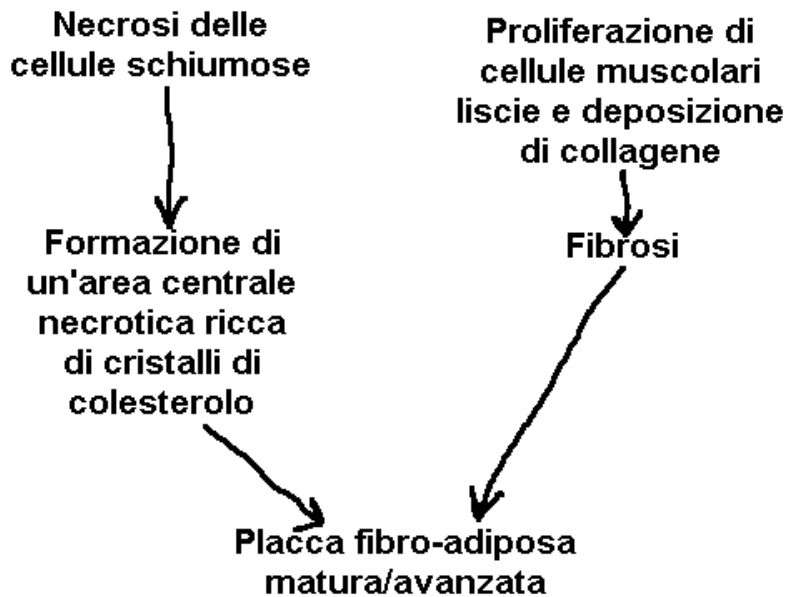
Si ha quindi fibrosi ⇒ la placca non è più di natura solo adiposa, ma anche fibrotica ⇒ *placca fibro-adiposa*.



A questo stadio, si ha ispessimento della parete e protrusione della placca nel lume dell'arteria ⇒ disturbi emodinamici. Nella placca sono ora presenti:

- Pochi linfociti
- Tante cellule schiumose
- Tanti miofibroblasti + matrice e collagene da essi prodotti
- Fattori di crescita e citochine ⇒ prodotti da macrofagi, cellule endoteliali e miofibroblasti.

Formazione della placca aterosclerotica matura



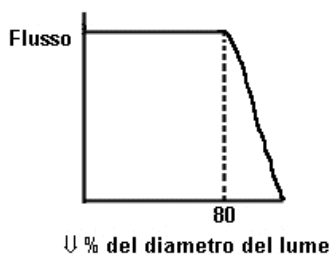
La placca fibroadiposa matura ha le seguenti caratteristiche:

- Core centrale di cristalli di colesterolo
- Due regioni laterali di cellule schiumose e linfociti ("spalla")
- Cappuccio fibroso periferico con miofibroblasti
- Calcificazione distrofica periferica (\Rightarrow visibile ai raggi X)
- Angiogenesi \Rightarrow fa parte di un processo riparativo

Quindi, la placca aterosclerotica matura è manifestazione di un processo fisiologico in una sede e in un'occasione sbagliata.

Conseguenze della placca aterosclerotica

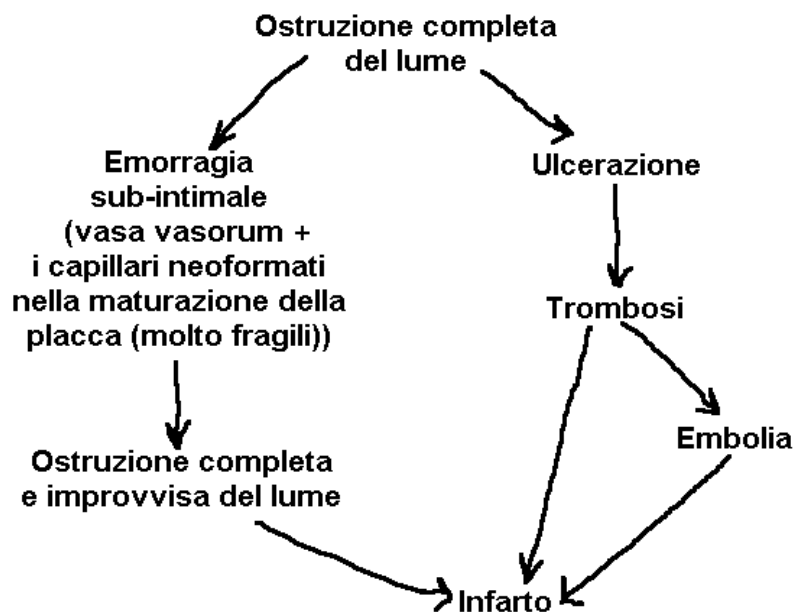
\Downarrow della dimensione del lume arterioso



\Downarrow flusso avviene solo per occlusioni = 80% del lume.

Ischemia relativa \Rightarrow è relativa alle richieste funzionali: si verifica solo quando l'apporto di sangue (\Rightarrow O_2) che in condizioni normali è sufficiente non basta più, a causa delle aumentate esigenze dettate da vari fattori. Es., angina pectoris stabile (\Rightarrow dolore al petto dovuto ad \uparrow sforzo fisico, per aterosclerosi delle arterie coronarie), angina

abdominis (\Rightarrow dolore all'addome dopo un pasto, per aterosclerosi delle arterie mesenteriche), claudicatio intermittens (\Rightarrow dolore a una gamba dopo aver compiuto qualche passo, per aterosclerosi delle arterie della gamba).

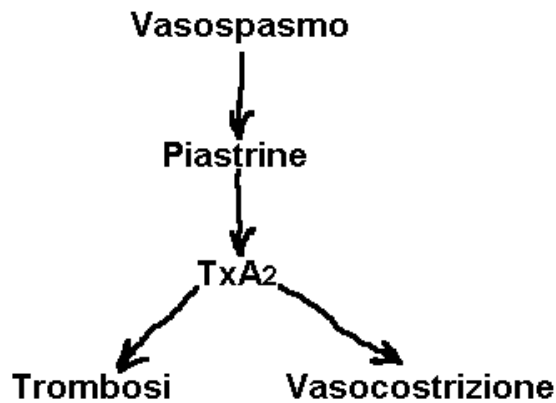


Embolia e ostruzione completa del lume \Rightarrow sono molto rapide: alla base della morte improvvisa.

5° fattore di rischio per l'aterosclerosi \Rightarrow lipoproteina A (LPa). In realtà, è un fattore di rischio per complicanze trombotiche dell'aterosclerosi. È un inibitore del processo fibrinolitico.



Inoltre, a livello delle arterie ostruite, possono essere liberati mediatori vasoattivi (trombossano A_2):



Ischemia

Definizione ⇒ **ridotto apporto di sangue arterioso**. Ai tessuti, perciò, mancano O₂ (⇒ ipossia) e nutrienti.

Ipossia tissutale

Ridotta disponibilità di O₂ per la respirazione cellulare.

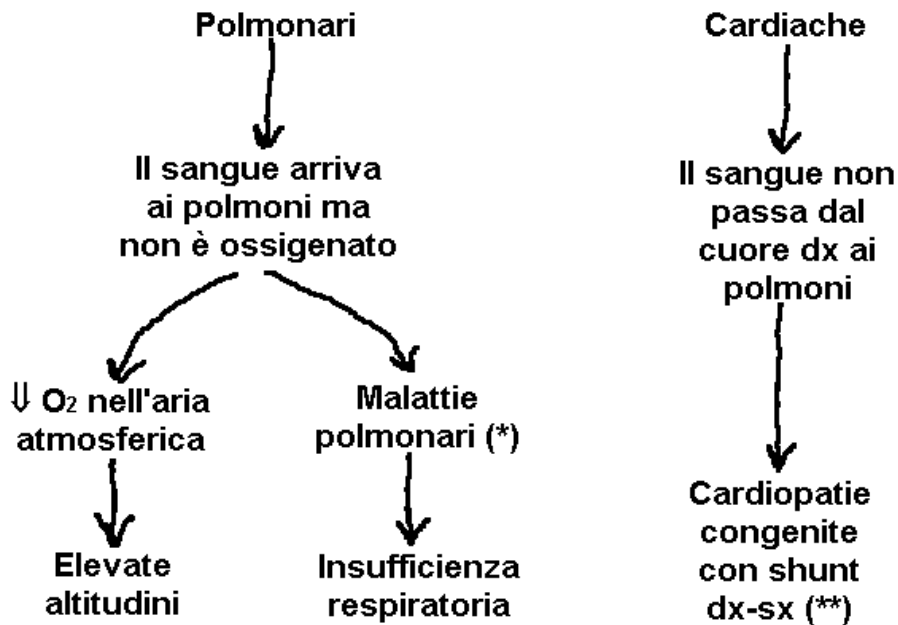
Cause:

- ◇ Generali:
 - *Ipossica*
 - *Anemica*
 - *Istotossica*
- ◇ Locali:
 - *Ischemica*
 - *Stagnante*

L'ipossia ischemica è quasi sempre dovuta a ostruzione di una sola arteria ⇒ è un'ipossia locale. L'unica situazione in cui un'ipossia ischemica è generale è lo shock.

Ipossia ipossica

Difetto di ossigenazione del sangue per ragioni:



* ⇒ infezioni, mancanza di surfattante nei prematuri, ecc.

** ⇒ es., tetralogia di Fallot (pervietà del setto interventricolare, stenosi dell'ostio della polmonare, aorta a cavaliere, ipertrofia del ventricolo dx) ⇒ è detta anche "morbo blu", per la colorazione bluastra della cute e delle mucose (⇒ cianosi).

L'ipossia ipossica si associa a cianosi ⇒ contenuto di Hb ridotta > 5 g/100 ml sangue ⇒ colorazione bluastra della cute e delle mucose.

Nell'ipossia ipossica l'instaurarsi della cianosi è favorita dalla policitemia compensatoria: arriva meno O₂, e allora l'organismo cerca di compensare, aumentando il numero dei GR ⇒ ↑ produzione EPO da parte del rene ipossico. Il gene dell'EPO è attivato da un prodotto che si forma solo in condizioni di ipossia.

In realtà, se l'O₂ è poco, comunque i GR in più non legano O₂ ⇒ l'unico effetto è ↑ il numero di GR ipossici e quindi ↑ l'Hb ridotta, facilitando l'insorgenza della cianosi. Inoltre, ↑ viscosità del sangue ⇒ ipertensione.

Ipossia anemica

Ridotta ossigenazione del sangue dovuta ad anemia ⇒ non si associa a cianosi (perché c'è meno Hb del normale).

Ipossia istotossica

**Normale ossigenazione
del sangue arterioso**



**Mancato utilizzo di O₂
da parte delle cellule**



Avvelenamento



Cianuro di potassio

La perfusione, la [Hb] e la pO₂ sono normali; sono i tessuti che non riescono a utilizzare l'O₂, perché avvelenati.

Cianuro di potassio ⇒ blocca la catena respiratoria mitocondriale.

Ipossia stagnante

È dovuta a ostacolo al deflusso venoso.

Stasi venosa



**↑ desaturazione
del sangue venoso**



Ipossia locale

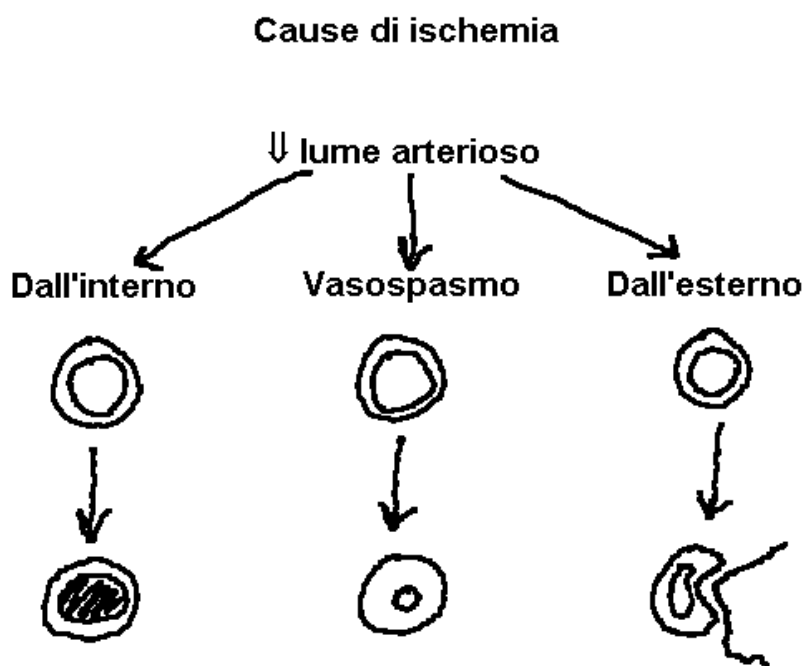
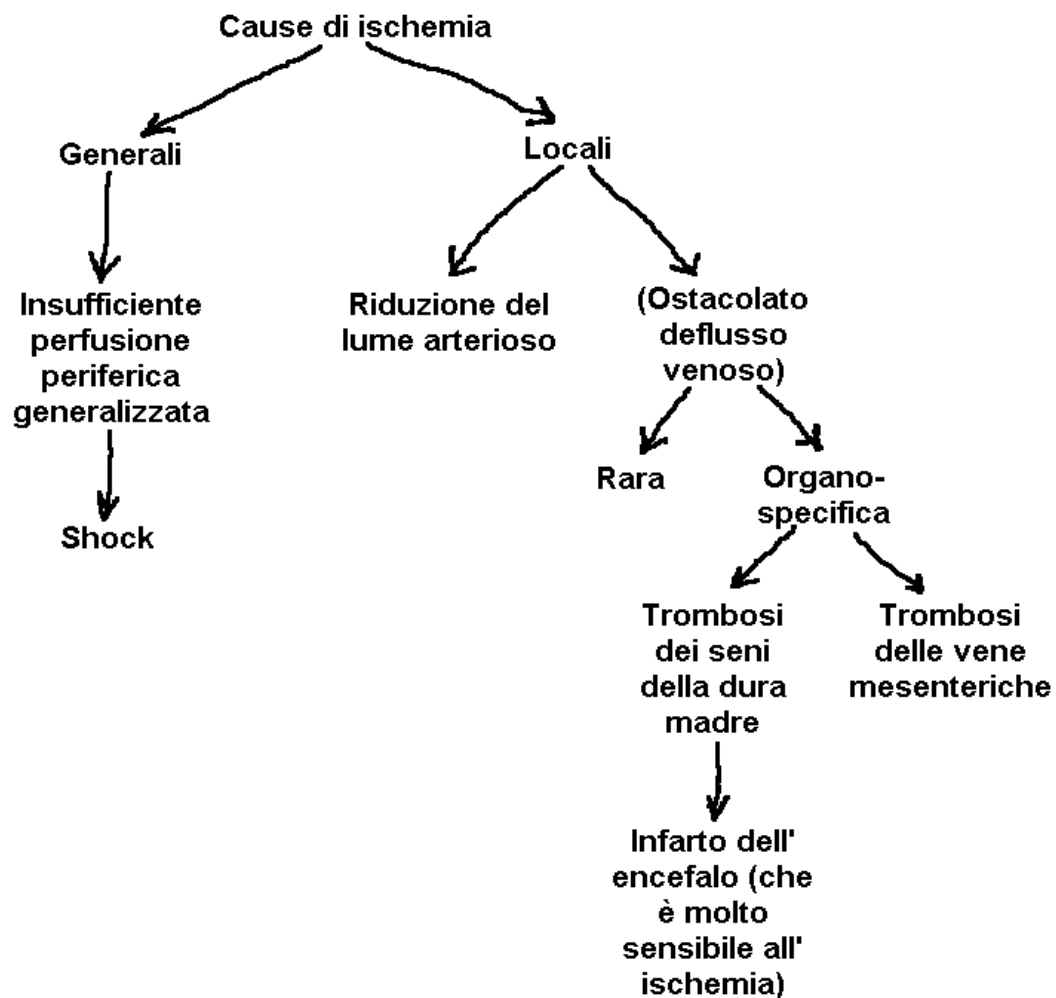


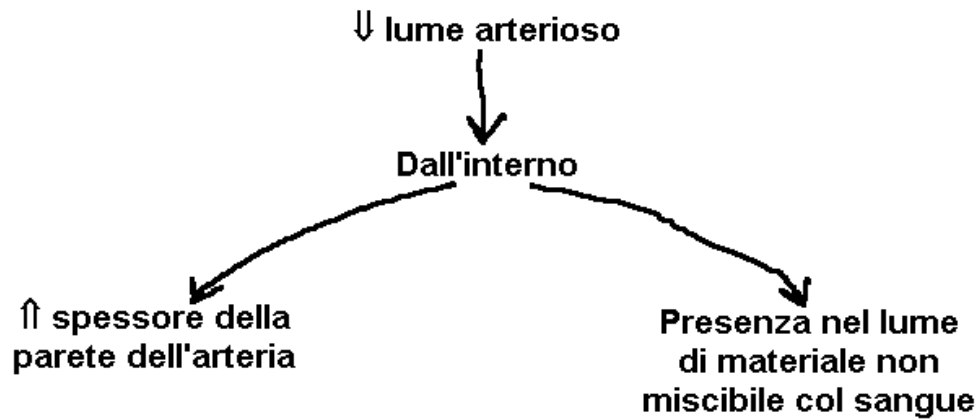
Cianosi locale

La stasi avviene nelle vene, perché esse sono vasi a capacitanza: possono contenere molto sangue, dilatandosi.

Es., vene varicose ⇒ colore bluastro locale (⇒ cianosi), dovuto a stasi venosa.

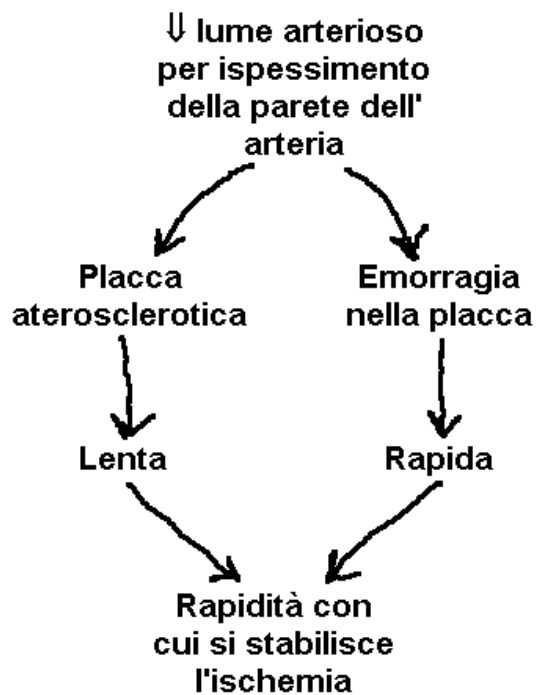
Cause di ischemia

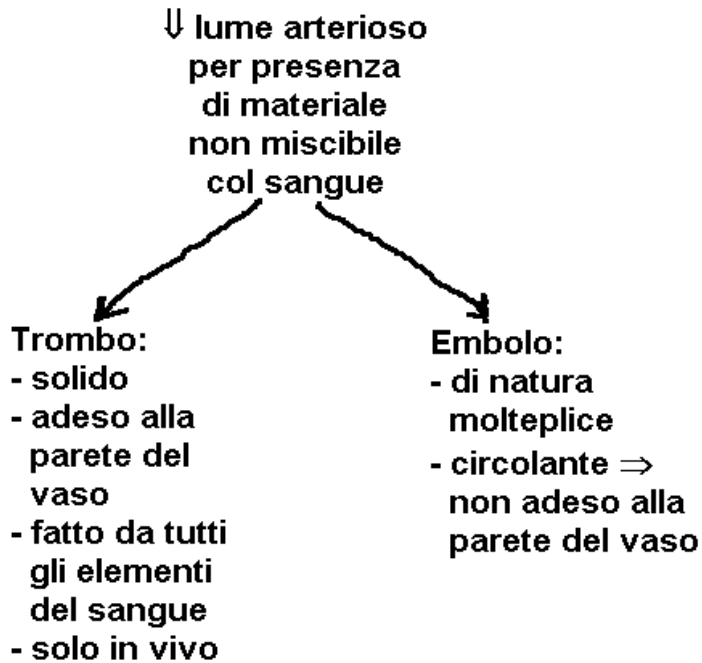




Questi due meccanismi possono sommarsi.

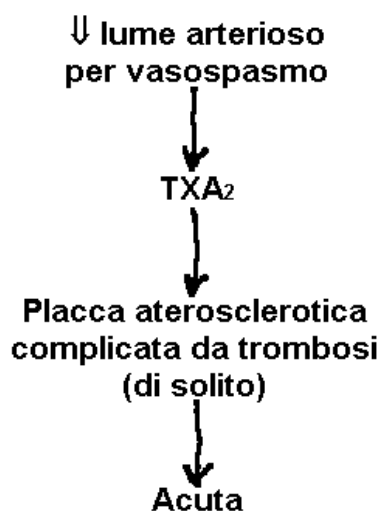
Cause di ischemia

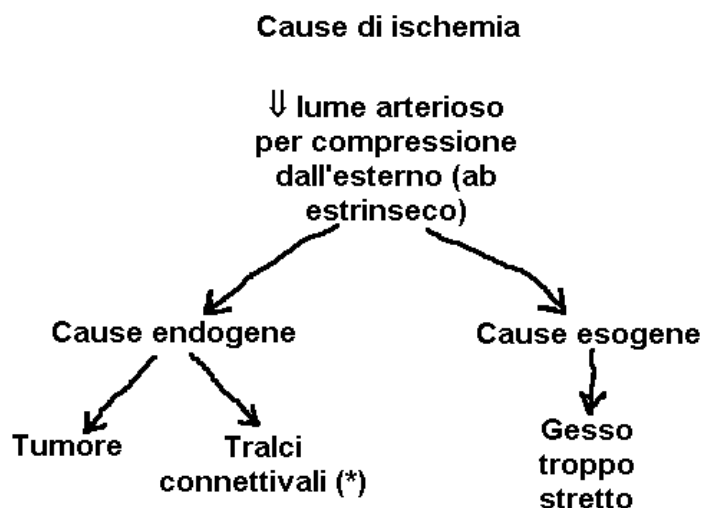


Cause di ischemia

{ Coagulo ⇒ polimero di fibrina
Trombo ⇒ fibrina + tutti gli altri elementi del sangue

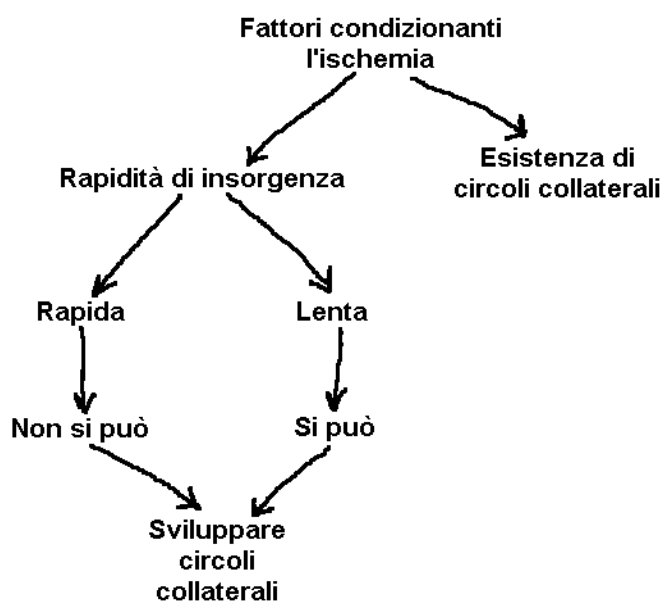
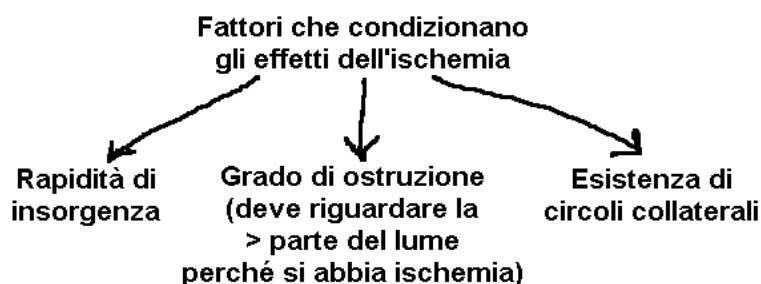
All'autopsia si vedono di solito coaguli post-mortem (⇒ non adesi), non trombi. Il trombo non è un coagulo.

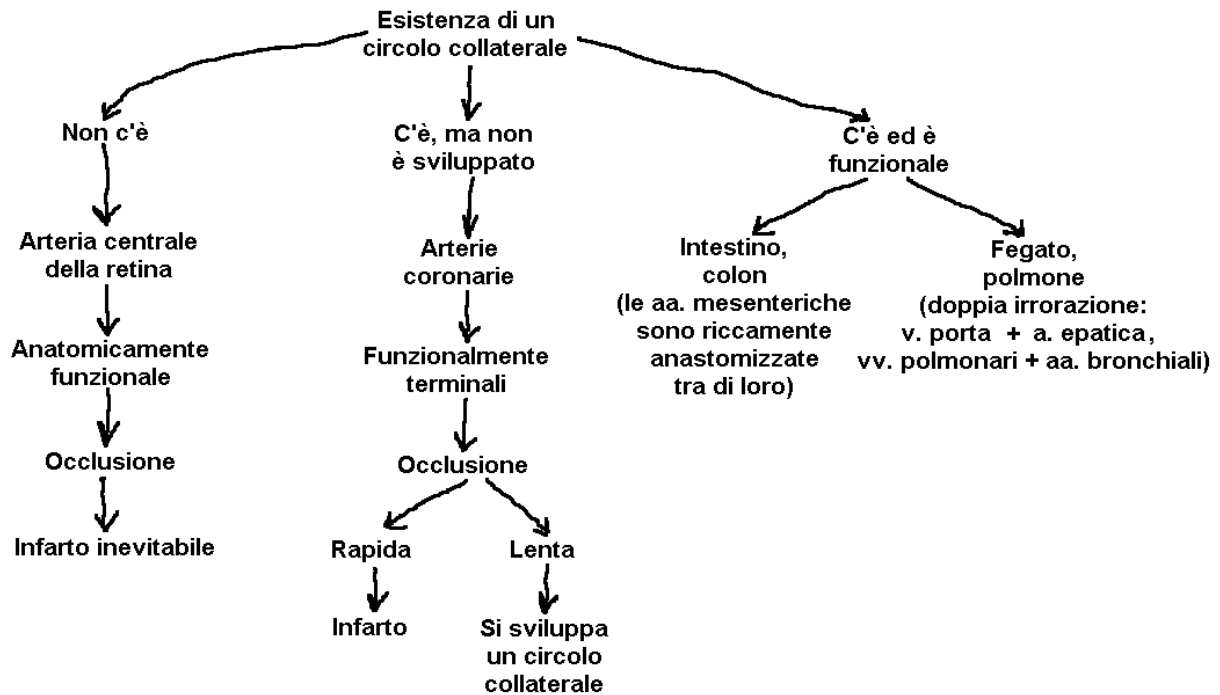
Cause di ischemia



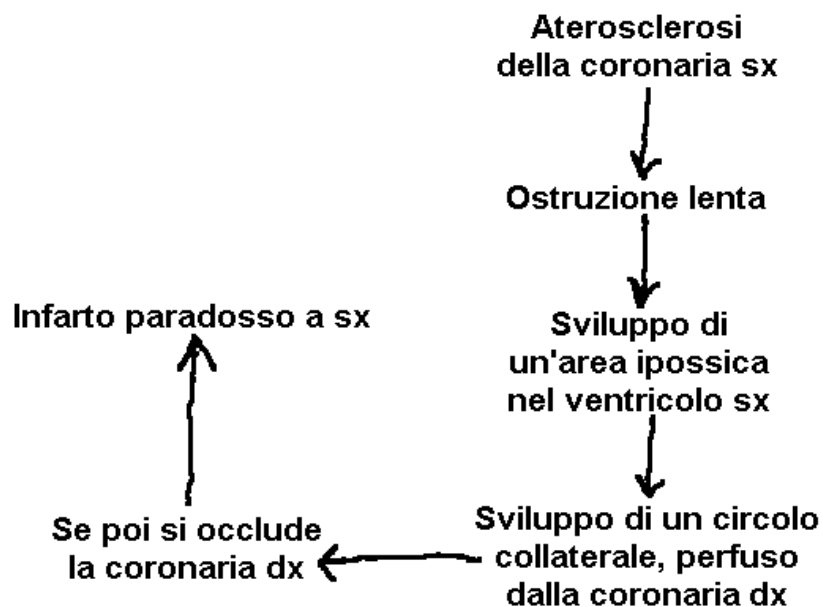
* ⇒ es., molte strozzature di ernie di anse dell'intestino (volvoli) sono dovute ad aderenze create da un processo riparativo (⇒ tralci di connettivo).

Nell'ischemia c'è ipossia (⇒ carenza di O₂), ma anche mancanza di nutrienti.

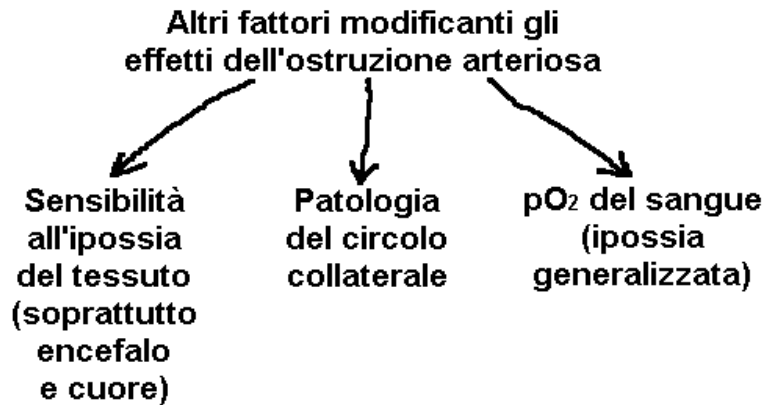




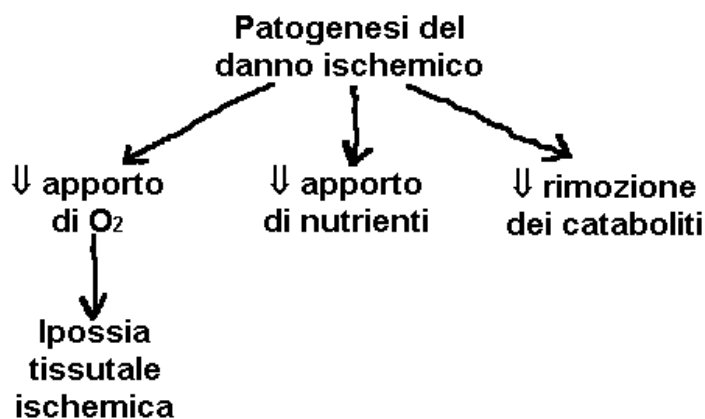
Esperimento dell'infarto paradossale ⇒ occlusione della coronaria dx, ma infarto a sx.



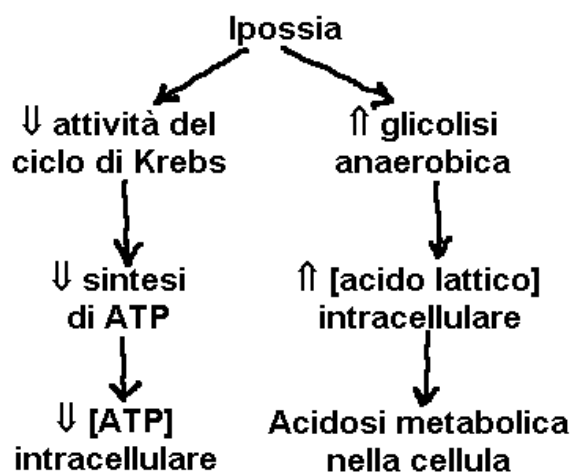
Ipossia ⇒ recepita da miocardiociti ⇒ essi tentano di compensare, secernendo VEGF ⇒ angiogenesi ⇒ sviluppo di circoli collaterali.
Ciò avviene anche nel cuore allenato ⇒ è meglio ossigenato perché ha sviluppato molti circoli collaterali.



L'ipossia si associa sempre ad ischemia. L'unica eccezione è costituita dal polmone, che è ventilato e quindi prende la maggior parte dell'O₂ che gli serve dall'aria alveolare ⇒ l'infarto del polmone è molto raro: si verifica solo quando c'è una patologia del circolo collaterale o ipossia generalizzata.

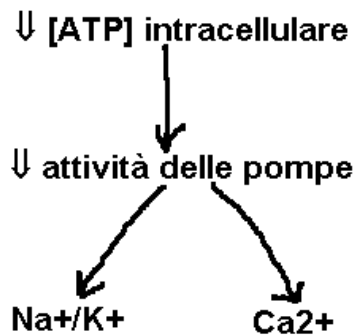


Conseguenze dell'ipossia a livello cellulare



* \Rightarrow Nella glicolisi anaerobia, da una molecola di glucosio, vengono prodotte 2 molecole di ATP, contro ~ 30 della respirazione cellulare \Rightarrow quindi, l' \uparrow glicolisi non può compensare il \downarrow ciclo di Krebs.

Compensi \Rightarrow es., ATP da creatin-fosfato (ma c'è poco creatin-fosfato nella cellula; ce n'è abbastanza solo nel muscolo scheletrico); $ADP + ADP \Rightarrow ATP + AMP$; ecc.

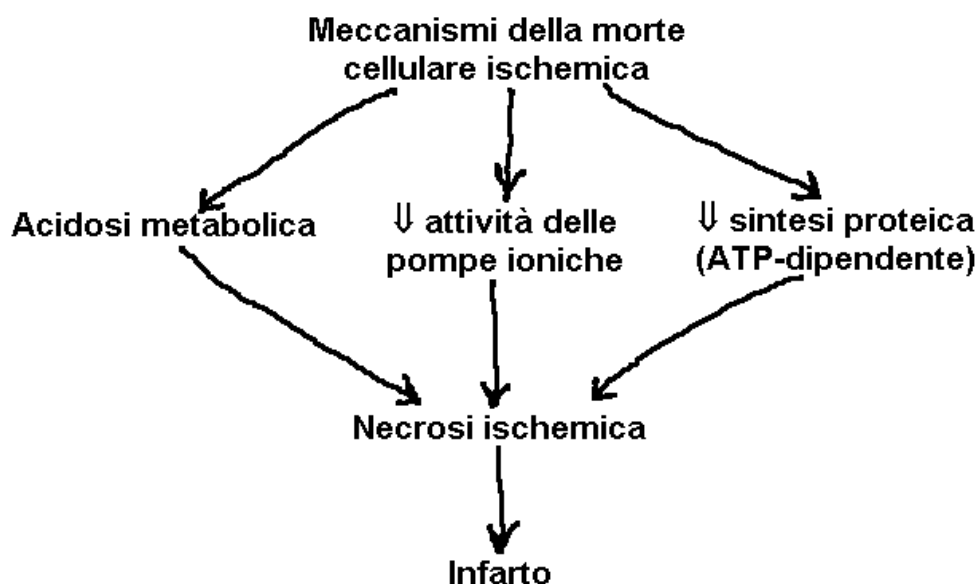


La \downarrow attività della ATPasi Na^+-K^+ fa alterare l'eccitabilità cellulare (\Rightarrow non pericoloso per le cellule epiteliali, ma potenzialmente fonte di pericolosi focolai aritmogeni quando riguarda i cardiomiociti, ad es.); inoltre, l'accumulo di Na^+ nella cellula porta a degenerazione idropica.

Le ATPasi Ca^{2+} sono presenti nella membrana plasmatica (dove estrudono il Ca^{2+} dalla cellula) e nella membrana del reticolo endoplasmatico (in cui introducono il Ca^{2+}).

La \downarrow attività della ATPasi Ca^{2+} porta a sregolazione del signalling intracellulare: es., attivazione massiccia di proteasi e chinasi.

Risultato della \downarrow attività delle pompe \Rightarrow alterazione complessiva dell'omeostasi ionica della cellula.



In alcuni infarti si muore in pochi min (es., encefalo: 4 min) \Rightarrow la \downarrow sintesi proteica ha scarsa importanza come causa di morte; hanno più rilevanza, in questo caso, gli altri due

meccanismi. Altri organi, invece, possono sopportare ischemia per > 1 h \Rightarrow differenze tra cellule per quanto riguarda la sensibilità all'ischemia.

Danno da ischemia-riperfusione

Ischemia

ATP \Rightarrow ADP \Rightarrow AMP \Rightarrow Adenosina \Rightarrow Inosina \Rightarrow Ipoxantina

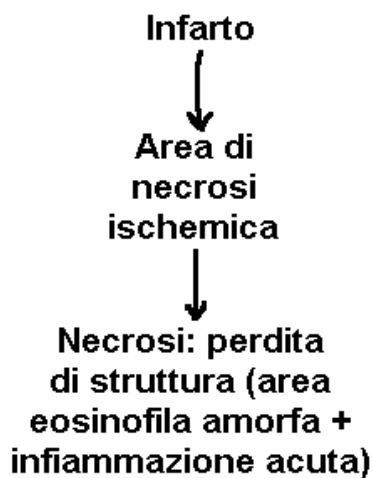
\Downarrow ATP $\Rightarrow \Downarrow$ ATPasi $\text{Ca}^{2+} \Rightarrow \Uparrow \text{Ca}^{2+}$ converte la xantina deidrogenasi in xantina ossidasi.

Adesso, però, manca $\text{O}_2 \Rightarrow$ la xantina ossidasi non funziona.

Riperfusione

La xantina ossidasi ora funziona (perché c'è O_2), agendo sull'ipoxantina \Rightarrow produce acido urico e $^*\text{O}_2^-$ (anione superossido), da cui origina OH^* (radicale ossidrile), il radicale libero più dannoso che ci sia.

Per evitare questo danno, bisogna riperfondere prima che si arrivi a questa situazione di deplezione massiccia di ATP (\Rightarrow trombolitici e agenti anti-aggreganti piastrine) \Rightarrow criticità del fattore tempo.



Se si verifica una morte improvvisa (es., per fibrillazione ventricolare), c'è tempo per arrivare alla necrosi ischemica?

No, perché:



Sviluppo della necrosi:

- 1) Picnosi (⇒ addensamento del materiale nucleare) e carioressi (⇒ frammentazione del nucleo)
- 2) Rottura della membrana plasmatica (es., per attivazione - spesso Ca^{2+} dipendente - di fosfolipasi ⇒ frammentazione della membrana plasmatica)
- 3) Lisi cellulare e fuoriuscita nel citosol ⇒ perdita di struttura + si colora come il citoplasma.

Nella tubercolosi, i linfociti producono TNF ⇒ induce necrosi danneggiando la membrana plasmatica. Analogamente, nella cascata del complemento alla fine si forma il complesso di attacco alla membrana ⇒ crea pori nella membrana.

In entrambi i casi, si ha rottura della membrana plasmatica ⇒ rottura della cellula dall'esterno, immediata, che induce flogosi ⇒ non si tratta di apoptosi, ma di necrosi.

- { Necrosi da TBC ⇒ rapida
- { Necrosi ischemica ⇒ lenta

La necrosi ischemica ha bisogno di tempo per manifestarsi.

Nella necrosi ischemica c'è una certa dissociazione temporale tra effettiva morte cellulare e manifestazione istologica ⇒ a seconda del momento in cui si osserva il preparato, si può vedere la necrosi manifesta, oppure cellule delimitate da membrana, ma prive di nucleo (⇒ zone d'ombra ischemica).

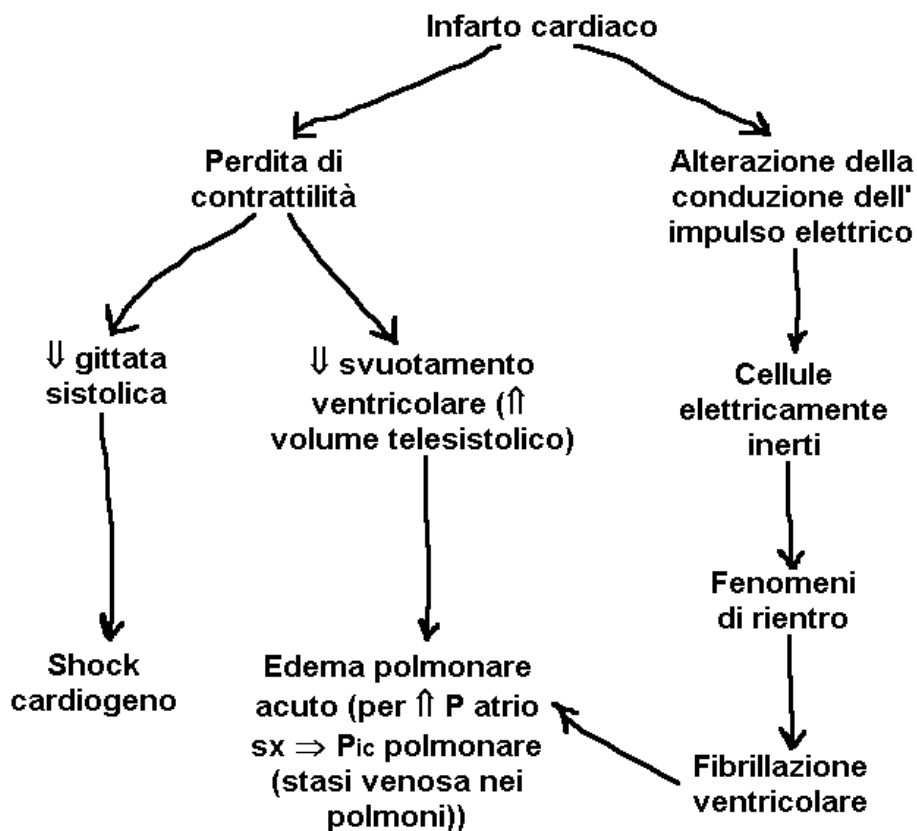
Il tempo necessario perché la necrosi si renda manifesta varia da tessuto a tessuto:

- encefalo ⇒ rapido
- miocardio, rene ⇒ lento

La necrosi si associa sempre a segni locali e generali di infiammazione:

- locali (segni della flogosi acuta):
 - ◇ presenza di PMN

- ◇ iperemia capillare
- generali \Rightarrow reazione di fase acuta \Rightarrow febbre (per attivazione dei PMN), \uparrow VES.



> è l'area infartuata, > è il grado di compromissione del cuore come pompa.

Inoltre, in caso di shock cardiogeno si ha attivazione dell'ortosimpatico \Rightarrow \uparrow delle resistenze periferiche \Rightarrow ulteriore \downarrow della capacità di pompa del cuore e aggravamento dell'edema polmonare acuto.

Le cellule necrotiche non sono più in grado di condurre l'impulso (\Rightarrow sono elettricamente inerti) \Rightarrow l'impulso che arriva loro non può essere condotto e si stabiliscono fenomeni di rientro dell'impulso \Rightarrow fibrillazione ventricolare \Rightarrow stasi venosa \Rightarrow edema polmonare acuto.

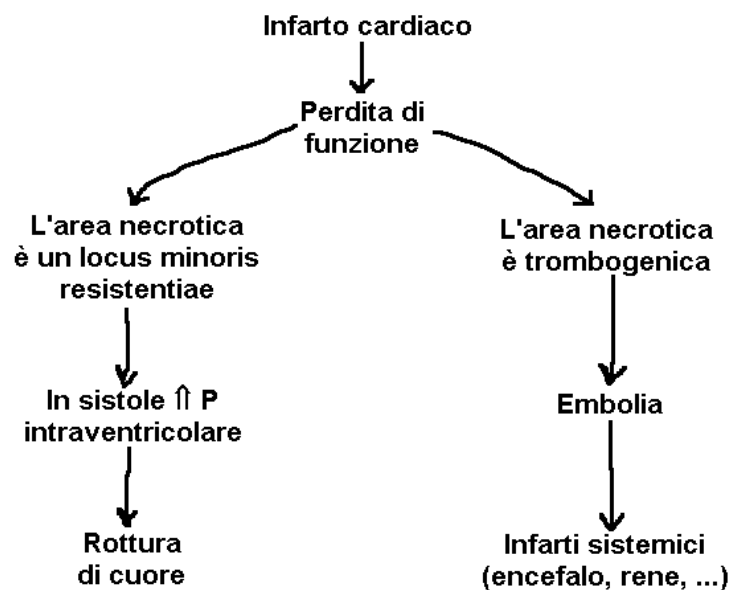
Altro meccanismo con cui si ha edema:



Quindi, si ha edema polmonare acuto con tre meccanismi:

- 1) Perdita di contrattilità del miocardio
- 2) Fibrillazione ventricolare
- 3) Insufficienza mitralica acuta

Altre possibili complicanze dell'IMA (entrambe tardive):



Il problema della rottura di cuore è la fuoriuscita di sangue nel cavo pericardico (emopericardio) ⇒ tamponamento ⇒ ostacolo all'espansione del cuore in sistole. > è la

rottura di cuore, più precoce è l'insorgenza della complicanza.

| Complicanze acute dell'IMA:

- Shock cardiogeno
- Edema polmonare acuto

| Complicanze tardive dell'IMA:

- Rottura del cuore
- Embolie

Se il paziente sopravvive a tutte queste complicanze:

**Evoluzione dell'area
di necrosi infartuale**



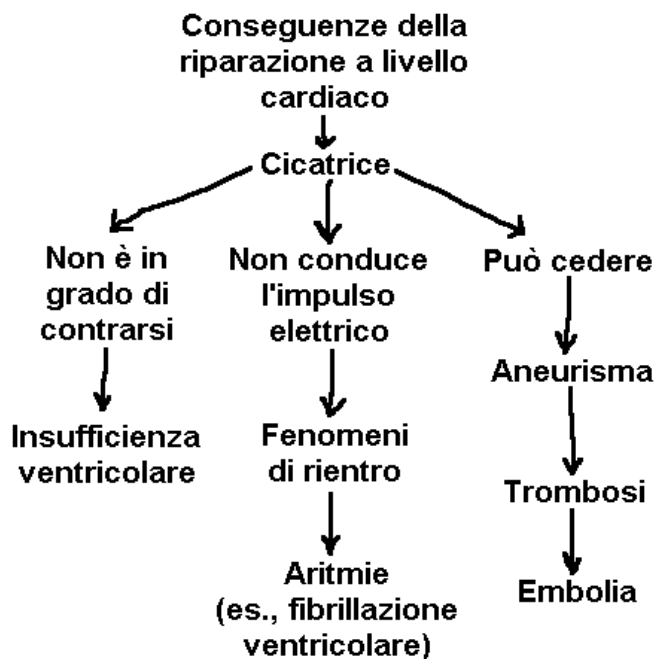
Fattori che condizionano la guarigione:

- Capacità proliferative delle cellule:
 - ◇ cellule differenziate (perenni) ⇒ non proliferano (es., neuroni, miocardiociti)
 - ◇ cellule con capacità rigenerative (stabili) ⇒ possono proliferare (es., epatociti)
 - ◇ cellule in continua replicazione (labili) ⇒ (es., linfociti, cellule epiteliali)
- Entità del danno:
 - ◇ grande ⇒ ci sarà cicatrice
 - ◇ piccola ⇒ si torna alla situazione originaria.

Miocardiociti ⇒ cellule differenziate ⇒ scarsa capacità rigenerativa

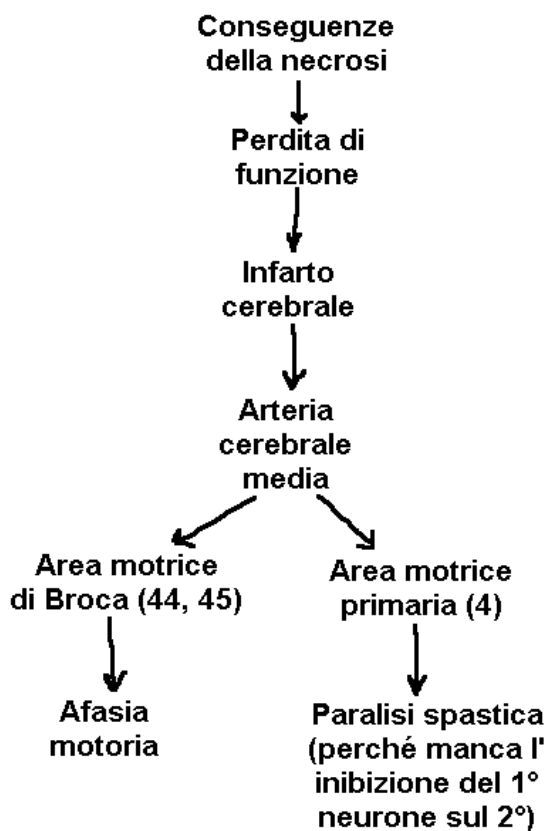
Infarto ⇒ di solito dà un danno abbastanza grande

Questi due fattori fanno sì che l'IMA si ripari con una cicatrice.

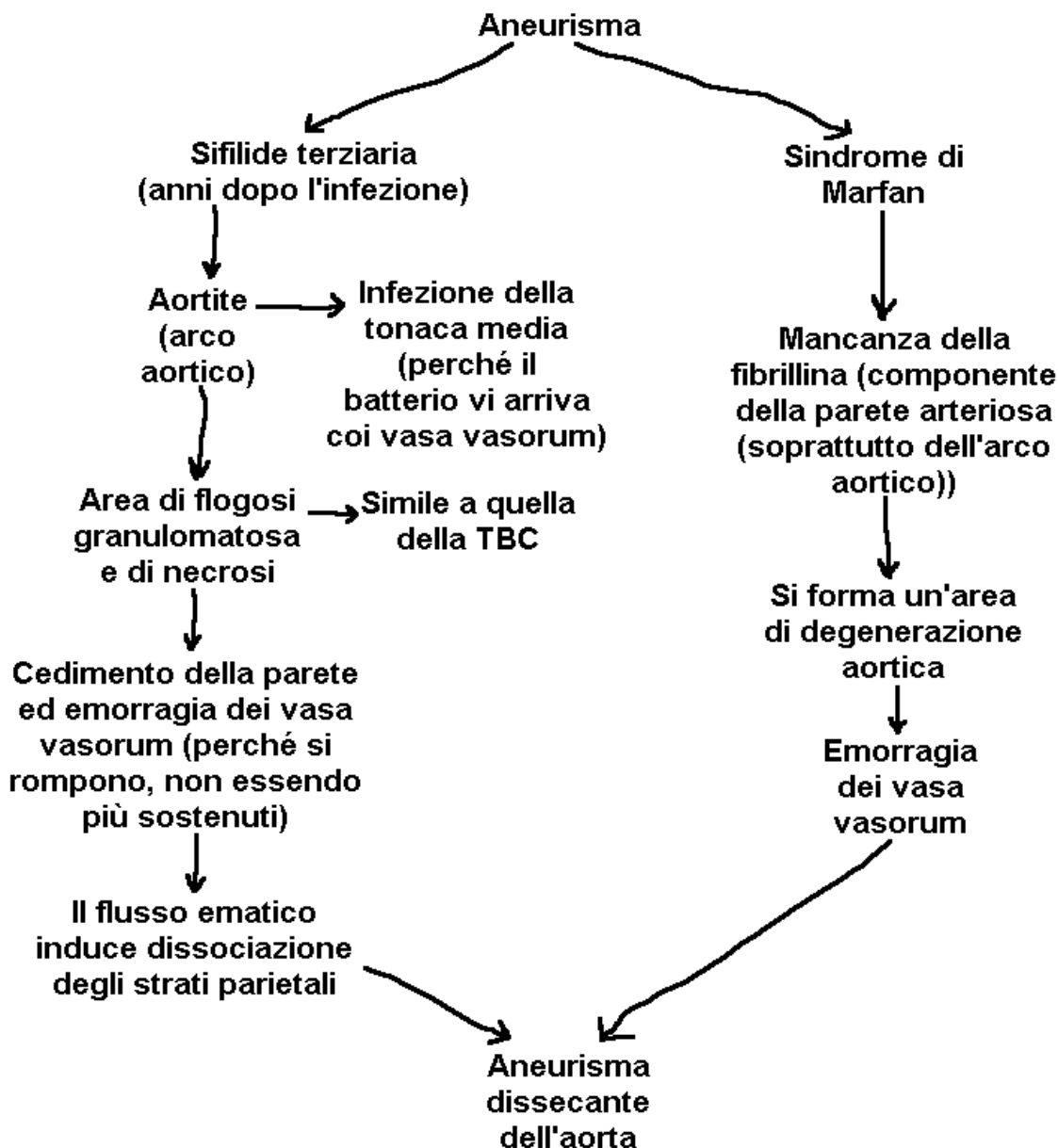


La cicatrice post-infartuale è essa stessa causa di patologia.

> è l'area infartuale, > è il rischio di sviluppare queste complicanze.







Aneurismi delle arterie:

- Congeniti \Rightarrow a bacca \Rightarrow circolo di Willis. Si manifestano acutamente e in maniera imprevedibile (a meno che non si faccia una carotidografia) \Rightarrow non sono rivelati con le normali indagini (es., ECG). Sono la causa più frequente di morte improvvisa tra i giovani sportivi.
- Aterosclerosi \Rightarrow nella placca ci può essere un'area necrotica \Rightarrow cedimento \Rightarrow aneurisma (soprattutto per l'aorta (toracica, addominale e arco aortico)).
- Arteriti \Rightarrow flogosi di arterie:
 - Batteriche \Rightarrow sifilide
 - Immunologiche \Rightarrow panarterite nodosa \Rightarrow sono interessate tutte le arterie; l'aspetto nodoso è dovuto ai numerosi aneurismi.
- Malattie genetiche \Rightarrow es., sindrome di Marfan.
- Post-traumatici \Rightarrow alcuni traumi inducono danni ad arterie, che sono riparati, creando però un locus minoris resistentiae.

La rottura dell'aneurisma è la complicanza più pericolosa \Rightarrow emorragia inarrestabile.

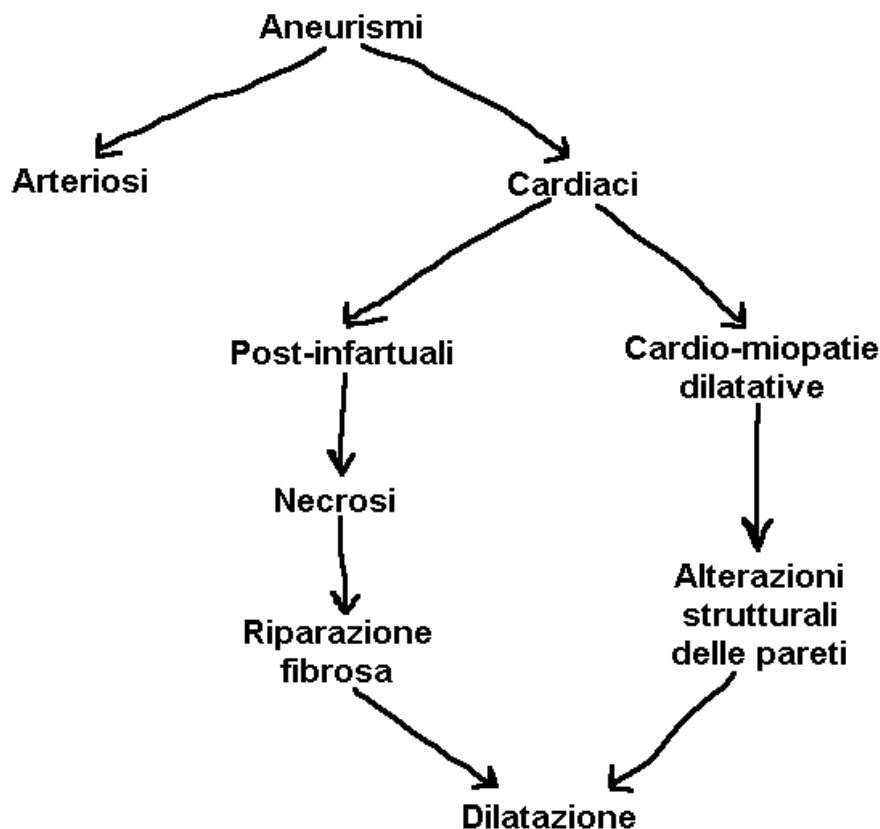
- Sifilide terziaria \Rightarrow necrosi nell'aorta
- Sindrome di Marfan \Rightarrow degenerazione dell'aorta

Sindrome di Marfan \Rightarrow sintomi:

- alta statura
- facies caratteristica
- lussazione del cristallino
- dita lunghe (aracnodattilia)
- sterno carenato
- alterazioni dei lembi delle valvole cardiache
- alterazioni dell'aorta \Rightarrow difetto più pericoloso

Conseguenze dell'aneurisma arterioso:

- Compressione \Rightarrow es., del nervo laringeo ricorrente (\Rightarrow aorta) \Rightarrow modificazione (arrochiamento) della voce. È una complicanza cronica.
- Trombosi \Rightarrow si possono formare trombi nella sacca aneurismatica per il flusso turbolento che c'è nell'aneurisma \Rightarrow danni dell'endotelio. È una complicanza cronica.
- Rottura \Rightarrow è una complicanza acuta ed è la più grave; porta a shock emorragico.



Le cardiomiopatie dilatative sono geneticamente determinate \Rightarrow difetti a proteine del citoscheletro \Rightarrow \downarrow resistenza della parete vascolare (locus minoris resistentiae).

Conseguenze dell'aneurisma cardiaco:

- Rottura \Rightarrow emorragia in cavo pericardico (emopericardio) \Rightarrow tamponamento pericardico acuto
- Trombosi \Rightarrow nella sacca aneurismatica si creano fenomeni di stasi, che favoriscono la trombosi.
- Aritmie \Rightarrow fenomeni di rientro (perché la dilatazione aneurismatica provoca un allungamento del percorso che l'impulso deve percorrere).

Rottura di cuore \Rightarrow complicanza tardiva dell'IMA.

Rottura dell'aneurisma \Rightarrow complicanza tardiva dell'aneurisma, che è una complicazione tardiva della riparazione dell'IMA.

Alterazioni emodinamiche }
Alterazioni dell'endocardio } \uparrow rischio di trombosi

Trombosi

Trombo \Rightarrow massa solida, adesa alle pareti vascolari o cardiache; si forma in vivo; è fatta da tutti gli elementi del sangue.

Coagulo \Rightarrow polimero di fibrina, non adeso all'endotelio; si può formare nei vasi post mortem.

Dove si formano i trombi?

- Arterie
- Vene
- Cavità cardiache

Cos'hanno in comune?

1. Sono rivestiti da endotelio
2. Vi circola il sangue

Patogenesi dei trombi



Alterazioni strutturali dell'endotelio



Cellule endoteliali, piastrine ⇒ contengono i corpuscoli di Weiber-Palade, che contengono vWF.

Il vWF è presente nel sangue in condizioni fisiologiche: lega il fattore VIII della coagulazione, proteggendolo dalla proteolisi.

Malattia di von Willebrand ⇒ deficit di vWF: mancando vWF, il fattore VIII è degradato più del normale ⇒ tendenza al prolungato sanguinamento (⇒ tratto emofilico).

In caso di lesione dell'endotelio, il vWF prodotto media l'adesione piastrine-endotelio.

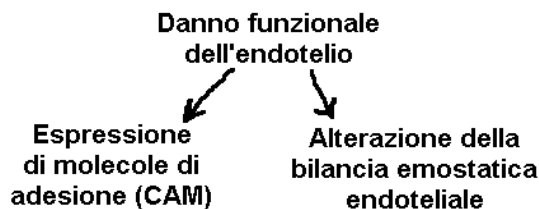
Normalmente, questi eventi avvengono continuamente ⇒ riparo delle microlesioni dei capillari. Se il danno è più grande, questo meccanismo non è più sufficiente e cpsi interviene la coagulazione.

Porpora ⇒ emorragia a livello capillare (a qualsiasi livello: cute, mucose, ecc.). Può essere dovuta a trombocitopenia ⇒ causa difetto di formazione del tappo piastrinico.

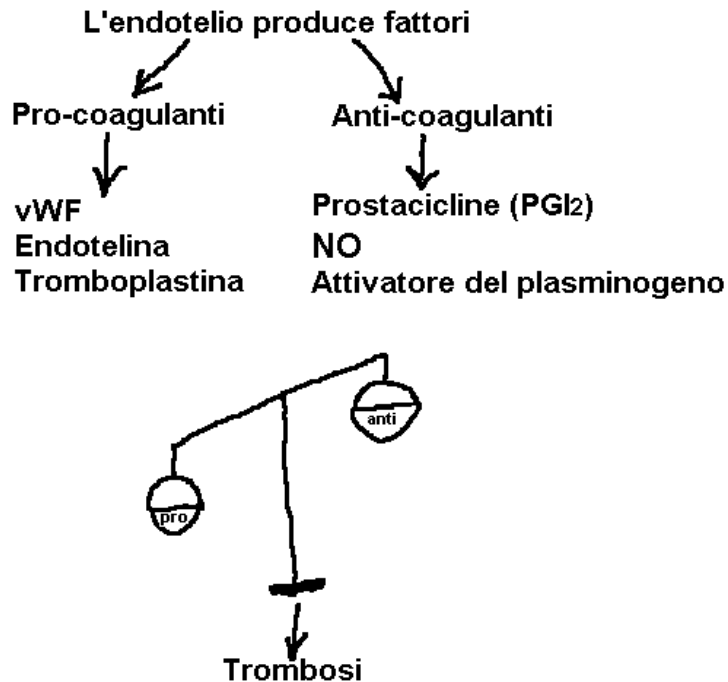
Il vWF si lega a un complesso recettoriale glico-proteico sulle piastrine (Ib/IX).

Sindrome di Bernard-Soulier ⇒ malattia autosomica recessiva in cui c'è una carenza di questo complesso recettoriale ⇒ si ha porpora, perché le piastrine non aderiscono più all'endotelio (⇒ i microtraumi non sono riparati).

Alterazioni funzionali dell'endotelio



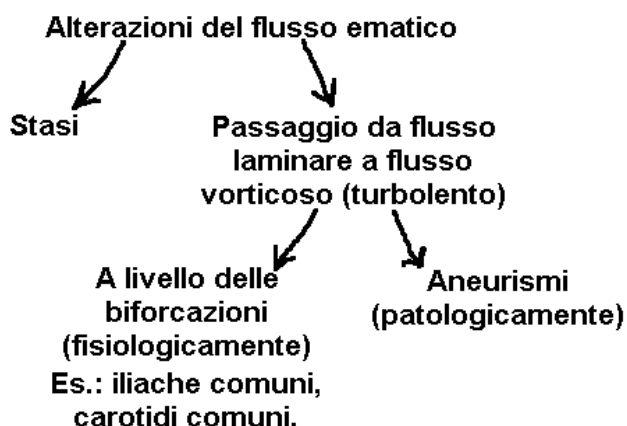
Le cellule endoteliali producono una molteplicità di fattori pro- e anti-coagulanti ⇒ fisiologicamente c'è un equilibrio (⇒ bilancia endoteliale).



Inoltre, le piastrine producono trombassano A_2 \Rightarrow potente pro-coagulante. Visto che le cellule endoteliali producono prostaciline PGI_2 (anti-coagulanti), si realizza un equilibrio tra pro- e anti-coagulanti nella via della ciclo-ossigenasi.

L'aspirina (acido acetilsalicilico) inibisce irreversibilmente (per acetilazione) la ciclo-ossigenasi. Ma, mentre le cellule endoteliali hanno il nucleo e possono subito reiniziare a sintetizzare ciclo-ossigenasi (e quindi a produrre prostaciline), le piastrine ne sono prive e, perciò, sono impossibilitate a riprendere la sintesi di trombassano \Rightarrow ecco perché l'aspirina agisce come anti-coagulante.

Alterazioni del flusso ematico



Stasi \Rightarrow rallentamento del flusso ematico.

Ruolo della stasi

Esperimento \Rightarrow si prende un pezzo di vena giugulare e la si clampa a entrambe le estremità. Dopo 5 giorni si vede che il sangue è comunque fluido. Se si inietta siero \Rightarrow dopo 10 min si formano trombi e coaguli.

Siero \Rightarrow plasma povero di fattori della coagulazione. Ma comunque ce n'è una quota e per di più essi sono già attivati \Rightarrow induzione della coagulazione.

Alterazioni della composizione del sangue

\uparrow fibrinogeno \Rightarrow reazione di fase acuta.

Un \uparrow fibrinogeno è rispecchiato da un \uparrow VES.

Il fibrinogeno lega tra loro i GR, quindi - se ce n'è tanto - i GR formano grandi aggregati, che sedimentano più velocemente (\uparrow VES).

Inoltre, il fibrinogeno media anche l'aggregazione delle piastrine tra loro (il vWF media l'adesione delle piastrine alla membrana basale dell'endotelio).

Nella formazione del trombo



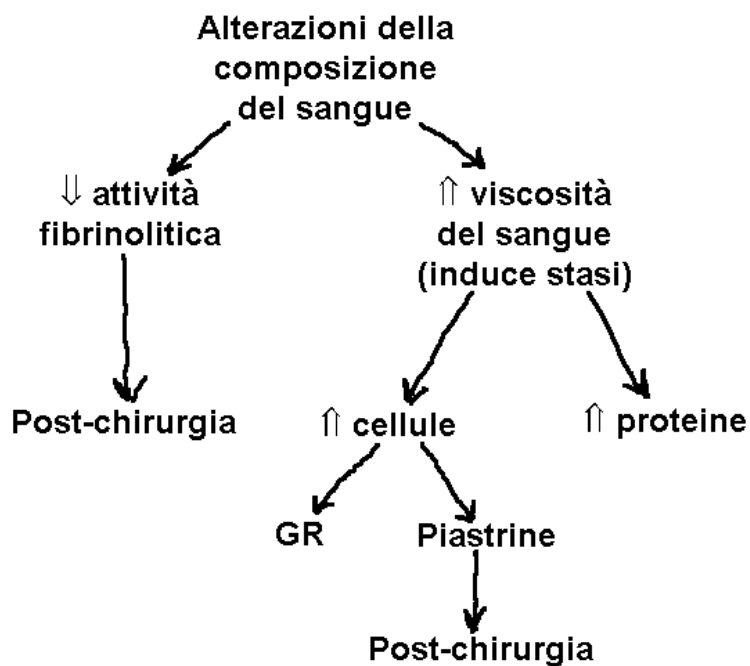
In queste condizioni, la stasi del sangue favorisce la trombogenesi.

Adesione (piastrine-endotelio) ? aggregazione (piastrine tra loro)

Aggregazione piastrinica

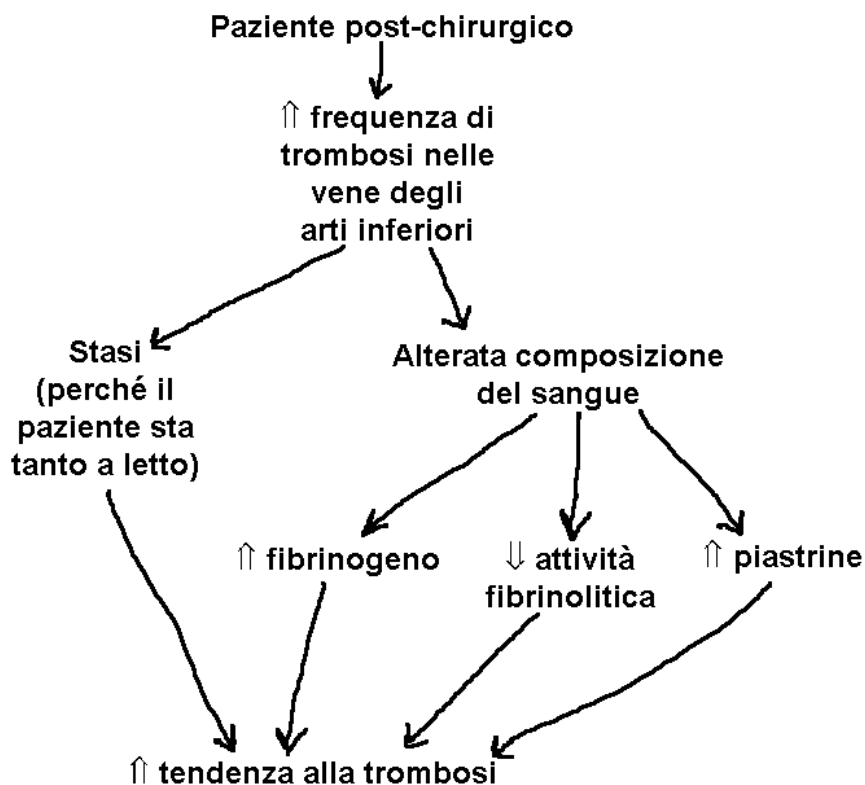
Il fibrinogeno si lega a ponte tra i complessi recettoriali glicoproteici IIb/IIIa delle piastrine. Ci sono farmaci che competono col fibrinogeno per il legame ai complessi recettoriali.

Trombo-astenia di Glanzmann \Rightarrow malattia autosomica recessiva in cui c'è una "debolezza" della formazione del trombo: le piastrine aderiscono all'endotelio, ma non si aggregano bene tra loro \Rightarrow il trombo non si estende, si scioglie.

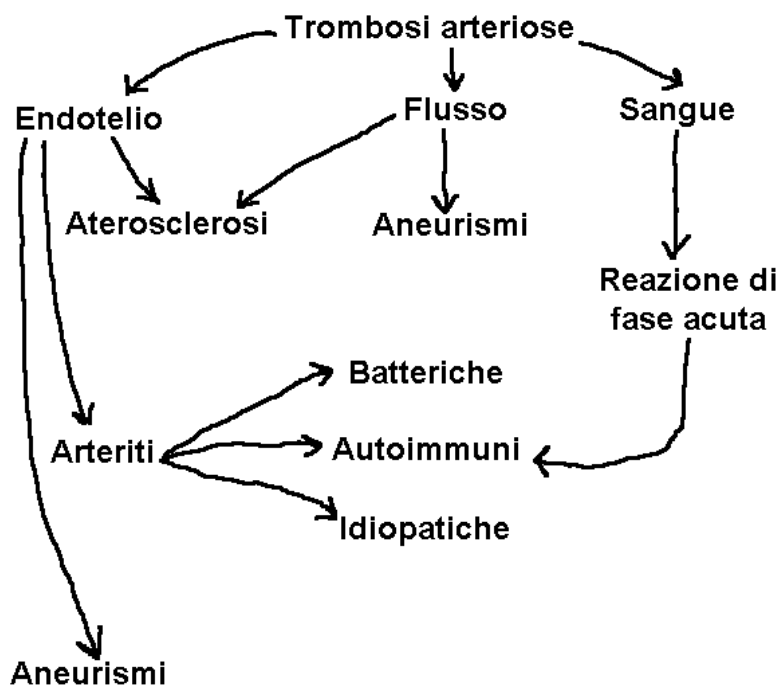
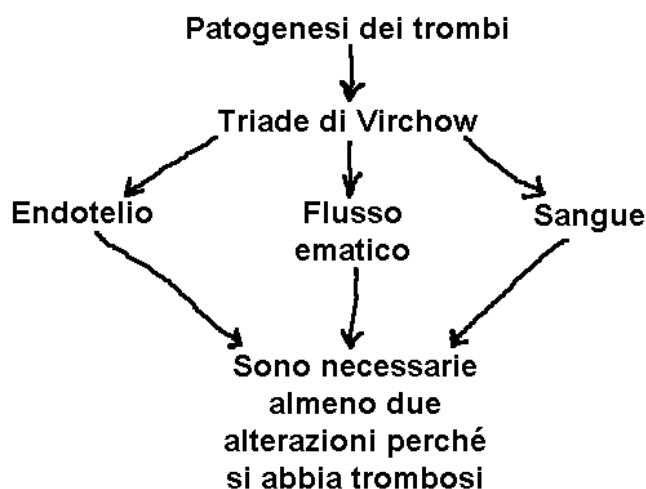


Nella post-chirurgia, c'è stato un trauma che induce una risposta di fase acuta (perché l'organismo cerca di riparare la lesione, coagulando il sangue):

- ↑ fibrinogeno
- ↓ attività fibrinolitica
- ↑ piastrine



Perciò, oggi, il paziente post-chirurgico viene dimesso presto, per ↓ rischio di trombosi da decubito prolungato.



Arteriti:

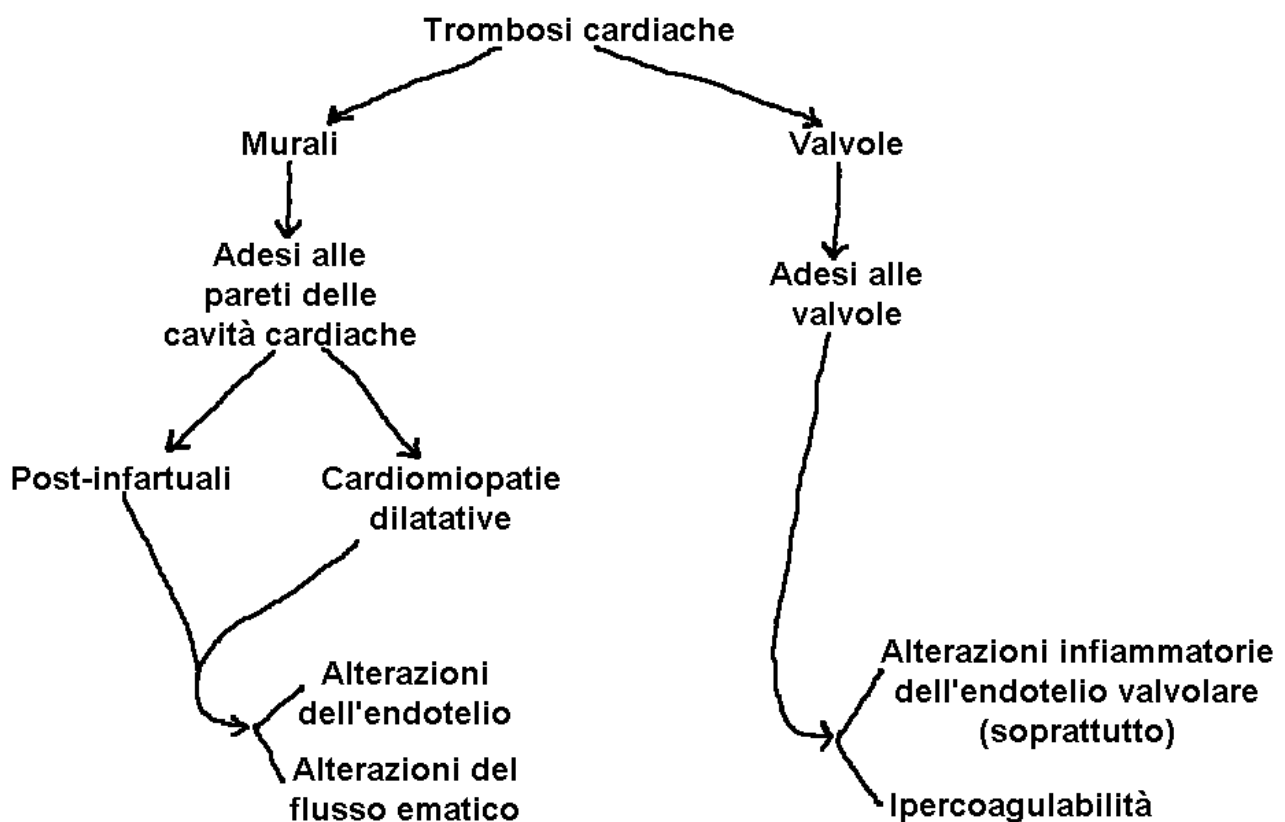
- Batteriche ⇒ es., sifilide terziaria
- Autoimmuni (⇒ auto-anticorpi, immunocomplessi):
 - Panarterite nodosa
 - Malattie del connettivo
- Idiopatiche
 - Di Burger

- Temporale di Horton \Rightarrow mal di testa, cecità (\Rightarrow arteria temporale)
- Di Takayasu \Rightarrow soprattutto nei bambini (\Rightarrow coronarie)

Nel caso della trombosi arteriosa, il fattore determinante sono le alterazioni dell'endotelio: danno endoteliale di rilevanti proporzioni.

Trombosi in placca ulcerata \Rightarrow la placca si ulcera facilmente, perché il core centrale è necrotico. Così si forma un trombo, per "riparare" il danno. Ciò è però ostacolato dal flusso ematico (che nelle arterie è rapido); ma, col passare del tempo, il lume dell'arteria si restringe \Rightarrow stasi che favorisce la coagulazione.

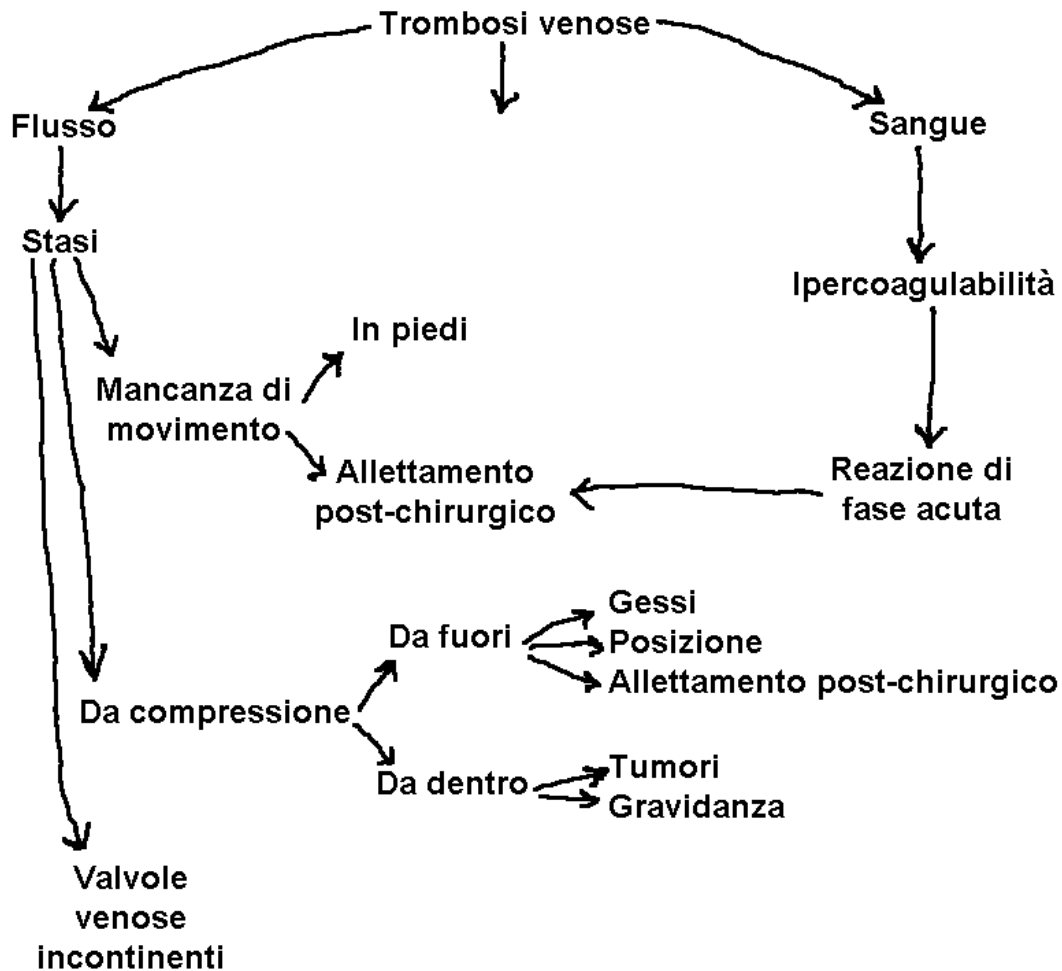
Sulla placca ulcerata si forma il trombo; sul trombo si forma una coda di coagulo.



Trombosi cardiache delle valvole:

- Febbre reumatica \Rightarrow malattia immunitaria (\Rightarrow risposta di fase acuta)
- Endocardite batterica sub-acuta
- Endocardite batterica acuta

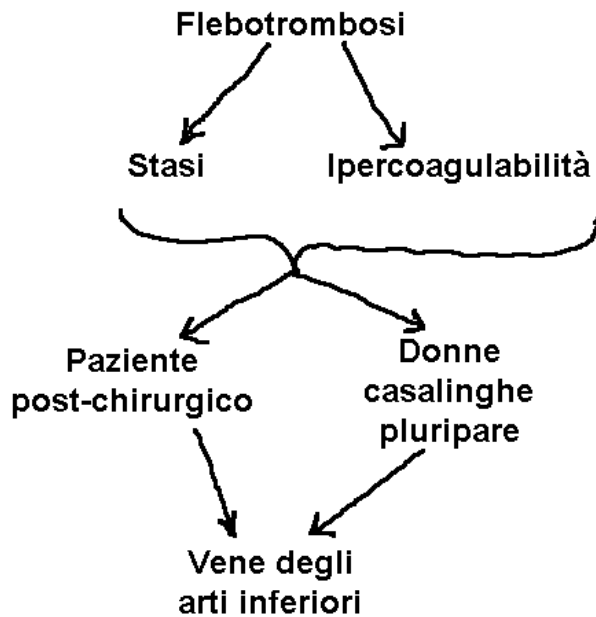
Infarto \Rightarrow la lesione può riguardare anche l'endocardio \Rightarrow alterazione dell'endotelio; inoltre, può dare aritmie \Rightarrow ostacolo alla contrazione \Rightarrow alterazione del flusso ematico. Le cardiomiopatie dilatative producono gli stessi due effetti.



Se si cammina, la pompa muscolare spinge il sangue al cuore.

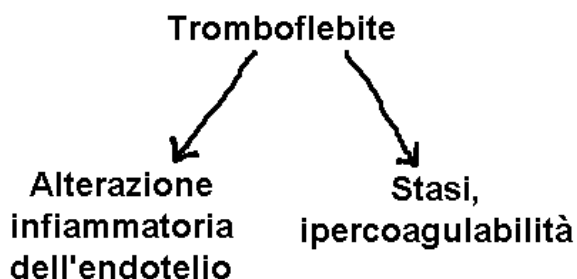
Le valvole venose interrompono la continuità della colonna idrostatica (così il reflusso antigravitario del sangue al cuore è favorito). Se sono incontinenti, la colonna idrostatica è continua, quindi il sangue arriva al cuore con più difficoltà e si verifica così una situazione di stasi.

Flebotrombosi ? tromboflebiti



Le casalinghe stanno molto in piedi, magari anche ferme (es., stirando).

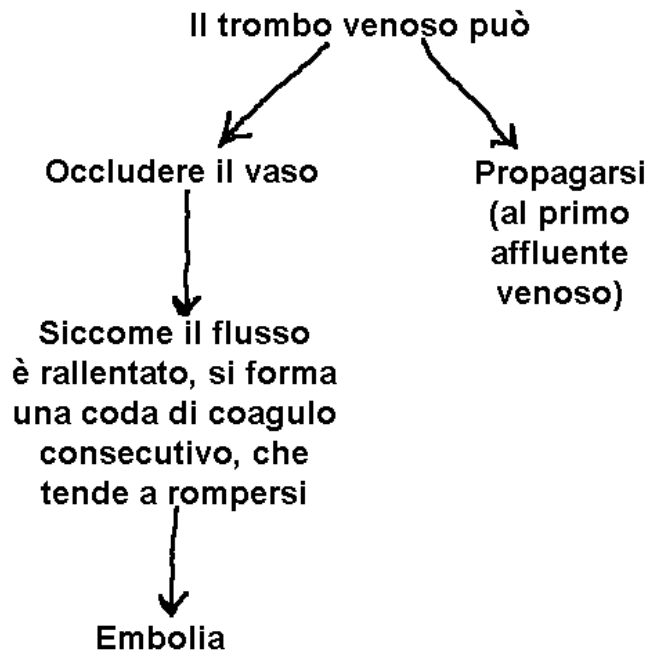
Nella patogenesi delle flebotrombosi giocano un ruolo importante le alterazioni del flusso (⇒ stasi) e della composizione del sangue (⇒ ipercoagulabilità). Le alterazioni dell'endotelio hanno scarsa rilevanza.



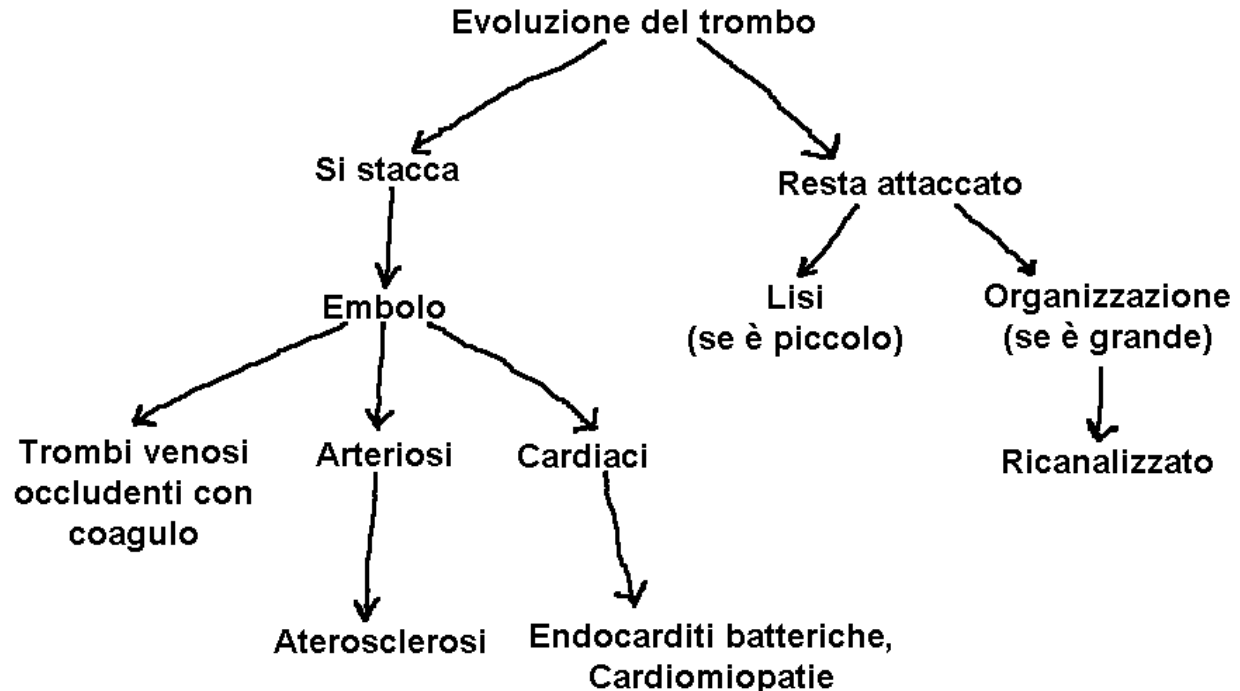
Cause delle alterazioni infiammatorie dell'endotelio:

- Fisiche ⇒ radiazioni, traumi.
- Chimiche ⇒ vene varicose, emorroidi ⇒ sono curate iniettando sostanza che favoriscono la trombosi ⇒ le varici si risolvono perché le vene oggetto di trattamento vengono colpite da trombosi e sono perciò escluse dal flusso (non ci sono problemi, perché si formano rapidamente circoli collaterali).
- Batteriche:
 - Locali ⇒ appendicite, seni cavernosi (otite ⇒ trombo in seno cavernoso ⇒ raro caso di ischemia cerebrale da tromboflebite)
 - Generali ⇒ emboli settici

Viceversa, nella patogenesi delle tromboflebiti, il ruolo principale è rivestito dalle alterazioni dell'endotelio, mentre quelle del flusso e della composizione del sangue sono meno importanti.



N.B. = I coaguli consecutivi non si possono formare nelle arterie, perché in esse il flusso è troppo rapido.



Emboli arteriosi e cardiaci ⇒ seguono il flusso ematico e si bloccano quando incontrano un'arteria più stretta del loro diametro.

Emboli venosi ⇒ arrivano all'atrio dx ⇒ ventricolo dx. Qui, se sono troppo grandi, si incastrano nell'ostio della valvola tricuspidale. Se passano, possono incastrarsi nell'arteria

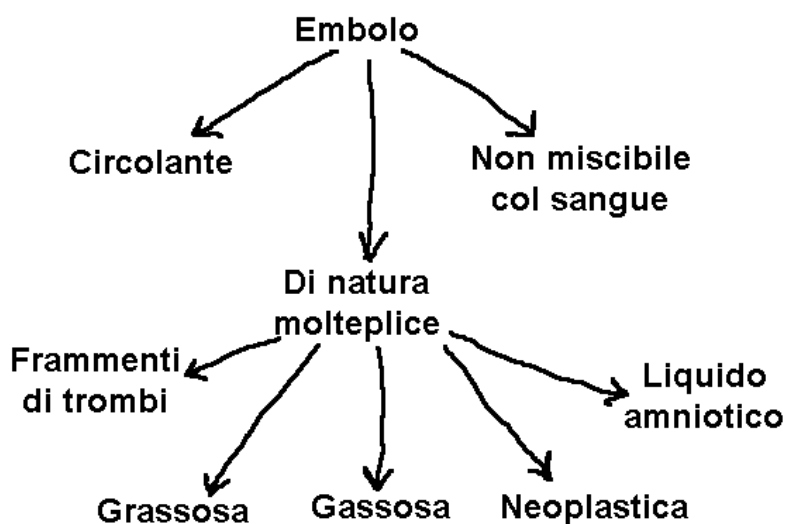
polmonare. Se passano anche questo livello, perché piccoli, si bloccano nei rami distali dell'arteria polmonare.

Organizzazione ⇒ termine generico che indica trasformazione in tessuto connettivo fibroso riparativo di:

- Essudati
- Aree di emorragia
- Aree di necrosi
- Trombi

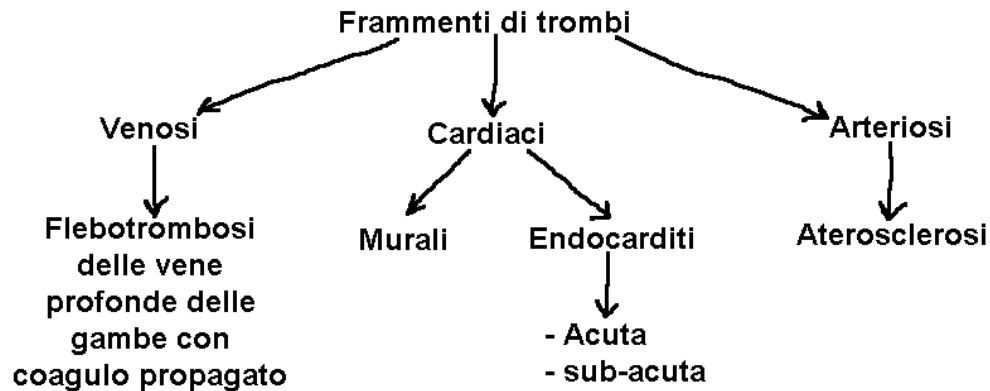
Nel caso dei trombi, l'organizzazione avviene in un vaso: sollecitazioni emodinamiche ⇒ c'è bisogno che il sangue passi ⇒ ricanalizzazione ⇒ anatomicamente corretta, ma funzionalmente insufficiente; è un tentativo di far passare il sangue.

Embolia

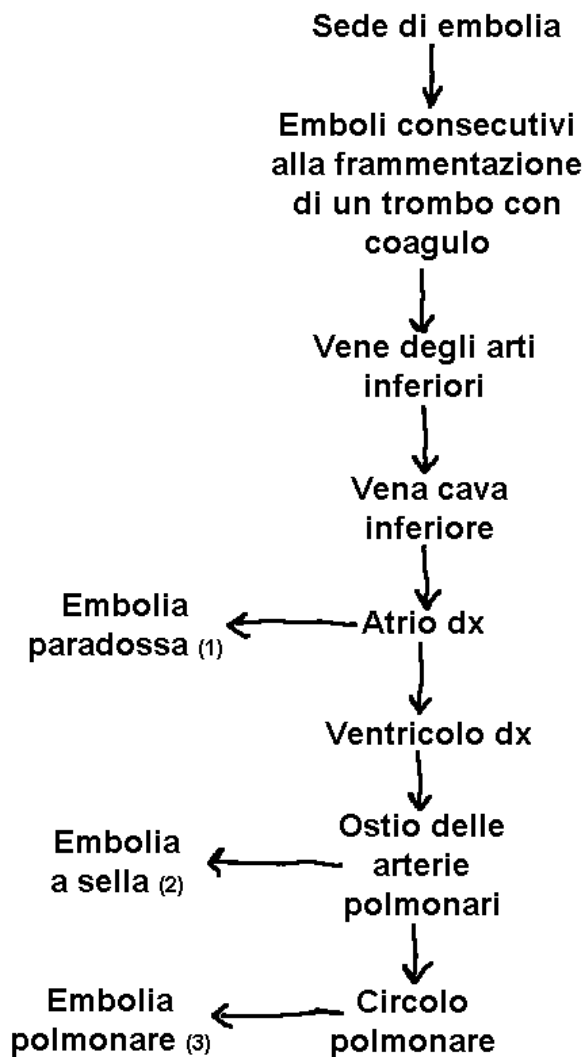


Il trombo-embolo è l'embolo più comune.

Frammenti di trombi (trombo-emboli)



Trombi associati a processi flogistici (es., arteriti, tromboflebiti) ⇒ scarsa capacità embolizzante (perché l'infiammazione si risolve con l'organizzazione ⇒ fibrosi ⇒ difficile che si rompa).



1. L'embolo, pur essendo refluo dal cuore dx, dà infarto cerebrale. Ma com'è possibile? Dovrebbe andare ai polmoni, e qui bloccarsi, prima di arrivare nel circolo sistemico... La spiegazione è che può esserci una pervietà del setto interatriale ⇒ le pressioni nei due

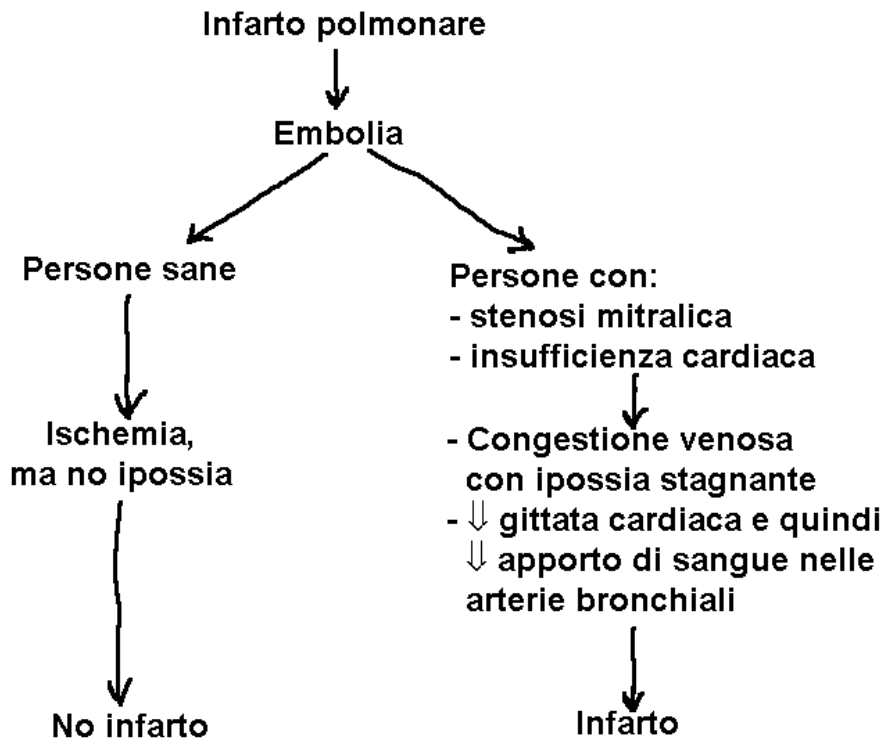
atri sono simili, quindi l'embolo può passare direttamente nel cuore sx, bypassando il circolo polmonare.

2. Se l'embolo è grande, si incastra nell'ostio delle arterie polmonari. È chiamato "embolia a sella" dagli anatomo-patologici (per la sua forma) ed "embolia polmonare acuta" dai clinici (perché la gittata del ventricolo sx diventa improvvisamente uguale a 0, provocando morte improvvisa).

3. Se l'embolo è più piccolo, supera l'ostio delle arterie polmonari e arriva al circolo polmonare:

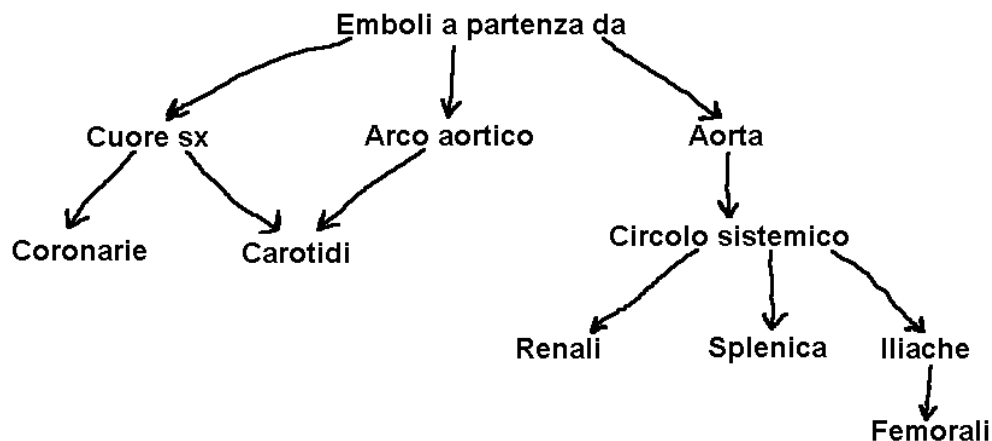


In caso di embolia polmonare, la maggior parte delle volte non si hanno sintomi, perché il polmone prende aria direttamente dall'aria alveolare e perché il polmone ha una doppia irrorazione (arterie bronchiali e vene polmonari).

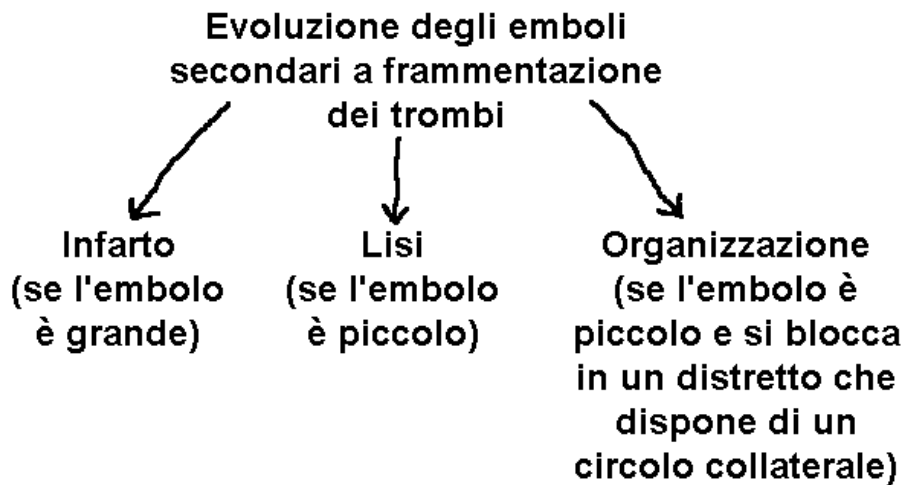


In caso di embolia polmonare, nelle persone sane, si ha una particolare situazione di ischemia senza ipossia, per il fatto che il polmone prende O₂ soprattutto dall'aria alveolare e in minor parte anche dalle arterie bronchiali.

Nei pazienti affetti da stenosi mitralica, si ha un ristagno di sangue nell'atrio sx ⇒ ↑ P nell'atrio sx ⇒ ↑ P nel circolo polmonare ⇒ edema polmonare cronico (per iperemia passiva ⇒ stasi nelle vene polmonari ⇒ ↑ P idrostatica nei capillari alveolari). L'edema crea ostacolo all'ossigenazione ⇒ ipossia. Inoltre, i capillari polmonari non sono resistenti e l'alta pressione li rompe ⇒ emorragia ⇒ macrofagi fagocitano i GR ⇒ ↑ Fe + fibrosi ("indurimento bruno del polmone"). Inoltre, il ↓ passaggio di sangue dall'atrio sx al ventricolo sx, fa ↓ gittata cardiaca ⇒ ↓ sangue nelle arterie bronchiali ⇒ infarto polmonare.

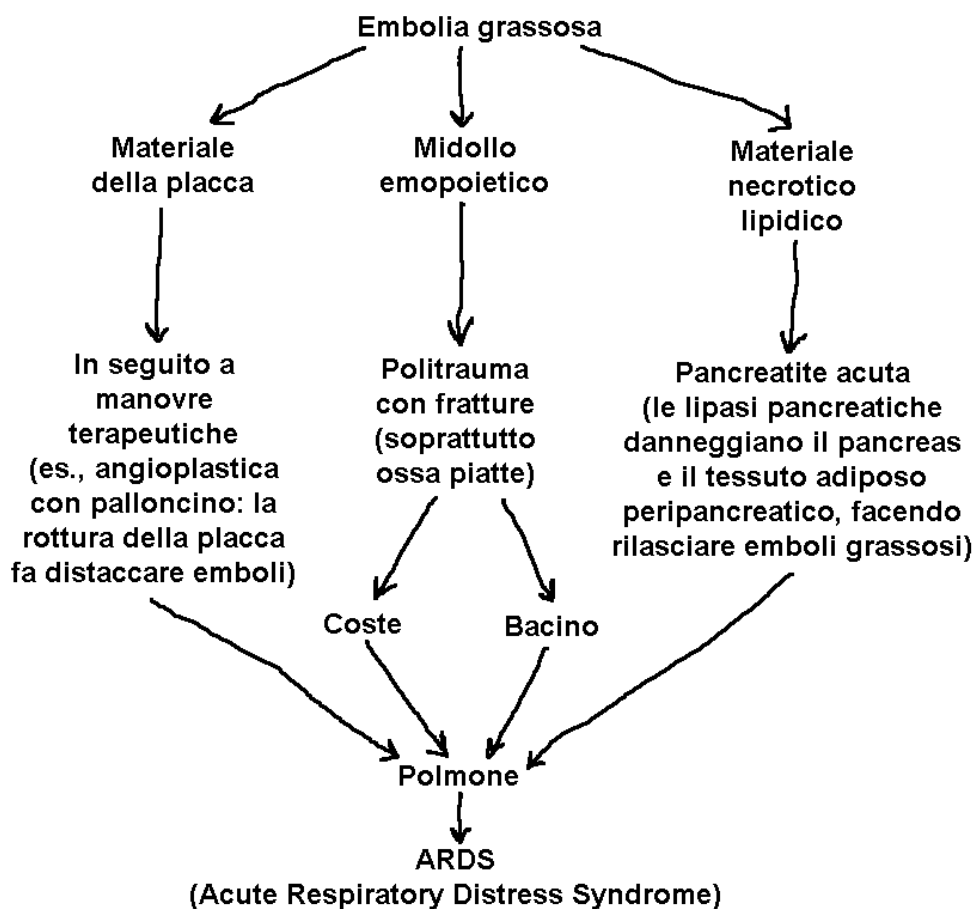


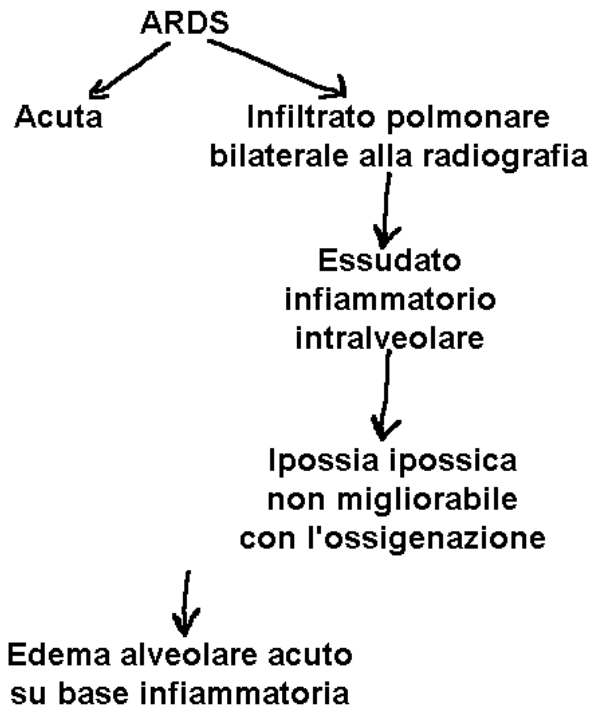
Gli emboli che partono dal cuore sx raramente vanno a bloccarsi nelle coronarie, perché il regime pressorio nell'aorta è molto alto e quindi è difficile che l'embolo riesca ad entrarci.



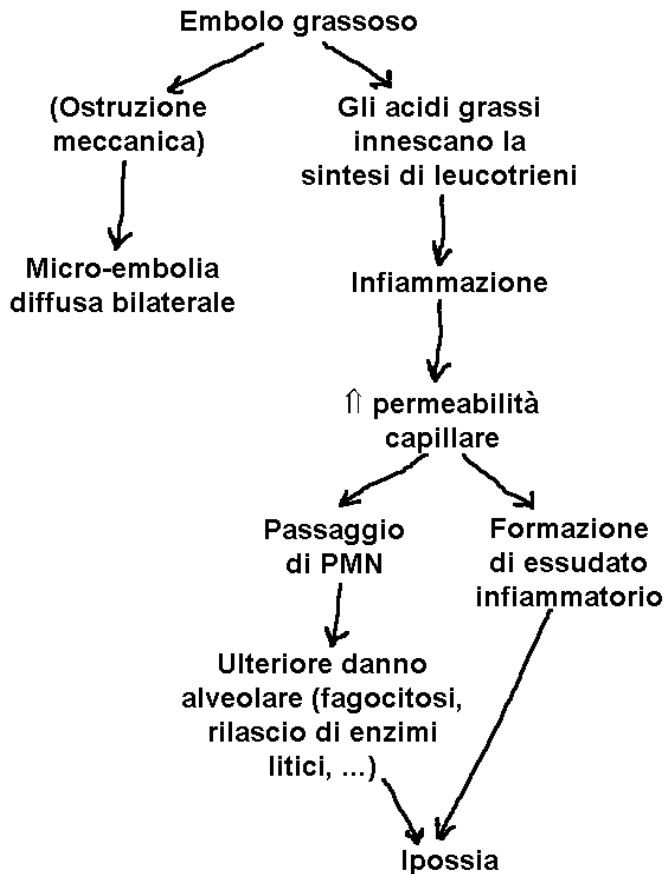
Nel caso del trombo-embolo che si lisa, si hanno attacchi ischemici transitori (TIA) ⇒ soprattutto a livello cerebrale: l'embolo si blocca, dando per un po' sintomi di ischemia, per poi lisarsi spontaneamente.

Embolia grassosa

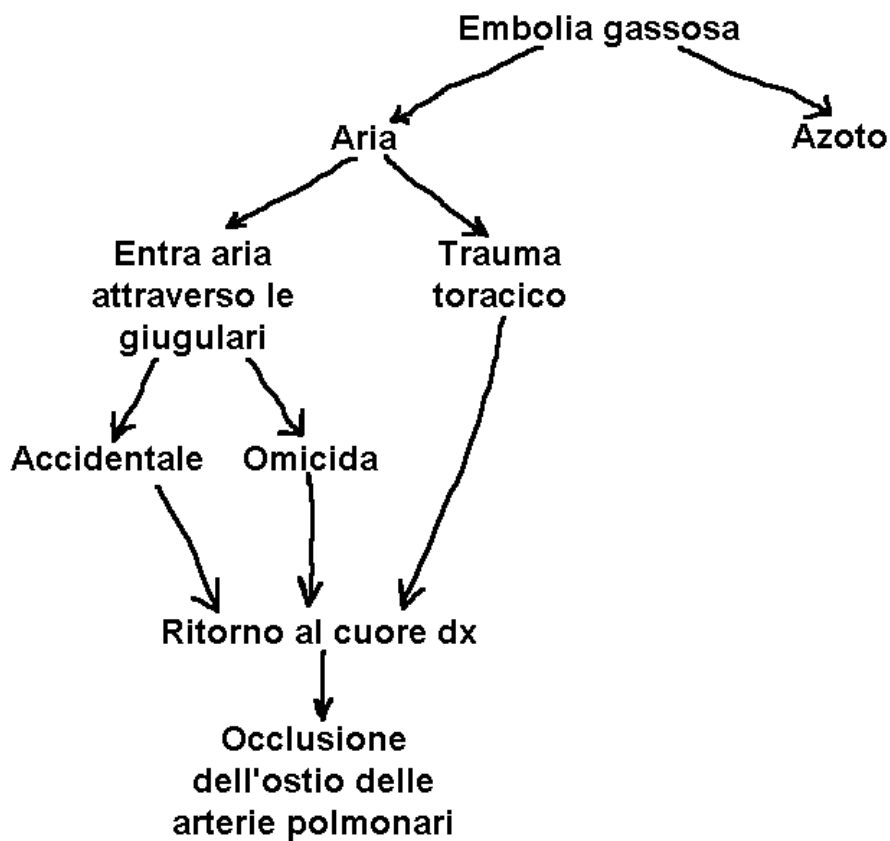




L'ipossia ipossica nell'ARDS non è migliorabile con l'ossigenazione, perché, anche se si somministra più O₂, comunque gli alveoli sono ripieni di liquido, che ostacola gli scambi gassosi.

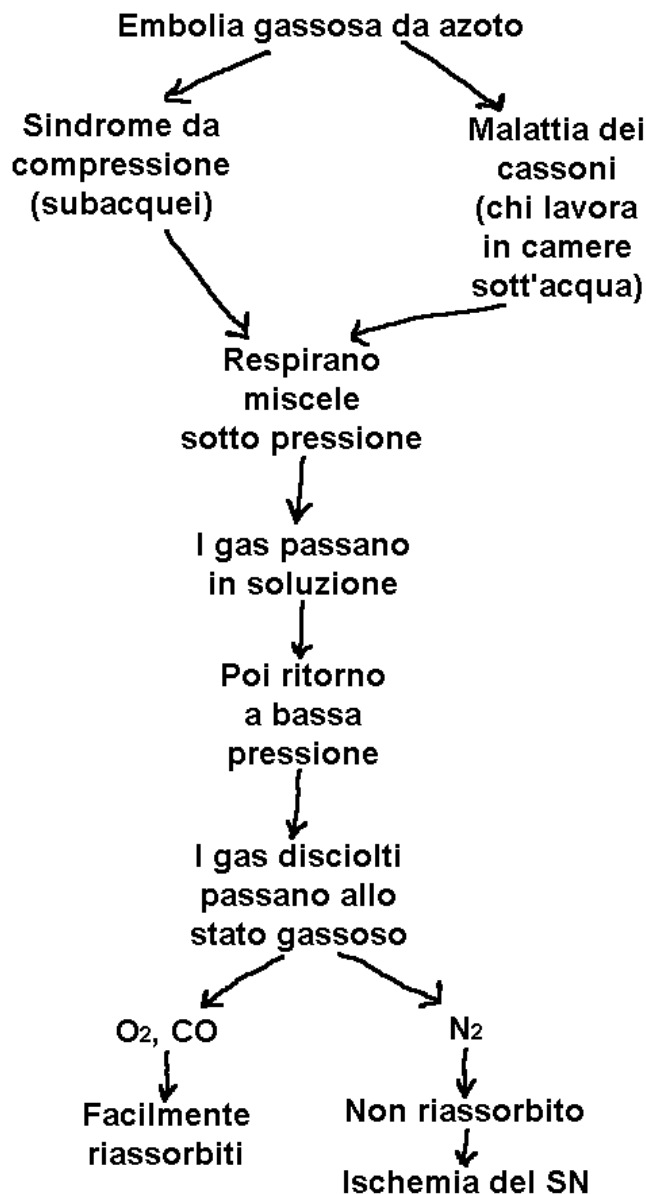


Embolia gassosa



N.B. = Al contrario di quanto si possa pensare, l'aria non è miscibile col sangue.

L'azoto fa parte della miscela gassosa respirata dai subacquei. Quando si va sott'acqua, si sperimenta una pressione che può far diventare liquido l'azoto, che così si scioglie nei lipidi (che sono abbondanti soprattutto nel SN).



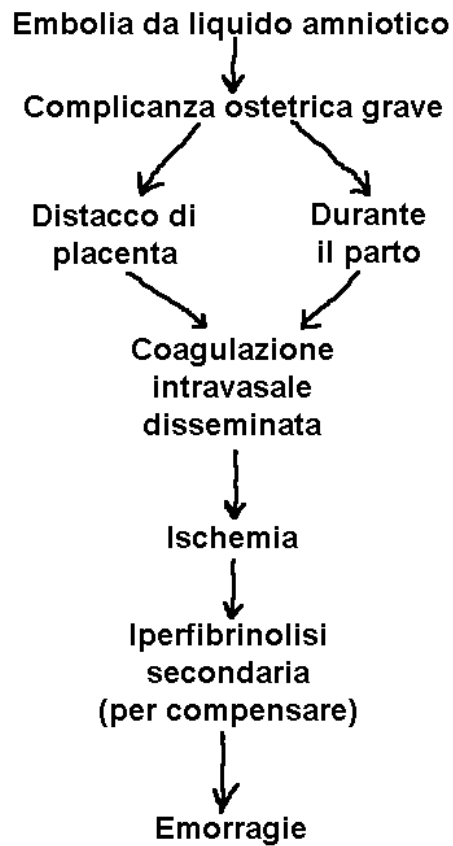
Se il ritorno in superficie (decompressione) è lento, l'azoto ritorna allo stato gassoso un poco per volta; se invece è troppo rapido, c'è una grandissima quantità di azoto che si scioglie nel SN, creando fenomeni embolici.

Embolia neoplastica

Nei tumori maligni ci sono cellule in circolo ⇒ sono veri e propri micro-emboli, che occludono i vasi più piccoli ⇒ da qui inizia la metastasi, ma non si ha ischemia (perché gli emboli sono troppo piccoli).

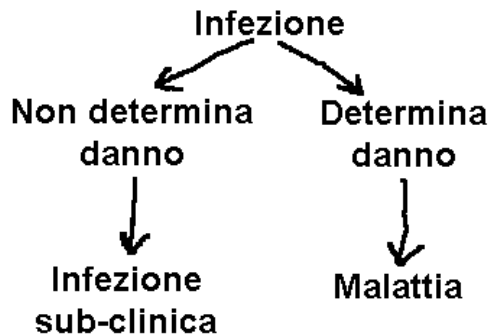
Embolia da liquido amniotico

Il liquido amniotico è formato da cellule, frammenti tissutali, proteine pro-coagulanti, ...

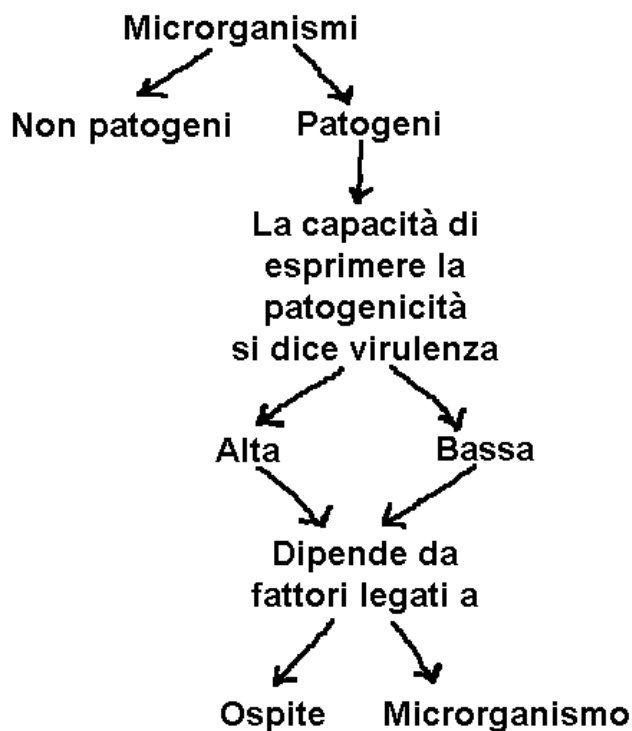


Malattie infettive

Infezione ⇒ contaminazione a cui fa seguito la moltiplicazione del microrganismo .



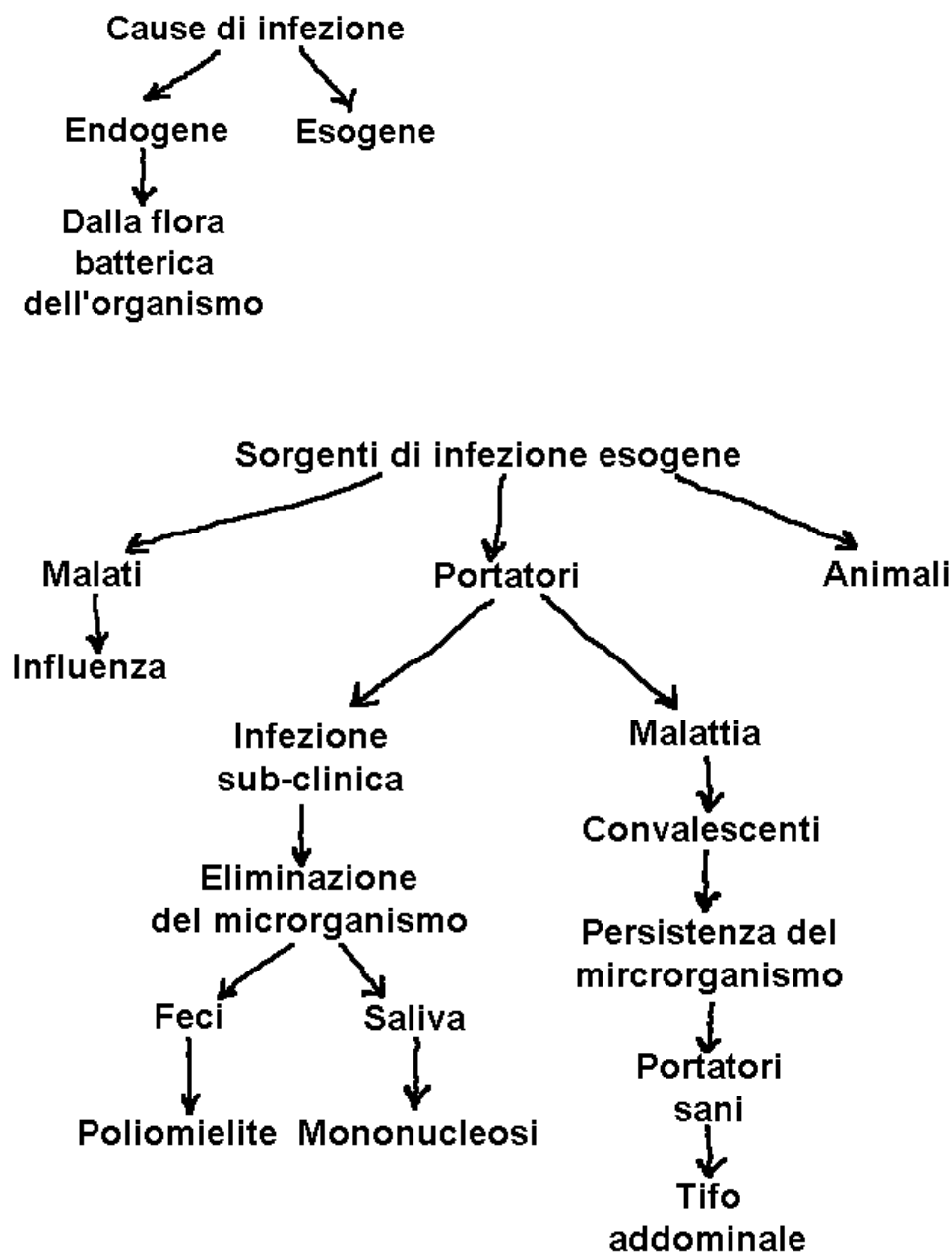
L'infezione sub-clinica si verifica più spesso di quanto si possa credere: es., TBC, poliomielite, mononucleosi infettiva.



Si può compiere una distinzione tra patogeni a bassa virulenza (non obbligati ⇒ non sempre all'infezione fa seguito la malattia) e patogeni ad alta virulenza (obbligati ⇒ ogni volta che c'è l'infezione si ha la malattia).

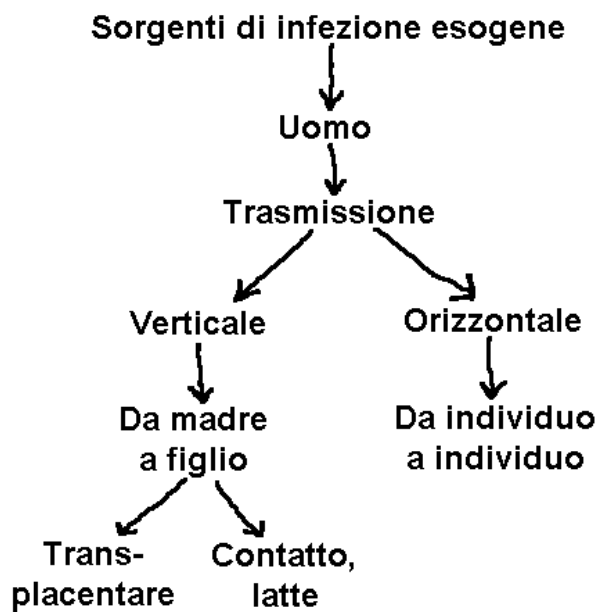
- { Patogeni a bassa virulenza ⇒ infezione sub-clinica oppure malattia
- { Patogeni ad alta virulenza ⇒ sempre e solo malattia

La capacità di dare malattia dipende dall'interazione tra fattori dell'ospite e fattori del microrganismo.



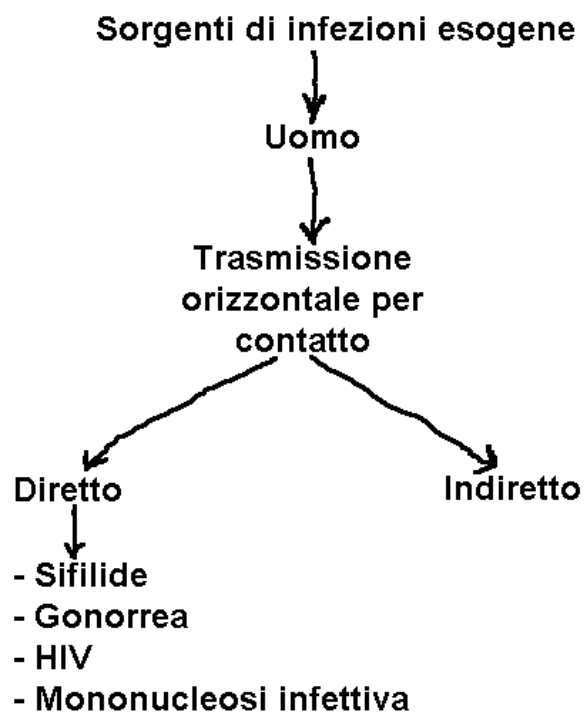
Virus della poliomielite \Rightarrow picornavirus; viene eliminato con le feci e infetta altri individui tramite acque e cibi contaminati.

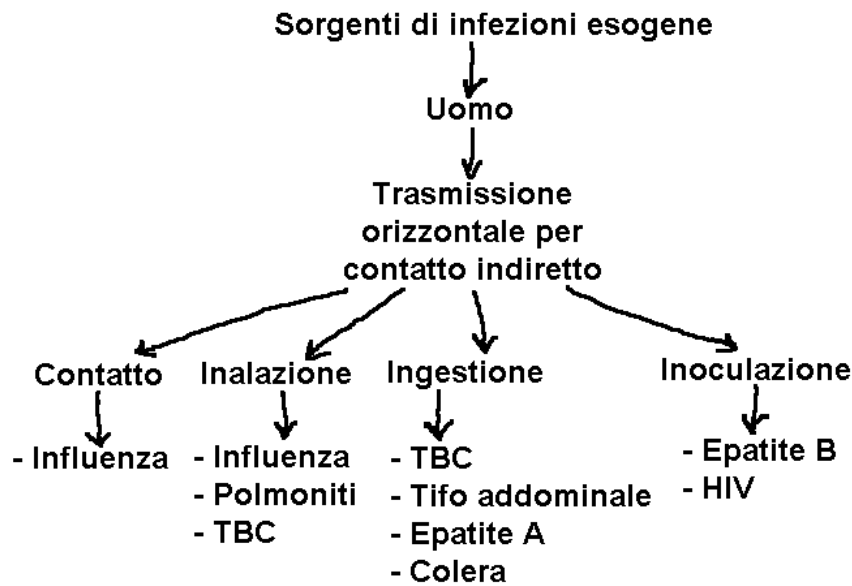
I malati che hanno superato la fase clinica della malattia, ma che sono ancora infettati dal microrganismo (che può venir eliminato) costituiscono una sorgente di infezione. Es., "Mary tifosa" \Rightarrow cuoca portatrice di tifo addominale, che infettava tutte le famiglie in cui lavorava.



Il virus della rosolia passa attraverso la placenta e può causare danni gravi al nascituro (⇒ effetti teratogeni).

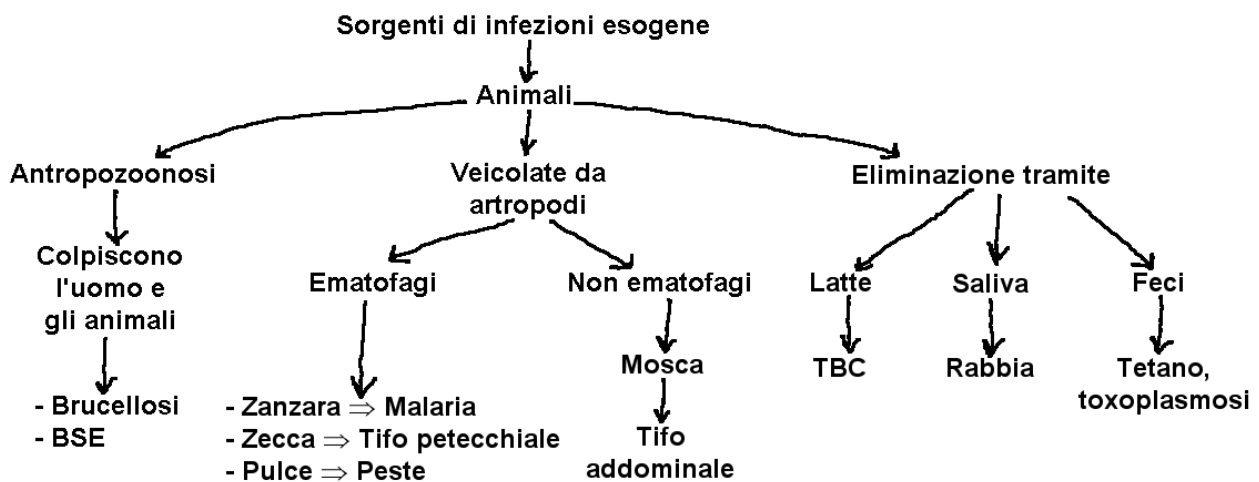
Congiuntivite erpetica dei neonati ⇒ i neonati si contagiano al momento del parto, venendo a contatto coi genitali della madre, affetta da herpes genitale.





La trasmissione dell'influenza per contatto avviene soprattutto tramite le mani.

La trasmissione della TBC per ingestione avviene tramite il latte di mucche infette (oggi non accade più).



Tifo petecchiale ⇒ dà petecchie (emorragie capillari sottocutanee ⇒ porpore). L'agente eziologico (rickettsia) infetta le cellule endoteliali a vari livelli ⇒ nella cute è poco grave, nell'encefalo è molto grave.

Nel caso della rabbia, il virus si riproduce nell'encefalo e nelle ghiandole salivari. La rabbia è trasmessa tramite il morso di animali infetti: cane (ma oggi il randagismo, nei Paesi ricchi, è quasi del tutto scomparso), volpe (in Europa; perché migra) e procione (parchi naturali statunitensi).

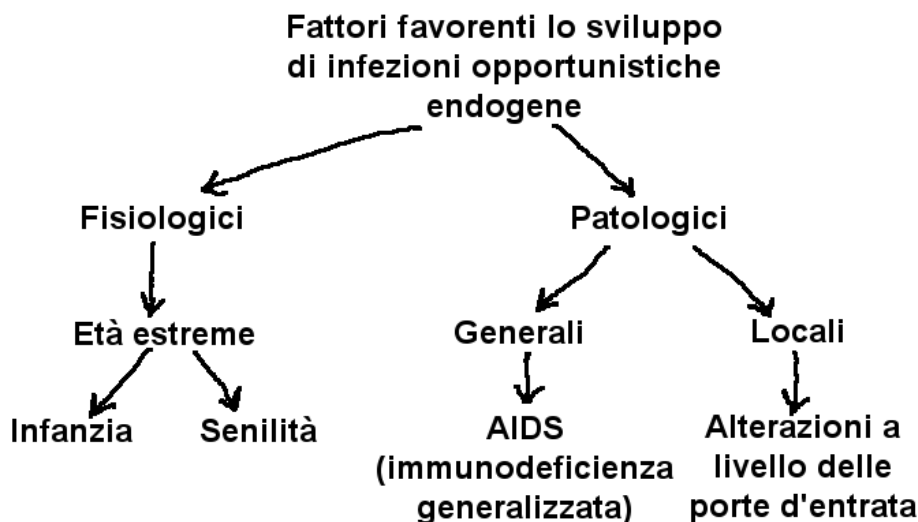
Toxoplasmosi ⇒ causata da *Toxoplasma gondii*. Esso è presente nelle feci degli ovini e nelle mucose dei gatti. Questa patologia è pericolosa soprattutto per le donne in gravidanza (⇒ effetti teratogeni).

Tetano \Rightarrow il *Clostridium* tetani viene liberato con le feci bovine, dove rimane vivo in una forma latente (la spora), pronto per riattivarsi e dare infezione nelle condizioni opportune.



Vie urinarie \Rightarrow di solito sono sterili. Possono essere oggetto di infezioni ascendenti (\Rightarrow dall'uretra in su).

Le infezioni endogene sono causate solo da batteri, perché solo i batteri fanno parte della flora microbica endogena.

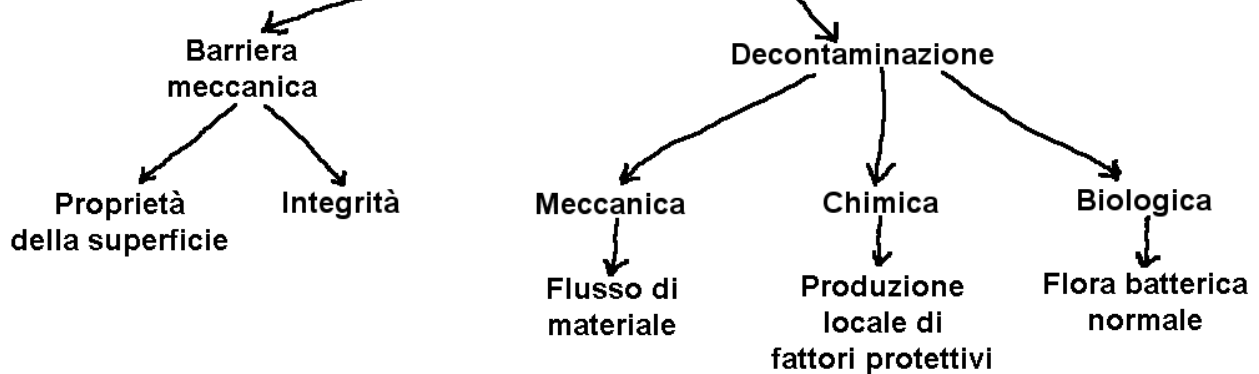


Nell'infanzia il sistema immunitario non funziona *ancora* ottimalmente, mentre nella senilità non funziona *più* bene.

Fattori predisponenti locali

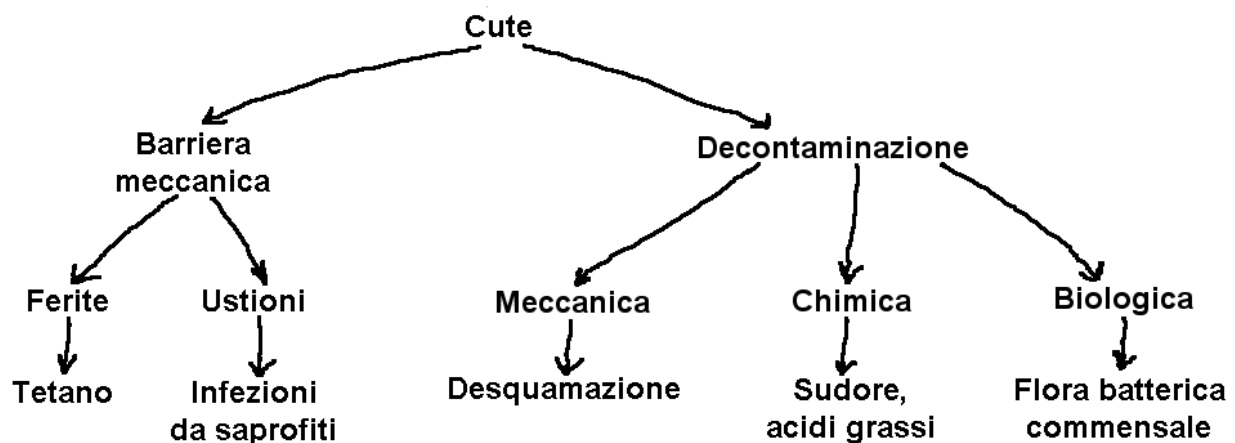
↓
**Alterazioni a livello
 delle porte d'entrata**

- ↓
 - Cute
 - Cavo orale
 - Stomaco
 - Intestino
 - Vie respiratorie
 - Vie urinarie
 - Genitale (soprattutto femminile)

**Fattori protettivi a livello
delle porte d'entrata**

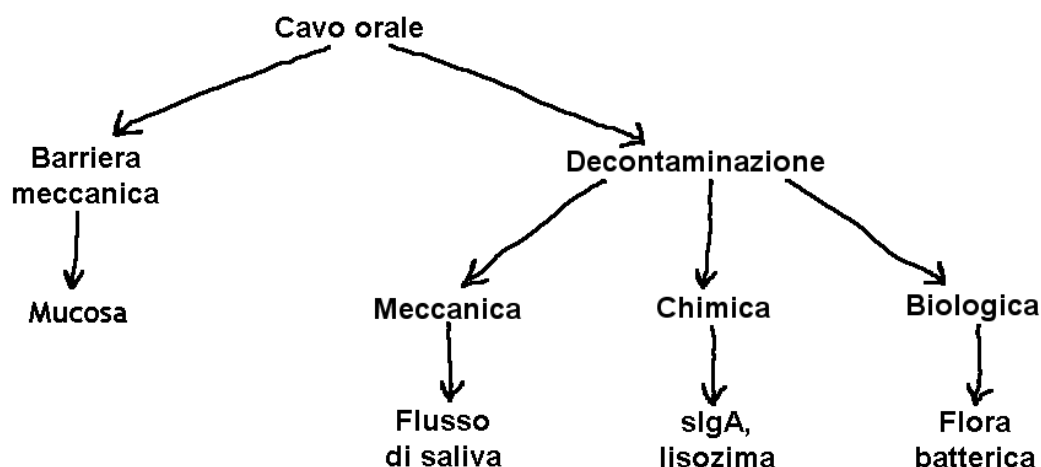
Ciascun meccanismo di protezione pesa più o meno a seconda della specifica porta di ingresso.

La flora batterica normale compete con i microrganismi che penetrano nell'organismo.

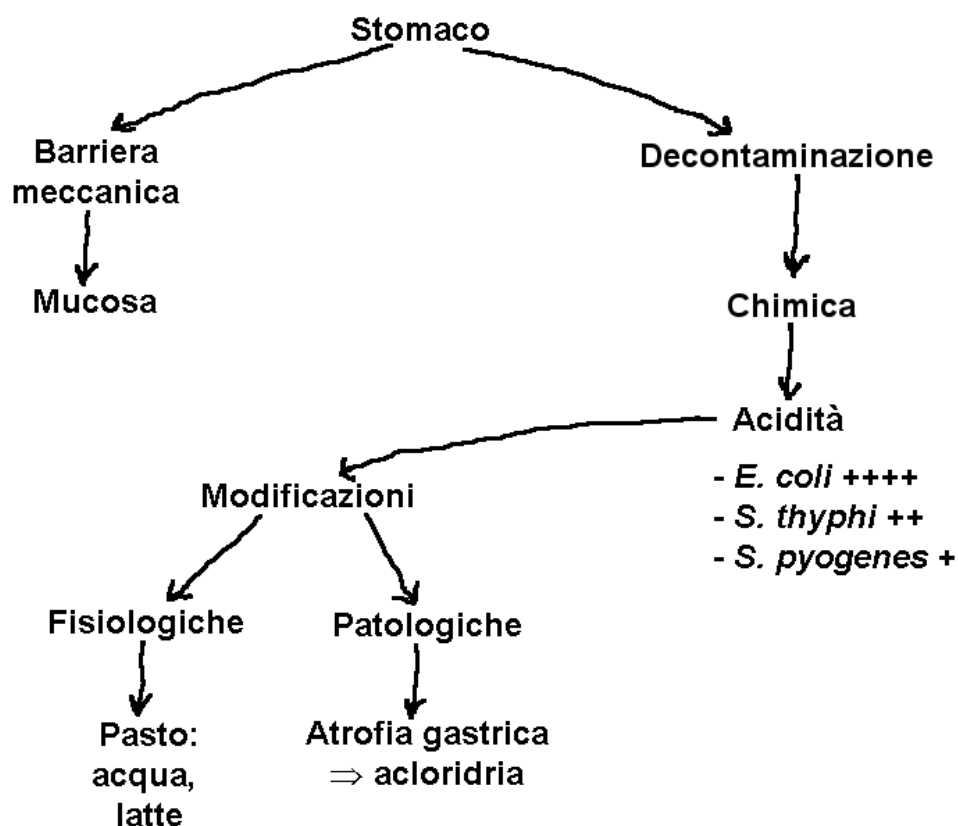


In caso di ustioni gravi, si perde gran parte della cute (⇒ cioè della protezione) ⇒ così molti patogeni che normalmente sarebbero controllati danno infezioni gravi.

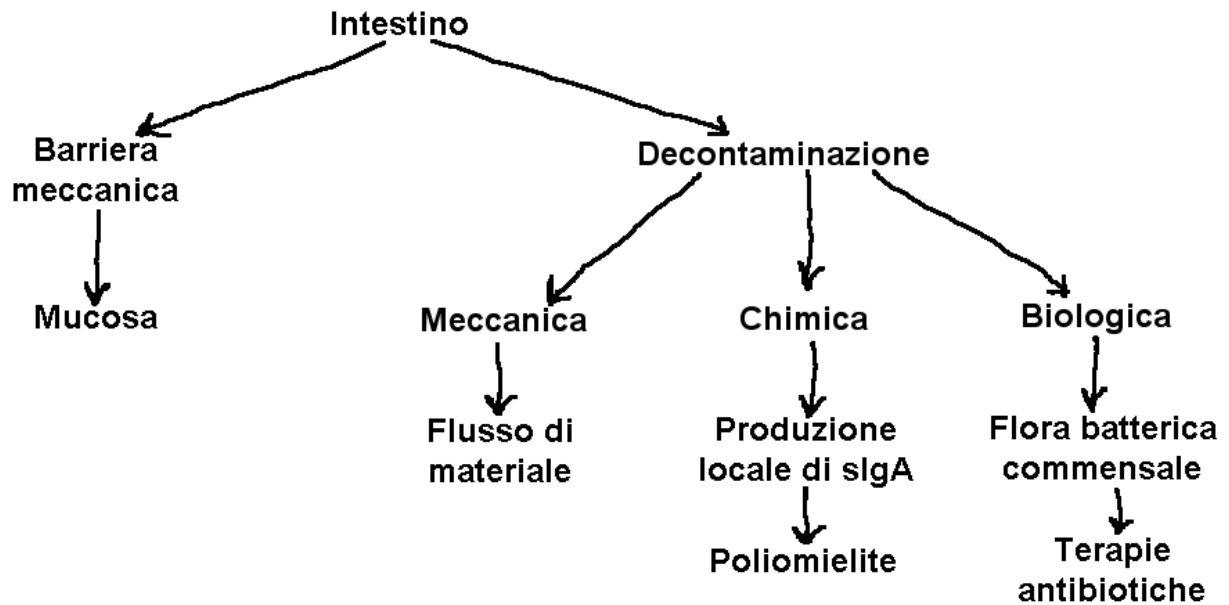
Altro esempio di perdita della barriera cutanea \Rightarrow monidine (una volta): raccoglitrice di riso che passava ore coi piedi sott'acqua \Rightarrow macerazione \Rightarrow suscettibilità a sviluppare leptospirosi.



La barriera meccanica è importante soprattutto per prevenire infezioni da streptococchi α -emolitici viridanti, che altrimenti possono dare un'endocardite batterica sub-acuta.

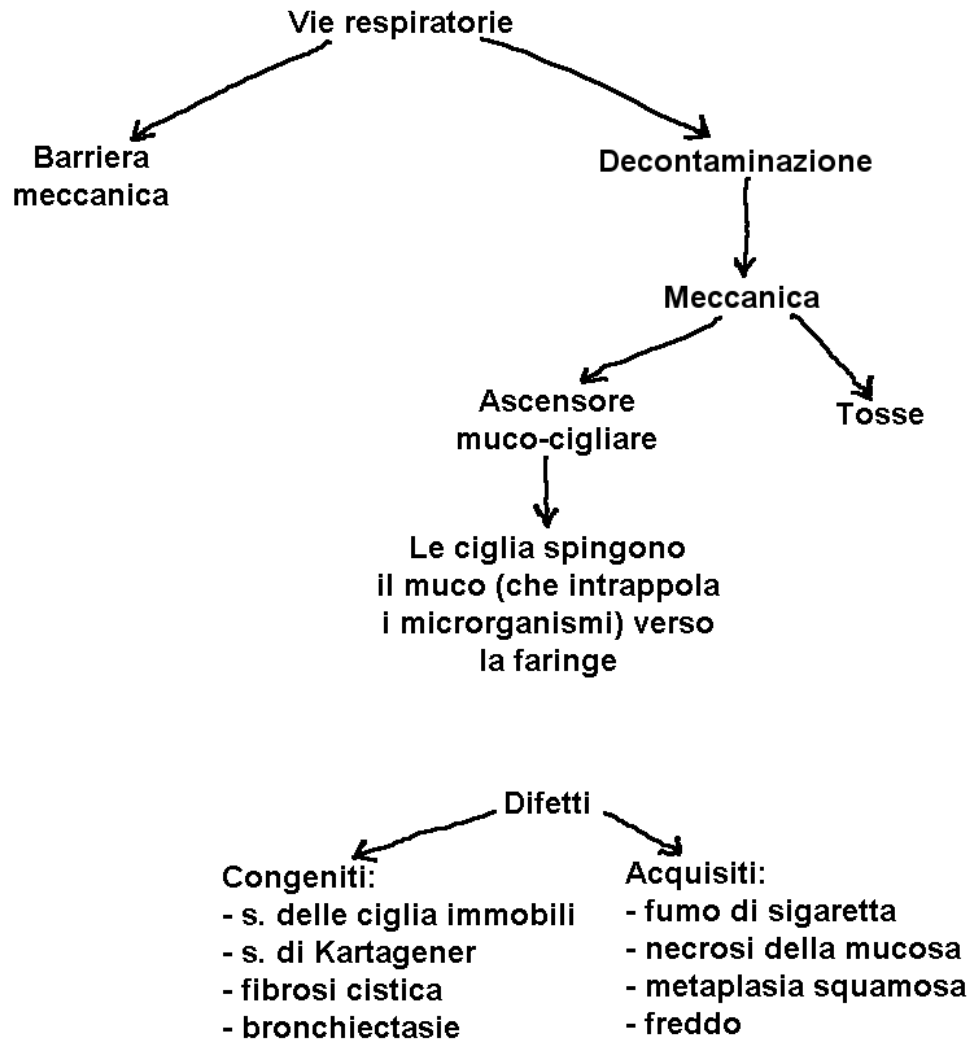


L'acqua diluisce i succhi gastrici; il latte ha un'azione anti-acida.



Se si blocca il flusso di materiale nell'intestino (es., nell'appendice o in un diverticolo) (\Rightarrow stasi), si favoriscono superinfezioni.

Decontaminazione chimica dell'intestino \Rightarrow es., vaccino OPV contro la poliomielite: è uno zuccherino contenente virioni inattivati che stimolano la produzione di slgA nell'intestino.



Sindrome delle ciglia immobili \Rightarrow manca una proteina.

Sindrome di Kartagener \Rightarrow situs viscerum inversus.

Fibrosi cistica \Rightarrow difetto a un canale del Cl^- \Rightarrow secrezioni dense.

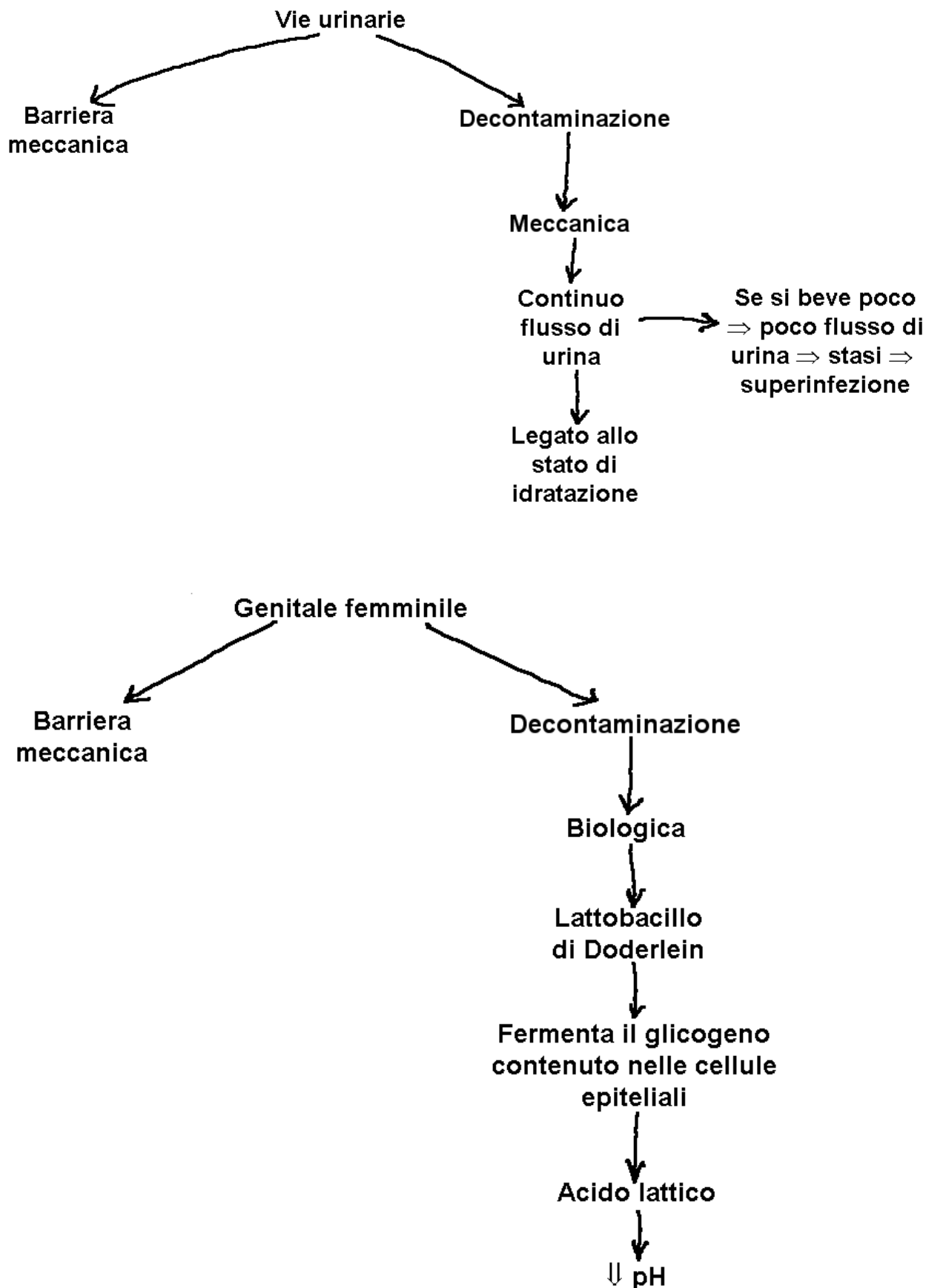
Bronchiectasie \Rightarrow dilatazione dei bronchi.

Freddo, fumo di sigaretta \Rightarrow azione paralizzante sulle ciglia.

Necrosi della mucosa \Rightarrow es., in anziani colpiti da influenza \Rightarrow perdita di ciglia.

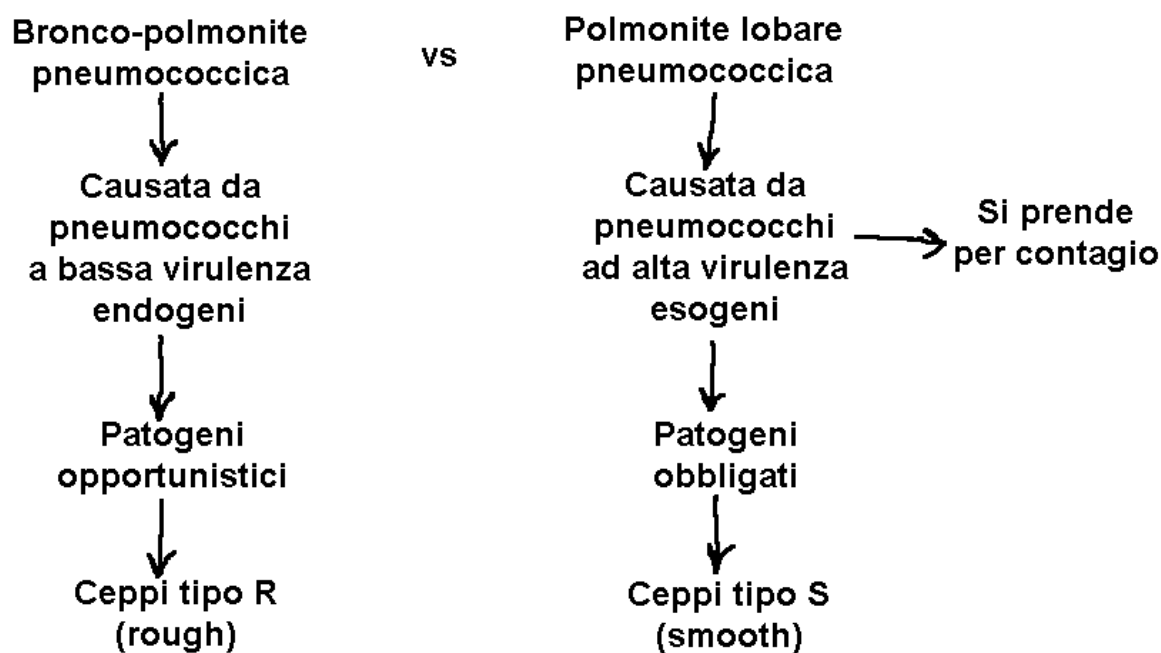
Metaplasia squamosa \Rightarrow causata dal fumo di sigaretta. L'epitelio squamoso non ha ciglia.

Tutte queste alterazioni creano stasi del muco \Rightarrow sono favorite le superinfezioni.



Le infezioni genitali sono più comuni nelle femmine, perché hanno l'uretra più corta e i genitali interni.

Esempi principali di infezioni opportunistiche endogene



Entrambi i ceppi batterici causano alveoliti (\Rightarrow infezioni degli alveoli).

La differenza principale sta nella presenza di una capsula nei pneumococchi ad alta virulenza, rispetto a quelli a bassa virulenza.

Epidemiologia

	<i>Bronco-polmonite</i>	<i>Polmonite lobare</i>
Età	Estreme	Giovani adulti
Stato generale	Defedato Immunodepresso Allettato *	Buono: no malattie generali predisponenti
Fattori locali	Influenza Bronchiti Bronchiectasie **	No malattie polmonari
Virulenza	Bassa	Alta

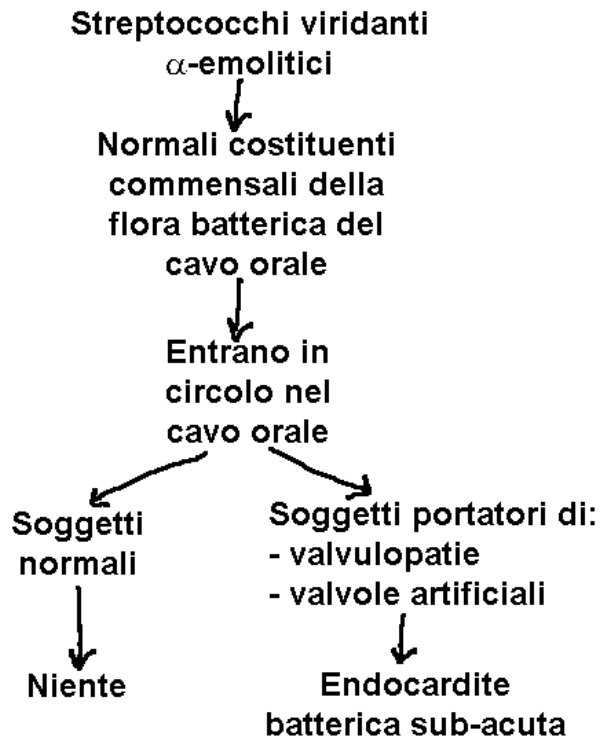
* \Rightarrow Nel paziente allettato l'efficienza dell'ascensore muco-cigliare è $<$ (a causa della forza di gravità) \Rightarrow stasi di muco che favorisce le superinfezioni.

** \Rightarrow Bronchiectasie \Rightarrow dilatazione delle vie aeree \Rightarrow favoriscono stasi di muco \Rightarrow

superinfezioni.

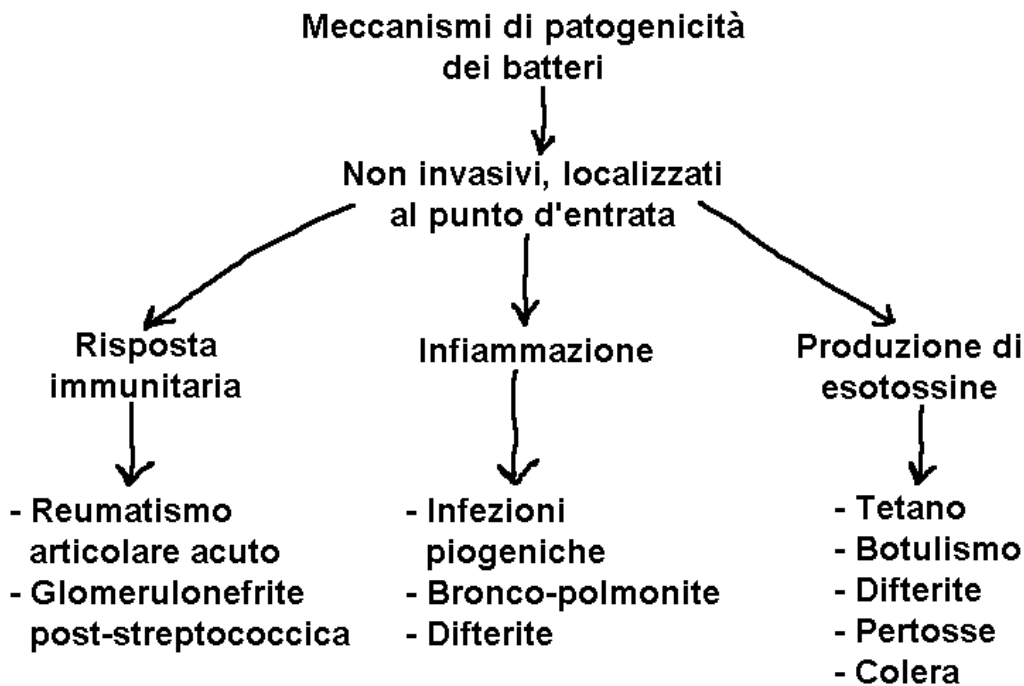
Quindi, riassumendo, la broncopolmonite colpisce pazienti deboli e vulnerabili, mentre la polmonite lobare colpisce pazienti sani e in forze.

Endocardite batterica sub-acuta (EBS)



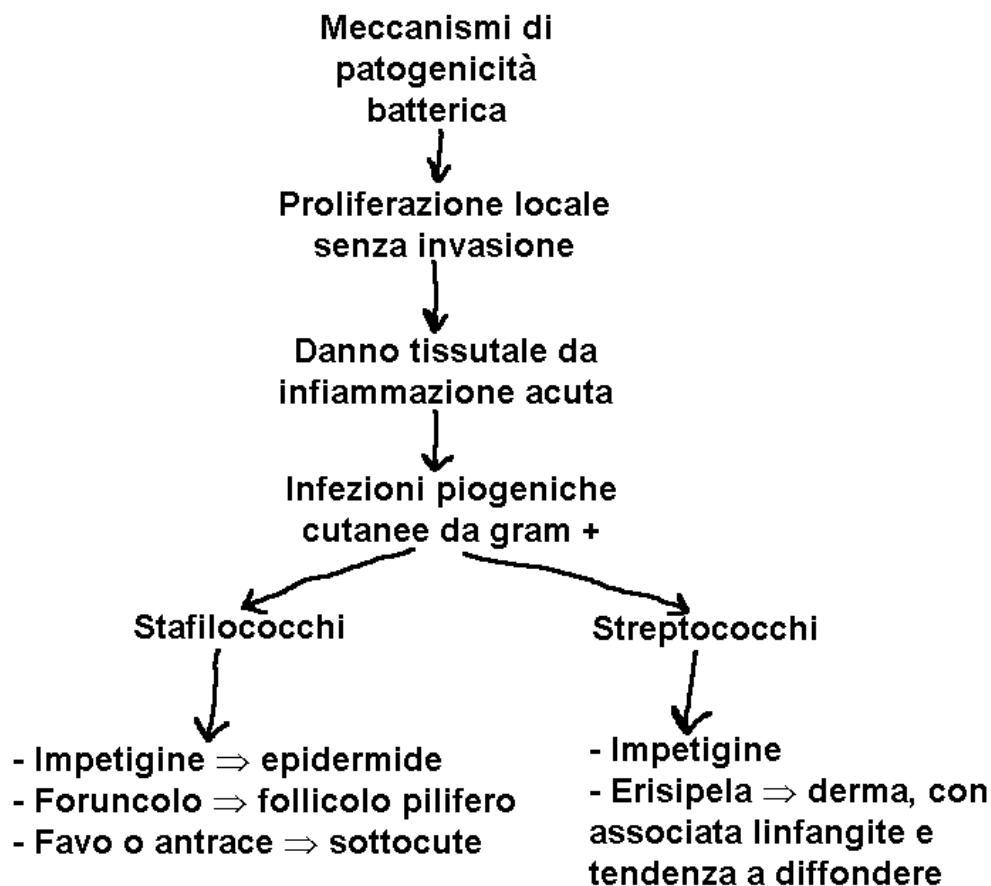
Sulle valvole alterate c'è una tendenza alla formazione di trombi (perché il flusso emodinamico è alterato). Gli streptococchi attecchiscono ai piccoli trombi ⇒ i trombi crescono e poi si frammentano ⇒ emboli.

Si tratta di una malattia lenta e subdola ⇒ sub-acuta.



Esotossine ⇒ cause dirette della malattia. Sono prodotte da batteri viventi.

L'endotossina, invece, non causa direttamente la malattia (bensì tramite la risposta immunitaria) ed è liberata da batteri morti.



In tutti i casi, il danno deriva dall'infiammazione acuta.

Stafilococchi ⇒ producono leucocidina di Panton-Valentine ⇒ uccide i PMN.

I PMN arrivano (⇒ perché c'è un'infiammazione acuta). Gli stafilococchi li uccidono. I PMN morti rilasciano enzimi litici ⇒ danno tissutale ⇒ pus ⇒ **infiammazione acuta suppurativa o purulenta**.

Il pus è materiale necrotico colliquato, ricco di acidi nucleici delle cellule morte (soprattutto PMN).

Streptococchi ⇒ producono:

- streptolisina O (O₂-labile)
- streptolisina S (O₂-stabile)

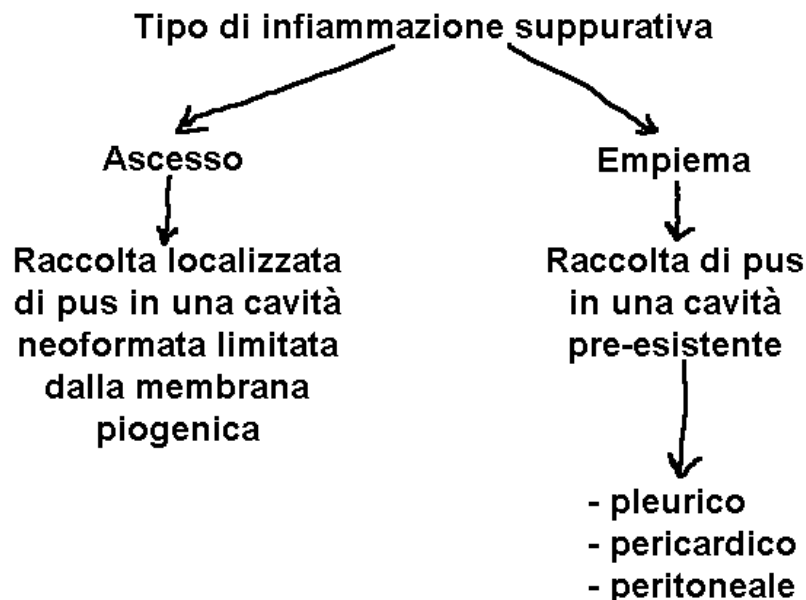
Sono entrambe tossiche per i PMN, di cui inducono la lisi:

- streptolisina O ⇒ prima della fagocitosi
- streptolisina S ⇒ dopo la fagocitosi

Inoltre, il rilascio di tossine attiva il sistema immunitario ⇒ produzione di Ig, che possono essere titolate (titolo anti-streptolisine ⇒ TAS).

Patogenesi del danno tissutale nelle infezioni piogeniche:

- rilascio di enzimi litici
- specie reattive dell'ossigeno (ROS) ⇒ "rigurgito durante il pasto" (rilascio di una piccola quantità di ROS durante la fagocitosi da parte dei PMN) ⇒ provoca danni agli streptococchi, alle cellule del tessuto e ai PMN stessi ⇒ pus.
Ciò è poco grave a livello della cute, molto di più nell'encefalo, ad es.



L'ascesso è un fenomeno di necrosi colliquativa.

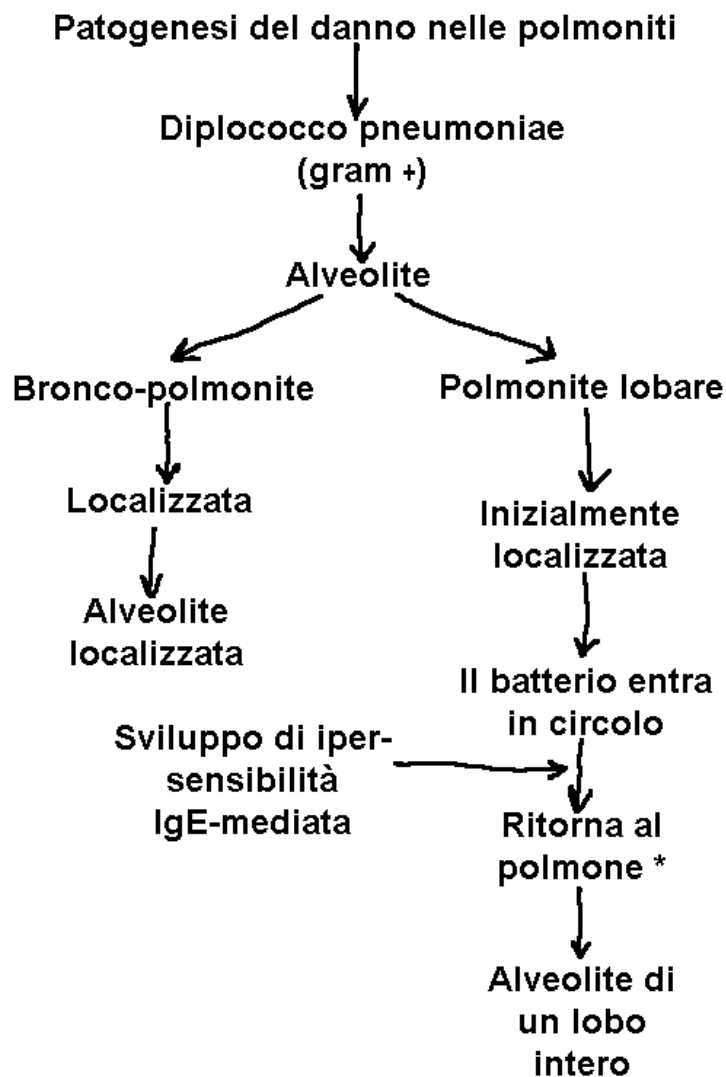
La membrana piogenica è chiamata così perché è da qui (cioè dalla periferia) che arrivano i PMN.

Quando il pus è stato rimosso, avviene la riparazione: tessuto di granulazione (all'inizio in periferia, poi anche al centro dell'area dove c'era necrosi) ⇒ cicatrice.

Per curare l'ascesso ⇒ drenaggio chirurgico oppure si aspetta che l'ascesso si svuoti

spontaneamente, verso una superficie libera: es., bronco, epidermide \Rightarrow *fistola*: comunicazione tra ascesso e superficie libera.

Gli empiemi sono molto gravi, perché si associano a infiammazione diffusa della sierosa coinvolta: pleurite (poco grave), pericardite (abbastanza grave), peritonite (molto grave).



* \Rightarrow Quando il batterio è in circolo, si sviluppa ipersensibilità IgE-mediata; così, quando il batterio torna, si ha un'infiammazione alveolare diffusa \Rightarrow alveolite di un intero lobo.

Fasi dell'alveolite (valide per entrambe le patologie):

1. Congestione

Si ha iperemia attiva e poi iperemia passiva (\Rightarrow stasi).

Nell'alveolo si raccoglie essudato: fibrina polimerizzata e pochi immunocomplessi.

Ci sono tanti streptococchi.

2. Epatizzazione rossa

È chiamata così perché gli alveoli non sono più ventilati, bensì pieni di cellule (GR, PMN, streptococchi) ⇒ consistenza simile al fegato. Siccome ci sono molti GR, è chiamata “rossa” (per distinguerla da quella anemica (“grigia”) che ad essa farà seguito).

Nell'alveolo ci sono ora molti PMN, chemioattratti dagli stafilococchi.

- { Broncopolmonite ⇒ focolai di epatizzazione rossa
- { Polmonite lobare ⇒ epatizzazione rossa diffusa in un lobo intero

Sintomi ⇒ febbre alta (⇒ tanta IL-1 rilasciata dai PMN) e insufficienza respiratoria (⇒ buona parte della superficie respiratoria è resa inutilizzabile dall'epatizzazione).

3. Epatizzazione grigia

Col tempo, i PMN possono fagocitare gli streptococchi, opsonizzati da Ig e complemento ⇒ ci vogliono 2 settimane perché si formino gli Ac.

Quindi, se il soggetto riesce a resistere finché inizia la risposta immunitaria, l'infezione si risolve; altrimenti muore per insufficienza respiratoria.

Oggi il problema è risolto, perché appena si ha il sospetto di polmonite o bronco-polmonite, si somministrano antibiotici e anti-infiammatori (infatti, il danno è dato dall'infiammazione causata dal batterio, non direttamente dal batterio).

Si ha quindi:

- Scomparsa della congestione
- Comparsa di macrofagi ⇒ fagocitano l'essudato, la fibrina polimerizzata, streptococchi vivi e morti, PMN vivi e morti, ... ⇒ alveoli ripuliti.

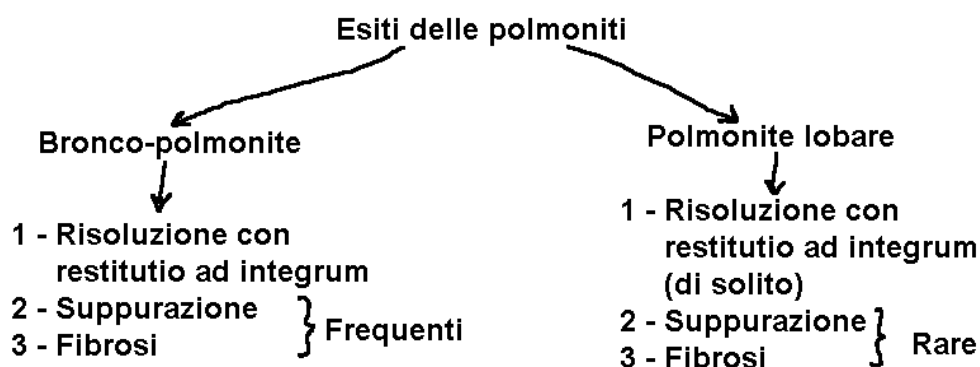
4. Risoluzione

Rimozione dei detriti cellulari e della fibrina ⇒ restitutio ad integrum (a differenza delle infezioni piogeniche).

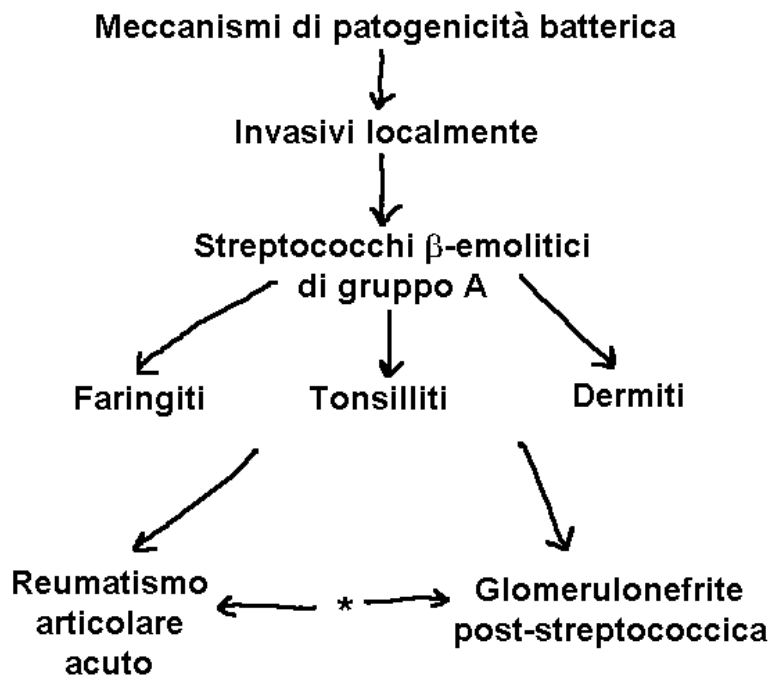
- { Bronco-polmonite ⇒ focolai di infezione + interessamento anche dei bronchi
- { Polmonite lobare ⇒ infezione diffusa di un lobo

Osservazione al microscopio a piccolo ingrandimento:

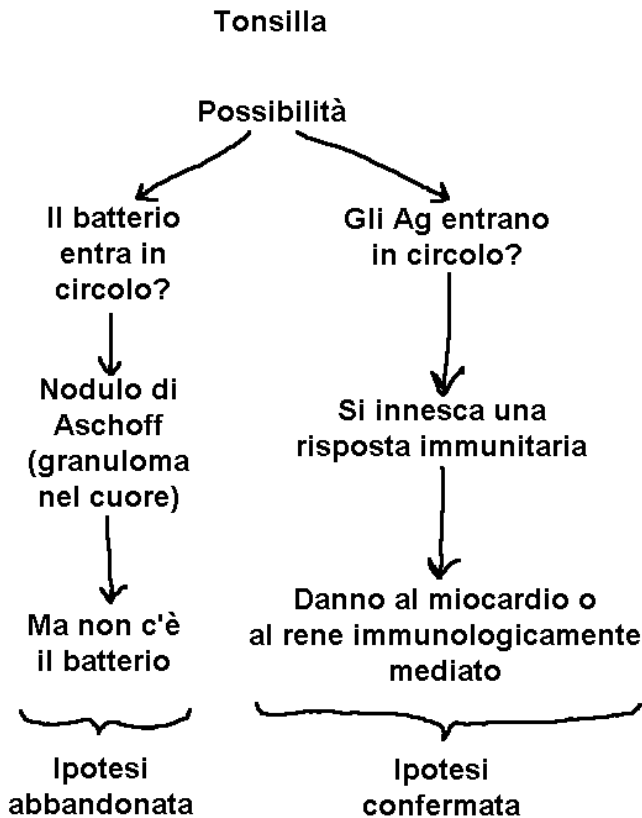
- { Bronco-polmonite ⇒ alveoli sfalsati (alcuni in una fase della patogenesi, altri in un'altra)
- { Polmonite lobare ⇒ alveoli in fase (tutti nella stessa fase della patogenesi)



La differenza nella frequenza della suppurazione e della fibrosi negli esiti delle due patologie dipende dall'interazione ospite-batterio.



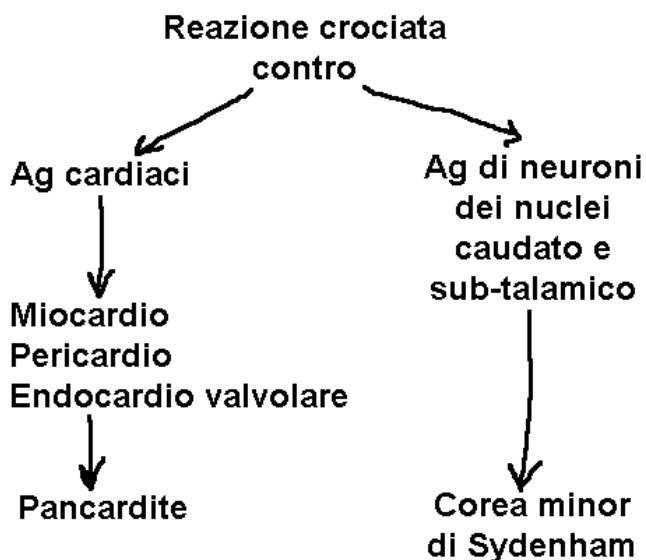
* \Rightarrow dopo 2-3 settimane, in una % limitata di soggetti giovani e sani (si tratta di soggetti predisposti geneticamente a sviluppare un certo tipo di risposta immunitaria).



(La faringe è molto vascolarizzata \Rightarrow l'entrata di batteri nel circolo ematico è facile)

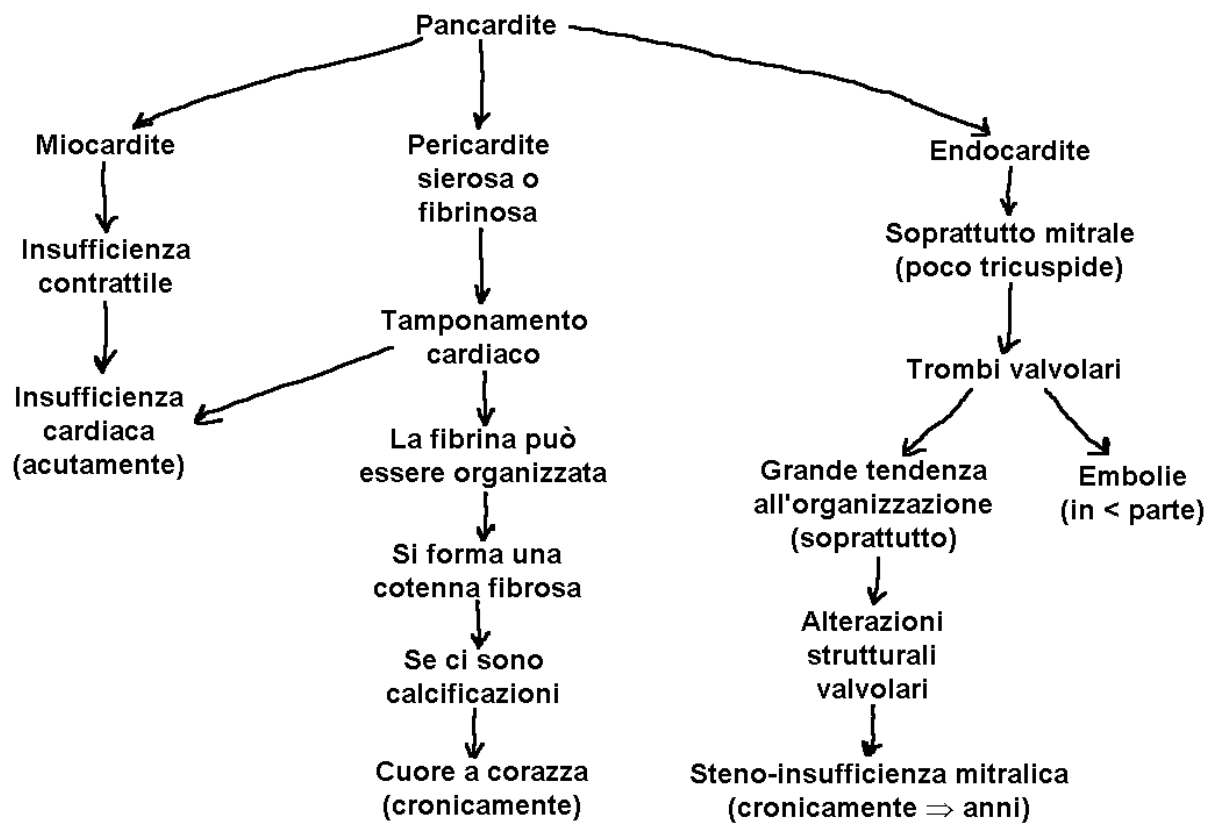
Reumatismo articolare (febbre reumatica)

La risposta immunitaria contro l'Ag M e i carboidrati A dello streptococco β -emolitico provoca:



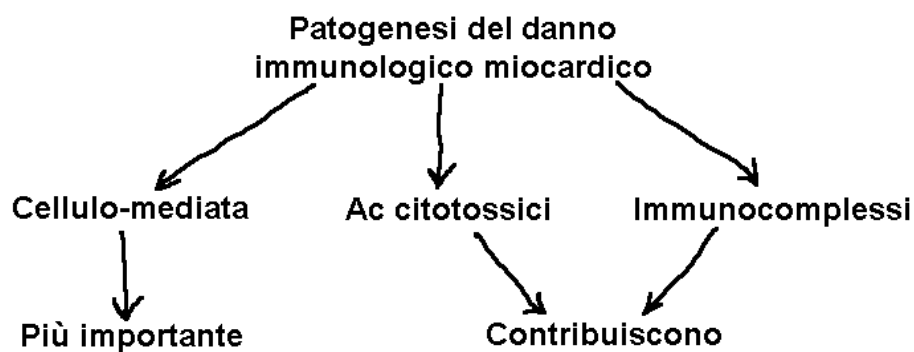
La corea minor di Sydenham si manifesta con movimenti incontrollabili, che confluiscono l'uno nell'altro \Rightarrow come una danza.

Il danno non è causato dal batterio, ma dalla risposta immunitaria contro di esso.



La pericardite sierosa è più grave acutamente, perché il riversamento di liquido nel cavo pericardico (⇒ tamponamento cardiaco) ostacola la contrazione del cuore.

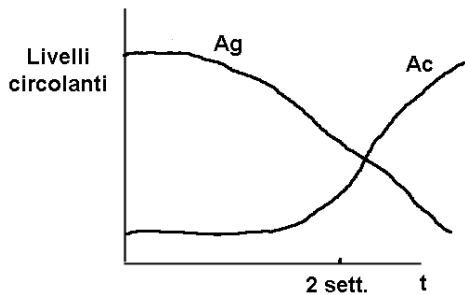
La pericardite fibrinosa, invece, è più grave cronicamente ⇒ la sierosa si organizza ⇒ fibrosi ⇒ ostacolo alla contrazione del cuore.



Perciò, oggi, nei pazienti a rischio di sviluppare reumatismo articolare acuto, si valuta il titolo anti-streptolisinico e si cerca di capire se i batteri sono streptococchi β -emolitici. Se lo sono ⇒ penicillina.

Glomerulonefrite post-streptococcica

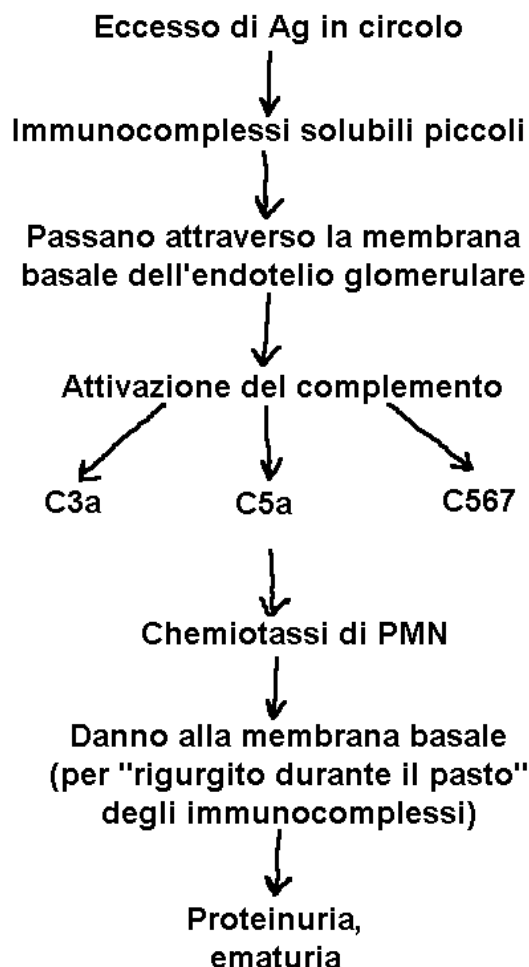
È una malattia da immunocomplessi, che insorge dopo 2-3 settimane da una faringite (in una piccola % di soggetti giovani e sani, predisposti geneticamente a sviluppare questo tipo di risposta immunitaria).



Nelle prime due settimane, si formano immunocomplessi in una situazione di eccesso di Ag \Rightarrow sono immunocomplessi piccoli e solubili \Rightarrow non sono fagocitati dal sistema reticolo-endoteliale \Rightarrow stanno in circolo \Rightarrow passano attraverso la membrana basale dell'endotelio glomerulare.

Patogenesi del danno renale da immunocomplessi

Patogenesi del danno renale da immunocomplessi





Quando c'è un sospetto di glomerulonefrite post-streptococcica, si compie un'immunofluorescenza sulla membrana basale \Rightarrow la fluorescenza è distribuita in focolai.

I capillari glomerulari sono intasati da PMN richiamati dall'attivazione del complemento da parte degli immunocomplessi \Rightarrow ostacolo alla filtrazione \Rightarrow oliguria/anuria.

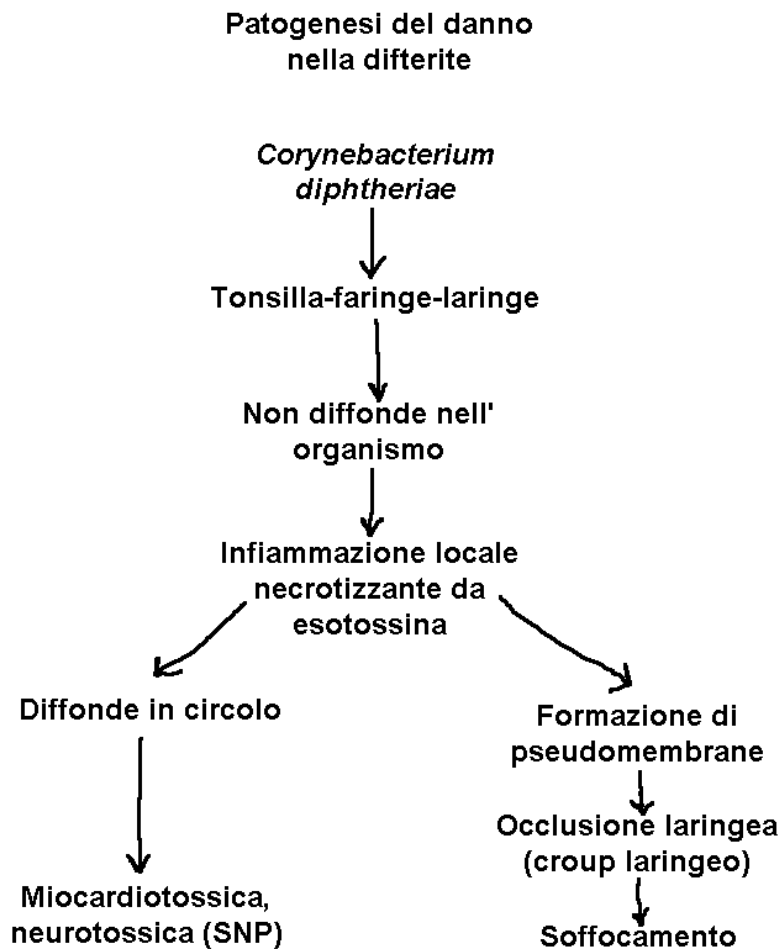
Esotossine

Sono proteine prodotte da batteri vivi, le quali sono direttamente la causa della malattia.

Il batterio rimane nel sito di infezione; la tossina diffonde in circolo.

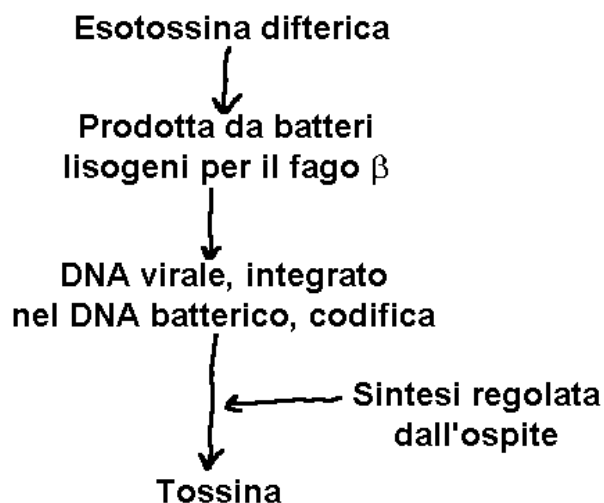
Difterite

È causata da *Corynebacterium diphtheriae*. È una patologia un tempo diffusa, ma che oggi è ~ scomparsa, grazie all'introduzione di un vaccino (somministrato insieme a quello del tetano e della pertosse).

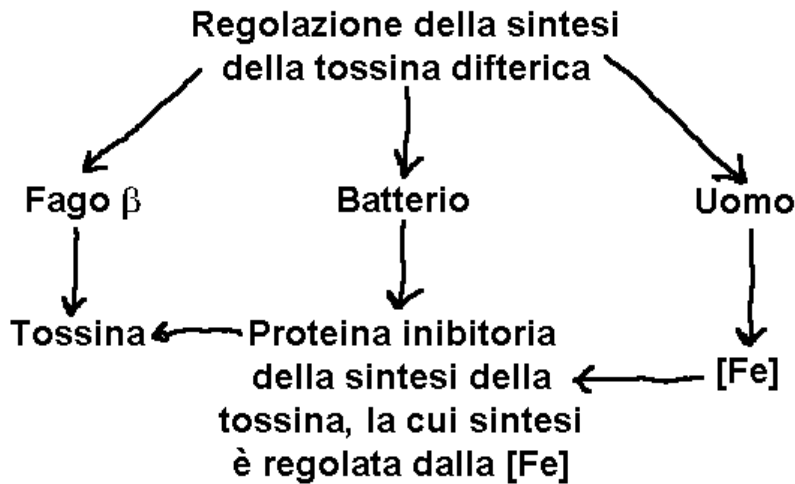


Il distretto tonsilla-faringe-laringe è molto vascolarizzato \Rightarrow se qualcosa viene liberato a questo livello, entra in circolo molto facilmente.

Nell'infiammazione causata da *C. diphtheriae*, l'essudato contiene molta fibrina. Questa caratteristica, unitamente alla necrosi indotta dal batterio, porta alla formazione di pseudomembrane \Rightarrow soffocamento.



Solo i ceppi di *C. diphtheriae* che presentano il fago β integrato sono in grado di produrre la tossina. Nella regolazione della produzione della tossina difterica (DT), però, entra in gioco anche l'ospite.



[Fe] \Rightarrow è \uparrow nella cellula, \downarrow sulla superficie della cellula.

Dove la [Fe] è \uparrow , viene sintetizzata la proteina inibitoria \Rightarrow no produzione della tossina.

La tossina viene sintetizzata come un'unica catena \Rightarrow subisce quindi proteolisi, dando luogo a due subunità, unite da ponti disolfuro:

1. A \Rightarrow "active" \Rightarrow attività biologica
2. B \Rightarrow "binding" \Rightarrow legame

Fasi dell'azione della tossina difterica

1. Legame al recettore della subunità B
2. Endocitosi mediata da recettore
3. Riduzione dei ponti disolfuro inter- e intra-catena e rilascio della subunità A nel citosol
4. Inibizione della sintesi proteica da parte della subunità A \Rightarrow azione necrotizzante (nessuna cellula può sopravvivere senza sintetizzare proteine)

Subunità A + NADH + EF2 \Rightarrow ADP-ribosio-EF2

EF2 \Rightarrow bersaglio della tossina difterica, che le impedisce (tramite ADP-ribosilazione) di catalizzare il trasferimento della catena peptidica in formazione dal sito A al sito P sui ribosomi \Rightarrow blocco della sintesi proteica.

ADP-ribosilazione \Rightarrow DT catalizza il trasferimento dell'ADP-ribosio dal NADH all'EF2 \Rightarrow perdita di funzione di EF2.

Differenziale sensibilità del miocardio alla tossina difterica



Ciascun tessuto ha uno specifico turnover delle proteine. Es., muscolo \Rightarrow turnover lungo (le proteine sono rimpiazzate dopo molte settimane) \Rightarrow scarsa sensibilità a eventuali interferenze con la sintesi proteica.

Il miocardio per funzionare si basa sul consumo di acidi grassi. Gli acidi grassi sono importati nei mitocondri dall'acil-carnitina transferasi, che è sintetizzata ad alti livelli (\Rightarrow è un'enzima a rapido turnover).

Extra-acil-CoA + carnitina \Rightarrow acil-carnitina + CoA \Rightarrow intra-acil-carnitina + CoA \Rightarrow acil-CoA + carnitina \Rightarrow β ossidazione degli acidi grassi.

Se c'è DT, l'acil carnitina transferasi non è più sintetizzata \Rightarrow accumulo di acidi grassi nel cuore \Rightarrow steatosi.

Meccanismo di tossicità sul miocardio di DT



Per quanto riguarda i nervi, i bersagli sono le cellule di Schwann \Rightarrow necrosi delle cellule di Schwann \Rightarrow demielinizzazione \Rightarrow paralisi flaccida (denervazione funzionale) (ma si può recuperare: le cellule di Schwann possono rigenerarsi).

Tetano

È causato da *Clostridium tetani* \Rightarrow i clostridi sono anaerobi obbligati: in presenza di O_2 passano allo stadio di spora (forma di resistenza).

N.B. = Il batterio rimane nel sito di infezione; la tossina (TeTx) diffonde in circolo.

Patogenesi del tetano

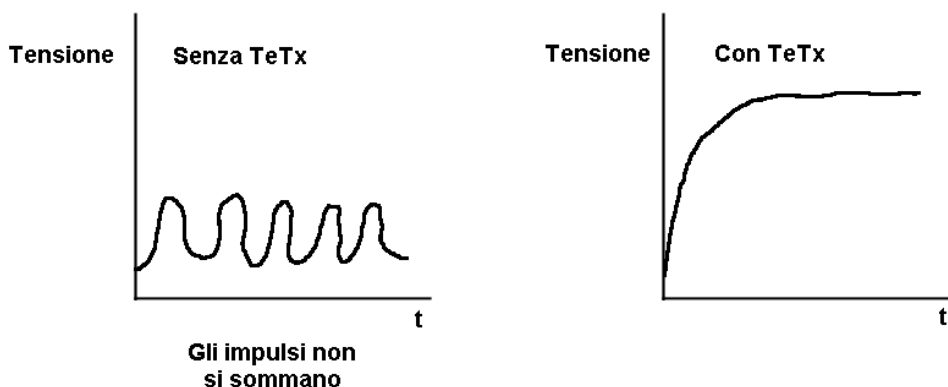
1. Il terreno tetanigeno (\Rightarrow ricco di feci animali \Rightarrow nell'intestino (anaerobiosi) degli animali i clostridi vivono bene) contenente spore contamina la ferita.
2. Nelle condizioni di anaerobiosi della ferita (\Rightarrow necrosi \Rightarrow ipossia) le spore germinano e il clostridium produce TeTx, che entra in circolo.
3. TeTx, tramite il circolo, raggiunge la placca neuro-muscolare ed entra nella terminazione nervosa.
4. TeTx percorre l'assone in senso retrogrado. A seconda della lunghezza del nervo interessato, TeTx impiega più o meno tempo per arrivare al pirenoforo del neurone.

5. Qui giunta, TeTx passa negli interneuroni inibitori (es., cellule di Renshaw), inibendone il rilascio di mediatore chimico.
6. TeTx si lega a VAMP, bloccando la fusione delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore \Rightarrow glicina e GABA (neurotrasmettitori inibitori) non sono più liberati dagli interneuroni inibitori \Rightarrow i motoneuroni α sono liberi di scaricare continuamente \Rightarrow tetano.

La comparsa dei sintomi ha un andamento cranio-caudale (perché i nervi più craniali sono più corti di quelli più caudali \Rightarrow la tossina arriva ai pirenofori prima nei nervi corti).

TeTx \Rightarrow Zn-endopeptidasi \Rightarrow taglia VAMP \Rightarrow la vescicola non riesce più a fondersi con la membrana plasmatica della terminazione sinaptica.

Tetano muscolare



Il tetano causato da *C. tetani* induce una paralisi spastica (\Rightarrow perché manca l'inibizione sui motoneuroni α), con andamento cranio-caudale:

- Trisma masseterino
- Risus sardonico
- Aggrottamento della fronte

Quindi, la paralisi interessa i muscoli respiratori (\Rightarrow diaframma) \Rightarrow morte per arresto respiratorio.

Per curare il tetano si può somministrare curaro \Rightarrow blocca il rilascio di acetilcolina nei motoneuroni α .

Ruolo della vaccinazione nella prevenzione del tetano

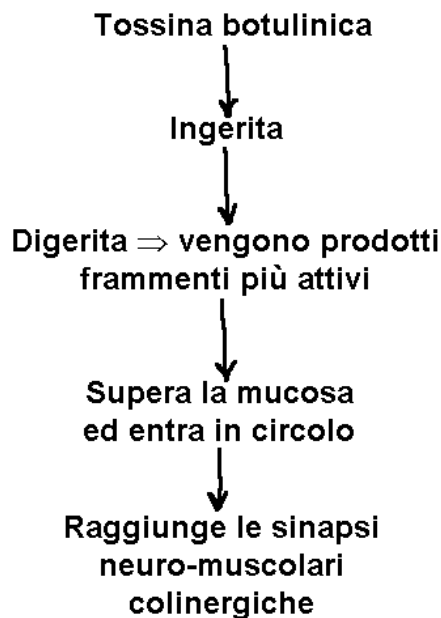
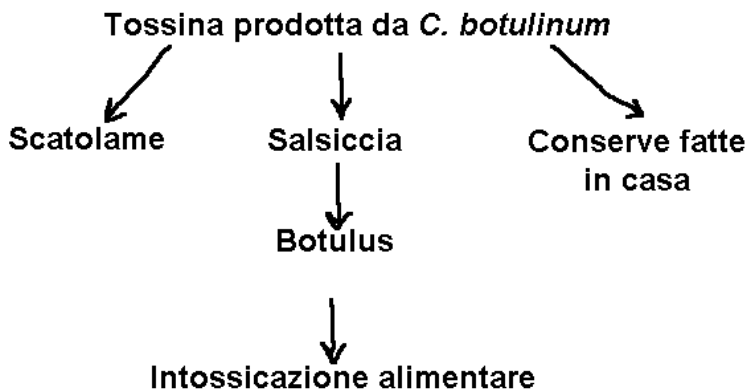
Tossioide tetanico \Rightarrow è una tossina che ha perso l'attività, ma ha mantenuto l'antigenicità. Viene inoculato intra-muscolo. Esso stimola la produzione di anticorpi neutralizzanti.

Anticorpi neutralizzanti \Rightarrow prima IgM e poi IgG (a titoli più \uparrow) \Rightarrow si legano al tossina tetanica, neutralizzandola. Si creano così degli immunocomplessi, che sono fagocitati dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale (SRE).

Botulismo

È causato da *Clostridium botulinum*.

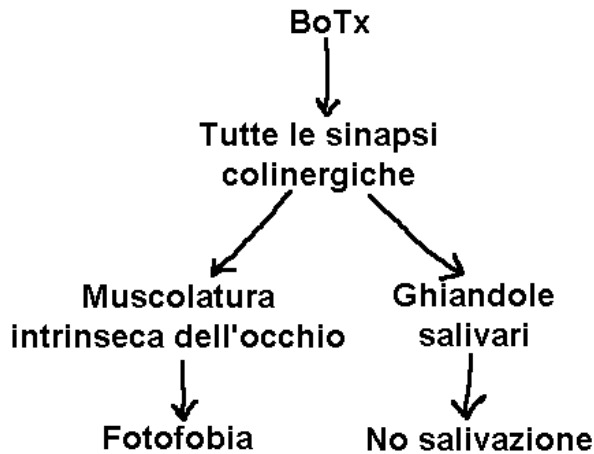
Non è un'infezione in senso stretto, in quanto è causato dalla tossina botulinica (BoTx), che viene introdotta dall'esterno, senza che il batterio venga a contatto con l'ospite.



La tossina botulinica è termostabile \Rightarrow per essere inattivata, dev'essere mantenuta a 80°C per 30 min. Inoltre, non viene degradata dall'acidità gastrica.

BoTx \Rightarrow Zn-endopeptidasi \Rightarrow taglia SNAP-25 \Rightarrow viene inibita la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana della terminazione sinaptica \Rightarrow paralisi flaccida (perché non viene rilasciata acetilcolina \Rightarrow neurotrasmettitore eccitatorio)).

Primi sintomi \Rightarrow disturbi visivi (perché alcuni muscoli intrinseci dell'occhio sono innervati da terminazioni colinergiche).



Non è stato prodotto un vaccino contro il botulismo, perché ci sono pochi casi (nel mondo occidentale).

La tossina botulinica può essere usata a microdosi per inibire la sudorazione delle mani (l'innervazione delle ghiandole sudoripare è colinergica, anche se ortosimpatica (perché è pregangliare)).

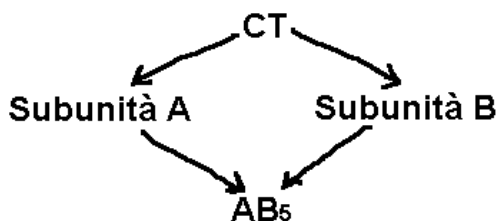
Colera

È causato da *Vibrio cholerae*, che viene introdotto nell'organismo per via oro-fecale (⇒ acqua contaminata).

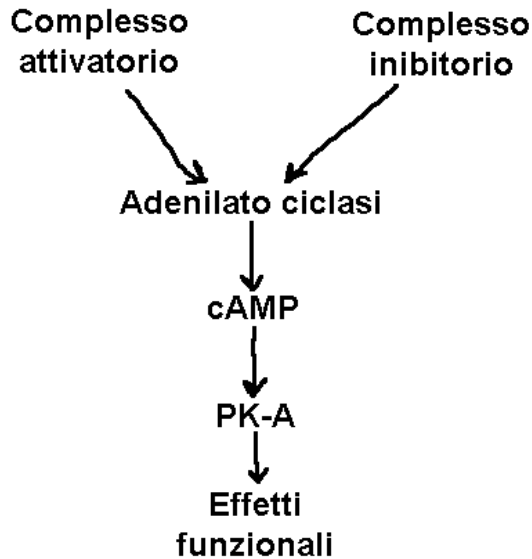
Colera:

- Endemico ⇒ India
- Epidemico ⇒ ingestione di acqua contaminata

Il vibrione attecchisce ai microvilli delle cellule della mucosa intestinale, ma non vi entra. Libera l'esotossina (CT), che viene internalizzata dagli enterociti.

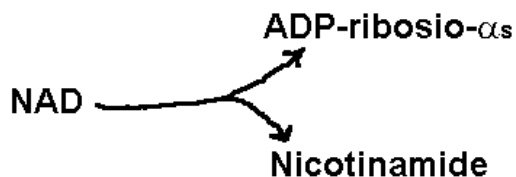


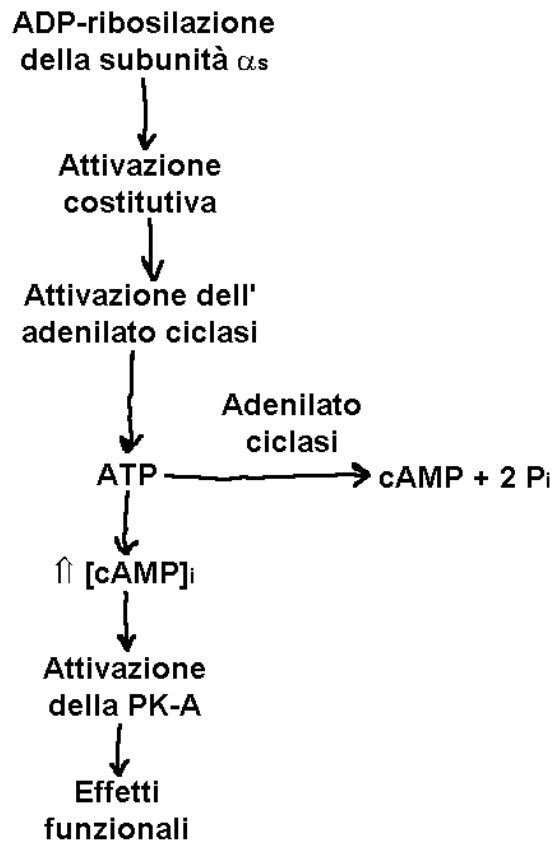
Meccanismo d'azione di CT



L'adenilato ciclasi è controllata da un complesso attivatorio e da un complesso inibitorio.

1. CT si lega ai gangliosidi della membrana plasmatica, tramite la subunità B.
5 molecole di subunità B per 5 gangliosidi \Rightarrow il legame dev'essere saldo, perché nell'intestino c'è un alto flusso di materiale.
2. Endocitosi mediata da recettore.
3. La subunità A viene liberata nel citoplasma.
4. ADP-ribosilazione della subunità α_s complesso attivatorio dell'adenilato ciclasi \Rightarrow complesso attivatorio sempre attivo.





Effetto di CT

Lesione biochimica \Rightarrow alterazione degli scambi idro-elettrolitici dell'enterocita:

- Attivazione della secrezione di Na^+ e Cl^-
- Inibizione del riassorbimento di Na^+ , Cl^- e H_2O

Si ha una diarrea profusa ("ad acqua di riso") \Rightarrow shock ipovolemico.

Tuttavia, non è bloccato il cotrasporto glucosio- Na^+ - H_2O .

Pertosse

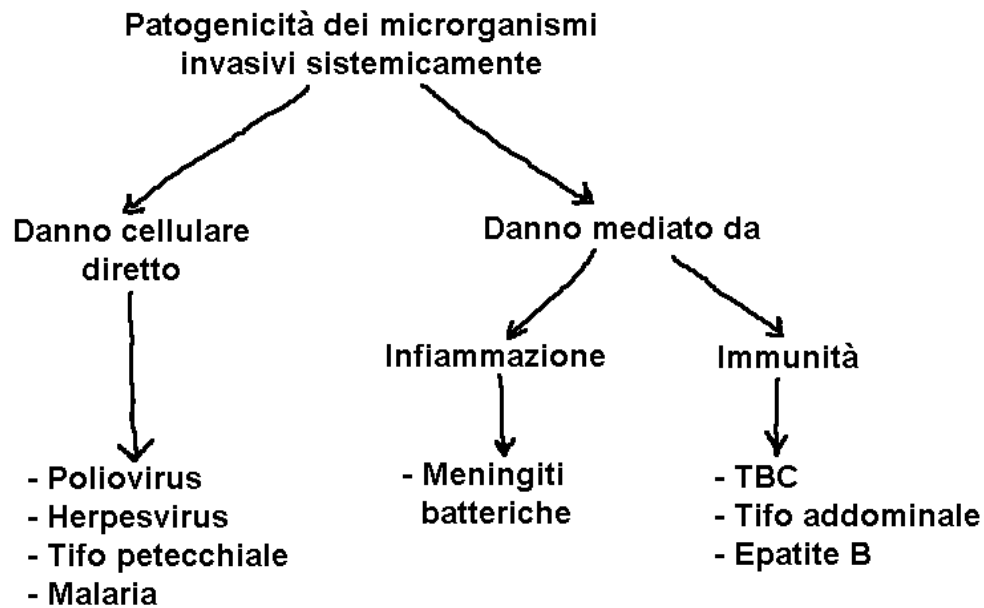
È causata da *Bordetella pertussis*.

Meccanismo d'azione della tossina pertussigena



{ Colera ⇒ attiva il complesso attivatorio dell'adenilato ciclasi
{ Pertosse ⇒ inibisce il complesso inibitorio dell'adenilato ciclasi
L'effetto finale nei due casi è esattamente lo stesso.

Patogenicità dei microrganismi che danno infezione sistemica



Poliomielite

È un'infezione del midollo spinale causata dal poliovirus (appartiene alla famiglia dei picornavirus).

Il poliovirus è trasmesso per via oro-fecale. Le sorgenti di infezione sono pazienti che eliminano asintomaticamente il virus con le feci.

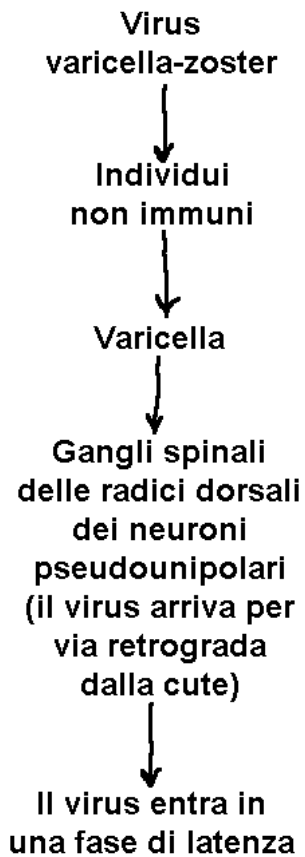


La gravità della malattia varia molto da caso a caso.

{ Vaccino di Salk (IPV) \Rightarrow virus morto; intramuscolare \Rightarrow IgG circolanti.
{ Vaccino di Sabin (OPV) \Rightarrow virus attenuato; orale \Rightarrow sIgA.

Inizialmente, fu utilizzato l'IPV, che poi venne sostituito dal più potente OPV. Tuttavia, oggi si è tornati a far uso dell'IPV, perché l'OPV è basato su un virus attenuato, che - anche se in casi estremamente rari - può riattivarsi, e inoltre la poliomielite è ormai virtualmente scomparsa \Rightarrow il rischio maggiore di contrarla sarebbe legato alla vaccinazione con OPV.

Tifo petecchiale



Ci può essere riattivazione ⇒ percorso inverso: dai gangli alla periferia.

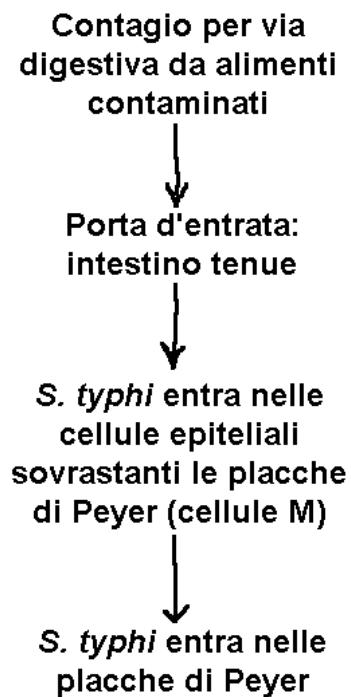


Chi ha avuto la varicella può sviluppare in seguito zoster; chi ha avuto lo zoster, invece, non può sviluppare la varicella.

Tifo addominale

È causato da *Salmonella typhi*. Il tifo addominale è una malattia indotta dalla risposta immunitaria del soggetto.

Infezione da *S. typhi*

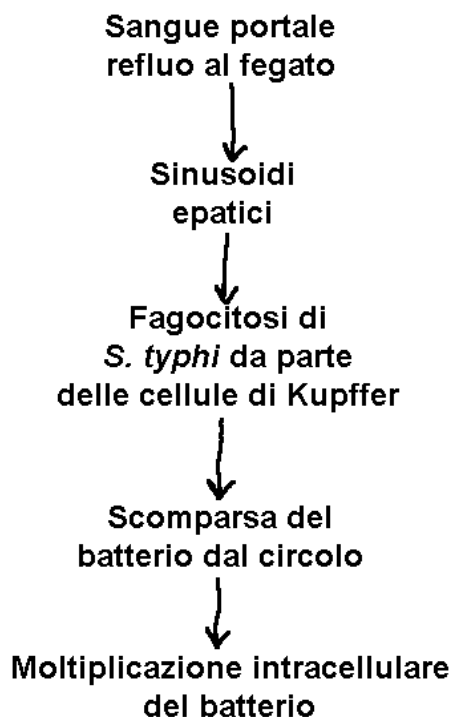


Diffusione di *S. typhi*

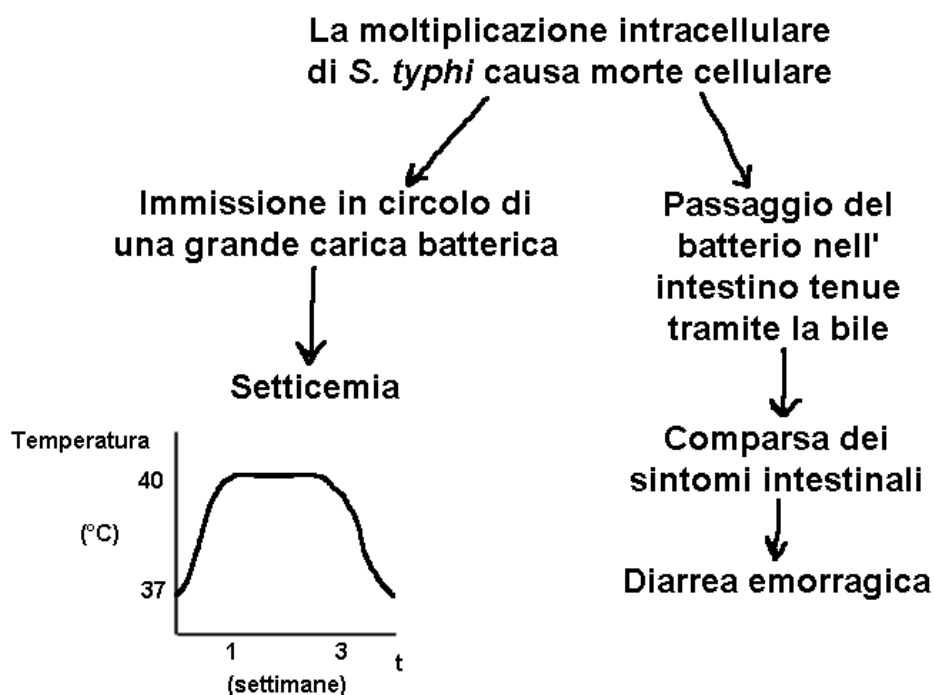


La batteriemia è transitoria, perché le cellule del sistema reticolo-endoteliale dopo un po' fagocitano i batteri.

- { Batteriemia ⇒ batteri in circolo, ma a bassa carica + no replicazione.
- { Settlicemia ⇒ batteri in circolo, con alta carica + replicazione.

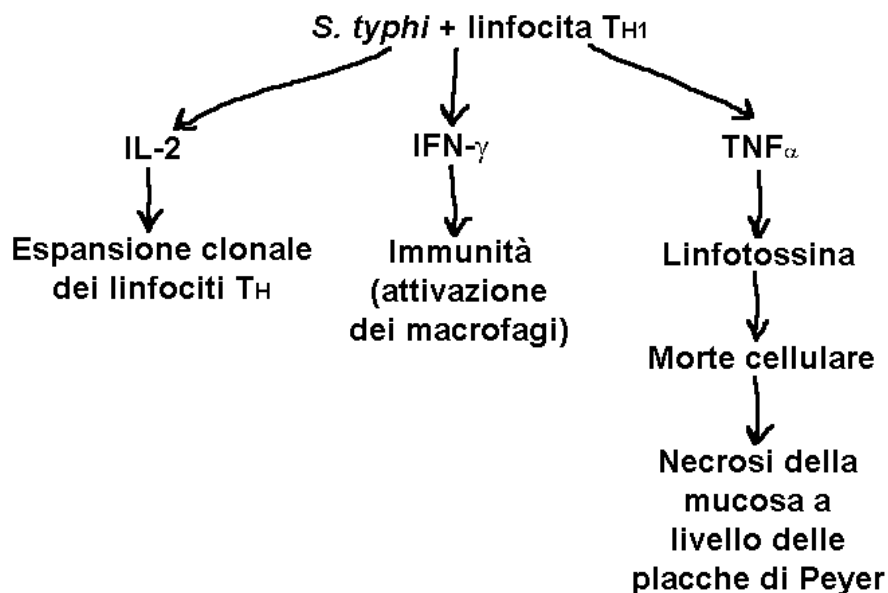
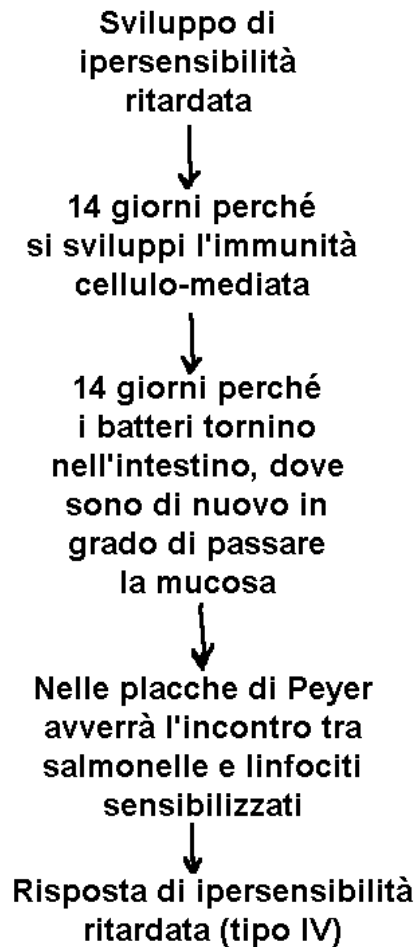


Sviluppo della malattia



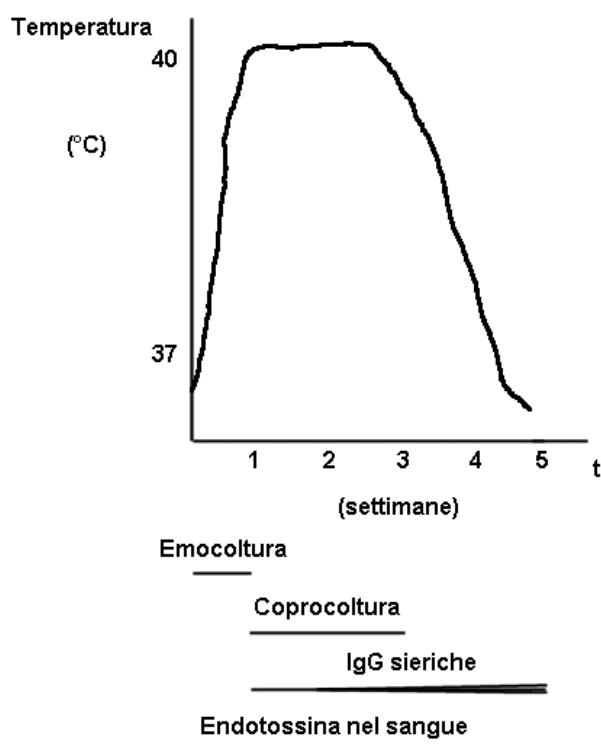
La diarrea è emorragica, perché la mucosa intestinale è necrotica, a causa del danno indotto dal batterio.

Patogenesi del danno intestinale



I macrofagi attivati uccidono i microbi resistenti alla normale fagocitosi (*Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, ecc.).

Diagnosi di tifo addominale



Nella 1° settimana si possono trovare batteri in circolo, perché diffondono per via ematica (batteriemia transitoria). Tra la 2° e la 3° settimana, il batterio infetta di nuovo la mucosa intestinale \Rightarrow perdita del batterio con le feci \Rightarrow coprocultura.

\uparrow IgG sieriche causa la morte di *S. typhi* \Rightarrow rilascio di endotossina.

C'è una relazione stretta tra i livelli di endotossina circolante e il decorso della febbre.

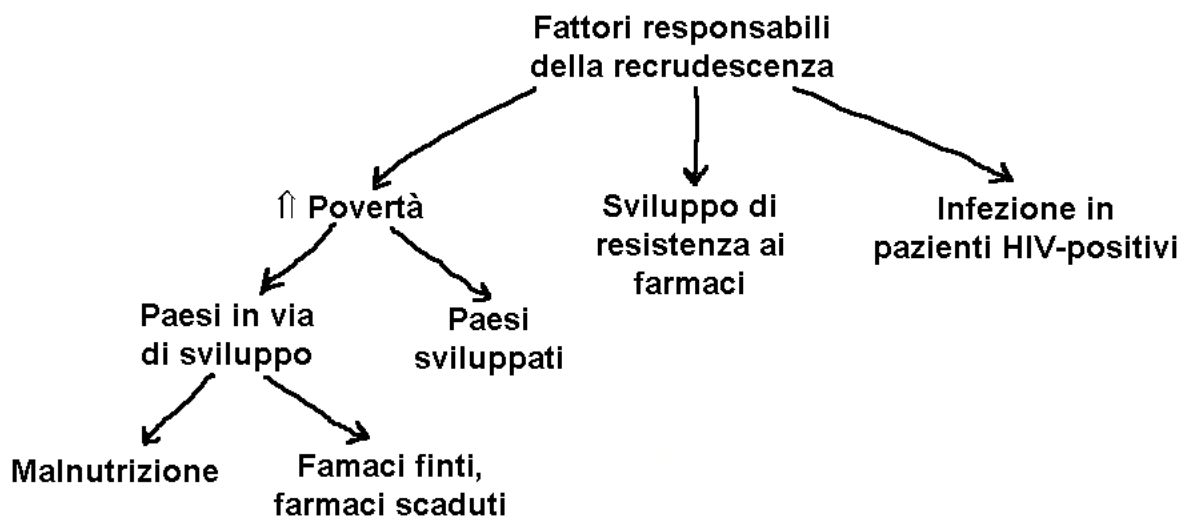
Tubercolosi

È causata da *Mycobacterium tuberculosis*, un batterio aerobio che induce fenomeni di infiammazione cronica (granulomi tubercolari) \Rightarrow risposta immunitaria cellulo-mediata.

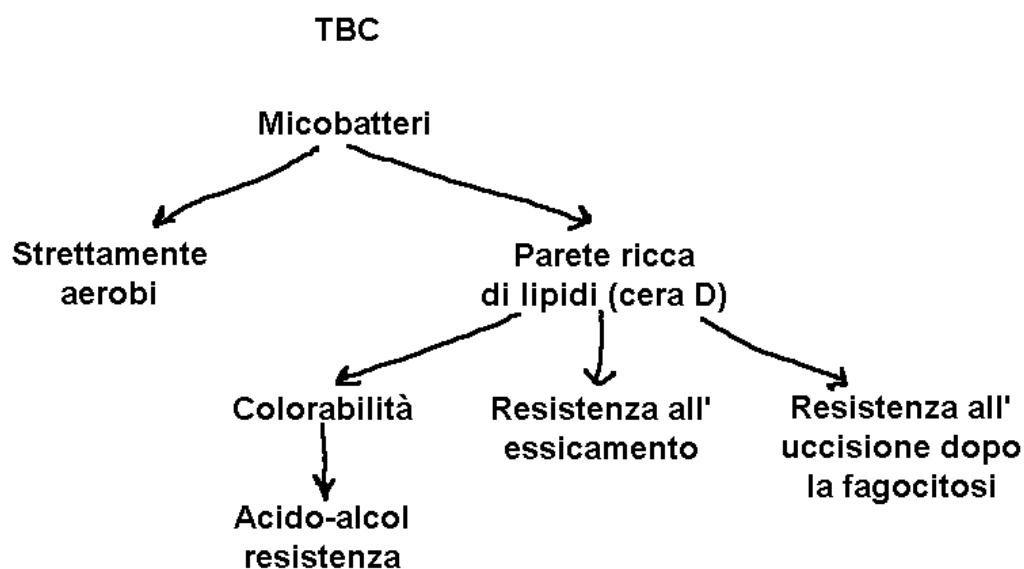
Attuale situazione mondiale relativa alla TBC



Nei Paesi occidentali, il numero di morti è basso, ma esso è molto più alto in altre zone.



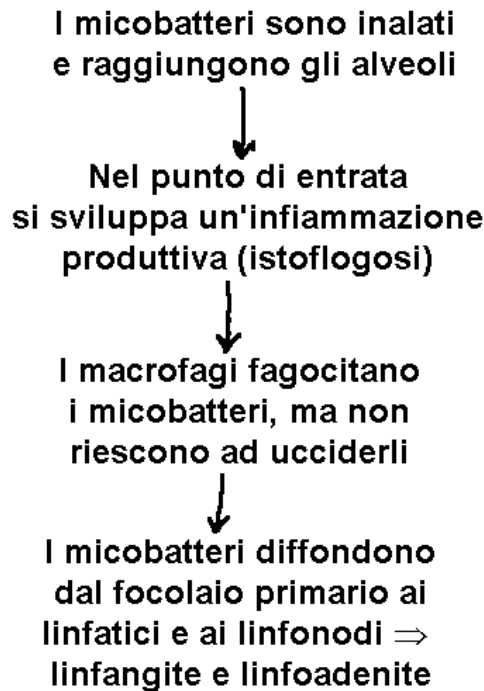
L'OMS ha dichiarato la TBC un'emergenza globale.



Ceppi di micobatteri

	<i>Tuberculosis</i>	<i>Bovis</i>	<i>Atipici</i>
Patogeno per	Uomo e cavia	Bovini e uomo	Uomo
Sorgente	Uomo	Bovini	Uomo
Porta d'entrata	Polmone	Intestino	Polmone
	Assetti antigenici simili		

Micobatteri atipici \Rightarrow non danno patologie rilevanti, ma - avendo assetti antigenici simili a *M. bovis* e a *M. tuberculosis* - stimolano una risposta cellulo-mediata che può condizionare il decorso di un'eventuale successiva infezione da parte di questi microrganismi.

Patogenesi della lesione tubercolare

Complesso primario ⇒ tubercolo (⇒ granuloma) + linfangite (⇒ infiammazione dei linfatici) + linfoadenite (⇒ infiammazione dei linfonodi).

Dopo 14 giorni dall'infezione primaria, si ha necrosi caseosa nella parte centrale dei tubercoli, in conseguenza della risposta immunitaria cellulo-mediata.

Macrofago ⇒ cellula epitelioide ⇒ cellula gigante di Langhans.

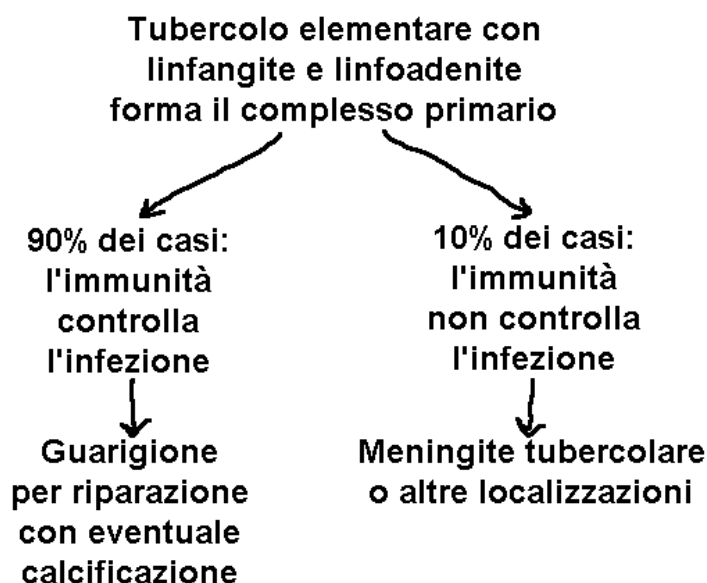
La trasformazione dei macrofagi è indotta dai linfociti T_H, tramite citochine:

- IL-2
- IFN- γ ⇒ attivazione dei macrofagi
- TNF $_{\alpha}$ ⇒ necrosi

Grazie all'IFN- γ , i macrofagi diventano capaci di uccidere i micobatteri al loro interno.

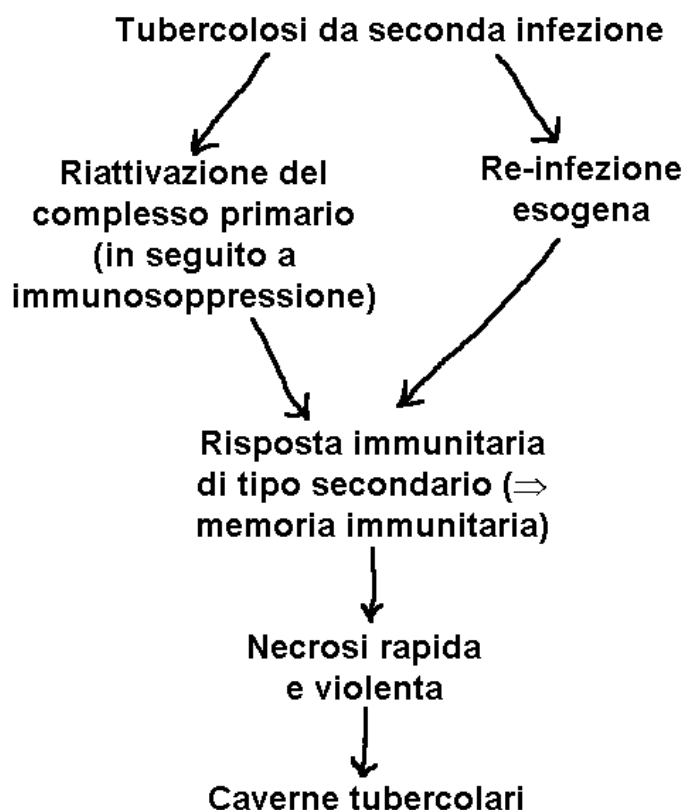
Di solito, il tubercolo elementare si risolve con fibrosi e calcificazione.

Evoluzione della TBC da prima infezione



La meningite tubercolare è comune soprattutto nei bambini \Rightarrow sistema immunitario meno efficiente.

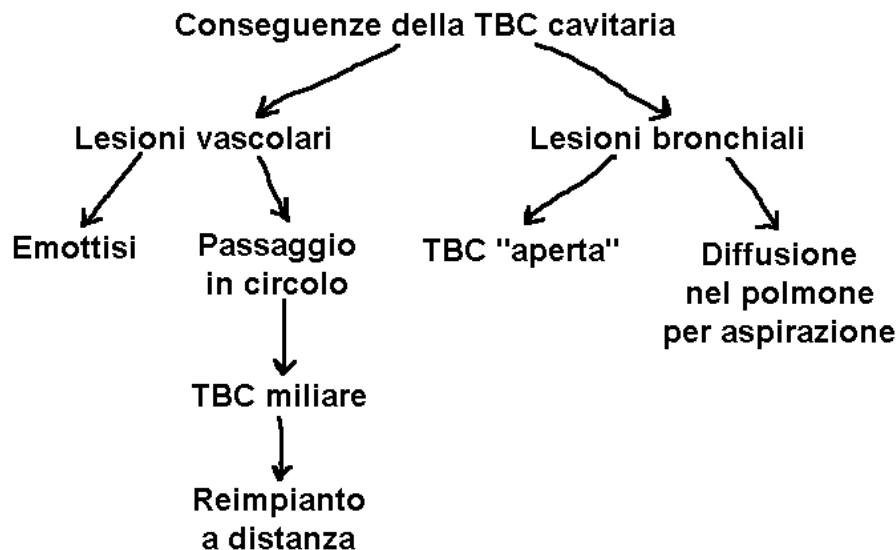
Tubercolosi da seconda infezione



La necrosi, in questo caso, è rapida (2-3 giorni contro i 14 impiegati nella prima infezione).

La prima infezione può essere asintomatica o quasi, qualora sia dovuta a micobatteri atipici, che condividono antigeni con *Mycobacterium tuberculosis* ⇒ sensibilizzazione dei linfociti. Quando si venisse poi a verificare un'infezione da *M. tuberculosis*, si avrebbe subito una risposta secondaria, nonostante sia la prima volta che l'organismo incontra *M. tuberculosis*.

Conseguenze della TBC cavitaria



La TBC "aperta" è chiamata così perché le lesioni sono in contatto con l'aria esterna ⇒ condizione favorevole per i micobatteri, che sono aerobi.