

Anatomia patologica

Prof.ssa Valente

Patologia del rene

Ogni organo può andare incontro a:

- Malformazioni
- Disturbi di circolo
- Alterazioni infiammatorie
- Alterazioni neoplastiche
- Alterazioni neoplastiche

Malformazioni ⇒ le malformazioni congenite a carico del rene sono numerose; molte sono mortali in utero. La più comune è il rene policistico dell'adulto ⇒ insufficienza renale, ipertensione, infezioni nelle cisti piene di urina.

Disturbi di circolo ⇒ il rene è un organo molto vascolarizzato ⇒ varie funzioni:

- Smaltimento delle scorie
- Regolazione della pressione arteriosa ⇒ sistema renina-angiotensina
- Produzione di EPO

Principali patologie di circolo del rene ⇒ dovute a:

- Stenosi dell'arteria renale ⇒ su base
 - Congenita (⇒ displasia)
 - Aterosclerotica
- Arteriosclerosi:
 - Benigna ⇒ associata a ipertensione benigna
 - Maligna ⇒ associata a ipertensione maligna

Rene grinzoso ⇒ associato a ipertensione benigna; nello stadio avanzato, il rene è ridotto di volume e grinzoso. Il rene grinzoso può essere anche post-glomerulonefrite o post-pielonefrite. Il rene grinzoso associato a ipertensione benigna e post-glomerulonefrite è bilaterale; quello post-pielonefrite è monolaterale.

L'ipertensione maligna renale è rapidamente mortale, con un quadro di picchiatura emorragica.

Rene da shock ⇒ tentativo del rene di compensare uno shock ipovolemico (complicazione terminale comune):

- Corticale ⇒ pallida
- Midollare ⇒ congesta

In caso di shock ipovolemico, il rene cerca di non filtrare il sangue, per non ↓ ulteriormente la volemia ⇒ si creano shunt che saltano la corticale, arrivando subito alle vene della midollare. Ciò è dannoso

perché la corticale e i tubuli sono nutriti dall'arteriola efferente ⇒ necrosi tubulare acuta (fino a un certo punto è reversibile, poi diventa irreversibile).

Alterazioni infiammatorie ⇒ nel rene:

- Infiammazioni a carico del glomerulo ⇒ **glomerulonefriti**
- Infiammazione a carico dell'interstizio renale ⇒ nefriti renali interstiziali; **pielonefriti** (se la causa è batterica e c'è coinvolgimento della pelvi).

Glomerulonefriti

Biopsia renale:

- Microscopia ottica (materiale fissato e incluso per istologia)
- Immunofluorescenza (materiale congelato)
- Microscopia elettronica a trasmissione (materiale fissato e incluso per TEM)

Per diagnosticare una glomerulonefrite, quindi, non basta la semplice osservazione di un preparato di microscopia ottica, ma servono metodiche più sofisticate: immunofluorescenza (⇒ perché molte glomerulonefriti hanno cause immunitarie).

Alterazioni istologiche:

- della cellularità
- della membrana basale
- del mesangio
- delle arterie e delle arteriole
- dell'interstizio
- dei tubuli

Glomerulonefriti:

- **Diffuse** ⇒ almeno l'80% dei glomeruli coinvolte
- **Focali** ⇒ sono coinvolti solo alcuni glomeruli

Glomerulonefriti segmentarie ⇒ in un glomerulo, alcune anse capillari sono coinvolte, altre sono normali.

Alcune glomerulonefriti, se non curate, portano a sclerosi del glomerulo ⇒ rene grinzoso.

Sintomi:

- Proteinuria ⇒ se è > 2 g/giorno, e ci sono grossi edemi ⇒ sindrome nefrosica.
- Ematuria
 - Microscopica
 - Macroscopica
 - Sangue rosso
 - Sangue brunastro ("a lavatura di carne")

Urine a lavatura di carne }
Ipertensione arteriosa } **Sindrome nefritica**
Contrazione della diuresi }

Alcune glomerulonefriti si manifestano solo con proteinuria, altre con ematuria, altre con sindrome nefrosica, altre con sindrome nefritica.

Glomerulonefrite a lesioni minime (*Minimal change disease*)

Al microscopio ottico non si ravvisano alterazioni morfologiche.

Il mesangio è costituito da cellule e dalla matrice mesangiale, prodotta dalle cellule.

Non ci devono essere più di 3 cellule per asse mesangiale; se ce ne sono di più ⇒ iperplasia mesangiale.

Capillare glomerulare ⇒ max 1 nucleo di cellula endoteliale; se ce ne sono di più ⇒ iperplasia delle cellule endoteliali.

Nel lume ⇒ max 1 elemento corpuscolato (di solito GR, o GB).

L'endotelio poggia sulla membrana basale, sul cui altro versante poggiano i podociti (⇒ foglietto viscerale della capsula di Bowman), tramite prolungamenti (pedicelli) ⇒ normalmente, ci sono spazi tra un pedicello e l'altro.

Questa glomerulonefrite colpisce i bambini di 2-3 anni; le alterazioni sono minime, ciononostante si ha un' importante sindrome nefrosica con ematuria.

Al microscopio elettronico, si vede che i podociti hanno i pedicelli fusi e sono appiattiti sulla membrana basale. Ci sono lesioni nel tubulo: goccioline lipidiche e ialine ⇒ l'↑ di filtrazione fa sì che ci sia un eccesso di proteine e lipidi nel tubulo, che sono riassorbiti dalle cellule epiteliali del tubulo.

L'alterazione responsabile della sindrome nefrosica è un' alterazione di carica elettrica a carico della membrana basale (eccesso di anioni ⇒ perdita di polarità).

I pazienti rispondono molto bene al cortisone.

Si compie la biopsia solo se la malattia recidiva ⇒ potrebbe trattarsi di glomerulosclerosi focale segmentaria ⇒ grave.

Glomerulonefrite proliferativa endocapillare (o post-infettiva, o post-streptococcica)

Presentazione clinica ⇒ sindrome nefritica.

C'è proliferazione delle cellule del mesangio + infiltrato infiammatorio.

Insorge dopo almeno una settimana da un episodio di angina da streptococco β emolitico. È una classica glomerulonefrite da immunocomplessi.

Dopo una settimana dall'infezione, la patologia a carico delle tonsille è scomparsa, ma ci sono Ag e Ac in circolo ⇒ immunocomplessi che precipitano nel filtro del glomerulo, con l'attacco a questi del complemento, e quindi lo scatenarsi della flogosi.

Si notano immunocomplessi depositati sul versante epiteliale della membrana basale, iperplasia delle cellule endoteliali (rigonfie), granulociti e monoliti; i pedicelli dei podociti sono normali (\Rightarrow poca proteinuria).

Glomerulonefrite membranosa

È la causa più frequente di sindrome nefrosica nell'età adulta (nel nostro Paese).

Si notano depositi di immunocomplessi sul versante epiteliale della membrana basale, ma più densi, più piccoli e più regolari, rispetto a quelli della glomerulonefrite post-streptococcica.

È chiamata "membranosa" perché c'è ispessimento della membrana basale.

La membrana basale ha delle punte ("spikes"), dovute al fatto che essa reagisce alla deposizione di immunocomplessi formando prolungamenti che tentano di inglobare depositi che sono poi riassorbiti \Rightarrow risultato: membrana basale ispessita.

Questa glomerulonefrite può guarire, ma anche recidivare.

In entrambe queste due ultime glomerulonefriti \Rightarrow IgG e IgM + complemento (C3)

- { Nella glomerulonefrite post-streptococcica \Rightarrow gli immunocomplessi si formano - numerosi - in circolo e precipitano tutti assieme.
Nella glomerulonefrite membranosa \Rightarrow gli immunocomplessi si formano - pochi - in circolo e precipitano lentamente, oppure precipita prima l'Ag, sul quale si deposita poi l'Ac.

Ag:

- Glomerulonefrite post-streptococcica \Rightarrow Ag dello streptococco β emolitico
- Glomerulonefrite membranosa:
 - Idiopatica
 - Secondaria a infezione (es., da virus dell'epatite)
 - Ag di Heymann (Ag self delle cellule dell'epitelio tubulare)
 - In corso di lupus eritematosus sistemico (LES) \Rightarrow Ag self (frammenti di nucleo riconosciuti da auto-Ac). Ci sono vari gradi di interessamento renale (I-V).
 - Per azione di alcuni farmaci \Rightarrow es., sali d'oro, alcune penicilline \Rightarrow rendono antigeniche alcune parti del glomerulo.
 - Sindromi paraneoplastiche

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Sinonimi:

- **Glomerulonefrite proliferativi extra-capillare** \Rightarrow proliferano le cellule epiteliali della capsula di Bowman.
- **Glomerulonefrite "a semilune"** (*crescentic glomerulonephritis*)

Cellule epiteliali e alcuni monoliti formano - proliferando - semilune nella capsula di Bowman, che portano a insufficienza renale in brevissimo tempo. Il glomerulo è schiacciato verso il polo vascolare dalle semilune. Dà sindrome nefritica.

All'immunofluorescenza \Rightarrow 2 caratteristiche comuni a tutti i casi:

1. necrosi della membrana basale \Rightarrow fuoriuscita di fibrina (e di monoliti), che induce la proliferazione delle cellule epiteliali.
2. semilune

Tre forme della malattia:

1. Depositi di IgG e complemento \Rightarrow auto-Ac contro la membrana basale, che si depositano su di essa. Questa forma è preceduta da emottisi \Rightarrow ci sono anche auto-Ac contro le cellule che delimitano gli alveoli (sindrome di Goodpasture). Costituisce il 30% dei casi.
2. Stesso quadro di immunofluorescenza della glomerulonefrite proliferativa endocapillare: depositi di IgG, IgA, IgM e di cellule parietali e mesangiali \Rightarrow forma post-infettiva molto grave: tanti depositi che hanno lesa la membrana basale \Rightarrow fuoriuscita di fibrina + proliferazione delle cellule epiteliali. Costituisce il 40% dei casi. È una complicazione di qualsiasi glomerulonefrite da immunocomplessi (post-streptococcica, LES, ecc.).
3. Necrosi della membrana basale + semilune, ma nessun deposito immune (forma "pauci-immune"). Ci sono rash cutanei (\Rightarrow auto-Ac) e vasculiti sistemiche. Costituisce il 40% dei casi.

Glomerulonefriti proliferative:

- Endo-capillare
- Extra-capillare
- Mesangiale \Rightarrow proliferano le cellule mesangiali
- Membrano-proliferativa \Rightarrow proliferano le cellule mesangiali + ispessimento della membrana basale

Glomerulonefrite membrano-proliferativa

Proliferazione delle cellule mesangiali + ispessimento della membrana basale.

Ce ne sono tre tipi.

La membrana basale viene divisa in due da cellule mesangiali proliferanti o da depositi densi di composizione ignota \Rightarrow aspetto "a binario di tram".

Sintomatologia \Rightarrow varia; in comune con quella della sindrome nefrosica. Nel 50% dei casi si ravvisa una ipocomplementemia (\Rightarrow attivazione del complemento); una piccola % dei casi presenta auto-Ac che attivano persistentemente il complemento. Comunque sia, è una malattia su base auto-immunitaria.

Questa glomerulonefrite porta a insufficienza renale cronica in 5-10 anni \Rightarrow malattia degenerativa.

Glomerulonefrite proliferativa mesangiale

Due forme:

- Con depositi immuni mesangiali
- Senza depositi immuni mesangiali

La forma con depositi di IgA è quella più frequentemente diagnosticata con la biopsia. In questa forma, ci sono depositi di IgA nel mesangio \Rightarrow si diagnostica con l'immunofluorescenza.

Sintomi:

- Microematuria permanente \Rightarrow asintomatica
- Microematuria permanente + episodi sporadici di macroematuria, in seguito a infezioni delle prime vie aeree.

La forma con depositi immuni mesangiali, se accompagnata da microematuria permanente + macroematuria sporadica, prende il nome di *sindrome di Berger*. Si associa a iperproduzione di IgA, in seguito a infezioni delle prime vie aeree, IgA che precipitano nei reni.

Dà insufficienza renale cronica e può recidivare.

Glomerulonefrite associata a LES \Rightarrow non recidiva nel rene trapiantato (forse a causa dell'immunosoppressione iatrogena).

Altre alterazioni del rene:

- Amiloidosi \Rightarrow colpisce prima l'arteriola afferente, poi il glomerulo.
- Diabete \Rightarrow glomerulosclerosi:
 - Limitata al mesangio (nodulare)
 - Colpisce la membrana basale

Pielonefriti

Infezioni dell'interstizio renale, di origine batterica, con interessamento della pelvi.

Le infezioni possono avvenire per via:

- Ascendente \Rightarrow monolaterale
- Discendente \Rightarrow il batterio arriva al rene tramite il sangue. Ci sono rari casi di apostematosi (\Rightarrow piccoli ascessi in pazienti in setticemia).

Pielonefrite tubercolare \Rightarrow monolaterale (ma non si sa perché). È una TBC secondaria. Se si manifesta con necrosi caseosa di tutto il rene \Rightarrow *rene mastice* (si autoesclude, per ostruzione dell'uretere).

Pielonefriti ascendenti \Rightarrow dovute a batteri che risalgono al rene per via linfatica o urinaria. Spesso sono infezioni subdole: es., favorite da calcoli, o da ptosi del rene, o da gravidanza (\Rightarrow portano a inginocchiamento dell'uretere \Rightarrow è favorita la stasi di urina). Sono condizioni croniche, monolaterali.

Tumori del rene

Distinzioni:

- Benigni
- Maligni
 - Primari
 - Secondari

- Epiteliali
- Mesenchimali

- Età adulta
- Età infantile

Tumore più frequente nell'adulto \Rightarrow carcinoma a cellule chiare (adenocarcinoma delle cellule del tubulo); si manifesta con sindromi paraneoplastiche o con metastasi.

Tumore più frequente nel bambino \Rightarrow tumore di Wilms (o nefroblastoma).

Patologia del cavo orale

Ghiandole salivari

Non esistono casi di agenesia delle ghiandole salivari. Al massimo ci sono casi di ghiandole salivari soprannumerarie.

Patologie non neoplastiche:

- Xerostomia \Rightarrow bocca secca (\Rightarrow scarsa secrezione da parte delle ghiandole salivari) \Rightarrow varie cause. Può essere una manifestazione della sindrome di Sjögren (\Rightarrow distruzione delle ghiandole salivari e lacrimali).
- Infiammazioni \Rightarrow es., parotite (\Rightarrow virale); ne esistono anche di origine batterica e mucotica.
- Calcolosi \Rightarrow l' α -amilasi è \uparrow , perché c'è necrosi dell'area a monte del calcolo.

Tumori

Localizzazione più frequente \Rightarrow parotide (60-80%).

Tumore più frequente \Rightarrow adenoma pleomorfo: tumore benigno; può recidivare; è difficile da curare chirurgicamente (perché la parotide ingloba il nervo facciale); è pleomorfo perché presenta - oltre alla componente ghiandolare - tessuto mixoide, cartilagine, ecc.

Mucosa

Malattie sistemiche che coinvolgono la mucosa orale:

- Avitaminosi
- Leucemie

- Lichen ruben planus \Rightarrow papule cutanee pruriginosissime; l'eziologia è ignota. Può localizzarsi nella bocca, dando ulcere. C'è un infiltrato infiammatorio a banda tra la mucosa e il corion mucoso (connettivo sotto l'epitelio) (tra derma ed epidermide, nella cute), formato da linfociti T, che erode lo strato basale dell'epitelio, dando lisi delle cellule epiteliali.
- Pemfigo \Rightarrow bolle intraepidermiche dovute ad auto-Ac contro i desmosomi (che tengono unite le cellule epiteliali). Coinvolge la cute e la mucosa orale.
- Pemfigoide \Rightarrow bolle sottoepidermiche dovute ad auto-Ac contro la membrana basale \Rightarrow bolle tra epidermide e derma. Coinvolge la cute e la mucosa orale.
- Leucoplachia \Rightarrow chiazze bianche nelle mucose (soprattutto del cavo orale), dovute all'↑ dello spessore dello strato cheratinizzato:
 - Iper-orto-cheratosi
 - Iper-para-cheratosi4-17% dei casi \Rightarrow è una precancerosi (quando c'è anche displasia).
C'è spesso acantosi (\Rightarrow iperplasia delle cellule dello strato spinoso).
Cause \Rightarrow fumo di sigaretta, alcol, ...

{ Cute \Rightarrow orto-cheratosi (cellule più superficiali cheratinizzate \Rightarrow no nucleo)
Mucosa del cavo orale \Rightarrow para-cheratosi (cellule superficiali cheratinizzate \Rightarrow hanno il nucleo)

Displasia \Rightarrow ↑ rapporto nucleo-citoplasma + ↑ basofilia \Rightarrow non solo nello strato basale dell'epitelio, ma anche negli strati più superficiali:

- Lieve \Rightarrow 1/3 basale
- Moderata \Rightarrow 2/3 basali
- Grave \Rightarrow tutto l'epitelio; equivale al carcinoma in situ

Le mitosi ↑ in proporzione.

Altra classificazione (che va bene soprattutto per il colon):

- Basso grado \Rightarrow nucleo nella metà inferiore della cellula
- Alto grado \Rightarrow nucleo ingrandito tanto da occupare tutta la cellula

Tumore più frequente \Rightarrow carcinoma epidermide (squamoso). Può dare metastasi ai linfonodi.

Altri tumori (benigni) \Rightarrow papillomi da irritazione (in realtà sono iperplasie (dovute a protesi), non veri e propri tumori).

Esistono anche lesioni pigmentate:

- Tatuaggi da amalgama \Rightarrow dovute a pasta ortodontia
- Macule melanotiche \Rightarrow accumulo di melanina negli strati basali della mucosa
- Nevi
- Melanomi